



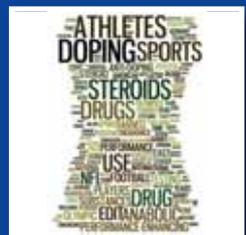
*Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità*



Droga e Doping



Presidenza del Consiglio dei Ministri
DIPARTIMENTO DELLA GIOVENTÙ E DEL SERVIZIO CIVILE NAZIONALE



Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping
Osservatorio Fumo Alcol e Droga
Dipartimento del Farmaco
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
Tel. 06.4990.2909
Fax: 06.4990.2016
E-mail: osservatorio.fad@iss.it

Volume realizzato grazie al finanziamento
della Presidenza del Consiglio dei Ministri
Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale
a valere sul Fondo per le Politiche giovanili Anno 2011

Droga e Doping

R. Pacifici, S. Pichini, L. Martucci, L. Mastrobattista C. Mortali, R. Solimini, G. Toth
Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco

Osservatorio Fumo Alcol e Droga

A. Bacosi, S. Di Carlo, P. Gori, S. Graziano, E. Marchei, A. Minutillo,
I. Palmi, M. Pellegrini, M.C. Rotolo

Gruppo di lavoro Osservatorio Fumo Alcol e Droga

Indice

1. DOPING E TOSSICODIPENDENZA: UNO STRETTO LEGAME	7
2. GLI EFFETTI ATTESI DALLE SOSTANZE AD EFFETTO DOPING	17
AUMENTARE LA MASSA E LA FORZA MUSCOLARI.....	17
AUMENTARE L'APPORTO DI OSSIGENO AI TESSUTI.....	17
STIMOLARE LA PRESTAZIONE AGONISTICA	18
RIDURRE LA PERCEZIONE DEL DOLORE	18
RIDURRE IL PESO CORPOREO	18
RISULTARE NEGATIVI AI CONTROLLI ANTIDOPING	18
3. SOSTANZE AD EFFETTO DOPING: ATTIVITÀ FARMACOLOGICA.....	21
GLI STIMOLANTI (PSICOSTIMOLANTI E NEUROSTIMOLANTI)	21
<i>Amfetamine</i>	21
<i>Simpaticomimetici</i>	22
<i>Stricnina</i>	23
<i>Cocaina</i>	23
<i>Caffeina</i>	24
<i>Analettici bulbari</i>	24
I NARCOTICI.....	25
GLI STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI (AAS)	25
AGONISTI BETA 2-ADRENERGICI.....	30
I DIURETICI	30
GLI ORMONI PEPTIDICI E AFFINI	31
<i>Gonadotropina corionica umana</i>	32
<i>Somatotropina o ormone della crescita</i>	33
<i>Fattore di crescita insulino-simile</i>	34
<i>Insulina</i>	34
<i>Corticotropina</i>	35
<i>Eritropoietina</i>	35
GLI ANESTETICI LOCALI.....	38
LA CANNABIS E I CANNABINOIDI	39
4. SOSTANZE STUPEFACENTI E SOSTANZE AD EFFETTO DOPING: DIPENDENZA E CORRELAZIONI.....	43
<i>Prevalenza di Steroidi Androgeni Anabolizzanti (AAS)</i>	45
<i>Dipendenza da AAS</i>	51
<i>AAS e dipendenza da oppioidi</i>	64
<i>AAS e policonsumo</i>	65
<i>AAS e disturbi psichiatrici</i>	73
<i>Effetti a lungo termine dovuti all'uso di AAS</i>	75
<i>AAS come "body image drugs"</i>	77
<i>Human Growth Hormone (hGH)</i>	87
<i>Vasodilatatori</i>	89
<i>EPO</i>	91
<i>Integratori</i>	91
<i>Doping sportivo e doping cognitivo</i>	96
BIBLIOGRAFIA.....	99

1. Doping e tossicodipendenza: uno stretto legame

La tossicodipendenza, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), "è uno stato psichico e fisico risultante dall'interazione tra un organismo vivente e una sostanza, caratterizzato da modificazioni del comportamento o reazioni che determinano la compulsione ad assumere la sostanza in modo continuativo o periodico, per sperimentare i suoi effetti psichici e per evitare gli effetti di privazione". La dipendenza da tali sostanze si differenzia, quindi, tra dipendenza fisica, quando l'astensione dall'uso provoca un bisogno, e dipendenza psichica, quando la sostanza genera uno stato mentale di cui il soggetto ha bisogno. "Il doping consiste nell'uso di una sostanza o nell'adozione di una pratica medica non giustificati da condizioni patologiche, finalizzato al miglioramento della prestazione agonistica".

Il doping, rispetto alla tossicodipendenza, potenzia la dipendenza psichica in quanto l'assunzione delle sostanze dopanti è motivata già a priori da un bisogno di tipo mentale: l'eccellenza nella competizione. Infatti l'utilizzo di sostanze nella pratica sportiva ha fundamentalmente l'obiettivo di ridurre la percezione del dolore e della fatica, ridurre il peso corporeo, aumentare la massa e la forza muscolare con lo scopo ultimo di migliorare la prestazione e il rendimento dell'atleta. A questo va aggiunto che alcune delle sostanze utilizzate, le così dette *body image drugs*, modificano l'aspetto corporeo, rimandando all'atleta un'immagine di sé che corrisponde alle proprie aspettative e alla quale ha difficoltà a rinunciare. A questo proposito una particolare attenzione meritano le *Appearance and Performance Enhancing Drugs* (APED), sostanze utilizzate per migliorare la prestazione e l'aspetto fisico. Di queste fanno parte gli Steroidi Androgeni Anabolizzanti (*Anabolic-Androgenic Steroids* - AAS), una classe di ormoni steroidei che include l'ormone naturale maschile testosterone e i suoi numerosi derivati sintetici. Il loro utilizzo è diventato un problema riguardante la salute pubblica sia perché è uscito dai confini del mondo dello sport sia perché è spesso associato all'uso di altre sostanze dopanti e alle classiche sostanze d'abuso come la cannabis, la cocaina e gli oppioidi.

Lo sviluppo della chimica, della farmacologia e della biologia molecolare ha consentito, ai giorni nostri, di moltiplicare le sostanze in grado di favorire gli atleti nella preparazione sportiva e nel corso della gara nonché per recuperare in tempi brevi le energie spese, specie quando gli impegni agonistici sono molto frequenti. Una maggiore disponibilità e varietà di prodotti, le

opportunità di acquisto on line, insieme alla spinta ad eccellere con il minor dispendio sia di tempo che di fatica, hanno favorito la diffusione del doping in modo trasversale, non solo all'interno del mondo agonistico, ma anche tra soggetti che praticano attività sportiva a livello amatoriale o a livello scolastico, target particolarmente fragile, con la conseguenza di incrementare la dipendenza.

Il ricorso al farmaco avviene con leggerezza, considerato un'opportunità "moderna" per risolvere in modo sbrigativo problemi che potrebbero essere affrontati con la giusta dose di allenamento, una sana dieta e un corretto riposo.

La letteratura scientifica ma anche i rapporti delle Forze dell'Ordine, i procedimenti giudiziari e i report dei laboratori accreditati dalla *World Antidoping Agency* (WADA) hanno evidenziato un'associazione tra sostanze usate a scopo di doping e sostanze d'abuso (es. steroidi anabolizzanti e cocaina e stimolanti amfetamino-correlati). Le principali motivazioni di questa associazione doping and drug addiction sono due: da una parte l'atleta consuma sostanze d'abuso quali cocaina, amfetamine e stimolanti in genere in contesti ricreativi, da un'altra intende favorire (es. capacità aerobica dovuta all'assunzione di eritropoietina associata agli effetti stimolanti di amfetamino simili o cocaina) o contrastare (es. sintomi depressivi dovuti al consumo cronico di steroidi contrastati dall'uso concomitante di cocaina) gli effetti dovuti al consumo delle sostanze utilizzate per il miglioramento delle prestazioni sportive.

Inoltre è stato approfondito il problema delle dipendenze indotte dagli steroidi anabolizzanti e dal testosterone.

Queste sostanze sulla base dei criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM V) inducono dipendenza per un insieme di ragioni farmacologiche, psicologiche e genetiche (APA, 2014).

Tali sintomi possono essere ricondotti:

- a) all'assunzione più elevata di quella programmata;
- b) al desiderio di diminuire o controllare la dose, nonostante l'incapacità di farlo;
- c) alle frequenti intossicazioni o sintomi da astinenza in situazioni fisicamente pericolose;
- d) alla gran parte di tempo speso in attività correlate all'assunzione delle sostanze dopanti;

- e) all'aumentata tolleranza che richiede dosi sovrat terapeutiche sempre crescenti;
- f) allo sviluppo dei sintomi d'astinenza quali depressione, stanchezza, cefalea e ritardi psicomotori.

Visti i numerosi punti di contatto tra mondo delle droghe e mondo del doping risulta particolarmente interessante un raffronto tra la normativa che regola le due materie.

La legge nazionale italiana che disciplina l'intera materia relativa agli stupefacenti è il Testo unico sugli stupefacenti (DPR 309/90). Questo provvedimento stabilisce regole riguardo alla produzione, al commercio e all'uso delle sostanze stupefacenti, alla repressione delle attività illecite, alla prevenzione delle tossicomanie, alla cura delle persone tossicodipendenti.

Il Testo unico sugli stupefacenti è soggetto a continue modificazioni e le tabelle contenenti l'indicazione delle sostanze stupefacenti e psicotrope vengono costantemente aggiornate.

Nel 1999 dalla collaborazione di tutto il movimento olimpico mondiale con i governi di molte nazioni nasce la WADA organo super partes con il potere di emanare leggi in materia di doping.

In Italia la materia è disciplinata dalla legge del 14 dicembre 2000 n. 376 Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping secondo la quale *“costituiscono doping la somministrazione o l'assunzione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l'adozione o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche ed idonee a modificare le condizioni psicofisiche o biologiche dell'organismo al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti”* e *“sono equiparate al doping la somministrazione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l'adozione di pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche, finalizzate e comunque idonee a modificare i risultati dei controlli sull'uso dei farmaci e delle sostanze”*.

Vengono, inoltre, individuati *“i farmaci, le sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e le pratiche mediche, il cui impiego è considerato doping”*.

Su proposta della Commissione per la vigilanza ed il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) viene stilata la lista delle classi di farmaci, sostanze e pratiche vietate per doping, comprendente anche le sostanze indicate dalla WADA.

In Italia, dunque, sono in vigore norme penali che regolano la lotta alla droga e norme penali che regolano la lotta al doping e di conseguenza esistono liste di sostanze vietate perché definite psicotrope o stupefacenti e liste di sostanze vietate per doping.

Alcune sostanze o classi di sostanze sono comprese nella lista delle sostanze e metodi proibiti, emanata dalla WADA e recepita dalla Commissione antidoping del Ministero della Salute. Sono in entrambe le liste gli stimolanti (come ad esempio amfetamine, amfetamino-simili, cocaina) o i narcotici (come ad esempio eroina, fentanil, idromorfone, metadone e morfina), e i cannabinoidi come cannabis o cannabimimetici (per esempio: JWH018, JWH073, HU-210).

Inoltre, tra gli agenti anabolizzanti proibiti dalla WADA, il nandrolone è presente anche nelle tabelle delle sostanze stupefacenti. È allo studio la proposta di inserire anche altre sostanze che rientrano nella categoria e che per formula chimica e effetto farmacologico sono assimilabili a nandrolone.

Le sostanze comprese in alcune categorie (stimolanti, narcotici, cannabinoidi) sono comprese anche nelle tabelle delle norme penali antidroga perché una parte delle sostanze dopanti sono sostanze stupefacenti; questo non accade invece per quelle appartenenti ad altre categorie di sostanze (agenti anabolizzanti, ormoni peptidici e sostanze correlate, beta-agonisti, antiestrogeni, diuretici e mascheranti).

C'è da evidenziare la stretta relazione, a volte sottovalutata, tra il mondo della droga e mondo del doping. Esistono prove sufficienti per affermare che tra droga e doping ci sono evidenti parallelismi e sovrapposizioni riconducibili non soltanto all'uso delle medesime sostanze ma radicati negli stessi processi biologici, psicologici e sociali.

Alcune sostanze dopanti, steroidi anabolizzanti e testosterone principalmente, sono non solo capaci di indurre dipendenza ma di indurre una forte tendenza all'uso di sostanze stupefacenti ed altre sostanze d'abuso.

Anche le azioni e le strategie mirate alla prevenzione, al trattamento e soprattutto al contrasto all'uso di sostanze doping si assimilano e si sovrappongono a quelle utilizzate per le sostanze psicoattive.

L'uso e l'abuso di queste sostanze e soprattutto i danni e le manifestazioni comportamentali che ne conseguono hanno indotto i ricercatori a studiare il fenomeno sotto molteplici punti di vista.

Esiste infatti un'ampia letteratura che ha indagato sia il problema della dipendenza indotta da steroidi anabolizzanti sia l'uso combinato di sostanze doping e droghe o altre sostanze d'abuso.

È inoltre interessante evidenziare come l'iniziazione all'uso di AAS abbia delle caratteristiche simili a quelle di droghe come la cocaina, gli oppiacei e l'alcol. Come per queste sostanze d'abuso, l'uso iniziale è fortemente legato alle influenze dei coetanei. In particolare, per gli adolescenti il ricorso a AAS può essere promosso dal volersi sentire più competitivi rispetto a chi utilizza queste sostanze per migliorare l'immagine del proprio corpo. Altro punto in comune con l'abuso di droghe è il deterioramento dei comportamenti sociali come può avvenire, ad esempio, quando i consumatori adottano comportamenti illegali per procurarsi le sostanze. Anche il cosiddetto stacking, cioè l'assunzione contemporanea di più steroidi anabolizzanti, è un'abitudine in comune con chi abusa di più droghe "classiche". Inoltre, l'uso di steroidi anabolizzanti in adolescenza è significativamente associato con l'uso di cocaina, droghe iniettabili, alcol e marijuana.

Gli effetti iniziali degli AAS possono avere caratteristiche ipomaniacali e presentarsi in forma di aumento dell'autostima, di incremento di energia mentale e fisica e di sicurezza di sé.

Gli effetti sul SNC del testosterone e degli androgeni dipendono da diversi meccanismi che sembrano coinvolgere i numerosi recettori per il testosterone presenti nel cervello i quali interagiscono con molti sistemi di neurotrasmettitori centrali, quali la serotonina, la dopamina, acetilcolina, noradrenalina, acido gamma-amminobutirrico, vasopressina, ossitocina e colecistochinina.

I meccanismi che inducono gli effetti fisiologici differiscono da quelli che inducono effetti collaterali di tipo psichiatrico. Ad esempio, il trattamento con AAS a basse dosi in alcuni modelli animali sottoposti a test comportamentali, ha evidenziato un effetto di tipo ansiolitico. È importante fare attenzione ai sintomi astinenziali, infatti in questa fase si possono osservare idee suicide e depressione in forma così grave da richiedere l'ospedalizzazione. La terapia di supporto per il trattamento dell'astinenza include rassicurazione, educazione e counselling. La terapia farmacologica di supporto non è stata particolarmente approfondita anche se gli antidepressivi sono sicuramente i farmaci più idonei per curare la depressione durante l'astinenza.

Per la terapia del dolore vengono usati farmaci antinfiammatori; la terapia endocrina per riequilibrare la funzionalità del sistema ipotalamo-pituitario-

corticosurrene. Una volta che è superata l'astinenza e gli effetti collaterali sono sotto controllo, il trattamento dovrebbe essere focalizzato sul mantenimento dello stato drug-free e sull'approfondimento dei fattori psicosociali che hanno determinato l'assunzione, allo scopo di prevenire eventuali ricadute. Lo scopo della terapia dovrebbe essere quello di ridare al paziente una adeguata percezione del proprio corpo. La remissione dei sintomi con o senza trattamento è stata poco studiata. In alcuni paesi europei sono stati messi a punto programmi di informazione e di educazione sull'uso di steroidi anabolizzanti. È stato osservato che malgrado l'aumentata consapevolezza degli effetti negativi, non si è modificato il comportamento degli assuntori. Esiste una "relazione negativa" tra il livello di conoscenza e il modo di pensare. È stato visto che l'educazione sulle droghe per esempio non è correlata al modo di pensare e sembra avere un impatto negativo. Devono essere riconsiderate le strategie usate per dissuadere i giovani atleti dall'usare queste sostanze.

Dovrebbe entrare nella normale pratica medica l'accertamento dell'uso di sostanze anabolizzanti assunte senza prescrizione medica. È necessario infatti che l'indagine diagnostica non interessi solo giovani con una struttura muscolare ben strutturata ma riguardi anche soggetti che presentano patologie potenzialmente correlate all'uso di queste sostanze.

Il programma *Athletes Training e Learning to Avoid Steroids* (ATLAS) consiste in incontri durante i quali oltre ai danni provocati dagli steroidi si parla delle alternative nutrizionistiche e di allenamento per migliorare le prestazioni con sedute dimostrative e con tecniche di coinvolgimento dell'intera squadra. Rispetto ai controlli i ragazzi sui quali è stato sviluppato l'intervento hanno acquistato una migliore conoscenza sugli effetti degli steroidi anabolizzanti, una consapevolezza maggiore del rischio di venire "intrappolati" in questo tipo di problema, un aumento dell'autostima e della fiducia in se stessi, un miglioramento della qualità della nutrizione.

L'assunzione di sostanze dopanti può procurare all'atleta notevoli ripercussioni a livello psicologico, comportamentale, relazionale e motivazionale non solo quando è in un periodo di piena attività ma anche dopo il momento agonistico.

Tra le motivazioni che spingono un atleta a fare uso di doping se ne possono indicare diverse, quali psicofisiologiche (ad esempio la riduzione del dolore, la riabilitazione dopo un infortunio, il controllo del peso, l'aumento dell'energia e dell'attivazione), psicologiche ed emotive (ad esempio la paura

di fallire, essere competitivo, acquisire sicurezza nei propri mezzi migliorando l'autostima, la ricerca della perfezione psicofisica, il raggiungimento del successo ad ogni costo), sociali (ad esempio l'imitazione di atleti di alto livello, la pressione dei compagni d'allenamento o di altre persone come i familiari o dell'ambiente sportivo, come le società, lo staff, gli sponsor).

È inoltre provato che le sostanze dopanti alterano la personalità di un atleta e, a seconda del tipo di sostanza, generano degli effetti particolari e caratteristici.

L'uso degli steroidi ad esempio può far aumentare la fiducia in sé, le motivazioni di gara o il miglioramento della memoria e della concentrazione, ma soprattutto incrementa l'aggressione e l'irritabilità, crea sbalzi d'umore, insonnia, attacchi di panico, scatti d'ira incontrollata, depressione, pensieri paranoici, comportamenti psicotici e vari disturbi della personalità.

L'uso di anfetamine e cocaina esalta lo stato di vigilanza, accresce l'attenzione e riduce il bisogno di sonno; ben presto però aumentano l'aggressività e la competizione che possono sfociare in stati di agitazione psicomotoria e irritabilità.

Queste sostanze, inoltre, sopprimono momentaneamente la sensazione di stanchezza portando spesso l'atleta ad uno stato di esaurimento, modificandone la capacità di giudizio critico con la possibilità di provocare incidenti nella pratica di alcuni sport (ad esempio sport motoristici).

Nel caso di utilizzazione di dosi elevate di stimolanti, soprattutto amfetamine, si possono presentare psicosi, allucinazioni e notevoli effetti di dipendenza psicologica.

Molti atleti incorrono nell'errore di pensare che il loro miglioramento e le loro prestazioni siano incrementate dall'utilizzo di queste sostanze, al punto che si crea una dipendenza psicologica tale da indurli a non poterne più fare a meno. Queste persone perdono di vista l'importanza fondamentale dell'allenamento: il loro vero scopo diventa quello di battere l'avversario ad ogni costo e con ogni mezzo ed il loro fine quello di vivere per la gara, di trasformarla nell'unica ragione di vita.

Alla luce di queste considerazioni è evidente come sia necessario lottare contro il fenomeno del doping sia attuando una repressione attraverso controlli e sanzioni, sia prevenendo l'uso di queste sostanze attraverso campagne di formazione e informazione.

L'atleta è un soggetto molto particolare dal punto di vista sanitario, in quanto:

- il percorso terapeutico e la guarigione da una malattia devono essere inquadrati nell'ambito dell'esigenza di coniugare la massima rapidità con la massima efficienza nel ritorno all'attività;
- la stessa pratica sportiva può a volte essere responsabile dell'insorgenza di quadri patologici di tipo aspecifico (es. malattie da raffreddamento) e specifico (es. embolia del subaqueo), la cui conoscenza è necessaria essenzialmente per la loro prevenzione;
- i carichi di lavoro spesso troppo elevati in relazione alle capacità del soggetto, possono essere causa di patologie da sovraccarico funzionale di tipo metabolico (sindrome da *overtraining*) e/o di tipo meccanico (es. tendinopatie);
- la pratica sportiva impone sempre uno stile di vita alimentare controllato; ciò è vero non solo per gli atleti *top level*, nei quali una corretta alimentazione è un fattore importante per il raggiungimento di elevate prestazioni, ma anche per chi pratica lo sport a livello amatoriale; in questi casi il problema può essere quello di calibrare la dieta considerando che la pratica sportiva è spesso compromessa da esigenze di lavoro;
- la pratica sportiva impone problematiche peculiari, sia legate all'abuso di farmaci leciti (ipermedicalizzazione) finalizzato alla necessità di accelerare il recupero, sia legata all'uso di farmaci illeciti (doping) finalizzato alla ricerca illegale della prestazione.

Ogni atleta, sia agonista che amatoriale, dovrebbe considerare come parte integrante della sua attività oltre all'allenatore anche il medico. Il medico sicuramente nella sua accezione più classica, cioè di clinico che si prende cura della sua integrità fisica in modo preventivo e terapeutico, ma preparato ad affrontare con competenza specifica quei peculiari aspetti che la medicina applicata in ambito sportivo comporta.

Infine per la prevenzione del doping nello sport amatoriale, è importante che siano i medici di famiglia ad assumere il nuovo ruolo di "consulenti sul doping".

La cultura dell'eccellere a tutti i costi, la crescente medicalizzazione della nostra società, dove i nuovi farmaci sono venduti anche per condizioni che non sono strettamente da trattare sul piano medico, la professionalizzazione dello sport, che ha aggiunto l'elemento denaro alla cultura del vincere a tutti i costi, sono tutti fattori che determinano una commistione esplosiva, cui si aggiunge il desiderio sempre più sfrenato del pubblico di ottenere record e spettacolo.

Nel cercare delle soluzioni al problema del doping non si possono non considerare i fattori connessi al modo di essere dello sport oggi, che contribuiscono alla diffusione dell'uso di sostanze.

La visibilità e la diffusione degli sport, le risorse ad essi associate, hanno contribuito e contribuiscono sempre più a promuovere imponenti attività di ricerca e importanti sforzi concentrati su sostanze suscettibili di apportare miglioramenti alle prestazioni sportive.

C'è un gran fascino nelle società post industriali per la cultura della tecnologia e per come essa possa essere usata per forzare o estendere i limiti umani, favorita da slogan e campagne pubblicitarie che promuovono la nozione acritica di un iperconsumismo nella società.

La razionalizzazione del corpo umano ha influito su come le persone concepiscono il collegamento tra corpo e mente. Nelle società post industriali molti vedono il corpo come uno strumento plasmabile per assecondare e servire gli interessi della mente. Nello stesso tempo gli atleti vengono "socializzati" nell'utilizzo delle loro risorse mentali per far ignorare al corpo dolore e infortuni.

Si registra un forte sviluppo in materia di automedicazione. Le relazioni inerenti a "gender/sexualità" stanno cambiando nelle nostre società. Le tradizionali concezioni della mascolinità e della femminilità sono meno nette ed il pericolo di cambiamenti promuove il desiderio in alcuni individui di sesso maschile di fare qualsiasi cosa per sviluppare un fisico che riaffermi l'ideologia di forza e potenza. Molte donne, dal loro canto, intendono conquistare forza, potenza ed abilità fisica ma perdere peso nello stesso tempo. Ecco perché sia gli uni che le altre possono ricorrere a sostanze dopanti come gli steroidi. È un dato di fatto come, ad esempio non pochi fotomodelli e miss fitness usino lo steroide *oxandrolone* per acquistare massa muscolare e, soprattutto, per definirla in modo così scultoreo, come si può vedere sulle copertine patinate di molte riviste.

La normativa attuale non è sufficiente da sola a limitare la diffusione del fenomeno, sarebbe necessario attuare degli interventi di prevenzione che coinvolgano gli atleti.

Allenatori, sponsor, amministratori e fan spesso incoraggiano molte forme di devianza: gli atleti che si sacrificano e mettono a rischio il loro fisico per il team, per la comunità, per la nazione, sono visti come eroi.

L'uso di sostanze dopanti e future manipolazioni genetiche potranno essere controllate solo quando gli individui associati al mondo sportivo analizzeranno criticamente le norme dello sport in un modo che li porti a stabilire chiari limiti sulla conformità di queste ultime per eliminare il rischio di quella devianza che è spesso alla base del doping.

2. Gli effetti attesi dalle sostanze ad effetto doping

Aumentare la massa e la forza muscolari

L'aumento della massa e della potenza muscolare si ottiene con l'utilizzo degli steroidi anabolizzanti, agonisti selettivi beta 2 adrenergici (o beta 2 agonisti), e con diversi ormoni peptidici quali la gonadotropina corionica, l'ormone luteinizzante, l'ormone della crescita, il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) e l'insulina. I principali steroidi sono sostanze naturalmente presenti nell'organismo e derivano dal colesterolo e sono ormoni sessuali o surrenalici: il cortisolo e il testosterone nell'uomo; il cortisolo, l'estrogeno e il progesterone nella donna.

Il testosterone è il 'capostipite' degli steroidi anabolizzanti e ha la funzione di favorire l'anabolismo, cioè la complessa serie di trasformazioni biochimiche che utilizzano a scopo energetico e costruttivo le sostanze nutritive introdotte con gli alimenti. I beta 2-agonisti, se inalati, promuovono il rilascio della muscolatura liscia bronchiale favorendo gli scambi gassosi a livello polmonare. Se iniettati, però ad elevate concentrazioni, hanno un effetto analogo a quello degli anabolizzanti, favorendo la sintesi proteica nei muscoli.

Tra gli ormoni peptidici, la gonadotropina corionica è l'ormone naturalmente prodotto in gravidanza; promuove la sintesi degli ormoni sessuali e il suo effetto è analogo a quello della somministrazione di testosterone. Viene spesso impiegata per compensare gli effetti collaterali dell'assunzione cronica di anabolizzanti. Anche l'ormone luteinizzante serve a controllare il tasso di ormoni sessuali e il suo effetto è analogo a quello della gonadotropina corionica.

L'ormone della crescita favorisce lo sviluppo corporeo aumentando la lunghezza delle ossa, incrementando la massa muscolare e riducendo il tessuto adiposo. Infine, l'insulina e il fattore di crescita insulino-dipendente agiscono in sinergia con l'ormone della crescita promuovendo l'anabolismo, riducendo il grasso corporeo e fornendo energia attraverso la promozione dell'ingresso di glucosio all'interno delle cellule.

Aumentare l'apporto di ossigeno ai tessuti

L'ossigeno è essenziale per attivare i processi bioenergetici cellulari e per ottenere energia utile alla contrazione muscolare. Per garantirne un continuo e significativo apporto si ricorre a trasportatori artificiali di ossigeno (emoglobine sintetiche e globuli rossi artificiali) o a trasfusioni di sangue (doping ematico) o all'uso di eritropoietina, un ormone peptidico prodotto naturalmente dal rene

quando il contenuto di ossigeno nel sangue diminuisce e in grado di stimolare la maturazione dei globuli rossi e la produzione di emoglobina.

Stimolare la prestazione agonistica

Questo effetto si ottiene con gli stimolanti (ad esempio i derivati anfetaminici), che agiscono a livello del sistema nervoso centrale favorendo la vigilanza, la concentrazione e la reattività riducendo contemporaneamente la percezione della fatica. Gli stimolanti aumentano la carica agonistica incrementando la frequenza cardiaca e l'efficienza respiratoria.

Ridurre la percezione del dolore

I cortisonici sono antinfiammatori e il loro effetto è simile alla somministrazione di ormone adenocorticotropo, l'agente endogeno in grado di stimolare le ghiandole surrenali a produrre corticosteroidi. L'assunzione di cortisonici favorisce il recupero da un eventuale infortunio, mentre gli anestetici locali limitano la percezione del dolore rendendo la prestazione possibile a scapito della parte infortunata. I narcotici (morfina e derivati), sebbene siano molto efficaci nella terapia del dolore, non sono normalmente usati per questo scopo.

Ridurre il peso corporeo

Negli sport in cui il peso costituisce un fattore determinante per l'appartenenza a una categoria di competitori (esempio: pugilato, body building), i diuretici consentono un repentino calo ponderale favorendo l'eliminazione di liquidi con le urine. Tra gli stimolanti, le anfetamine hanno proprietà anoressanti, anche se i tempi richiesti per l'ottenimento dell'effetto desiderato sono maggiori rispetto all'effetto pressoché immediato dei diuretici.

Risultare negativi ai controlli antidoping

Gli agenti mascheranti offrono la possibilità di risultare negativi ai controlli antidoping sulle urine pur avendo assunto farmaci dopanti. Producono questo effetto i diuretici, che riducono i tempi di eliminazione urinaria delle sostanze vietate e ne diminuiscono la concentrazione aumentando il volume di urine prodotto. Questa diluizione è fondamentale per le sostanze per cui la positività si configura solo con il superamento di una concentrazione definita 'soglia'. Analogamente ai diuretici, gli espansori di plasma aumentano il volume ematico e quindi riducono l'ematocrito, mascherando il doping da eritropoietina.

Tutte le metodiche di manipolazione chimica e fisica (agenti mascheranti e manomissione dei campioni raccolti nei controlli antidoping) e il doping genetico (impiego di geni finalizzato al miglioramento della prestazione atletica), sono inoltre vietate.

Per concludere, gli effetti di alcune sostanze risultano favorevoli solo in un numero limitato di discipline sportive, per le quali sono vietate. Per esempio, i beta bloccanti adrenergici sono utili negli sport che richiedono massima concentrazione e fermezza (sport di tiro, tuffi), perché riducono tremore, ansia e tachicardia emotiva, mentre negli sport con impegno cardiaco maggiore sono svantaggiosi.

I principali effetti indesiderati a breve termine delle sostanze dopanti sono a carico dell'apparato riproduttivo (steroidi e loro fattori di rilascio) e cardiovascolare (stimolanti, diuretici, beta bloccanti, steroidi e doping ematico), mentre a lungo termine si aggiungono disturbi del metabolismo e tumori.

L'uso di qualsiasi farmaco dovrebbe essere limitato alle indicazioni mediche, mentre nelle pratiche di doping i farmaci sono impiegati da soggetti sani per ottenere un effetto diverso da quello terapeutico. Questo comporta che gli effetti collaterali, soprattutto a lungo termine, siano difficilmente prevedibili.

3. Sostanze ad effetto doping: attività farmacologica

Gli stimolanti (psicostimolanti e neurostimolanti)

Gli stimolanti del Sistema Nervoso Centrale comprendono vari tipi di sostanze che incrementano il livello di vigilanza, riducono la fatica e possono aumentare l'agonismo e l'aggressività. Alcune di queste sostanze (ad esempio derivati amfetaminici, sinefrina, octopamina) sono utilizzate anche per ridurre la fame provocando un calo di peso. Nella popolazione generale l'abuso di anoressizzanti è prevalentemente associato a diete dimagranti a breve termine e la diffusione è ampia. Nel corso del tempo, per le numerose molecole si è infatti creato un grande mercato, con consumi legati a mode differenziate tra le popolazioni e tra i paesi.

Anche se a livello della progettazione delle varie molecole si è cercato di potenziare l'effetto anoressizzante, questi farmaci mantengono comunque azioni a livello del sistema nervoso centrale e periferico. È quindi evidente l'interesse del loro impiego nel doping sportivo.

Amfetamine

Con la denominazione di 'amfetaminici' o 'amfetamine' si indicano l'amfetamina e i diversi composti derivati da questa che posseggono un effetto psicostimolante con aumento della vigilanza e della capacità di concentrazione, maggiore propensione all'attività fisica e all'eloquio verbale, riduzione del senso della fatica e della fame.

Le amfetamine sono in grado di mascherare i sintomi fisici della fatica e ciò permette all'atleta di continuare a competere al di là dei limiti normali di sicurezza e di sforzo. Abolendo il "campanello d'allarme" rappresentato dalla fatica, queste sostanze causano la trasformazione di un fenomeno fisiologico funzionale reversibile in uno patologico, organico e lesivo. Tra gli effetti collaterali più comuni di questi psicostimolanti si evidenziano: inquietudine, confusione, tremore, irritabilità, riflessi da iperattività, incremento della libido, insonnia, delirio, aggressività, paranoia, comportamento stereotipato e allucinazioni. Sono state descritte conseguenze psichiatriche derivanti dall'uso di amfetamine nell'atleta: per esempio, nei giocatori di football americano è stata osservata una sindrome del comportamento chiamata "sindrome della domenica". I giocatori sviluppavano cambiamenti del comportamento indotti dall'amfetamina (stimolazioni ripetitive stereotipate, episodi violenti di vomito e diarrea, condotta collerica e sguardo fisso) la domenica, quando si giocavano le partite della lega nazionale. Questi effetti possono presentarsi dopo un uso

saltuario o in seguito a esposizione cronica e sono reversibili dopo l'interruzione dell'assunzione del farmaco, ma va considerato che, nei casi di una situazione di dipendenza, una brusca interruzione può produrre sindrome depressiva accompagnata da fatica cronica, letargia, ipersonnia e iperfagia.

Simpaticomimetici

Queste sostanze, utilizzate nella pratica medica come decongestionanti e assunte per via orale o nasale, difficilmente sono utilizzate come psicostimolanti, ma alcune sono usate per ridurre la fame (anoressizzanti).

I simpaticomimetici (ad esempio l'efedrina, la pseudoefedrina, la fenilpropanolamina, la sinefrina) sono sostanze ampiamente diffuse in natura, tanto che la loro presenza è di facile riscontro in molti integratori di origine naturale. Attraverso Internet o nelle erboristerie, vengono commercializzati infatti integratori alimentari a base di efedrina che hanno molto successo perché associano all'effetto anoressizzante la promessa di aumentare la prestazione fisica. Il danno che può essere provocato sulla popolazione, incoraggiata al consumo dalla disponibilità e facile reperibilità della sostanza, è stato ampiamente dimostrato da numerosi studi clinici. È stato dimostrato che 75-150 mg/70 kg di efedrina producono effetti simili a quelli di 15-30 mg/70 kg della più nota e temuta amfetamina. A dosi terapeutiche elevate prevalgono gli effetti neurovegetativi (tachicardia, ipertensione, emicrania e confusione), che possono peggiorare con l'aumentare della dose fino a diventare pericolosi per la vita. A basse dosi gli effetti collaterali includono anoressia, insonnia, irritabilità e nervosismo. Va ricordato che associazioni con vari farmaci e a dosi più elevate provocano manie e psicosi; questi sintomi sono più comuni nei bambini, nelle donne dopo il parto e in pazienti con un passato o una storia familiare di malattie mentali.

Per quanto attiene alle loro controindicazioni si rileva che l'uso in individui ipertesi e diabetici è a rischio per i possibili effetti collaterali. Nel sistema cardiovascolare, i simpaticomimetici provocano infatti un aumento della pressione arteriosa e della gittata cardiaca, evenienza pericolosa soprattutto in alcune categorie di atleti di potenza. Si sono registrati anche casi di emorragie cerebrali. Gli effetti sulla performance sportiva sembrano essere minimi e quindi sebbene la maggior parte dei simpaticomimetici non si ritrovino nella lista delle sostanze proibite nello sport, se ne sconsiglia l'uso.

Stricnina

La stricnina, un alcaloide di *Strychnos nux vomica* (fava di sant'Ignazio), in passato veniva impiegata in quantità minime a scopo alimentare nei liquori per creare il gusto amaro. Causa effetti nella neurotrasmissione sensitivo-motoria aumentando l'eccitabilità motoria: agisce infatti come antagonista recettoriale della glicina, che è un mediatore inibitorio dei riflessi polisinpatici del midollo spinale. All'inizio del XX° secolo i maratoneti usavano quantità notevoli di etanolo sotto forma di cognac con l'aggiunta di piccole quantità di stricnina per migliorare la performance nella resistenza durante la corsa. Se viene somministrata a dosi medie la sostanza provoca aumento del tono muscolare e iperreflessia, fenomeno da ricondursi alla proprietà della stricnina di diminuire la resistenza sinaptica dei vari neuroni. Nell'uomo, la contrattura interessa tutti i muscoli, ma soprattutto quelli delle estremità. È riscontrabile, tuttavia, una sostanziale differenza tra la contrattura da stricnina e quella conseguente a tetano infettivo: nel primo caso si tratta dell'evento terminale e doloroso, nel secondo è precoce e conduce al trisma.

Nell'avvelenamento da stricnina si cerca di diminuire le contrazioni muscolari mediante l'uso di barbiturici a rapida azione, somministrati a dosi adeguate alla necessità e associando la respirazione artificiale. Una terapia più elettiva consiste nella somministrazione di sostanze curaro-simili.

Cocaina

Stupefacente estratto dalla pianta *Erythroxylon coca*, è un eccitante del sistema nervoso centrale e un simpaticomimetico che suscita euforia e senso di potenza, a cui segue depressione con allucinazioni. Particolarmente allarmanti sono gli effetti collaterali che possono derivare dal suo consumo. L'uso saltuario (acuto) provoca alterazioni pressorie (sotto sforzo), ischemia periferica, aritmie cardiache, infarto miocardico, ictus, ipertermia, morte improvvisa e psicosi. L'uso cronico provoca invece alterazioni polmonari, cambiamenti della personalità (inclusa paranoia), dipendenza fisica e psichica, perdita di peso. Gli atleti la utilizzano perché pensano che essa consenta un miglioramento delle capacità fisiche e mentali.

La comparsa d'azione è rapida (da pochi secondi ad alcuni minuti) , ma il termine dell'effetto è altrettanto rapido, inoltre essendo un euforizzante, il miglioramento delle prestazioni è solo una sensazione e non un effettivo potenziamento.

Caffeina

Come le altre due metilxantine, teofillina e teobromina, la caffeina rientra nella categoria di sostanze in grado di aumentare la performance sportiva con una portata di effetti decisamente minori sia per quanto riguarda l'efficacia che la tossicità. Dosi elevate di caffeina causano inquietudine, nervosismo, eccitazione, insonnia, rossore, disturbi gastrointestinali e tachicardia, effetti che possono limitare o compromettere una prestazione atletica. Va ricordato che tali effetti possono presentarsi anche dopo poche tazze di caffè. A dosaggi maggiori di 1 g al giorno possono comparire anche spasmi muscolari, aritmie cardiache, pensiero fluente, logorrea, periodi maniacali e agitazione psicomotoria. A dosaggi superiori ai 10 g al giorno, può sopraggiungere la morte a seguito di crisi respiratoria.

Gli studi che sono stati prodotti a dimostrare l'influenza della caffeina sulla performance sportiva possono essere accorpati e suddivisi secondo tre obiettivi: studi che valutano una presa o una forza isometrica simile; studi sulla resistenza a breve termine (per es. l'esaurimento su bicicletta o per lavoro monotono); studi di durata per un periodo superiore ai 30 minuti, dove l'inizio della fatica diventa un fattore importante. Nei primi due tipi di studio i dati sono contrastanti, tuttavia dimostrerebbero che la caffeina non è in grado di migliorare la performance; nel terzo alcune ricerche di rilievo hanno evidenziato che il farmaco è migliorativo rispetto al placebo. Altre ricerche svolte durante l'attività sportiva hanno dimostrato il miglioramento della prestazione, rispetto al placebo, nello sci di fondo a bassa e alta quota. Diventa quindi plausibile affermare che la caffeina è in grado di migliorare la performance in eventi agonistici di lunga durata, anche se il reale meccanismo d'azione non è chiaro. Per tale motivo, è importante distinguere l'apporto di caffeina da bevande o da alimenti rispetto all'assunzione come farmaco. Un campione di urine di un atleta viene considerato positivo qualora la concentrazione di caffeina superi i 12 µg/ml. Per raggiungere tale livello, un atleta deve assumere circa 500 mg di caffeina in un breve periodo di tempo. A titolo indicativo, questa dose si potrebbe trovare in otto tazze di caffè o in tre stecche formato famiglia di cioccolato.

Analetti bulbari

Queste sostanze esplicano contemporaneamente attività eccitante sulla respirazione, sulla pressione arteriosa e quindi sul cuore. Gli analetti bulbari comprendono le metilxantine (caffeina, teofillina e teobromina precedentemente menzionate), la canfora, la nicotamide, la lobolina, la

prectamide, il diossone, le demefline, il cardiazolo, la picrotossina. A causa degli effetti collaterali severi (vomito, singhiozzo, episodi convulsivi) solo alcuni di questi farmaci sono in uso e sono riportati nell'elenco delle sostanze vietate.

I narcotici

Il rappresentante tipico della classe è la morfina, il cui abuso da parte degli sportivi è legato principalmente all'effetto analgesico. Nei confronti dell'attività sportiva vanno evidenziati gli effetti secondari importanti come la depressione respiratoria e la dipendenza fisica e psichica. I narcotici agiscono sui recettori degli oppiacei nel sistema nervoso centrale e periferico, sia riducendo la trasmissione lungo le vie dolorifiche sia modificando la percezione centrale del dolore. L'azione centrale contribuisce anche alla sonnolenza e all'euforia. La morfina deprime la respirazione e il sovradosaggio è caratterizzato da frequenze respiratorie estremamente basse. Inibendo inoltre fortemente lo svuotamento gastrico, i narcotici diminuiscono la motilità intestinale fino a determinare stipsi, riduzione delle secrezioni gastriche, pancreatiche e biliari con eventuali coliche biliari e difficoltà nella minzione. A dosaggi elevati si possono avere broncocostrizione, ipotensione posturale per vasodilatazione periferica, associata anche a liberazione di istamina.

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS)

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (*Anabolic Androgenic Steroids – AAS*) sono una famiglia di ormoni sintetici derivati da ormoni sessuali naturali, come il testosterone e i suoi derivati o precursori (come ad esempio il Diidrotestosterone), inclusi tra le “sostanze che incrementano la performance e l'apparenza fisica” (*Appearance and Performance Enhancing Drugs - APED*).

Gli steroidi anabolizzanti sono assunti da atleti professionisti e amatoriali che praticano sport di potenza per aumentare la massa e la forza muscolare. Il testosterone è lo steroide sessuale maschile responsabile della comparsa dei caratteri sessuali secondari maschili e svolge un'azione sia anabolizzante (stimola la formazione di molecole complesse quali proteine, lipidi complessi e polisaccaridi a partire da molecole semplici quali amminoacidi, acidi grassi e monosaccaridi) che androgenica (stimola e controlla lo sviluppo ed il mantenimento delle caratteristiche maschili, legandosi ai recettori degli androgeni).

Gli steroidi anabolizzanti simulano l'azione metabolica anabolizzante del testosterone endogeno con limitati effetti androgeni come per es. irsutismo,

acne o comportamenti aggressivi. I migliori risultati si hanno nel sesso femminile, ove i livelli di testosterone sono più bassi.

Gli steroidi anabolizzanti spesso sono assunti dagli atleti per via orale o per via intramuscolare usando un regime di 'accumulo' per esaltare gli effetti anabolici, rendere minimi gli effetti collaterali e diminuire i rischi di eventuali controlli antidoping: tutto ciò comporta l'assunzione alternata per via orale e per via intramuscolare per numerose settimane prima di una competizione sportiva.

Da un punto di vista farmacologico e biochimico non è facile differenziare le azioni principali, secondarie e collaterali degli steroidi anabolizzanti. In campo sportivo è evidente che l'azione protido-anabolica sia quella ricercata, mentre gli altri effetti risultano negativi o collaterali. Gli steroidi androgeni presiedono allo sviluppo della massa dei muscoli scheletrici sia nei soggetti con sviluppo deficitario sia nei soggetti normali. Il rilievo che la massa dei muscoli striati aumenta sotto trattamento con androgeni è ben evidente quando si confronti lo sviluppo muscolare deficitario dei soggetti ipogonadici con quello dei soggetti normali. L'azione anabolizzante è da riferire a un aumento del contenuto di azoto e di proteine neoformate, accompagnato da un aumento di glicogeno, fosforo e, successivamente, dei composti fosforati a elevato potenziale energetico.

La somministrazione continuativa di steroidi androgeni non dà luogo a un progressivo aumento del contenuto di glicogeno nel muscolo, ma nel tempo può causarne una deplezione.

A livello metabolico, la caratteristica principale posseduta da tutti gli androgeni, indipendentemente dalle proprietà mascolinizzanti, è l'effetto di stimolo sull'anabolismo proteico, come confermano alcuni dei più comuni test idonei a valutare queste proprietà: bilancio dell'azoto (diminuzione dell'escrezione urinaria), valutazione dell'incremento ponderale su muscoli specifici, valutazione dell'antagonismo sull'effetto catabolico dei glicocorticoidi. Affinché tale azione possa attuarsi è necessario che nella dieta siano presenti idonee quantità di aminoacidi essenziali e materiali azotati in misura sufficiente per la sintesi degli aminoacidi non essenziali e per il mantenimento di un corretto bilancio azotato. Le diete iperproteiche seguite da molti atleti spesso non sono bilanciate e il surplus proteico viene catabolizzato ad ammoniaca ed escreto, oppure convertito in grassi e immagazzinato. Questa conversione causa sovrappeso negli atleti in attività,

che si accentua drasticamente quando vi sia un rallentamento o la sospensione dei carichi di allenamento o di gara.

La somministrazione di steroidi anabolizzanti provoca inoltre ritenzione tissutale di calcio, fosforo, sodio, potassio, cloro e acqua. La ritenzione idrica è anche essa responsabile di un rapido aumento di peso, che si verifica nel primo periodo di trattamento.

Indipendentemente dalla deontologia sportiva, è difficile affrontare scientificamente il problema della reale efficacia dell'uso degli anabolizzanti nello sport. L'analisi della letteratura non aiuta a sciogliere gli interrogativi sulla loro reale utilità nell'indurre un incremento training-dipendente delle masse muscolari e, ancor di più, se questo incremento sia responsabile di un miglioramento della prestazione. Questa incertezza dipende dalla carenza metodologica delle ricerche (pochi casi, analisi statistiche superficiali, disomogeneità delle condizioni dei test) e dalla varietà degli effetti ricercati (analisi morfologiche o di performance). Vari studi hanno potuto dimostrare un aumento significativo della massa corporea, del peso e della forza in sollevatori di peso che continuavano ad allenarsi durante il trattamento con steroidi anabolizzanti. Dal punto di vista dell'atleta un effetto positivo conseguente all'assunzione di steroidi anabolizzanti è anche la sensazione di minor fatica. Quest'ultimo effetto 'psicotrofico' degli steroidi anabolizzanti è confermato dall'analisi di buona parte della letteratura dove nel 100% dei casi si ha aumento della prestazione in atleti informati del trattamento, mentre in doppio cieco questa percentuale scende al 43%.

L'abuso di AAS comporta problemi cardiaci e dell'apparato riproduttivo, ma soprattutto epatici. L'aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina e delle transaminasi sono le principali modificazioni biochimiche rilevabili a livello ematico. Il prolungamento della somministrazione può causare la comparsa di peliosi epatica, una alterazione pretumorale caratterizzata da microcisti ematiche, la cui rottura può indurre gravi emorragie e disturbi morfofunzionali. Le forme tumorali mostrano più alta incidenza in soggetti giovani o giovani-adulti e istologicamente si presentano come carcinomi epatocellulari. In complesso il rischio di insorgenza di gravi alterazioni epatiche deve sempre essere tenuto nella debita considerazione, anche se manca una congrua indagine epidemiologica riferita a soggetti sani che, per doping, abbiano fatto uso protratto di androgeni e/o steroidi anabolizzanti.

Nella donna, per interferenza con le gonadotropine ipofisarie, la somministrazione di dosi elevate di androgeni provoca difetto di maturazione

dei follicoli ovarici e ipotrofia dell'utero, della vagina e della ghiandola mammaria. Si osservano fenomeni di virilizzazione con approfondimento del timbro di voce, crescita dei peli e caduta dei capelli, cute più spessa e oleosa per stimolazione delle ghiandole sebacee, acne, aumento della libido e ipertrofia del clitoride.

Nell'uomo gli steroidi anabolizzanti inibiscono la normale funzione riproduttiva maschile: normalmente il testosterone è secreto dai testicoli in risposta all'ormone ipofisario luteinizzante (meglio definito nell'uomo come "ormone stimolante delle cellule interstiziali del testicolo"), che aumenta quando il livello di testosterone è basso, ed è questo ciclo a permettere il funzionamento della spermiogenesi nei testicoli. In presenza di elevata quantità di steroidi anabolizzanti, che simulano la presenza di testosterone, si determinano atrofia testicolare e inibizione della spermiogenesi, fenomeni irreversibile che conducono alla sterilità maschile e alla disfunzione erettile. Sugli organi riproduttivi accessori, gli androgeni esplicano azione stimolante sul peso e sull'attività della prostata e vescicole seminali con modificazioni biochimiche del secreto prostatico e del liquido seminale.

In generale, intorno all'1-3% di giovani uomini nei paesi occidentali hanno fatto uso di AAS, con valori maggiori al di fuori degli Stati Uniti. Per quanto riguarda gli adolescenti i dati sono più variabili, rilevando l'uso nel 3-12% di maschi. Il loro uso, confinato prima degli anni '80 agli ambienti sportivi agonistici, si è diffuso negli ultimi anni anche a livello della popolazione generale. Attualmente, gli AAS sono utilizzati da milioni di uomini, tutti occidentali perché il modello del maschio orientale non segue gli stessi canoni. Numerosi studi clinici suggeriscono che circa il 30% di quanti fanno uso illecito di AAS sviluppa dipendenza, probabilmente una sottostima, infatti i sintomi di dipendenza degli attuali consumatori si evidenzieranno solo nei prossimi anni.

Gli AAS hanno attratto l'attenzione pubblica per gli scandali riguardanti gli atleti olimpici e per tragici fatti di omicidio/suicidio, eventi cardiaci, o altre gravi complicazioni. L'abuso è comunque diverso da quello delle classiche droghe. Per esempio, sembrerebbe non esserci evidenza di sindrome da intossicazione, di effetti avversi immediati, di incapacità a svolgere normali attività (guidare, lavorare), di fenomeni di tolleranza alla sostanza. Il consumo della maggior parte delle droghe d'abuso si inizia e si rinforza in un contesto sociale gregario, interferisce con la ricerca della salute e del benessere, e richiede solo piccoli sforzi per ottenere gli effetti desiderati; per raggiungere gli stessi effetti, un consumatore di AAS deve usare la sostanza per mesi insieme a un rigido regime dietetico e di allenamento. Anche per quanto riguarda

l'astinenza esistono differenze sostanziali: quella che caratterizza le sostanze psicotrope comporta un *craving* specifico per la sostanza e un forte desiderio di risolvere il disagio fisico e psicologico dovuto all'interruzione di assunzione, mentre la maggior parte degli utilizzatori di AAS non segnala alti livelli di disagio, tanto che molti di questi individui fanno di proposito dei periodi di sospensione per regolare di nuovo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Infine, il disagio associato con l'interruzione dell'uso di AAS, è più chiaramente legato a preoccupazioni relative al cambiamento dell'aspetto fisico o all'aumento della forza muscolare, il che è ben diverso dall'astinenza da sostanze d'abuso che riguarda l'incapacità del sistema motivazione-ricompensa di funzionare correttamente senza la sostanza. L'astinenza da AAS invece, è legata all'incapacità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi di raggiungere o mantenere i livelli desiderati di ipertrofia muscolare o cambiamenti fisici simili in un contesto di pesante allenamento.

Esiste però una linea emergente di prove scientifiche per cui la dipendenza da AAS sembrerebbe condividere alcuni meccanismi di base con la dipendenza da oppioidi. L'astinenza da oppioidi (agitazione, ansietà, sudore, diarrea, insonnia e pupille dilatate) però ha pochi sintomi che si sovrappongono con i sintomi più frequenti riportati dall'astinenza da AAS quali depressione, stanchezza e diminuzione della libido. Da ciò si deduce che quest'ultima astinenza potrebbe essere legata all'uso concomitante di altre sostanze dopanti, come ad esempio gli stimolanti. È noto infatti che spesso il consumo di AAS è associato a quello degli stimolanti del sistema nervoso centrale, di ormoni tiroidei, di sostanze ausiliarie (ad esempio antiestrogeni) e anabolizzanti non steroidei come l'insulina i cui effetti collaterali riguardano soprattutto il sistema cardiovascolare e la sfera psichica. All'irritabilità e alla instabilità dell'umore, tipici effetti collaterali derivanti dall'assunzione di AAS si associa il disturbo dell'immagine corporea che, tra gli adolescenti è stato considerato un fattore di rischio predittivo del futuro uso illecito tutte queste sostanze.

Naturalmente anche i disturbi relativi alla dieta e all'esercizio fisico hanno un ruolo importante negli utilizzatori. Vi è una letteratura consolidata sulla dipendenza da esercizio fisico o sull'esercizio fisico compulsivo che è stato associato al bodybuilding e che sembra essere legato al consumo di AAS. La somministrazione di androgeni, infatti, sembra condurre ad un aumento di attività fisica la quale condivide con gli androgeni meccanismi di rinforzo attraverso il crescente rilascio degli oppioidi endogeni (endorfine) o la produzione di testosterone.

Agonisti beta 2-adrenergici

La scelta dei farmaci antiasmatici ha posto nel passato vari problemi a causa della frequente presenza in essi di sostanze vietate, come l'efedrina e affini. I β 2-agonisti (es. salbutamolo, formoterolo e salmeterolo) per aerosol vengono utilizzati per fini non terapeutici e a dosaggi elevati. Questi farmaci sono soggetti a limitazioni d'uso e anche la loro efficacia è dubbia.

Un maratoneta durante una gara scambia l'equivalente di 2 mesi di volume ventilatorio di un individuo a riposo. A questo si aggiunge che in alcuni individui il semplice esercizio può provocare broncospasmo. Quindi, indipendentemente dalla presenza di asma nell'atleta (10-15% dei soggetti), la necessità di aumentare la ventilazione può essere vista come un'esigenza fondamentale.

La potenza e rapidità di comparsa d'azione fanno dei beta 2-agonisti il trattamento di scelta per la prevenzione del broncospasmo indotto da esercizio fisico. Sebbene questi farmaci appartengano alla classe dei simpaticomimetici non hanno azioni psicostimolanti a carico del sistema nervoso centrale. Il loro effetto è quasi esclusivamente locale, dopo somministrazione per aerosol, provocando rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale e vascolare.

La medesima azione si registra anche a carico degli apparati gastroenterico e genitourinario, ma solo dopo assunzione sistemica, al pari di quanto avviene a livello muscolare (aumento di potassio, glicogenolisi e lipolisi); nel fegato i beta 2-agonisti inducono glicogenolisi e gluconeogenesi.

I diuretici

Con il termine diuretici possono intendersi: soluzioni che favoriscono la diuresi osmotica; tiazidi, sulfonamidi, derivati dell'acido arilossiacetico; antagonisti dell'aldosterone; diuretici ad azione minore e farmaci risparmiatori di potassio; diuretici ad azione maggiore; preparati favorenti l'escrezione di acido urico; inibitori dell'anidrasi carbonica.

I diuretici sono usati per eliminare i fluidi tissutali in patologie dove vi è ritenzione idrosalina. Gli sportivi ne abusano principalmente per due ragioni: ottenere una rapida riduzione ponderale in sport con categorie di peso e ridurre la concentrazione di farmaci nelle urine (effetti mascheranti). In ambedue i casi si tratta di un'evidente manipolazione, ragione per la quale i diuretici sono vietati dalla Agenzia Mondiale contro il doping (WADA).

I diuretici chimicamente appartengono a diverse classi e hanno in comune la proprietà di promuovere un incremento dell'eliminazione dell'acqua e dei sali, riducendo il volume circolante con aumento dell'ematocrito. Sono dotati di diversa potenza in relazione al meccanismo in base al quale agiscono e al sito d'azione. I diuretici più abusati sono quelli che agiscono sull'ansa di Henle (furosemide, acido etacrinico e, parzialmente, diuretici tiazidici).

L'azione farmacologica sull'ansa è importante perché proprio in questo distretto avviene il riassorbimento dei tre quarti dello ione sodio ultrafiltrato e proveniente dal tubulo prossimale.

Gli effetti tossici dei diuretici sono numerosi e correlati alle singole classi. Tuttavia gli effetti collaterali indesiderati più pericolosi nell'impiego in regime di abuso sono: ipovolemia con attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e alterazioni della kaliemia, da cui possono derivare turbe del ritmo cardiaco (bradicardia e blocchi); deplezione del potassio e blocco idrosalino, con conseguenti effetti di adinamia, anoressia, stanchezza diffusa e vertigini; riduzione della tolleranza ai carboidrati, soprattutto nota per i tiazidici, che comporta quadri iperglicemici nei soggetti normali e aggrava sensibilmente il diabete nei soggetti affetti, che presentano quasi sempre un'immediata glicosuria. Si ha inoltre un aumento dell'uricemia, clinicamente trascurabile nei soggetti normali, ma che può aggravare significativamente la sintomatologia dei soggetti gotosi e complicare la clearance delle enormi quantità di residui azotati che la dieta iperproteica impone all'organismo, come nel caso dei *body-builders* e infine, ototossicità, soprattutto dovuta all'acido etacrinico, che incide sull'integrità della chiocciola e induce una riduzione sensibile delle gamme di frequenza udibili.

Gli ormoni peptidici e affini

Con l'espressione ormoni peptidici e affini si intendono: gonadotropine, antigonadotropine, corticotropine, somatotropina, ormoni liberatori delle gonadotropine, inibitori della aromatasi; eritropoietina e derivati; insulina; fattori di crescita insulino-simile (o *insulin growth factor 1 and 2*, IGF1 e IGF-2).

A partire dal 1988, di volta in volta queste sostanze sono state introdotte nella Lista delle Sostanze Proibite nello sport sotto il termine di ormoni peptidici, glicoproteici e loro analoghi. Di tale famiglia fanno parte: la gonadotropina corionica umana esclusivamente per gli uomini; le gonadotropine ipofisarie e sintetiche esclusivamente per gli uomini; la somatotropina o ormone della crescita umana; i fattori di crescita insulino-simili e tutti i rispettivi fattori di rilascio e i loro analoghi; l'insulina, il cui uso è

consentito soltanto per il trattamento di atleti affetti da forme dichiarate di diabete insulino-dipendente; le corticotropine e l'eritropoietina ed agenti stimolanti l'eritropoiesi (es. darbepoietina).

La presenza di una concentrazione anomala di una delle sostanze sopra riportate o dei suoi marcatori diagnostici nelle urine di un atleta costituisce un'infrazione, a meno che non sia stato comprovato in via definitiva che il fenomeno è dovuto esclusivamente a una condizione fisiologica o patologica.

L'uso di queste sostanze nello sport è un tema ricorrente nella stampa e spesso la mancanza di prove soddisfacenti per determinarne la presenza viene adottata come argomento in favore del fatto che l'antidoping sarebbe una guerra persa e che prestazioni di massimo livello non sarebbero realizzabili senza doping. Tuttavia chi argomenta in questo modo parte dal presupposto che tali ormoni peptidici abbiano una capacità illimitata nel potenziare la prestazione. Invece solo all'eritropoietina è riconosciuta una significativa efficacia e a tutt'oggi esistono ragioni di dubitare degli effetti dopanti della somatotropina. Il problema, ancora irrisolto, di come provare la presenza di queste sostanze rende difficile fare una stima esatta dell'abuso di esse nello sport di vertice.

Gonadotropina corionica umana

Prodotta esclusivamente dalla donna durante la gravidanza, favorisce la produzione di alcune sostanze come il progesterone e l'estradiolo. La somministrazione in atleti di sesso maschile stimola la produzione d'ormoni androgeni (effetto ricercato dall'atleta a scopo dopante) ed è considerata equivalente alla somministrazione farmacologica di testosterone. A tal proposito è noto da qualche tempo che gli ormoni androgeni determinano anche un aumento del numero di globuli rossi circolanti.

Poiché gli uomini non possono produrre la gonadotropina corionica se non in quantità insignificanti e la sua presenza nelle urine di un atleta maschio può essere attribuita solo a una somministrazione esterna.

Tra i rischi e i danni prodotti dalla gonadotropina corionica in età adulta si riportano: ipertrofia prostatica, alterazioni del metabolismo del fegato, con possibile insorgenza anche di tumori, ginecomastia maschile, emicrania caratterizzata da accessi più o meno ravvicinati e duraturi, alternanza d'eccitazione, euforia e depressione.

Somatotropina o ormone della crescita

La somministrazione di questo ormone, che stimola l'accrescimento fisiologico, è limitata al trattamento di bambini con particolari difficoltà di crescita, dovute alla sua mancata produzione da parte dell'ipofisi per disfunzione.

L'ormone della crescita è in grado di influenzare il metabolismo energetico e in particolare:

- a) il metabolismo delle proteine, favorendo sia il trasporto degli aminoacidi nei muscoli sia il loro assemblaggio nella costruzione delle proteine muscolari mediato dalla somatomedina C (o fattore di crescita insulino-simile, *insulin growth factor 1*, IGF 1) con meccanismi autocrini, paracrini e endocrini;
- b) il metabolismo glucidico, stimolando le cellule del pancreas alla secrezione sia del succo digestivo, sia dell'insulina. Quest'ultima agisce prevalentemente sul glucosio, impedendo la formazione delle sostanze grasse e promuovendo la sintesi in glicogeno sia nel fegato sia nei muscoli;
- c) il metabolismo lipidico, con probabile azione lipolitica.

Quest'ormone può essere impiegato solo nelle indicazioni autorizzate e su prescrizione di Centri specializzati individuati dalle singole Regioni.

La somministrazione farmacologica negli atleti comporta una rilevante diminuzione del peso nel comparto dei grassi con un contemporaneo aumento della parte magra, in altre parole della massa muscolare. A quest'aumento non corrisponde però un incremento della capacità di sostenere un maggiore sforzo fisico in muscoli già abbondantemente allenati, come quelli di coloro che svolgono regolarmente attività motoria. Da ricordare peraltro che il sonno, l'esercizio fisico e una dieta che include una buona dose di proteine (come brodo di carne) sono ottimi stimolanti della produzione di ormone della crescita.

Altri effetti collaterali sono le cardiopatie, le variazioni dei valori della pressione, l'intolleranza al glucosio e il diabete.

L'ormone della crescita è ricercato dai cultori del body-building perché è ritenuto molto valido per massimizzare l'apparenza scultorea dei muscoli. Il fatto che il commercio e la distribuzione siano regolati da procedure di controllo molto rigide comporta che siano disponibili sul mercato clandestino o su internet prodotti contraffatti di cui non è possibile conoscere l'esatta composizione.

Negli ultimi anni con tecniche genetiche (DNA ricombinato) sono stati prodotti ormoni della crescita biosintetici, in potenza identici all'ormone ricavato dall'ipofisi umana.

L'emivita breve (15-28 minuti) e la scarsa eliminazione urinaria (0,01%) ne rendono difficile l'individuazione. Pertanto sono state proposte metodologie di rilevazione indirette che si basano sulla misurazione di biomarcatori endogeni stimolati dall'ormone della crescita esogeno tra cui il fattore di crescita insulino-dipendente (*Insulin growth factor 1- IGF*).

La concentrazione plasmatica e urinaria correlano però molto bene e un nuovo metodo di individuazione è emerso con la determinazione del rapporto IGF-1/IGF-2. La concentrazione serica di IGF-1 e IGF-2 è maggiore di quella di hGH ed è aumentata dalla somministrazione di questo. La clearance metabolica di IGF-1 ha una lenta induzione dopo la scomparsa di hGH e la sua individuazione può svelare eccessivo uso di hGH o di cortisolo.

Fattore di crescita insulino-simile

Così chiamato perché ha una struttura molecolare simile a quella dell'insulina, è prodotto da più tessuti, in particolare dal fegato. È utilizzato in terapia medica esclusivamente in certe patologie di crescita del bambino. Alcuni atleti lo assumono nella convinzione che possa avere effetti anabolizzanti in quanto stimola l'azione dell'ormone della crescita. Di questo tuttavia possiede solo gli effetti negativi. I rischi principali sono miocardiopatie, diabete, ipertensione, sviluppo abnorme osseo soprattutto delle estremità degli arti e del cranio.

Insulina

È un ormone prodotto dal pancreas, la cui produzione è stimolata dall'aumento di zuccheri nel sangue. Favorisce la captazione di glucosio da parte dei tessuti attraverso un miglior trasporto dello stesso nel sangue e la sua successiva penetrazione attraverso le pareti delle cellule. Inoltre, stimola la sintesi delle proteine ed è proprio questo l'effetto ricercato dagli atleti convinti degli effetti anabolizzanti a carico del tessuto muscolare. Nessuno di questi effetti è mai stato dimostrato da studi clinici effettuati su soggetti sani. L'insulina è consentita solo in caso di trattamento di soggetti diabetici insulino-dipendenti. L'uso improprio dell'insulina, anche se occasionale, può determinare crisi ipoglicemiche acute che possono portare al coma e alla morte. Altri effetti collaterali sono l'anemia emolitica, dovuta a rottura dei

globuli rossi, miocardiopatie, ritenzione idrica e aritmie associate a ipoglicemie.

Corticotropina

Sostanza secreta dall'ipofisi, controlla la produzione dei corticosteroidi, come il cortisolo e il cortisone, da parte della corteccia surrenale. Viene utilizzata dagli atleti sia per controllare lo stress psicofisico conseguente alla liberazione degli ormoni dello stress, cortisolo e cortisone, sia per la sua azione antidolorifica dovuta all'aumentata concentrazione di cortisone nel circolo sanguigno. Ma soprattutto è assunta ad alte dosi in qualità di induttore di un aumento transitorio dell'ormone della crescita e pertanto per un potenziale effetto anabolizzante.

Gli effetti collaterali sono molteplici:

- alterazione del metabolismo idrosalino, caratterizzato da diminuzione dei livelli plasmatici del potassio e del cloro, da alcalosi e da ritenzione di sodio e di acqua, che provoca edema (gonfiore e succulenza dei tessuti per anormale aumento dei liquidi interstiziali) con aumento della pressione arteriosa (sindromi ipertensive);
- alterazioni cutanee, caratterizzate da acne o manifestazioni acneiformi che si manifestano soprattutto al viso e, in misura minore, alla parte superiore del torace e della schiena;
- alterazioni psicologiche, con sintomatologia costituita inizialmente da euforia, iperattività e insonnia, successivamente da stati maniacali, depressione, agitazione psicomotoria e psicosi;
- diabete mellito;
- infezioni secondarie dovute a una diminuzione delle resistenze nei confronti di batteri, virus, protozoi, miceti ecc;
- osteoporosi con conseguente fragilità ossea;
- disturbi muscolari con debolezza, atrofia e talvolta fibrosi; sindrome di Cushing iatrogena;
- ulcera gastroduodenale;
- reazioni anafilattiche;
- cefalea, vertigini.

Eritropoietina

Tra le varie classi di sostanze dopanti l'eritropoietina è forse quella che negli ultimi anni ha destato maggior clamore nel mondo delle competizioni sportive, per la grande diffusione che sembra avere tra gli atleti che gareggiano su lunghe distanze nell'atletica leggera o in sport di resistenza come ciclismo o sci di fondo.

L'eritropoietina è una sialil-glicoproteina composta da 166 aminoacidi di peso molecolare 30,4 kDa, di cui circa il 40% rappresentato da carboidrati; infatti alla porzione proteica si aggiungono 4 residui glicosilati (acidi gliconeurammici). È prodotta principalmente dalla ghiandola corticale renale (circa 90%) e dal fegato (la produzione epatica nell'adulto è pari a circa il 10-15% della sintesi eritropoietinica totale) e ha un'emivita valutabile in 6-9 ore.

L'eritropoietina è un ormone che regola la produzione della massa eritrocitaria circolante in relazione al fabbisogno tissutale di ossigeno, stimolato da tutti quei fattori che riducono l'ossigenazione dei tessuti, come un diminuito volume ematico, un calo della concentrazione di emoglobina nel sangue o della sua saturazione d'ossigeno, una riduzione del flusso sanguigno periferico e le malattie polmonari che ostacolano l'assunzione di ossigeno con la respirazione.

Sembra che un sensore localizzato nella corticale renale (probabilmente una proteina contenente un gruppo eme o ematina) sia in grado di avvertire una riduzione del contenuto di ossigeno ematico e di provocare un reclutamento di nuove cellule interstiziali peritubulari, le quali danno inizio alla produzione di eritropoietina. Tuttavia a volte anche un'ipossia che non interessa i reni, ma altre regioni dell'organismo può stimolare la secrezione di eritropoietina, il che fa supporre che vi sia anche qualche 'sensore' extrarenale, in grado di trasmettere un segnale ai reni per stimolarli a produrre l'ormone. A tale proposito va ricordato che anche altre sostanze endogene, come adrenalina e noradrenalina, possono stimolare la produzione di eritropoietina da parte dei reni.

L'eritropoietina è dunque il fattore più importante per la stimolazione delle cellule staminali del midollo osseo in risposta all'ipossia. L'ormone è stato purificato per la prima volta nel 1977 a partire da urine di pazienti anemici; la sequenza aminoacidica così ottenuta ha reso possibile la clonazione del gene che codifica l'eritropoietina umana, situato sul braccio corto del cromosoma 7. Dal 1987 è comparsa in Europa l'eritropoietina ricombinante (r-EPO), prodotta utilizzando il DNA di cellule ovariche di criceto cinese, quasi indistinguibile dal punto di vista biochimico e immunologico da quella endogena umana.

L'avvento della terapia con eritropoietina ricombinante ha permesso di correggere l'anemia da insufficienza renale e di prevenire le complicanze delle terapie trasfusionali nei pazienti con blocco renale.

L'ipotesi che la somministrazione di eritropoietina ricombinante potesse condurre a un miglioramento sensibile delle prestazioni, ha spinto diversi

atleti, praticanti sport di resistenza, a utilizzarla per produrre un incremento della massa eritrocitaria circolante e aumentare l'apporto e la disponibilità di ossigeno ai tessuti. Secondo quanto riportato da alcuni autori, somministrazioni di EPO (al dosaggio di 660 Unità Internazionali/kg) per via endovenosa due volte alla settimana producono un aumento del volume degli eritrociti del 41%, dell'ematocrito di oltre il 10%, dei limiti di resistenza di oltre il 17%, del consumo massimo di ossigeno dell'8% e della pressione sistolica sanguigna dell'8%. Ogni grammo di emoglobina lega 1,34 ml di ossigeno. Pertanto un incremento di emoglobina apporta un aumento sensibile di ossigeno ai tessuti, tanto più importante durante esercizi aerobici che utilizzano ossigeno per la produzione di energia. Tuttavia diversi studi hanno dimostrato che più che l'aumento dell'emoglobina o del volume plasmatico è l'incremento dell'ematocrito a condizionare l'aumento del consumo massimo di ossigeno. Infine, durante l'esercizio fisico, l'aumento della massa eritrocitaria accresce la capacità tampone del sangue nei confronti del lattato, prodotto durante il lavoro anaerobico.

Esistono però degli effetti nocivi derivanti dal consumo di eritropoietina che sono dose-dipendenti e sono riconducibili all'incremento della produzione di eritrociti, responsabile, insieme all'aumento della concentrazione di serotonina piastrinica, dell'iperviscosità del sangue, oltre che dell'ipertensione arteriosa. Questi effetti avversi vengono esacerbati dalla disidratazione conseguente allo sforzo fisico, specie se protratto nel tempo e a elevate temperature ambientali. A causa dell'iperviscosità ematica, che può dare diversi sintomi come cefalea, vertigini, alterazioni della visione, angina, claudicatio, gli atleti possono andare anche incontro a eventi di ipossia tromboembolica. Questi fenomeni sono stati ritenuti come i possibili responsabili delle morti di alcuni ciclisti europei (alcuni deceduti durante il sonno).

Per scoraggiare l'uso dell'eritropoietina e di tutti gli altri metodi di intervento sul sangue fra gli atleti sono stati introdotti controlli ematici e urinari programmati e a sorpresa.

Tra le strategie da mettere in atto è prevista un'analisi periodica del sangue nell'atleta che contenga valori ematochimici aggiornati semestralmente, in maniera che qualunque variazione dell'ematocrito superiore alla media stagionale debba considerarsi sospetta. Inoltre è di utilità la ricerca in citofluorimetria dei precursori eritroidi che possono presentare una cinetica diversa nei soggetti trattati con EPO. Le analisi prevedono un esame emocromocitometrico completo (emoglobina, ematocrito, eritrociti, ecc.) e conta dei reticolociti; dovrebbero essere raccolti anche i cosiddetti parametri

reticolocitari, ovvero contenuto di emoglobina e volume dei reticolociti stessi, valutazione dello stato del ferro corporeo (sideremia, saturazione della transferrina, ferritina sierica, recettore solubile della transferrina). Vengono riconosciuti patologici i seguenti valori: ematocrito > 39-50% per i maschi, 36-47% per le femmine; emoglobina superiore a 17 g/dl per i maschi, 16 g/dl per le femmine; reticolociti superiori al 2%; ferritina sierica maggiore di 250 ng/ml per i maschi maggiore di 150 ng/ml per le femmine.

Tali analisi, se effettuate in maniera efficiente e rapida, non lasciano spazio alla possibilità di utilizzare l'eritropoietina ricombinante senza rischiare di risultare positivi ai controlli.

Gli anestetici locali

Le informazioni sensoriali, comprendenti il dolore, si trasmettono all'encefalo lungo i nervi e il potenziale di azione è propagato da un flusso locale di ioni sodio, che penetrano nell'assone, scambiati con ioni potassio. Gli anestetici locali possono causare un blocco localizzato e reversibile della conduzione interferendo con l'apertura del canale del sodio, che è bloccato nella sua porzione più interna. Gli atleti usano questo gruppo di sostanze per ridurre la sensazione di dolore, soprattutto negli sport in cui le performance sono accompagnate da microtraumatismi, o in quelli dove gli eventi traumatici sono molto frequenti. Ne fanno ampio uso anche gli atleti che devono ridurre il dolore e accelerare la ripresa, per prodursi in sforzi ripetuti, o devono accelerare la ripresa della pratica agonistica, dopo eventi traumatici maggiori.

Sono impiegati con infiltrazioni in loco, e quindi l'unica variante farmacocinetica determinante dipende dalla penetrazione dal sito di iniezione all'interno della terminazione nervosa. Il passaggio nella circolazione sistemica è il determinante principale sia della scomparsa dell'effetto farmacologico sia degli effetti tossici e/o sistemici. Molto spesso sono adoperati in associazione con adrenalina o altri vasocostrittori, per ridurre la vascolarizzazione nella sede di iniezione e di conseguenza il loro assorbimento sistemico al fine di un prolungamento della durata d'azione in loco. Tuttavia questa azione potrebbe alterare la vascolarizzazione di zone in via di guarigione in caso di lesioni, infiammazioni ecc. Alcuni anestetici locali, come per es. la ropivacaina, sono loro stessi dei vasocostrittori. Gli anestetici locali possiedono una certa tossicità a carico del sistema nervoso centrale (accessi convulsivi, coma e depressione respiratoria) e cardiovascolare (aritmie ventricolari) dipendenti dalla dose e concentrazione plasmatica. La tossicità a carico del SNC è

potenziata da ipossia e ipercapnia. Alcuni prodotti provocano inoltre metaemoglobinopatie (alte dosi) potenzialmente pericolose.

Da un punto di vista clinico l'uso di queste sostanze è naturalmente da sconsigliare poiché possono sia ritardare la guarigione dal trauma sia peggiorare pesantemente il trauma originario.

La Cannabis e i cannabinoidi

Gli atleti assumono cannabis principalmente a scopo ricreativo e voluttuario, mentre altre volte si avvantaggiano delle sue proprietà ansiolitiche per migliorare la prestazione agonistica prima di una gara importante. L'effetto ergogenico di questa droga non è mai stato provato, al contrario il suo consumo si associa ad una riduzione della concentrazione, delle capacità psicomotorie e del livello prestativo. Quindi la cannabis riduce il livello prestativo in quegli sport che richiedono alti livelli di allerta, concentrazione e riflessi pronti, come ad esempio gli sport di guida (il motociclismo, l'automobilismo) il pingpong ecc. L'effetto ergolitico è maggiore per i consumatori abituali, che sono più esposti a cali di concentrazione, motivazione ed interesse cronici verso la disciplina sportiva praticata (si assiste, tra l'altro, ad una riduzione dei livelli circolanti di testosterone, a problemi respiratori e ad una maggiore suscettibilità alle infezioni).

Il principale componente psicoattivo delle infiorescenze femminili della cannabis è il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC). Da alcuni anni sono disponibili una serie di cannabinoidi sintetici, strutturalmente diversi dal THC, ma con un'azione euforizzante e ansiolitica simile a livello del sistema nervoso centrale

Gli effetti collaterali legati all'uso di queste sostanze dipendono anche dalla via di somministrazione (più rapidi e alti livelli nel sistema nervoso centrale se assunte attraverso il fumo, più lenti e prolungati se assunte per via orale). Se ne possono presentare, comunque, tutta una serie in connessione all'utilizzo sia per inalazione attraverso il fumo (paranoia, tachicardia, palpitazioni, tosse, broncocostrizione, ipotensione ecc.), sia per somministrazione orale (ipotensione, confusione, disorientamento spaziotemporale, tremore, debolezza muscolare, euforia, disforia, atassia. In una piccola percentuale di pazienti (<10%) con l'ingestione di cannabinoidi si sono anche presentati problemi più seri come allucinazioni, astenia, parestesia, amnesia, sincope, incontinenza fecale, tachicardia, mania, incubi, letargia, emicrania, psicosi, ritenzione urinaria, ipertensione, eccessiva sudorazione, disfagia. A livello polmonare si può avere moderata broncodilatazione, che però scompare con

l'uso cronico, sia per aumento delle resistenze delle vie aeree superiori, sia per le possibili sovrainfezioni.

Bibliografia

American Psychiatric Association. DSM-5 Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Raffaello Cortina Editore, 2014.

Bartolini F, Giovannini MG, Pellegrini-Giampietro DE (a cura di). Il doping e le sostanze dopanti. Verona: MAYA Idee; 2012.

Brunton L, Chabner B, Knollman B (editors). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. China: McGraw-Hill; 2011.

Donati A. Lo sport del doping. Torino: Edizioni Gruppo Abele; 2012.

Donati S, Pacifici R, Pichini S, Palmi I, Mastrobattista L, Mortali C, Zuccaro P. L'utilizzo illecito dei farmaci nell'attività sportiva. Manuale sui rischi per la salute. Roma: Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nodopingcvd.it/wp-content/uploads/2012/08/Libretto-Farmaci.pdf>; ultima consultazione 22/01/15

Donati S, Pacifici R, Pichini S, Palmi I, Mastrobattista L, Mortali C, Zuccaro P. L'alimentazione nella pratica motoria e sportiva. Roma: Ministero della salute, Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento del Farmaco; 2011. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nodopingcvd.it/wp-content/uploads/2012/08/Libretto-Alimentazione.pdf>; ultima consultazione 22/01/15

Ferrara SD (a cura di). Doping e Antidoping. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2004

Fiormonte L, Ferrante M. Manuale di Doping e Antidoping. Roma: L'Airone; 2011.

Mennea PP. La grande storia del doping. Grottaminarda (AV): Delta 3; 2011.

Pacifici R, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Minutillo A, Palmi I, Solimini R, Toth G. Reporting System. Doping Antidoping 2012. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento del farmaco; 2013. Disponibile all'indirizzo: http://www.nodopingcvd.it/wp-content/uploads/2012/08/Reporting-System-2012_rev8.pdf; ultima consultazione 26/01/15.

Pacifici R, Bacosi A, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Minutillo A, Solimini R, Toth G, Palmi I. Reporting system doping-antidoping 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento del farmaco; 2012. Disponibile all'indirizzo: http://www.nodopingcvd.it/wp-content/uploads/2012/08/Reporting_System_2011.pdf; ultima consultazione 26/01/15.

Rizzo S. Il doping tra diritto e morale. Patti (ME): Kimerik; 2012.

Serpelloni G, Rossi A (a cura di). Doping. Aspetti medici, nutrizionali, psicopedagogici, legali ed etici e indicazioni per la prevenzione. Verona: Regione Veneto, Osservatorio Regionale sulle Dipendenze; 2006. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dronet.org/monografia.php?monografie=19>; ultima consultazione 26/01/15.

Vincenti M (a cura di). Sport e doping, riflessioni. Borgaro Torinese: Priuli & Verlucca; 2009.

ATLAS (Athletes Training & Learning to Avoid Steroids). <http://www.doping-prevention.sp.tum.de/it/doping-prevention/atlas-athena.html>

CONI (Comitato Olimpico Nazionale Italiano). Antidoping. <http://www.coni.it/it/attivita-istituzionali/antidoping.html>

Donati S. Campioni senza valore. Milano: Ponte alle Grazie; 1989. Disponibile all'indirizzo: http://www.asdplaysport.it/files/images/stories/download/campioni_senza_valore.pdf; ultima consultazione 26/01/15.

FDA (Food and Drug Administration):

- Body Building Products Marketed as Containing Steroids or Steroid-Like Substances.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173965.htm>;
- Dietary Supplements.
<http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/>;
- Buying Medicines Over the Internet.
<http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/BuyingMedicinesOvertheInternet/default.htm>

NHS (National Health Service). Anabolic steroid misuse.
<http://www.nhs.uk/Conditions/anabolic-steroid-abuse/Pages/Introduction.aspx>

NIDA (National Institute on Drug Abuse). Steroids (Anabolic).
<http://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/steroids-anabolic>

OssFAD (Osservatorio Fumo, Alcol e Droga). <http://www.iss.it/ofad/>. Sezione Doping:
<http://www.iss.it/dopi>

USADA (United States Anti Doping Agency). <http://www.USADA.org>

WADA (World Antidoping Agency). <https://www.WADA-ama.org>

4. Sostanze stupefacenti e sostanze ad effetto doping: dipendenza e correlazioni

Esiste un'ampia letteratura scientifica che ha indagato sia il problema della dipendenza indotta da steroidi anabolizzanti e testosterone sia la correlazione tra l'uso di queste sostanze e l'uso di droghe e altre sostanze d'abuso.

La ricerca bibliografica per la raccolta della documentazione scientifica utile alla stesura di questo testo è stata svolta, in diversi intervalli di tempo, consultando la base di dati di letteratura biomedica PubMed (più di 6000 riviste biomediche internazionali), prodotta dal *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) della *National Library of Medicine* statunitense.

Una prima ricognizione del materiale bibliografico è stata effettuata nei mesi di luglio e settembre 2012, limitando la ricerca di articoli agli anni 2008-2012. Successivi aggiornamenti hanno considerato il periodo da ottobre 2012 a febbraio 2014, e poi ancora per i restanti mesi del 2014.

Oltre ai limiti temporali, data la vastità della letteratura pubblicata sulla tematica in esame, ulteriori criteri di selezione della letteratura scientifica reperita sono stati: pertinenza degli argomenti dopo lettura di titolo e abstract; accessibilità al testo completo dell'articolo; tipologia dell'articolo, selezionando in primis (in particolare per la prima ricerca effettuata dal 2008 al 2012) articoli di revisione della letteratura (che mediamente elaborano e sintetizzano da circa 70 a oltre 100 studi) e poi considerando anche studi epidemiologici, case report e altri documenti; e infine che gli articoli fossero in lingua inglese o italiana.

Altre ricerche, che riguardano anche articoli precedenti al 2008, sono state svolte sul sito ScienceDirect (uno dei principali database di riviste scientifiche a testo completo e capitoli di libri) partendo da un articolo di pertinenza e rilevando articoli di interesse ad esso collegati, su segnalazione dello stesso sito. Inoltre, sono stati scelti alcuni articoli rilevanti sull'argomento citati nelle bibliografie di pubblicazioni già selezionate.

Le parole chiave variamente combinate in diverse stringhe di ricerca, per inquadrare più correttamente il problema sotto vari aspetti e limitare la vastità di documentazione scientifica da vagliare, sono riportate in Tabella 1.

Complessivamente sono stati selezionati oltre 50 articoli per la presente trattazione, e sebbene non siano certamente esaustivi della materia, possono costituire un utile orientamento sul tema e fornire indicazioni rilevanti a professionisti e operatori sanitari e sportivi attenti alla problematica dell'uso di sostanze pericolose per la salute e dei meccanismi correlati, a vari livelli nel

mondo dello sport e non solo. Inoltre, sono stati riportati tutti i riferimenti bibliografici degli studi citati nelle tabelle estrapolate dagli articoli di riferimento e inserite nel testo.

Tabella 1 – Quadro sinottico dei termini di ricerca

Termini generici per steroidi o sostanze anabolizzanti	Termini che si riferiscono all'uso e al consumo di sostanze o a dipendenze	Termini connessi con sport	Termini riferiti ad altre sostanze usate per doping e a sostanze stupefacenti
anabolic steroids, anabolic agents, anabolic androgenic steroids, androgens, anabolics, steroid*, androgen*, anaboli*	abuse, addiction, black market, body dysmorphic disorder*, codependen*, doping, dependen*, drug detection, drug misuse, drug prevention, drug contamination, illicit drug use, psychotropic substance use, performance-enhancing substances, substance abuse, substance dependence, substance misuse, substance-related disorders, withdrawal	body image, elite athlete*, mass media, performance, reverse anorexia, role model, sport*, strength training	amphetamine, amphetamine-type stimulant*, analgesic, cera, continuous epo receptor activator, cocaine, darbepoetin alpha, dietary supplements, epo, erythropoietin, heroin, human growth hormone, methamphetamine, mircera, narcotic*, opiate*, opioid*, rhepo, sildenafil, viagra

*Termini troncati (per la ricerca di termini derivati)

Prevalenza di Steroidi Androgeni Anabolizzanti (AAS)

Nel mondo

Nei paesi europei e negli Stati Uniti le percentuali di coloro che hanno dichiarato di aver fatto uso di steroidi almeno una volta sono tra 1 e 6%, sulla base di diverse indagini effettuate tra studenti delle scuole superiori e in ambienti sportivi. In particolare, negli USA, viene riportata una frequenza di utilizzo di steroidi anabolizzanti del 4-11% tra i liceali maschi e del 2,5% tra le liceali femmine. La motivazione più comune addotta per l'utilizzo di steroidi anabolizzanti è il miglioramento della prestazione atletica e per il miglioramento dell'aspetto fisico. L'utilizzatore tipico è un maschio, atleta, solitamente un giocatore di football, un lottatore peso massimo o un sollevatore di pesi (van Amsterdam et al., 2010).

Harmer riferisce che la prevalenza d'uso negli ultimi decenni per i maschi atleti adolescenti è del 4-6% (Harmer, 2010), sia negli USA che in altri paesi, e per le femmine 1.5-3%, rilevando un problema che coinvolge milioni di atleti e una potenziale epidemia di patologie legate all'uso di AAS. Recentemente alcuni studi hanno messo in discussione questo pattern e sembrerebbe che l'uso illecito di AAS sia in realtà meno problematico nei giovani sportivi che nella popolazione adolescente generale, rivelandosi proprio lo sport un fattore protettivo. Infatti, ci sono evidenze scientifiche che l'uso di AAS è associato a non-atleti ed è legato a una più ampia sindrome di comportamenti problematici piuttosto che a sforzi di raggiungere il successo sportivo. Inoltre le ricerche precedenti che utilizzano la prevalenza d'uso una tantum non danno una valutazione esatta dei rischi per la salute, poiché mancano i dati sui consumatori abituali e pochi dati sono disponibili sui reali dosaggi utilizzati. Nei 16 studi selezionati che si riferiscono a USA, Bulgaria, Croazia, Cipro, Grecia, Regno Unito, Slovacchia, Germania, Francia, Svezia, Norvegia, Polonia e Brasile, (tab. 2), emerge anche l'uso di AAS associato ad altre droghe, cioè al poliabuso di sostanze (Harmer, 2010).

Tabella 2 - Studi recenti sull'uso di steroidi androgeni anabolizzanti negli adolescenti (modificata da Harmer, 2010)

Studio	Fonti dei dati su AAS e dati/durata dello studio	Luogo	Numero di partecipanti	Campione di popolazione	Range d'età	Prevalenza (uso continuativo)
Johnson et al	Monitoring the Future Survey 2008	USA (Nazionale)	13-14 anni = 15700 15-16 anni = 15100 17-18 anni = 14000	Scuola superiore	13-18 anni	13-14 anni = 1.4% 15-16 = 1.4% 17-18 = 2.2%
Johnson et al	Monitoring the Future Survey 2007	USA (Nazionale)	13-14 anni = 16100 15-16 anni = 16100 17-18 anni = 14500	Scuola superiore	13-18 anni	8th = 1.5% 10th = 1.8% 12th = 2.2%
Kokkevi et al	European School Survey project on Alcohol and Other Drug (ESPAD) 1999	Europa (Sei paesi)	N = 18430	Scuola superiore	16 anni	M= 2.2-4.4% F = 0.2-2.4%
Elliot et al	Centers of Disease Control Youth Risk Behavior Survey 2003	USA (Nazionale)	F = 7544	Comunità	14-18 anni	F = 5.3%
Laure and Bisinger	Researcher Developed Questionnaire 2001 - 2005	Francia (Lorraine)	N=2199 @ fine	Scuola media	11-12 anni	Campione=1.0% @fine
Van den Berg et al	Project EAT Researcher developed Questionnaire 1999-2004	USA (Minnesota)	M = 1130 F = 1386 @ fine	Scuola media e superiore	12-18 anni	M = 1.7% F = 1.4% @fine
Wanjek et al	Researcher- Developed Questionnaire 2004	Germania	M = 1071 F = 1229	Scuola superiore	12-17 anni	M = 0.5% F = 0.9%
Eaton et al	Centers for Disease Control youth Risk Behaviour Survey 2005	USA	M = 7028 F = 6889	Comunità	14-18 anni	M = 4.8% F = 3.2%
Palleesen et al	Researcher Developed Questionnaire 2004	Norvegia (Regionale)	M = 703 F = 642	Scuola superiore	16-18 anni	M = 3.6% F = 0.6%
Rachon et al	Researcher Developed Questionnaire 2003	Polonia (Nazionale)	M = 105 F = 45	Comunità	13-17 anni	M = 14.3% F = 11.1%

Nilsson et al	Center of Alcohol And Narcotic information (Sweden) Questionnaire 2000	Svezia (Regionale)	M = 4049	Scuola superiore	14–18 anni	M = 1.2%
De Micheli et al	Drug use Screening Inventory 2001	Brasile (Regionale)	N = 6417	Scuola elementare, media e superiore	10-20 anni	N=0.1%
Elliot et al	Researcher modified questionnaire 2002	USA (Oregon/ Washington)	F = 928	Atleti delle scuole superiori	Non specificato	F = 0.1%
Miller et al	Center of Disease Control Youth Risk Behavior Survey 1997	USA (Nazionale)	M = 6841 F = 7340	Comunità	14-18 anni	M = 4.1% F = 2.0%
Kindlundh et al	Center for Alcohol and narcotic information (sweden) questionnaire 1995	Svezia (Regionale)	M = 1353 F = 1389	Scuola superiore	16-19 anni	M = 2.1% F = 0.2%
Nilsson et al	Center for Alcohol and narcotic information (sweden) questionnaire 1998	Svezia (Regionale)	M = 2785 F = 3042	Scuola superiore/ primo anno di college	16-17 anni	M = 2.9% F = 0.0%
Wichstram and Pedersen	Young in Norway Survey 1994	Norvegia (nazionale)	N = 8508	Scuola Media Superiore	12-18 anni 2 anni di follow up	N = 0.8%
Komorski et al	Researcher developed questionnaire 1988-1989	USA (Arkansas)	M=672 F=806	Scuola superiore	16-17 anni	M=7.6% F=1.5%
Krowchuk et al	Researcher developed questionnaire 1987	USA (Ohio)	M=213 F=82	Atleti di scuole superiori	13-18 anni	Campione=1.4%

Una revisione della letteratura del 2011, differenzia l'uso secondo l'uso, il misuso e l'abuso di androgeni (Tab. 3) e ne riporta la prevalenza d'abuso in diversi paesi nel mondo (Tab. 4).

Tabella 3 - Uso, misuso e abuso di Androgeni (modificata da Handelsman, 2011)

	Utilizzo	Cause e Applicazione
USO	Farmacologico	Carenza di androgeni Eugonadici Malattia non gonadica
USO IMPROPRIO	Prescrizione regolare senza provata indicazione terapeutica	Disinformazione
ABUSO	Uso non medico	Sport, cosmetica, uso ricreativo e/o occupazionale

Tabella 4 - Prevalenza d'abuso di androgeni per nazione (modificata da Handelsman, 2011)

Nazione	Fonte	N	M	F	Uso
USA	MTF (1988–2007)	22.640	3.9	0.7	Continuativo
	YRBSS (1991–1995)	39.438	3.9	1.5	Continuativo
	McCabe (1993–2001)	54.567	1.8	0.3	Continuativo
CANADA	Melia (1996)	16.169	4.1	1.5	Recente
SVIZZERA	Kamber (1995)	16.000	1.8	0.3	Recente
AUSTRALIA	Handelsman (1997)	13.335	3.2	1.2	Continuativo
BRASILE	Dal Pizol (2006)	5.057	3.4	1.1	Continuativo
	De Micheli (2004)	6.417	0.4	0.1	Recente
SUD AFRICA	Schwellnus (1992)	1.361	1.2	0	Continuativo
	Lambert (1998)	2.772	2.8	0.7	Continuativo
SVEZIA	Nilsson (1995)	1.383	5.8	1.0	Continuativo
	Kindlundh (1998)	2.742	2.7	0.4	Continuativo
GERMANIA	Wanjek (2007)	2.287	0.5	0.9	Recente
NORVEGIA	Pallesen (2006)	1.351	3.6	0.6	Continuativo

L'abuso è cominciato tra atleti professionisti, alla metà degli anni '50 nell'Europa dell'Est per ottenere vittorie sui rivali occidentali, sfida presto divenuta reciproca da parte di atleti e allenatori dei paesi non comunisti. I paesi comunisti dell'Europa dell'Est, pur di raggiungere i propri obiettivi politici nazionali, hanno addirittura organizzato dei programmi di doping di stato mettendo a repentaglio la salute dei propri atleti. Di questi, finora solo il programma della Germania dell'Est è stato completamente reso noto. Nei 40 anni successivi l'abuso di androgeni è diventato endemico nei paesi e diffuso anche tra gli atleti non professionisti, con le caratteristiche di endemia a bassi livelli, fino a raggiungere utilizzatori non sportivi con scopi ricreativi, cosmetici e occupazionali che ricercano il bodybuilding per promuovere una immagine muscolosa e aggressiva (Handelsman, 2011).

Nelle indagini più ampie tra gli studenti di liceo la prevalenza d'uso è intorno al 4-5% dei ragazzi e sembrerebbe che l'abuso di androgeni tra i

giovani liceali sia meno comune rispetto alle altre sostanze legali e illegali. L'abuso di androgeni è molto più comune tra gli atleti d'élite se ci si riferisce a stime derivanti da indagini anonime: si riscontrano percentuali che vanno dal 20 al 50%, con picchi maggiori negli sport di potenza e nel bodybuilding. I fattori di rischio dell'abuso di androgeni emersi da queste indagini includono: genere maschile, etnia minoritaria, partecipazione sportiva, assenze ingiustificate a scuola e ricreazione senza sorveglianza, inappagato desiderio di essere "grandi", avere conoscenti che usano steroidi, precedente uso di sostanze per migliorare la prestazione e abuso di altre droghe.

Gli androgeni sono ottenuti principalmente attraverso una fuoriuscita dal mercato legale attraverso fabbricanti, grossisti o venditori al dettaglio, ma sono anche realizzati come prodotti non registrati o contraffatti. Le vendite avvengono per lo più attraverso reti sotterranee e rivenditori operanti in palestre e/o attraverso contatti personali con solo una piccola percentuale prescritta da medici compiacenti. La storia naturale dell'abuso di androgeni non è ben compresa ma in genere si ritiene che la maggior parte degli utilizzatori alla fine interrompe l'assunzione.

Sebbene l'abuso di androgeni si sovrapponga al poliabuso di sostanze probabilmente come una sostanza "ponte" (*gateway drug*), gli androgeni anche se assunti abitualmente, non sempre creano dipendenza fisica e la maggior parte di chi ne abusa alla fine ne interrompe l'uso (Handelsman, 2011).

Uno studio svedese riporta la percentuale da 1 a 5 % rilevata tra studenti delle scuole superiori e universitari che coinvolge paesi Occidentali, Giappone e Giordania (Gårevik e Rane, 2010).

Pope e collaboratori hanno svolto un'indagine allo scopo di verificare approssimativamente l'uso e la dipendenza da AAS negli USA, combinando i risultati di altri studi (*pooled data*). In particolare sono stati utilizzati i dati combinati di 10 studi per stimare la prevalenza durante la vita della dipendenza da AAS tra gli utilizzatori (Pope et al., 2013).

Rispetto alla maggior parte delle altre sostanze, è stato stimato che l'uso di AAS inizia più tardi, con solo il 22% di individui che inizia prima dei 20 anni d'età. Tra gli americani con età che va dai 13 ai 50 anni, 2.9-4.0 milioni hanno usato AAS e all'interno di questo gruppo, circa 1 milione ha sperimentato dipendenza da AAS. Da notare un problema metodologico delle indagini in quanto alla domanda se avessero fatto uso di steroidi, gli intervistati potevano confondere e chiamare steroidi: AAS illeciti, corticosteroidi e integratori

Negli USA

alimentari da banco contenenti precursori degli steroidi. Queste risposte generiche possono falsare le stime di prevalenza.

I dieci studi da cui sono tratti i dati per le stime di prevalenza della dipendenza hanno utilizzato criteri adattati dai DSM-III o DSM IV per diagnosticare casi di dipendenza da AAS tra 1247 utilizzatori complessivamente (Tab. 5). La prevalenza media di dipendenza da AAS tra i vari studi era di 32.5%. Assumendo che circa il 30% di utilizzatori di AAS sviluppa dipendenza e che 2.9-4.0 milioni di americani hanno usato AAS, ne consegue che sia possibile che 1 milione di americani abbiano sperimentato dipendenza da AAS.

Tabella 5 - Prevalenza di dipendenza da AAS in studi su utilizzatori di AAS (modificata da Pope et al., 2014)

Studio	Luogo	Utilizzatori di AAS	Utilizzatori dipendenti	
			N	%
Brower et al. (1191)	USA	49M	28	57.1
Gridley and Hanrahan (1994)	Australia	21M	12	57.1
Pope and Katz (1994)	USA	88M	22	25.0
Malone et al. (1995)	USA	71M, 6F	10M, 1F	14.3
Midgley et al. (1999)	UK	50M	13	26.0
Copeland et al. (2000)	Australia	94M, 6F	22M, 1F	23.0
Perry et al. (2005)	USA	206M	68	33.0
Pope et al. (2012)	USA	102M	37	36.3
Ip et al. (2012)	Internazionale	479M	112	23.4
Pope et al., in corso	USA	75M	37	49.3

*Lo studio di Malone et al. e i 3 studi di Pope et al. hanno valutato la storia di dipendenza da AAS in individui con uso di AAS nel corso dell'esistenza; gli altri 6 studi sembravano valutare solo la dipendenza attuale da AAS tra gli utilizzatori attuali di AAS.

Sebbene queste stime debbano essere considerate con cautela, l'uso e la dipendenza da AAS sono certamente prevalenti e in gran parte non rilevati nella popolazione americana (Pope et al., 2014).

In Iran

Una indagine trasversale su 298 atleti iraniani di body building ha dimostrato che la prevalenza d'uso di AAS era del 24.5% ed è stato stimato che il 40% di coloro che praticano bodybuilding usano AAS. Una proporzione significativa di atleti body builders ha usato sostanze sia nei precedenti 30 giorni sia nel corso della propria esistenza. L'uso di AAS è inoltre combinato con l'uso di altre sostanze come tabacco, narghilè e alcol, mentre gli oppioidi rappresentano la percentuale più bassa rispetto alle altre sostanze (Tab. 6) (Nakhaee et al., 2013).

Tabella 6 - Frequenza d'uso di sostanze tra atleti di bodybuilding (N = 298) (modificata da Nakhaee et al., 2013)

Sostanza	Uso continuativo	Uso recente (nei 30 giorni scorsi)
Sigarette di tabacco	101 (33.9)	38 (12.8)
Narghilè	212 (71.1)	134 (45.0)
Oppioidi	52 (17.4)	15 (5.0)
Alcol	169 (56.7)	79 (26.5)
Steroidi anabolizzanti	73 (24.5)	24 (8.1)

*i numeri tra parentesi sono percentuali

Uno studio epidemiologico su atleti d'élite italiani nel periodo 2000-2009, ha valutato la prevalenza d'uso di sostanze illecite. I più rilevati sono stati gli stimolanti e altre sostanze d'abuso. Altri stimolanti rilevati includono: amfetamine, efedrine, carfedone, modafinil e sostanze anoressizzanti.

Si è visto inoltre che i sequestri di sostanze d'abuso sono fortemente correlati alla prevalenza d'uso di sostanze illecite nella popolazione generale. E un trend simile è osservabile anche tra l'uso di sostanze d'abuso negli atleti e le sostanze sequestrate.

Comunque va considerato che il fenomeno è sottostimato per gli atleti rispetto alla popolazione generale (Strano-Rossi e Botrè, 2011).

Dipendenza da AAS

Dall'evidenza sperimentale rilevata finora in studi su animali e esseri umani, appare che gli AAS abbiano elementi in comune con altre sostanze d'abuso. Gli AAS provocano cambiamenti duraturi nel comportamento come una dipendenza da droga, almeno in soggetti predisposti. Come definito dalla *National Academy of Science*, la dipendenza da droga è caratterizzata dalla perdita del controllo sull'uso in modo tale che gli individui continuano a cercarla nonostante le conseguenze negative. Altri criteri per stabilire la dipendenza, in studi su animali, includono la tolleranza, l'astinenza e la sensibilizzazione. In studi su criceti, è stata osservata overdose fatale durante l'auto-somministrazione di testosterone e tolleranza agli effetti depressivi di dosi elevate di testosterone. Tolleranza e auto-somministrazione fino alla morte indicano la possibilità di dipendenza da AAS. Inoltre, gli AAS agiscono sulle aree cerebrali che controllano la dipendenza da droga, probabilmente con il coinvolgimento di una serie di sistemi di trasmissione. Questo riflette la varietà dei cambiamenti comportamentali indotta dagli steroidi (Wood, 2008).

In Italia

Secondo quanto riferito in uno studio di Ip e collaboratori, l'uso improprio di AAS in atleti e altri individui è riportato in letteratura da decenni, ma solo negli anni '80 si è cominciato a descrivere il comportamento di dipendenza da AAS.

Negli anni, la dipendenza da AAS è stata identificata attraverso le varie edizioni del DSM dell'Associazione Psichiatria Americana (APA). Recentemente, sono stati proposti dei criteri diagnostici più specifici per classificare la dipendenza da AAS che sono poi stati validati. Utilizzando questi metodi diagnostici più specifici circa il 30% degli utilizzatori di AAS sono stati classificati come dipendenti da AAS.

È stato effettuato uno studio comparativo su 479 uomini, per confrontare le caratteristiche dei dipendenti da AAS con i non-dipendenti. Sono stati messi a confronto 112 dipendenti da steroidi androgeni anabolizzanti (AAS) e 367 utilizzatori di AAS ma non dipendenti. I dati sono tratti dall'indagine trasversale online "Anabolic 500" effettuata negli Stati Uniti nel 2009 tra partecipanti a forum e discussioni su siti web di bodybuilding, sollevamento pesi, fitness e steroidi.

I dati includevano: dati demografici, modelli di allenamento, uso di AAS e altri agenti per aumentare la performance, effetti avversi dell'uso di AAS, comportamento di dipendenza da AAS secondo i criteri DSM IV-TR, storia di uso di sostanze illecite e di alcol, storia di abuso fisico e sessuale, condizioni psichiatriche diagnosticate secondo il DSM-IV-TR (Tab. 7).

Tabella 7 - Sintomi auto-riportati di dipendenza da sostanze descritti dai consumatori di AAS (modificata da Ip et al., 2012)

Criteria per la dipendenza	Utilizzatori dipendenti da AAS	Utilizzatori non dipendenti da AAS	Valore P
Effetto diminuito nel tempo con la stessa dose di sostanza	81 (72.3)	60 (16.4)	<0.001
Necessità di utilizzare la sostanza in quantità crescente per ottenere l'effetto desiderato	79 (70.5)	63 (17.2)	<0.001
Problemi fisici o emotivi quando si smette di usare la sostanza	65 (58.0)	42 (11.4)	<0.001
Assumere quantità sempre maggiori della sostanza durante un periodo di tempo più lungo di quanto si era prefissato all'inizio	65 (58.0)	28 (7.6)	<0.001
Trascorrere molto tempo in attività utili a ottenere la sostanza	45 (40.2)	37 (10.1)	<0.001
Ricominciare l'uso della sostanza per alleviare problemi o sintomi insorti dopo averne smesso l'uso	42 (37.5)	13 (3.5)	<0.001
Smettere o ridurre attività sociali, occupazionali, o ricreative a causa dell'uso della sostanza	35 (31.3)	17 (4.6)	<0.001
Uso continuativo della sostanza nonostante la presenza di problemi fisici, emotivi e sociali causati dalla sostanza	40 (35.7)	7 (1.9)	<0.001
Avere il desiderio o fare sforzi senza successo per diminuire la quantità di sostanza da prendere	15 (13.4)	4 (1.1)	<0.001

Dati in numero e percentuale di intervistati.

* Tutti i 112 partecipanti in questa coorte hanno riportato ≥ 3 di questi sintomi soddisfacendo i criteri per i comportamenti coerenti con la dipendenza ($p < 0.001$ vs coorte di utilizzatori non dipendenti da AAS).

Relativamente al consumo di alcol, sigarette, tabacco senza fumo, marijuana e cocaina, nei 12 mesi precedenti l'indagine non sono state registrate differenze significative tra i due gruppi.

La maggior parte di entrambi i gruppi hanno definito se stessi sportivi amatoriali: ciò suggerisce come la dipendenza da AAS colpisca una proporzione sostanziale di popolazione che pratica allenamento per il potenziamento muscolare e non è solo limitata a *bodybuilders* agonisti, sollevatori di pesi olimpici o atleti professionisti.

I dipendenti da AAS avevano quasi il doppio delle probabilità rispetto ai non dipendenti da AAS di considerare il loro peso corporeo come sottopeso e la maggior parte di entrambi i gruppi tentavano di guadagnare peso, sebbene avessero l'indice di massa corporea medio più alto del normale. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che gli uomini preferiscono avere un corpo

Immagine corporea

con i muscoli, tendenza che può causare problemi dell'immagine corporea personale e comportamenti correlati.

Lo studio ha evidenziato come il desiderio di diventare muscolosi, per i dipendenti da AAS, è una forza trainante plausibile per consumare dosi di AAS settimanali più elevate, sottoporsi a un numero maggiore di cicli di steroidi, avere periodi più brevi di non utilizzo di AAS tra un ciclo e l'altro, e un uso complessivo di AAS più prolungato nel tempo. L'uso eccessivo di AAS da parte di AAS-dipendenti è stato associato con maggiore frequenza di effetti avversi AAS-correlati (Ip et al., 2012).

La maggior parte dei dipendenti da AAS ha riferito di voler continuare l'uso di AAS, nonostante la conoscenza degli effetti avversi e delle conseguenze a lungo termine sulla salute. Una percentuale considerevole di dipendenti da AAS utilizzava diverse sostanze per migliorare le prestazioni, come integratori alimentari e farmaci quali antiestrogeni (es. tamoxifene, anastrozolo), agenti della fertilità (es. clomifene, gonadotropina corionica umana), agenti della disfunzione erettile (es. tadalafil, sildenafil), agenti per la calvizie maschile (es. finasteride) per contrastare la potenziale ginecomastia, atrofia testicolare, disfunzione sessuale, perdita dei capelli (Tab. 8).

Tabella 8 - Tipologia di sostanze per l'aumento della prestazione utilizzati da maschi consumatori di AAS (modificata da Ip et al., 2012)

Sostanza	AAS-Utenti dipendenti (n= 112)	AAS-Utenti non dipendenti (n=367)	Valore P
INTEGRATORI ALIMENTARI			
Proteine in polvere	100 (89.3)	317 (86.4)	0.422
Creatina	97 (86.6)	289 (78.7)	0.066
Multivitaminico	79 (70.5)	254 (69.2)	0.790
Olio di pesce	71 (63.4)	231 (62.9)	0.931
Aminoacidi	68 (60.7)	181 (49.3)	0.035
Caffeina	66 (58.9)	174 (47.4)	0.033
Olio di semi di lino	39 (34.8)	115 (31.3)	0.489
Yohimbina	26 (23.2)	70 (19.1)	0.338
Androstenedione	24 (21.4)	55 (15.0)	0.108
Deidroepiandrosterone	24 (21.4)	82 (22.3)	0.838
FARMACI			
Tamoxifene	88 (78.6)	273 (74.4)	0.368
Anastrozolo	47 (42.0)	155 (42.2)	0.960
Efedrina	54 (48.2)	141 (38.4)	0.065
Clomifene	46 (41.1)	143 (39.0)	0.690
Clenbuterolo	43 (38.4)	113 (30.8)	0.133
Gonadotropina corionica umana	38 (33.9)	110 (30.0)	0.428
Triiodotironina	33 (29.5)	73 (19.9)	0.033
Ormone della crescita	29 (25.9)	42 (11.4)	<0.001
Tadalafil	27 (24.1)	37 (10.1)	<0.001
Letrozolo	22 (19.6)	63 (17.2)	0.548
Sildenafil	21 (18.8)	24 (6.5)	<0.001
Insulina	20 (17.9)	15 (4.1)	<0.001
Fattore di crescita insulino simile 1	16 (14.3)	27 (7.4)	0.025
Finasteride	10 (8.9)	21 (5.7)	0.070

I dati sono in n°. (%) degli intervistati.

In uno studio clinico (Kanayama et al., 2009 è stato riportato) che i dipendenti da AAS hanno più probabilità di sviluppare dipendenza o abusare di oppioidi. Un'associazione apparente collegherebbe la dipendenza da AAS con uso illecito di eroina, dipendenza da farmaci oppioidi e abuso di oppioidi. Non è possibile comunque stabilire se l'aumento dei disturbi d'ansia e di depressione maggiore in questo studio siano dovuti al consumo di AAS e alla dipendenza o se i disturbi erano già presenti prima dell'inizio dell'uso di AAS.

In conclusione la dipendenza da anabolizzanti steroidi androgeni colpisce un sostanziale numero di consumatori e sono stati individuati comportamenti coerenti con questo disturbo in circa un quarto (23.4%) degli uomini (Ip et al., 2012).

L'abuso di steroidi androgeni anabolizzanti avviene principalmente nel contesto dell'esercizio fisico intenso e ai fini di aumentare la massa muscolare,

Oppioidi

in contrapposizione all'euforia prodotta da sostanze d'abuso. Gli AAS modulano anche l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e possono aumentare il valore di rinforzo dell'esercizio attraverso cambiamenti nel rilascio dell'ormone dello stress e dell'endorfina. L'uso di AAS è una forma unica di abuso che non è motivata da un effetto euforico ma dal desiderio di migliorare l'aspetto fisico e conseguire un vantaggio competitivo. Queste sostanze vengono assunte in cicli in cui le dosi sovr fisiologiche vengono prese a livelli che producono un aumento di 10-20 volte dei livelli circolanti di ormoni androgeni per periodi di 12-24 settimane (Hildebrandt et al., 2014).

Sebbene gli AAS siano usati per lo più da adulti maschi, 1-3% negli USA e 6.4% nel mondo, esistono pochi dati disponibili sugli effetti comportamentali e endocrini dovuti al loro utilizzo. Modelli chiari di dipendenza da AAS sono difficili da stabilire in parte perché manca l'euforia tipica data dal consumo di sostanze d'abuso, per la difficoltà ad identificare un modello di craving e per il ruolo primario dell'esercizio fisico e del disturbo da immagine corporea negli utilizzatori.

È stato condotto uno studio su 16 maschi adulti utilizzatori esperti di AAS (8 durante il ciclo e 8 fuori ciclo, nel periodo di sospensione) e 10 controlli, per rilevare differenze tra i due gruppi (Hildebrandt et al., 2014). Gli utilizzatori di AAS che stavano effettuando il ciclo avevano i più elevati livelli di beta-endorfina, livelli più bassi di cortisolo e più alti livelli di corticotropina rispetto ai controlli. Mentre gli utilizzatori di AAS fuori ciclo avevano più alti livelli di cortisolo e corticotropina, ma più bassi valori di beta-endorfina. L'intensità dell'esercizio fisico era positivamente correlato alla beta-endorfina e ai sintomi di dipendenza da AAS. Un aspetto spesso trascurato della dipendenza da AAS è infatti il modello di esercizio compulsivo usato per produrre gli effetti desiderati degli AAS.

AAS ed esercizio fisico

L'allenamento offre una opportunità interessante per spiegare come la dipendenza da AAS possa svilupparsi nonostante la mancanza di euforia acuta. Questa ipotesi è supportata da sovrapposizioni documentate negli effetti endocrini stimolati da somministrazione di AAS e intenso esercizio fisico. Inoltre l'esercizio fisico aumenta in modo acuto i livelli di oppioidi come la beta-endorfina, ma l'allenamento prolungato può comportare invece una diminuzione della risposta della beta-endorfina. L'esercizio fisico e gli AAS possono divenire interdipendenti nel tempo in quanto l'uso di AAS facilita una risposta maggiore degli oppioidi e una diminuita risposta di cortisolo all'allenamento intenso. Gli AAS possono aumentare il valore di rinforzo

dell'allenamento attraverso il rilascio di endorfine o bloccare la risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.

La risposta dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene agli AAS può spiegare perché gli AAS hanno effetti rinforzanti negli umani e l'esercizio può giocare un ruolo chiave nello sviluppo della dipendenza da AAS. Questi effetti endocrini potrebbero condurre a un uso compulsivo di AAS in assenza di euforia indotta da sostanze poiché gli AAS possono teoricamente fungere da veicolo di ricompensa per l'allenamento intensificato. È stato dimostrato che dosi elevate di AAS spingono i roditori ad un significativo aumento dell'esercizio fisico (Wood 2002). La stessa correlazione si rileva nell'uomo, suggerendo che gli oppioidi possono aumentare il valore di rinforzo dell'allenamento e contribuire alla dipendenza da AAS. Vi è inoltre la possibilità che l'allenamento induca un miglioramento dell'umore negli utilizzatori di AAS che portano a termine l'attività fisica. Questo studio fornisce supporto al ruolo dell'esercizio compulsivo nella dipendenza da AAS e la sua possibile inclusione in un modello di tossicodipendenza da AAS. (Hildebrandt et al., 2014).

Gli steroidi anabolizzanti sono utilizzati dagli sportivi, che sono a conoscenza dell'emivita delle singole sostanze nonché dei dosaggi e dei cicli per evitare la rilevazione a un controllo antidoping, e dai culturisti per ottenere con dosaggi elevati una notevole massa muscolare senza curarsi delle conseguenze.

Inoltre gli AAS vengono consumati per contrastare gli effetti anoressizzanti e cachetizzanti delle sostanze psicotrope illegali da strada (Graham et al., 2008).

Uno studio trasversale svolto attraverso una *web survey* (Ip et al., 2014) su 2 gruppi di maschi adulti (≥ 40 anni), 67 utilizzatori di AAS e 76 non utilizzatori, ha valutato:

- l'uso di steroidi anabolizzanti (AAS) e altri agenti per aumentare la prestazione fisica;
- l'uso di sostanze illecite e alcol;
- le diagnosi psichiatriche.

Dai risultati è emerso che coloro che assumevano AAS consumavano in maggior misura sostanze per aumentare la prestazione, tendevano maggiormente al *binge drinking* (consumo incontrollato di alcol in breve tempo) e riferivano un consumo di alcol pesante. Questi soggetti, inoltre, rispondevano ai criteri per il disturbo di dipendenza da sostanze e soddisfacevano una diagnosi di disturbo d'ansia.

Tra gli agenti assunti per aumentare la prestazione dei consumatori di AAS erano presenti sia testosterone enantato, testosterone cipionato, trenbolone, metandostrenolone e nandrolone sia sostanze non steroidee allo scopo di contrastare gli effetti degli AAS come tamoxifene, anastrozolo (per prevenire la ginecomastia), clomifene citrato, gonadotropina corionica umana (per prevenire l'atrofia testicolare indotta da AAS), clenbuterolo, tadalafil (per trattare la disfunzione erettile), ormone della crescita umano, olio di semi di lino, deidroepiandrosterone, efedrina, yohimbina, insulina e fattori di crescita insulino-simile. Una possibile causa dell'incremento d'uso degli inibitori della fosfodiesterasi può essere dovuta alla soppressione della produzione di testosterone endogeno che porta all'ipogonadismo da somministrazione cronica di AAS. È stato inoltre riscontrato un consumo massiccio di AAS, in dosi sovratrapieutiche, 11 volte maggiore della dose raccomandata di testosterone nella terapia sostitutiva per i pazienti con ipogonadismo. Più del 50% dei partecipanti in entrambi i gruppi usavano inoltre creatina, multivitaminici, proteine in polvere, aminoacidi e olio di pesce. Le più importanti motivazioni d'uso di AAS riferite erano l'aumento della massa muscolare e della forza, il miglioramento dell'aspetto fisico e il rallentamento del processo di invecchiamento. Gli utilizzatori di AAS, rispetto ai non utilizzatori, erano più propensi al consumo incontrollato di alcol e al consumo pesante di alcol (Tab. 9), ad avere diagnosi di dipendenza da sostanze (secondo i criteri del DSM IV) (Tab. 10) e più disturbi psichiatrici (in particolare disturbi d'ansia) (Tab. 11), oltre che a dedicare una quantità di tempo maggiore all'allenamento (Ip et al., 2014).

Tabella 9 - Uso di Alcol, Fumo di tabacco, Tabacco senza fumo, o Sostanze illecite in utilizzatori di AAS e non utilizzatori >40 anni^a (modificata da Ip et al., 2014)

Attività di consumo	Utilizzatori di AAS >40 anni (n = 67)	Non utilizzatori >40 anni (n = 76)	Valore P
Consumo incontrollato di alcol nei passati 12 mesi	32 (47.8)	22 (29.0)	.025
Consumo pesante di alcol nei passati 12 mesi	14 (21.0)	6 (7.9)	.031
Fumo di tabacco nei passati 12 mesi	14 (21.0)	11(14.5)	.380
Marijuana nei passati 12 mesi	11 (16.4)	7 (9.2)	.216
Tabacco senza fumo nei passati 12 mesi	7 (10.5)	5 (6.6)	.548
Cocaina nei passati 12 mesi	6 (9.0)	2(2.6)	.147
Eroina nei passati 12 mesi	0 (0)	1 (1.3)	.999

^a Dati in N. (percentuale) di intervistati.

^b Consumo incontrollato di alcol = 5 o più bicchieri nella stessa occasione.

^c Consumo pesante di alcol = 5 o più bicchieri nella stessa occasione per 5 o più giorni all'interno di un periodo di 30 giorni.

Tabella 10 - Criteri per la dipendenza da sostanze tra utilizzatori di AAS e non utilizzatori ≥ 40 anni³ (modificata da Ip et al., 2014)

Criteri per la dipendenza da sostanze	utilizzatori di AAS ≥ 40 anni (n = 67)	non utilizzatori di AAS ≥ 40 anni (n = 76)	valore P
Necessità di utilizzare PEAs in quantità crescente per ottenere l'effetto desiderato	22 (35.5)	7 (9.2)	<.001
Assumere quantità sempre maggiori di PEAs durante un periodo di tempo più lungo di quanto si era prefissato all'inizio	14 (22.6)	3 (4.0)	.001
Effetto diminuito nel tempo con la stessa dose di PEAs	22 (35.5)	3 (4.0)	<.001
Problemi fisici o emotivi quando si smette di usare PEAs	11 (17.7)	5 (6.6)	.060
Ricominciare l'uso di PEAs per alleviare problemi o sintomi insorti dopo averne smesso l'uso	10 (16.1)	5 (6.6)	.099
Trascorrere molto tempo in attività utili a ottenere PEAs	8 (12.9)	2 (2.6)	.043
Uso continuativo di PEAs nonostante la presenza di problemi fisici, emotivi e sociali causati dalla sostanza	5 (8.1)	0 (0)	.017
Avere il desiderio o fare sforzi senza successo per diminuire la quantità di sostanza da prendere	5 (8.1)	1 (1.3)	.090
Smettere o ridurre attività sociali, occupazionali, o ricreative a causa dell'uso della sostanza	1 (1.6)	0 (0)	.449
Soddisfa i criteri per la dipendenza da sostanze (≥ 3 sintomi)	17 (27.4)	3 (4.0)	<.001

DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition. Text Revision); PEAs, performance enhancing agent (agente per aumentare la prestazione).

³Dati in N. (percentuale) di intervistati.

Tabella 11 - DSM-IV-TR. Diagnosi psichiatrica e storia d'abuso sessuale o fisico in utilizzatori di AAS e non utilizzatori >40 anni (modificata da Ip et al., 2014)

Diagnosi/storia di abuso	utilizzatori di AAS >40 anni (n = 67)	non utilizzatori di AAS >40 anni (n = 76)	valore P
Qualsiasi malattia psichiatrica	11 (16.4)	6 (7.9)	.129
Un disturbo d'ansia	8 (12.0)	2 (2.6)	.046
Depressione maggiore	6(9.0)	4(5.3)	.516
ADHD	3 (4.5)	2 (2.6)	.665
Abuso sessuale	8/65 (12.3)	6 (7.9)	.411
Abuso fisico	9/64 (14.1)	6/75 (8.0)	.283

Rispetto ai non utilizzatori di AAS l'uso improprio di AAS è prevalente tra gli uomini più anziani ed è associato a policonsumo di farmaci, uso più intenso di alcol, più alta incidenza di dipendenza da sostanze e disturbi di ansia (Ip et al., 2014).

Effetti avversi

Presi in dosi sovralfisiologiche, gli AAS mostrano vari effetti avversi sulla salute a lungo termine, in particolare tossicità cardiovascolare. Effetti comportamentali sono sintomi ipomaniacali o maniacali, a volte accompagnati da aggressione o violenza (che di solito si verificano durante l'assunzione di AAS) e sintomi depressivi (che si verificano durante l'astinenza da AAS). Tuttavia, questi sintomi sono idiosincratichi e affliggono solo una minoranza di utilizzatori illeciti, il meccanismo di queste reazioni idiosincratichi rimane poco chiaro (Kanayama et al., 2010).

Gli utilizzatori di AAS possono inoltre consumare una serie di altre sostanze illecite, sia sostanze per l'immagine corporea (body image drugs), per migliorare l'aspetto fisico o le prestazioni, sia sostanze d'abuso classiche; tra le sostanze per l'immagine corporea spesso si utilizzano farmaci, che possono causare effetti psichiatrici e terapeutici supplementari.

In primo luogo, gli utenti spesso consumano altre sostanze per aumentare la massa muscolare, perdere grasso e contrastare gli effetti collaterali di AAS o di altri farmaci che stanno assumendo (Kanayama et al., 2010). Questi farmaci comprendono altri ormoni (ormone crescita umano[HGH], fattore della crescita -1 insulinosimile [IGF-1], ormoni tiroidei, gonadotropina corionica umana, e insulina), stimolanti (amfetamine, efedrina, pseudoefedrina, e soprattutto il beta agonista clenbuterolo), farmaci che dovrebbero stimolare il testosterone o la secrezione dell'ormone della crescita (clomifene, gamma idrossibutirrato, levodopa), farmaci per perdere peso o perdita di liquidi

(diuretici, lassativi), e numerosi altri agenti (eritropoietina, tamoxifene, danazolo, yohimbina, 2,4-dinitrofenolo). Sebbene molte di queste sostanze siano state studiate negli anni a dosaggi terapeutici, i loro effetti sull'uso illecito non medico, da sole o in combinazione con AAS, sono ancora poco compresi.

Gli utilizzatori di AAS inoltre sembrano particolarmente inclini all'uso di oppioidi (50% dei dipendenti da AAS). Può esservi una base biologica per questa associazione, poiché dati sia su umani che su animali indicano che AAS e oppioidi possono condividere meccanismi cerebrali simili.

Infine, gli AAS possono causare una sindrome di dipendenza in una minoranza di utilizzatori. La letteratura scientifica riguardo a questa tematica è in aumento. In breve, casi individuali riportati di dipendenza da AAS sono apparsi fin dai tardi anni '80, descrivendo uomini che sviluppavano uso cronico di AAS nonostante effetti avversi psicosociali e sanitari.

Negli ultimi 20 anni, otto studi (Tab. 12) su utilizzatori di AAS hanno diagnosticato (usando i criteri del DSM-III o DSM-IV per la dipendenza da sostanze) dipendenza da AAS.

AAS e dipendenza

Tabella 12 - Individui che soddisfano i criteri DSM per la dipendenza da sostanze in 8 studi sul campo sugli utilizzatori di AAS (modificata da (Kanayama et al., 2010)

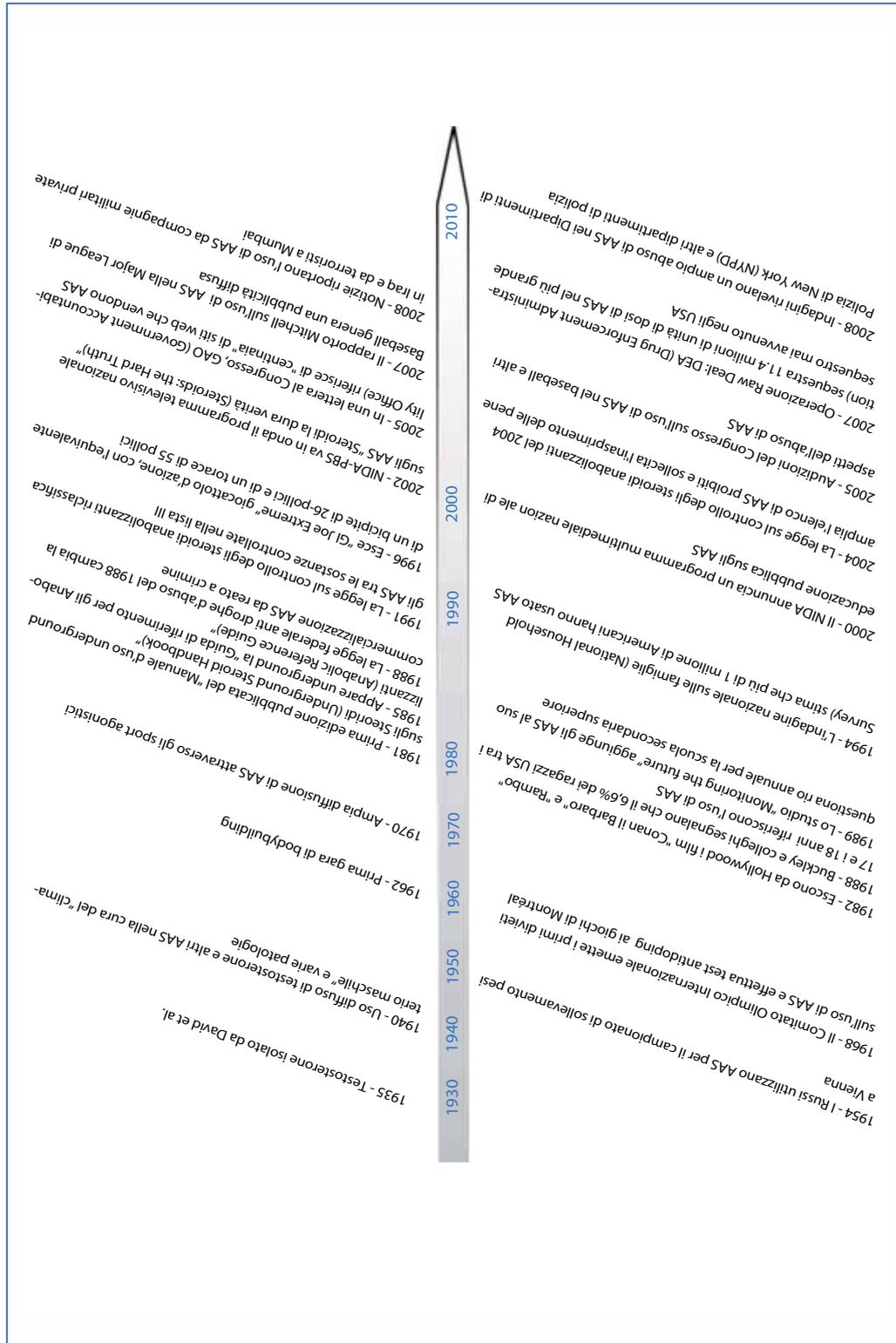
Autori	Luogo	Strumento	Utilizzatori di AAS ^a	Dipendenti da AAS, n (%) ^a
Brower et al. (1991)	USA	Questionario	49 M	28 (57)
Gridley and Hanrahan (1994)	Australia	Questionario	21 M	12 (57)
Pope and Katz (1994)	USA	SCID ^b	88 M	22 (25)
Malone et al. (1995)	USA	SCID ^b	71 M, 6 F	10 M, 1 F (14% complessivo)
Midgley et al. (1999)	England	Intervista semi-strutturata	50M	13 (26)
Copeland et al. (2000)	Australia	Intervista semi-strutturata	94 M, 6 F	21 M, 2 F (23% complessivo)
Perry et al. (2005)	USA	Indagine su Internet	206 M	68 (33)
Kanayama et al. (2009b)	USA	Intervista semi-strutturata	62 M	20 (32)
Totale			641 M, 12 F	194 M, 3 F (30% complessivo)

^aDistribuzione per genere ottenuta da articoli pubblicati e da P.J. Perry, comunicazione personale, ottobre 2008, e da D.A. Malone, comunicazione personale, gennaio 2009

^bIntervista strutturata secondo il DSM III-R.

L'evoluzione temporale dell'uso illecito di AAS negli USA è rappresentato dalla Figura 1.

Figura 1 – Evoluzione temporale dell'uso illecito di AAS negli USA negli anni 1930 – 2010 (modificata da Kanayama et al., 2010)



In studi su animali, gli AAS possono anche influenzare gli effetti di altre droghe d'abuso, quali alcol, cannabis e droghe stimolanti. Le implicazioni di queste scoperte per l'uso umano di AAS rimangono poco chiare; certamente gli utilizzatori di AAS illeciti consumano tutte queste sostanze, ma la loro associazione con l'uso illecito di AAS non appare così evidente come con il consumo di oppioidi (Kanayama et al., 2010).

Anche poco chiara è la direzione di causalità in tali casi; è stato ipotizzato che l'uso di AAS potrebbe agire come un gateway per la dipendenza da oppioidi, ma i dati più recenti suggeriscono che l'uso di oppioidi può avvenire prima, durante o dopo l'uso AAS, aumentando la possibilità che possono sorgere entrambe le forme di abuso di sostanze da una diatesi comune. La dipendenza da AAS può costituire un problema crescente di salute pubblica nei prossimi anni, ma rimane poco studiata (Kanayama et al., 2010).

Particolarmente interessante risulta la descrizione in letteratura di un caso di dipendenza iatrogena da AAS in una donna non sportiva: si tratta di una donna indiana a cui erano state prescritte, da un medico incompetente, iniezioni di nandrolone decanoato per il trattamento di debolezza e dolori somatici non specifici. Questa cura ha condotto la donna a sviluppare dipendenza dalla sostanza, perciò a richiedere iniezioni per avere sollievo dal dolore, prima una volta al mese circa, fino ad arrivare gradualmente a dosaggi quasi giornalieri per 2-3 anni. La stessa donna riferisce un miglioramento della debolezza e dei sintomi somatici a seguito della somministrazione del farmaco ma riferisce anche *craving* intenso, irritabilità, episodi di ansia e stupore dissociativo al momento della sospensione o del ritardo delle iniezioni (Tripathi et al., 2014).

Studi su modelli animali e su esseri umani hanno evidenziato che gli AAS producono una sindrome di dipendenza, almeno in individui predisposti. Kanayama e collaboratori hanno rilevato 3 modelli di dipendenza da AAS: 1) il meccanismo dell'immagine corporea; 2) il meccanismo androgenico; 3) il meccanismo edonistico (Kanayama (a) et al., 2010).

Questo caso può essere inserito nel modello edonistico, in cui la somministrazione cronica di AAS sembra aumentare la sintesi dopaminergica mesolimbica che porta al rinforzo attraverso un meccanismo simile alle classiche sostanze d'abuso. Sono necessari ulteriori studi sulla dipendenza da AAS per definirla una entità diagnostica valida e misure legali appropriate per controllare l'uso improprio di AAS, da parte di medici poco qualificati (Tripathi et al., 2014).

Dipendenza da AAS in ambito diverso da quello sportivo

Modelli di dipendenza da AAS

AAS e dipendenza da oppioidi

Una lettera pubblicata sul *New England Journal of Medicine* nel 2000 (Arvary e Pope, 2000), riferisce dell'abuso di AAS da parte di atleti e contemporaneamente di agonisti - antagonisti degli oppioidi come la nalbufina o i classici oppioidi come l'eroina. Su 227 soggetti dipendenti da eroina o altri oppioidi nel 1999, 21 (9.3%) avevano una storia di uso di AAS. Nessuno dei soggetti aveva riferito una qualche forma di abuso di sostanze o di dipendenza prima dell'uso di AAS. Questo suggerisce che i soggetti sono stati indotti all'uso di oppioidi attraverso l'uso di AAS e la sottocultura del bodybuilding: 17 dei 21 uomini (81%) avevano acquistato per la prima volta oppioidi dallo stesso fornitore che aveva venduto loro AAS; 14 (67%) erano stati iniziati all'uso di oppioidi da un compagno bodybuilder; 18 (86%) avevano dichiarato che avevano usato per la prima volta oppioidi per contrastare l'insonnia e l'irritabilità indotta dagli AAS; 14 (67%) avevano usato oppioidi per contrastare la depressione associata con l'astinenza da AAS. Tutti e 21 i soggetti avevano riportato almeno una di queste caratteristiche. Secondo gli autori questo è un trend che desta preoccupazione in quanto questi dati suggerirebbero che l'uso di AAS rappresenta la "porta d'ingresso" alla dipendenza da oppioidi, associata con sostanziale morbilità e mortalità (Arvary e Pope, 2000).

Negli esseri umani l'abuso di AAS è associato all'uso di oppioidi e negli animali l'overdose da AAS produce sintomi che somigliano a una overdose da oppioidi e gli AAS modificano l'attività del sistema oppioide endogeno. Con l'uso cronico di AAS si può sviluppare dipendenza sia psicologica che fisiologica, diventando sempre più difficile smettere (Wood, 2008). Studi sulla dipendenza da AAS in utilizzatori umani, hanno incluso sia ex-consumatori che consumatori attuali o studi prospettici con somministrazione di AAS su volontari sani. In particolare, le indagini sugli utilizzatori di AAS reclutati in palestre, su siti web e presso medici hanno raccolto informazioni sui tipi e dosi di steroidi usati, sintomi auto-risportati di dipendenza e di astinenza. Sono stati riportati in diversi studi, numerosi criteri per la dipendenza da sostanze psicoattive come l'uso continuativo nonostante gli effetti collaterali e sintomi di astinenza con l'interruzione dell'uso di steroidi. I dipendenti da steroidi hanno riferito di usare dosaggi sempre più alti, più cicli e maggiore insoddisfazione dell'immagine corporea. Anche le donne consumatrici di AAS mostrano segni di dipendenza. Gli atleti possono assumere steroidi per un certo periodo di tempo, sospenderli e poi riprenderne l'assunzione (assunzione ciclica) diverse volte l'anno. Si ritiene che la sospensione intermittente permetta ai livelli del testosterone endogeno, alla conta spermatica e all'asse ipotalamo-ipofisi-

AAS in palestre e siti web

Stacking e piramidizzazione

gonadi di tornare alla normalità. Gli atleti utilizzano di frequente più sostanze contemporaneamente (pratica chiamata *stacking*) e alternano le vie di somministrazione (orale, IM o transdermica). L'incremento della dose nel corso di un ciclo (piramidizzazione) può portare a dosi da 5 a 100 volte superiori a quella fisiologica. Lo *stacking* e la piramidizzazione hanno lo scopo di aumentare il legame ai recettori e di ridurre al minimo gli effetti sfavorevoli, ma questi benefici non sono stati dimostrati (Wood, 2008).

Anche Cornford e collaboratori evidenziano, tra i giovani maschi, l'utilizzo di AAS in associazione con altre droghe, in particolare con l'eroina. Lo studio qualitativo condotto attraverso 8 focus group per un totale di 30 individui tra i 20 e i 40 anni, sia utilizzatori di eroina che non, ha evidenziato l'uso di AAS per compensare o nascondere la perdita di peso dovuta all'uso di eroina, esito importante questo sia per il consumatore che per i familiari.

Alcuni gruppi di partecipanti hanno descritto la sensazione di benessere derivante dall'aumento di peso dovuto ad un incremento della massa muscolare. Ulteriori effetti derivano dal confronto positivo con gli altri nonché dall'aumento della fiducia dovuto al consumo di steroidi anabolizzanti, descritti come sostanze stimolanti. Un utilizzatore di eroina, ad esempio, descrive l'effetto dell'uso di AAS, in particolare testosterone, come un "rush", termine tipicamente usato per descrivere effetti di sostanze stimolanti. Altri gruppi hanno rilevato l'attività sociale dell'uso di steroidi e altre droghe: le sostanze venivano usate in gruppo e iniettate reciprocamente durante le feste, insieme all'inalazione di cocaina e presumibilmente di altre droghe (Cornford et al., 2014).

AAS e policonsumo

Hakansson e collaboratori hanno effettuato uno studio particolarmente interessante dal momento che vanno a indagare la popolazione generale, quando invece la maggior parte delle ricerche indaga specifici sottogruppi con elevato rischio di uso di AAS. Gli autori analizzano la popolazione maschile di età compresa tra i 15 e i 64 anni in Svezia. I risultati indicano una forte associazione tra l'uso di AAS e altre droghe illegali e abuso di prescrizioni di farmaci, confermando i risultati di uno studio condotto negli Stati Uniti sulla popolazione generale (Yesalis et al., 1993) e di studi su diversi sottogruppi come ad esempio su adolescenti. Inoltre, in altri studi (Kanayama et al., 2009) su sollevatori di pesi la dipendenza da AAS è stata associata ai disturbi legati alla dipendenza da oppioidi, che è stata anche osservata sia su esseri umani che su animali (Wood 2008). Nello studio i maschi utilizzatori di AAS hanno caratteristiche simili agli individui che consumano droghe illegali o abusano di

AAS nella popolazione generale

analgescici e sedativi. I maschi che hanno più probabilità di usare sostanze nel corso della vita hanno anche più probabilità di usare AAS se vengono loro offerti. Inoltre l'associazione con l'uso di AAS è stata rilevata per entrambe le variabili dell'allenamento fisico e dell'uso di sostanze, indipendentemente le une dalle altre; così come l'analisi ha evidenziato una associazione tra uso di AAS e problemi finanziari nell'ultimo anno (Hakansson et al., 2012).

AAS e altre droghe

Una revisione della letteratura del 2011, che include studi dal 1995 al 2010, esamina la relazione tra l'uso di AAS e il consumo di altre sostanze d'abuso (Dodge e Hoagland, 2011). Le stime di prevalenza dell'uso di AAS sono intorno al 2% in studi su adolescenti e studenti universitari, ma sono generalmente più elevate tra coloro che sono coinvolti in sport basati sulla forza fisica o sollevamento pesi arrivando a valori tra il 20% e il 50%. L'abuso di AAS comporta una serie di problemi di salute al fegato, agli organi riproduttivi e al cuore. Inoltre, l'abuso e la dipendenza da AAS sono associati a disturbi psicologici quali alti livelli di aggressività, depressione, disturbi comportamentali e di dimorfismo corporeo (Dodge e Hoagland, 2011). Sono riportati i fattori di rischio per l'abuso di AAS, i quali includono essere maschio, praticare sport legati alla forza fisica, sollevare pesi in palestra e conoscere utilizzatori di AAS. Negli ultimi 15 anni l'interesse sulla comprensione dei meccanismi dell'uso di AAS e di altre sostanze è aumentato, in quanto diversi studi hanno riferito che l'utilizzo di AAS è associato positivamente al consumo di sostanze quali *Performance Enhancing Substances* (PES) legali, alcol, tabacco e sostanze illegali, in particolare oppioidi (Dodge e Hoagland, 2011).

Le ricerche considerate nella revisione di Dodge e Hoagland sono state condotte su adolescenti delle scuole superiori e studenti universitari, poco più della metà dagli Stati Uniti e il resto da altri paesi, per un totale di 18 studi epidemiologici (di cui 17 trasversali) selezionati in tutto. I risultati sono presentati, attraverso un'analisi statistica sia bivariata che multivariata, per alcol, tabacco, cannabis, sostanze illegali e PES legali. La relazione tra l'uso di AAS e altre sostanze dipende dal tipo di sostanza. I risultati delle analisi bivariate e multivariate suggeriscono che l'uso di AAS è positivamente associato con il consumo di alcol, sostanze illegali e PES legali. Al contrario lo studio della relazione tra l'uso di AAS e l'uso di tabacco e cannabis presenta risultati misti, ma in conclusione solo in meno della metà degli studi il tabacco e la cannabis sono predittivi dell'uso di AAS (Dodge e Hoagland, 2011).

Per quanto riguarda l'uso di altre sostanze illegali, l'analisi bivariata ha evidenziato che coloro che avevano fatto uso di AAS avevano con più probabilità usato altre sostanze quali inalanti, amfetamine, cocaina,

tranquillanti, sedativi e allucinogeni, rispetto a chi non ne aveva mai usato. Uno studio (Denham 2009) ha riportato che l'uso di AAS era associato a cocaina, crack, GHB, eroina, ketamina, OxyContin, Ritalin, Roipnol e Vicodin. L'analisi multivariata ha rilevato che l'uso di AAS era stato in qualche modo previsto dal consumo di sostanze illegali come cocaina, tranquillanti, stimolanti ed eroina. Uno studio nello specifico ha rilevato che i dipendenti da AAS erano in modo statisticamente significativo dipendenti anche dagli oppioidi, rispetto agli utilizzatori di AAS non dipendenti (Dodge e Hoagland, 2011).

Relativamente alla motivazione dell'uso combinato di AAS con PES legali, sostanze illegali e alcol, si può spiegare chiaramente solo in parte. I PES legali con AAS sono utilizzati da coloro che vogliono aumentare la propria massa muscolare e che sono disposti a prendere qualsiasi sostanza li aiuti a raggiungere lo scopo. Inoltre i PES di solito si prendono all'inizio per poi passare progressivamente agli AAS.

Meno chiara è la spiegazione dell'associazione di AAS con alcol e sostanze illecite. Alcune ricerche indicano che coloro che intendono sperimentare sostanze, arriveranno a sperimentarne diversi tipi tra cui anche gli AAS. È dato che la maggior parte degli studi considerati nella revisione si basano su dati sull'uso sperimentale di AAS, questo assunto è coerente con tale spiegazione (Dodge e Hoagland, 2011).

Tuttavia, la relazione tra uso abituale di AAS, alcol e altre sostanze rimane poco chiara, poiché la maggior parte degli studi non ne parlano. Comunque oltre alla motivazione che un consumatore abituale di AAS è incline a voler sperimentare una varietà di sostanze, un'altra possibilità è quella che l'uso abituale di AAS e l'utilizzo di altre sostanze dipende dal tipo di altre sostanze studiate. Per esempio, i consumatori abituali di AAS spesso iniziano a usarli perché insoddisfatti del loro aspetto fisico. Questa insoddisfazione li induce a usare sostanze che li aiutino a evadere da sensazioni negative e che nello stesso tempo abbiano un minimo impatto sulla prestazione fisica. Infatti coloro che usano abitualmente AAS hanno più probabilità di usare sostanze che mascherino il dolore di allenamenti faticosi (Dodge e Hoagland, 2011). Uno studio ha evidenziato come i dipendenti da AAS mostrino una tendenza maggiore alla dipendenza da oppioidi. In generale, vi sono pochi dati sull'uso abituale di AAS come fattore di rischio per l'assunzione di altre sostanze o viceversa. Sono pertanto necessarie ricerche specifiche che studino la relazione tra uso abituale di AAS e quello di altre sostanze (Dodge e Hoagland, 2011).

**AAS, alcol e altre
sostanze**

Anche Barceloux e Palmer sottolineano come gli utilizzatori di AAS siano anche poliassuntori includendo l'uso di droghe ricreative tradizionali e l'uso improprio di farmaci da prescrizione (Barceloux e Palmer, 2013). Gli atleti spesso assumono altre sostanze per ridurre gli effetti avversi da AAS, come già rimarcato anche dallo studio di Ip e collaboratori (Ip et al., 2012) ad esempio vengono utilizzati gonadotropina corionica umana, farmaci antiacne, ipoglicemizzanti orali, analgesici, shampoo ketoconazolo, aminoacidi stimolanti, eritropoietina, diuretici, aminoglutetimide, antagonisti estrogeni. Inoltre gli atleti abusano di integratori steroidi (precursori del testosterone e ormoni correlati) che includono androstenedione e DHEA (deidroepiandrosterone), che è un ormone endogeno secreto dalla corteccia surrenale in risposta all'adrenocorticotropina (ACTH).

I dati sulle complicazioni a breve termine dell'uso di AAS sono limitati e la maggior parte riguardano case reports. Gli effetti a lungo termine dell'abuso cronico non sono ben conosciuti a causa della difficoltà di studiare l'uso di sostanze illecite e i dosaggi altamente variabili coinvolti con l'abuso di AAS.

Modelli multivariati basati sui dati del *National Longitudinal Study of Adolescent Health* (Beaver et al., 2008) indicano che giovani uomini che utilizzano AAS riportano un maggiore coinvolgimento in comportamenti violenti rispetto ai non utilizzatori dopo aver aggiustato l'analisi per gli effetti delle variabili demografiche, comportamento violento pregresso e policonsumo di sostanze (Barceloux e Palmer, 2013).

Lo studio di Skarberg e collaboratori ha rilevato dati interessanti sul consumo di farmaci (Tab. 13) e di integratori alimentari (Tab. 14) in combinazione con AAS (Skarberg et al., 2009).

AAS, farmaci e integratori

Tabella 13- Uso nel corso della vita di farmaci in combinazione con AAS (n=31) (modificata da Skarberg et al., 2009)

Classi sostanze	Pazienti (N)	% pop. tot.	Sostanza
Stimolanti			
• Simpatomimetici	29	93.5	• Efedrina, 29
Sedativi			
• Derivati delle Benzodiazepine	20	64.5	• Flunitrazepam ¹ , 16 • Diazepam, 13 • Oxazepam, 4
• Derivati della Fenotiazina	7	22.6	• Prometazina, 5 • Fentiazin, 2
• Correlati alle benzodiazepine	3	9.7	• Zolpidem, 3
• Derivati della Difenilmetil piperazina	2	6.4	• Idrossizina, 2
Farmaci adrenergici	18	58.3	• Clenbuterolo, 15 • Salbutamolo, 5 • Bromexina/efedrina, 3 • Etilmorfina/efedrina, 2
Agenti di rilascio di testosterone	16	51.6	• Gonadotropina corionica umana, 15 • Menotropina, 1
Analgesici	15	48.3	• Acido acetilsalicilico, 9 • Codeina, 6 • Destropropoxifene, 5 • Morfina, 4 • Chlorzoxazone, 2
Antidepressivi	15	48.3	• Paroxetina, 10 • Citalopram, 3 • Venlafaxina, 4 • Sertralina, 1
Antiestrogeni	12	38.7	• Proviron, 8 • Tamoxifene, 6 • Clomifene, 5 • Arimidex, 1
Anti-infiammatori, FANS	4	12.9	• Naproxene, 3 • Chetoprofene, 1
Diuretici	4	12.9	• Spironolattone, 2 • Furosemide, 2
Preparazioni anti-acne	3	9.7	• Roaccutane, 3
Farmaci anti-ipertensivi	2	6.4	• Clonidina idrocloride, 2
Varie			
• Olio per muscoli	3	9.7	• Syntol, 3
• Dopamina • Inibitori della decarbossilasi	1	3.2	• Levodopa, 1

FANS = farmaci anti-infiammatori non steroidei

¹ il Rohypnol è stato usato da 16 pazienti e il flunitrazepam è stato usato da 9 pazienti

Tabella 14 - Uso nel corso della vita di integratori alimentari in combinazione con AAS (n=31) (modificata da Skarberg et al., 2009)

Integratori alimentari	Pazienti	% pop. tot.	Esempi
Proteine	30	96.8	Proteine per l'aumento di peso e "Super Mass Fuel" tipo
Creatina	27	87.1	
Multivitaminici	18	58.1	
Preparazioni di Efedrina	15	48.4	"Ripped Fuel" e "Thermoprof"
Stimolatori di GH	9	29.0	Acido γ -amminobutirrico, glutammina e olio di pesce
Agenti per la perdita di grassi	8	25.8	Acido linoleico coniugato e calcio piruvato
Stimolanti	6	19.3	Compresse di caffeina, efedrina, caffeina, acido acetilsalicilico (ECA stack)
Composti steroidei vegetali	5	16.1	<i>Tribulus terrestris</i>
Anticatabolici	5	16.1	β -idrossi- β -metilbutirrato
Sostituti nutrizionali	4	12.9	Meritene
Stimolatori di testosterone	2	6.4	Crisina e Testomin

AAS e analisi nei capelli

Pope e collaboratori hanno condotto un'indagine trasversale su 233 maschi USA praticanti sollevamento pesi (Pope et al., 2012). Di questi 102 (44%) hanno riferito di aver usato AAS nel corso della vita, con un'età variabile tra i 15 e i 37 anni (media 22.8 anni). Tra i 70 utilizzatori di AAS con capelli sufficienti per essere analizzati, nel 26% è stata rilevata cannabis, nel 34% cocaina, nel 4% oppioidi e nel 3% amfetamine. Nei campioni di urina dei 102 utilizzatori di AAS sono stati rilevati AAS nel 33%, nel 15 % cannabis, nell'8% cocaina, nel 2% clenbuterolo e nell'1% oppioidi (Pope et al., 2012).

Anche Gårevik attraverso il suo studio (Gårevik e Rane, 2010) svolto su adolescenti svedesi nell'ambito del sistema giudiziario penale svedese rileva che la maggior parte (73%) di essi usava anche sostanze stupefacenti; solo un minoranza (21%) avevano iniziato con l'uso di AAS e il 55% con l'uso di stupefacenti. Le sostanze più usate in combinazione con gli AAS erano cannabis, cocaina, diazepam, amfetamina, efedrina, sildenafil, eroina e altre sostanze tra cui ormone della crescita, insulina, antiestrogeni, gonadotropina corionica, clenbuterolo, efedra, sildenafil e benzodiazepine. La più utilizzata è dunque la cannabis (35%) e sebbene questo studio dimostri l'uso concomitante di AAS e sostanze stupefacenti, non può rivelare in che misura l'abuso di AAS esista tra i consumatori di stupefacenti e non supporta l'ipotesi che l'uso di AAS sia la porta d'ingresso per l'uso di altre sostanze illegali. Inoltre, diversi studi hanno descritto gli AAS come porta d'ingresso per l'uso degli oppioidi ma in questo studio gli oppioidi solo raramente sono usati in

combinazione con gli AAS, mentre la cocaina è la sostanza preferita dopo la cannabis. Sembra difficile stabilire quale sostanza sia la porta di ingresso per le altre (Gårevik e Rane, 2010).

Sono necessarie ulteriori ricerche sulla neuro-biochimica degli AAS e uso di altre sostanze, come nel caso di oppioidi e AAS che stimolano lo stesso circuito cerebrale della ricompensa per cui sembrerebbe che i trattamenti per la dipendenza da oppioidi sia farmacologici che psicosociali potrebbero recare beneficio anche ai dipendenti da AAS (Kanayama (a) et al., 2010) e su altre sostanze somministrate per contrastare gli effetti collaterali degli AAS, quali gli inibitori dell'aromatasi, la gonadotropina corionica e altri farmaci ormonali.

Comunque, sebbene gli AAS sembrano agire attraverso i circuiti cerebrali in comune con le sostanze stupefacenti, ossia nel sistema mesolimbico dopaminergico, gli stessi AAS non hanno gli effetti farmacologici e psicoattivi della cocaina o dell'eroina, ma piuttosto gli effetti somigliano più a quelli di sostanze a rinforzo moderato come caffeina, nicotina e benzodiazepine (Gårevik e Rane, 2010).

Il policonsumo di sostanze illecite è stato evidenziato anche da una ricerca del 2013 su circa 11.000 studenti di college americani praticanti sport, di età 18-23 anni (Buckman et al., 2013). I dati per questo studio provengono dall'ampio dataset della National Collegiate Athletic Association (NCAA). L'indagine tra i maschi studenti di college universitario prevedeva domande sull'uso di sostanze ergogeniche per migliorare la prestazione quali: prodotti andro o norandro, beta-metil butirato (HMB), clenbuterolo, deidroepiandrosterone (DHEA), epitestosterone, eritropoietina (EPO), gamma idrossibutirrato (GHB), gonadotropina corionica umana (HCG), ormone umano della crescita (HGH), testosterone e booster di testosterone. La maggioranza di questi aiuti ergogenici sono considerati steroidi anabolizzanti o ormoni sintetici che favoriscono la produzione naturale di steroidi.

Altre domande riguardavano l'uso di alcol, amfetamine, sigarette, cocaina, efedrina, marijuana, stupefacenti, tabacco da masticare.

Sono stati messi a confronto i comportamenti nell'uso di sostanze di coloro che durante il college hanno fatto uso di sostanze ergogeniche, definiti utilizzatori di PES e coloro che non hanno fatto uso di PES. Il 3,1% (n. 339) hanno dichiarato di aver fatto uso di almeno una delle PES elencate (Buckman et al., 2013).

È stato osservato un modello di maggiore consumo di sostanze tra gli utilizzatori di PES quali bere più intenso, tassi di prevalenza più alti di consumo,

PES e uso di sostanze

negli ultimi 12 mesi e negli ultimi 30 giorni, di sigarette, marijuana, stimolanti e amfetamine, narcotici e una varietà di integratori ammessi e non ammessi (Tab. 15).

Tabella 15 - L'uso di integratori alimentari e di altro tipo durante il periodo di college in utilizzatori di sostanze per aumentare la prestazione (PES) e non utilizzatori (modificata da Buckman et al., 2013)

Sostanza	PES non-user	PES user	Valore Chi quadrato
Aminoacidi	34.1%	57.31%	64.56*
Cromo	2.1%	12.6%	109.87*
Creatina	52.3%	74.5%	54.39*
Glucosamina	19.2%	36.5%	51.09*
Multivitaminico con caffeina	11.4%	29.6%	83.34*
Diuretici	1.9%	11.9%	126.13*
Energy boosters (concentrati di energia)	22.8%	56.3%	178.62*
Dimagranti	7.6%	28.3%	162.17*
Prodotti a base di proteine	76.0%	79.5%	2.00
Prodotti per l'aumento di peso	26.0%	49.7%	82.24*
Prodotti per l'induzione del sonno	10.8%	21.8%	35.02*

*df= 1, p<.001.

I risultati indicano che gli atleti maschi del college che usano PES hanno una tendenza generale a intraprendere comportamenti di uso di sostanze e di alcol, a prescindere se questi comportamenti migliorino o impediscano la performance atletica (Buckman et al., 2013).

Androgeni e sostanze non steroidee

Un'altra tendenza pericolosa è l'uso combinato di androgeni e sostanze non-steroidee (Wood, 2008). Quest'ultime servono a contrastare gli effetti collaterali negativi degli AAS (inibitori dell'aromatasi, antagonisti del recettore estrogenico), per aumentare la perdita di grasso e di acqua (diuretici, ormoni tiroidei, agonisti del recettore beta2 adrenergico) e per riattivare la produzione endogena di steroidi alla fine di un ciclo (gonadotropine). Gli effetti collaterali di queste sostanze non-steroidee comprendono mal di testa, nausea, nervosismo, diarrea, sudorazione, vampate di calore e dolori alle ossa (Wood, 2008). Sono evidenti le caratteristiche comuni della dipendenza da AAS con quella da sostanze d'abuso classiche, in particolare con la dipendenza da oppioidi. Nella tabella di seguito (Tab. 16), sono riportate le differenze che le caratteristiche comuni rilevate proprio tra la dipendenza da AAS e altre forme classiche di dipendenza da sostanze (Kanayama (a) et al., 2009).

Tabella 16 - Somiglianze e differenze tra AAS e droghe d'abuso classiche (modificata da Kanayama (a) et al., 2009)

Droghe d'abuso classiche	AAS – Steroidi androgeni anabolizzanti
Somiglianze	
Gli animali si auto-somministrano molte droghe d'abuso classiche	I criceti si auto-somministrano AAS
Sindrome di astinenza dopo l'uso prolungato delle droghe	Sindrome di astinenza caratteristica dopo un uso prolungato
Gli individui spesso continuano l'uso della droga, nonostante effetti avversi medici e psicologici	L'uso può essere continuato nonostante gli effetti avversi
Sottocultura distinta intorno all'uso di droghe d'abuso	Sottocultura ben consolidata che coinvolge l'esercizio fisico e l'immagine corporea
La poliassunzione è un fenomeno comune	Utenti di AAS abusano frequentemente di altre droghe
Differenze	
Ricompensa immediata da effetto intossicante	Non c'è effetto intossicante immediato, ma può causare un aumento di energia, libido e fiducia in se stessi, oltre all'aumento muscolare nel tempo
Frequenti effetti collaterali residui da intossicazione (postumi da sbornia, disturbi del sonno, depressione da astinenza acuta, etc.)	Pochi effetti avversi immediati
Alcune performance sono spesso compromesse (lavorare, guidare, ,etc.)	Compromissione minima delle prestazioni, sebbene irritabilità, aggressività e sbalzi d'umore potrebbero compromettere le relazioni sociali
Tolleranza fisica sviluppata per molte droghe	Evidenza limitata per la tolleranza fisica, anche se gli utenti potrebbero intenzionalmente aumentare le dosi per aumentare gli effetti
Richiede tempo (ottenere la sostanza, intossicazione, recupero dall'intossicazione)	Non c'è intossicazione acuta, per cui il consumo della sostanza raramente richiede tempo

AAS e disturbi psichiatrici

L'uso a lungo termine di AAS infine può avere un impatto sui circuiti della dopamina, serotonina e norepinefrina che sono gli stessi colpiti anche dalle altre sostanze d'abuso. Gli effetti positivi del testosterone sull'umore sono ben documentati e diversi studi hanno rilevato che la terapia sostitutiva con

testosterone riduce gli stati d'animo negativi legati a stanchezza, depressione e bassa autostima. Coloro che usano dosaggi elevati di AAS rischiano di sviluppare dipendenza in quanto possono essere soggetti a sintomi depressivi, anedonia e stanchezza quando smettono di usarli. Di conseguenza, come risultato di questi sintomi di astinenza, l'uso di AAS può provocare una sindrome da dipendenza. Inoltre, l'uso combinato con alcol può notevolmente aumentare l'aggressività, l'ostilità e il rischio di violenza o aggressione, che talvolta possono manifestarsi in sottogruppi specifici di soggetti che abusano di AAS (van Amsterdam et al., 2010).

Secondo Ip e collaboratori i dipendenti da AAS (Ip et al., 2012) riportavano un più probabile uso concomitante di eroina negli ultimi 12 mesi, e una probabilità quasi doppia di diagnosi di disturbi d'ansia o di depressione maggiore rispetto ai non dipendenti da AAS (Tab. 17).

Tabella 17 - Diagnosi psichiatrica e dipendenza nei maschi utilizzatori di AAS (modificata da Ip et al., 2012).

	Utilizzatori dipendenti da AAS (n=112)	Utilizzatori non dipendenti da AAS (n=367)	Valore P
Diagnosi psichiatriche^a			
Qualsiasi malattia psichiatrica ^b	29 (25.9)	57 (15.5)	0.012
Un disturbo d'ansia ^c	18 (16.1)	31 (8.4)	0.020
Disturbo depressivo maggiore	17 (15.2)	27 (7.4)	0.012
ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività)	7 (6.3)	18 (4.9)	0.575
Anoressia nervosa	1 (0.9)	0 (0)	0.234
Bulimia nervosa	1 (0.9)	0 (0)	0.234
Storia di abuso ^d			
• Sessuale	10/110 (9.1)	19/363 (5.2)	0.140
• Fisico	14/110 (12.7)	33/365 (9.0)	0.256

Dati in numero e percentuale di intervistati.

^aDal Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 4^a edizione, revisione del testo.

^bDisturbo depressivo maggiore, un disturbo d'ansia, ADHD, anoressia nervosa, o bulimia nervosa.

^cDisturbo d'ansia generalizzato, disturbo da attacchi di panico, disturbo da stress post-traumatico, disturbo ossessivo-compulsivo, o fobia sociale.

^dNon tutti i partecipanti all'indagine hanno risposto a queste domande

Wood tra gli effetti collaterali negli utilizzatori di AAS individua elevata aggressività e irritabilità, comportamenti violenti, ansietà e paranoia, livelli più alti di depressione e pensieri suicidi. Il problema degli studi su volontari è che

non è etico sperimentare dosi di AAS ritenute sospette per gli effetti a livello psichiatrico, per questo in studi clinici controllati si riportano meno effetti collaterali di tipo psichiatrico per i dosaggi più bassi e per la minore durata del trattamento. In realtà è possibile che vi siano differenze individuali di suscettibilità agli AAS e che i sintomi di dipendenza da steroidi siano osservabili in individui più sensibili o predisposti (così come per altre potenziali dipendenze come quelle da alcol, nicotina o da gioco) (Wood, 2008).

Effetti a lungo termine dovuti all'uso di AAS

La conoscenza degli effetti a lungo termine dell'uso di AAS sulla salute mentale è piuttosto scarsa. Uno studio su 683 ex-atleti agonisti svedesi (143 utilizzatori di AAS e 540 non utilizzatori), che erano stati attivi dal 1960 al 1979 nelle discipline che richiedevano potenza muscolare, ha osservato che l'utilizzo precedentemente avvenuto di AAS può essere correlato a problemi di salute mentale (Lindqvist et al., 2013). Almeno il 20% degli ex-atleti studiati ha ammesso un abuso precedente di AAS. Gli utilizzatori di AAS, rispetto ai non utilizzatori, hanno cercato più spesso aiuto da professionisti per depressione, disturbi d'ansia, malinconia, deficit di concentrazione e preoccupazione per la salute mentale. È possibile sospettare che uso di AAS e sintomi psichiatrici si rinforzino in modo negativo.

I due campioni sono stati confrontati rispetto all'uso di sostanze nel passato e nel presente. Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda la frequenza attuale di consumo di alcol; per quanto riguarda l'uso del tabacco, i consumatori di AAS erano meno spesso consumatori attuali di tabacco rispetto ai non-AAS (2% vs 11%; $\chi^2 = 10.47$; $p < 0.001$). Per quanto riguarda l'uso di tabacco nel passato, i due gruppi non differivano. Sono, infine, emerse differenze significative nel consumo di sostanze illecite: il 18% degli atleti che avevano fatto uso di AAS, aveva consumato sostanze illecite rispetto al 4% di atleti tra i non consumatori di AAS (Lindqvist et al., 2013).

Importante inoltre sottolineare che gli utilizzatori di AAS erano anche quelli a cui più spesso erano stati offerti steroidi anabolizzanti (87%), rispetto a chi invece non ne faceva uso (20%). Ciò induce alla considerazione che la prevenzione all'uso di AAS andrebbe attuata sia all'interno che al di fuori del mondo sportivo (Lindqvist et al., 2013).

I confronti sono stati effettuati anche tra forti consumatori di AAS (diversi cicli di AAS per 2 anni o più) e consumatori moderati (cicli di AAS per meno di 2 anni): coloro che avevano fatto un uso elevato di AAS, avevano più spesso anche fatto uso combinato di sostanze illecite e di alcol rispetto ai consumatori moderati, così come avevano più spesso cercato aiuto professionale per

ansietà, irritazione e rabbia e avevano avuto maggiori effetti collaterali (Tab. 18).

Tabella 18 - Confronti tra utilizzatori di AAS che hanno fatto diversi cicli di AAS durante un periodo di tempo minimo di 2 anni (forti consumatori di AAS: n=53) versus utilizzatori di AAS che hanno usato AAS per meno di 2 anni (moderati consumatori di AAS: n=89) (modificata da Lindqvist et al., 2013)

	Forti consumatori di AAS (n=53) (%)	Moderati consumatori di AAS (n=89) (%)	Valore P	Valore Chi quadro
Uso di sostanze				
• Uso combinato di AAS e sostanze illecite	23	6	<0.001	9.13
• Uso combinato di AAS e alcol	70	23	<0.01	29.36
• Effetti collaterali degli AAS	49	26	<0.01	7.50
Problemi Mentali				
• Ansietà	24	7	<0.01	9.06
• Irritazione e rabbia	7	0	<0.01	6.91

Dati presentati come media \pm DS o percentuale

AAS e mortalità

Sempre lo stesso Lindqvist fornisce un altro dato interessante riguardo il tasso di mortalità. Tra i circa 1100 ex-atleti negli sport di potenza (attivi tra il 1960 e il 1979) che facevano sospetto uso di AAS, la mortalità complessiva tra i 40 e i 50 anni risultava lievemente in aumento ed inoltre il rischio di morte per suicidio risultava considerevolmente aumentato (circa di 2-4 volte), tra gli atleti maschi negli sport di potenza di età 30-50 anni, rispetto alla popolazione svedese maschile generale (Lindqvist et al., 2014).

AAS e suicidi

In generale, i risultati dello studio indicano che nel periodo che va dai 20 ai 50 anni d'età, gli ex atleti professionisti avevano avuto un eccesso di mortalità di circa il 45% rispetto alla popolazione generale maschile. Un problema è però verificare l'effettivo uso di AAS degli atleti deceduti. Si potrebbe ipotizzare che un 20% avessero utilizzato AAS se confrontati con gli atleti vivi dalla stessa coorte. Risulta comunque difficile correlare il suicidio con l'uso di AAS ovvero un'altra possibile causa potrebbe essere rilevata non nell'uso degli AAS in sé, ma nell'uso di AAS in personalità propense all'abuso di sostanze. Ed è proprio l'abuso di sostanze ad essere fortemente correlato a maggiori tassi di suicidio.

D'altro canto, altri report indicano la possibile correlazione tra uso di AAS e effetti avversi di tipo psichico quali disturbi depressivi e maggiore rischio di

suicidio, ma i dati non sono omogenei (Lindqvist et al., 2013). Tra i fattori di rischio che possono contribuire al suicidio tra gli atleti vi sono infortuni, stress psicologico, ritiro dalla carriera sportiva, pressione a vincere, abuso di sostanze ecc.

Tuttavia, ipotizzando che vi sia un legame tra uso di AAS e mortalità, sembra plausibile che la maggiore mortalità sia associata al periodo di uso effettivo di AAS. Infatti i risultati hanno dimostrato che l'uso di AAS tra gli ex-atleti era ristretto al periodo in cui era attiva la loro carriera sportiva mentre si registrava una cessazione dell'uso e perciò una diminuzione del rischio di mortalità con la cessazione della carriera sportiva (Lindqvist et al., 2013).

Recentemente è stato ipotizzato che l'abuso di AAS a lungo termine può causare neurotossicità, probabilmente nelle regioni cerebrali associate alla memoria visuo-spaziale, ma occorrono maggiori studi (Kanayama et al., 2013).

Una revisione della letteratura di Kanayama e Pope sottolinea la crescente evidenza che l'abuso a lungo termine di androgeni, associato al policonsumo di farmaci, può causare una tossicità a carico soprattutto del sistema cardiovascolare, endocrino e del sistema nervoso centrale, molto maggiore di quanto precedentemente riportato in letteratura, sebbene siano necessari ancora studi controllati più numerosi. In particolare, il crescente riconoscimento delle sindromi da dipendenza da androgeni sta diventando sempre più importante e capire le origini e le conseguenze di tale dipendenza che si potrebbe configurare come un problema potenzialmente grave per la salute pubblica (Kanayama e Pope, 2012).

AAS e neurotossicità

AAS come *body image drugs*

Oltre che per migliorare la prestazione sportiva si ricorre all'uso di sostanze doping sempre più spesso per migliorare l'aspetto fisico.

Gli AAS, infatti, oltre a essere definiti PES ovvero sostanze per migliorare le prestazioni atletiche, sono definiti anche *body image drugs* cioè sostanze per migliorare l'immagine corporea.

Un Editoriale di Kanayama sull'uso delle *body image drugs*, sostanze per modificare l'immagine corporea quali gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS), riferisce come tale pratica sia diffusa in modo eterogeneo tra le culture nel mondo (Kanayama et al., 2012).

Diversi contesti
culturali

Gli AAS sono una classe di ormoni steroidei che includono l'ormone naturale maschile "testosterone" e i suoi numerosi derivati sintetici. A dosi elevate, gli AAS consentono ai consumatori (che sono per lo più, ma non sempre, maschi) di raggiungere un marcato aumento della massa muscolare e

una riduzione del grasso corporeo, spesso ben al di là dei limiti conseguibili con mezzi naturali. Prima degli anni '80, l'uso degli AAS era confinato agli ambienti sportivi agonistici, ma negli ultimi 30 anni, queste sostanze si sono ormai diffuse anche a livello di popolazione generale. Attualmente, gli AAS sono utilizzati da milioni di uomini, molti dei quali non hanno aspirazioni atletiche, ma semplicemente vogliono apparire più muscolosi (Kanayama et al., 2012).

Spesso vengono usate anche altre sostanze per l'immagine corporea, per aumentare la massa muscolare o ridurre il grasso corporeo, quali l'ormone somatotropo (*Human Growth Hormone*), gli ormoni tiroidei, l'insulina, il clenbuterolo e l'efedrina. Tuttavia i dati epidemiologici oggi disponibili riguardano maggiormente l'uso di AAS. Nell'ultimo decennio è aumentata la preoccupazione riguardo alla pericolosità dell'uso di queste sostanze con una crescente rilevazione dei possibili effetti avversi a livello cardiaco, neuroendocrino e psichiatrico con conseguente sviluppo di sindromi da dipendenza.

La prevalenza d'uso degli AAS mostra una differenza geografica estremamente variabile. L'abuso di AAS è un problema particolarmente comune in Scandinavia, seguita dagli Stati Uniti, poi dai paesi del Commonwealth britannico, dal Brasile e dal resto dell'Europa occidentale. Al contrario, l'abuso di AAS è piuttosto raro in Estremo Oriente, e vi sono pochi rapporti sull'uso illecito degli AAS in paesi come Cina, Giappone o Corea (Kanayama et al., 2012).

AAS e culture orientali

In uno studio recente tra maschi cinesi di 21-38 anni a Pechino (Yang et al., 2009), nessuno ha riferito di aver mai utilizzato AAS o semplicemente di essere venuto a conoscenza dell'uso da parte di qualcun altro; sebbene gli AAS siano legalmente disponibili senza prescrizione nelle farmacie di Pechino. In Norvegia invece gli AAS sono illegali, con il 28% degli studenti adolescenti che in uno studio affermano di sapere dell'uso da parte di conoscenti.

La spiegazione del perché l'uso degli AAS è confinato quasi completamente all'Occidente sembrerebbe andare indietro di millenni ed essere radicata nella psicosomatica. Le culture occidentali hanno decantato la muscolatura sin dai tempi più antichi, come illustrato da Sansone nella Bibbia o dagli dei muscolosi in maniera sovranaturale dell'antica Grecia e Roma.

Le tradizioni mitiche della Scandinavia – la regione che forse ha la più grande epidemia contemporanea di consumo di AAS – probabilmente pongono una enfasi ancora più forte sulla muscolatura, come dimostrato dagli Dei della mitologia vichinga. Queste tradizioni occidentali del culto della muscolatura hanno continuato a prosperare fino ai tempi moderni, come indicano ad

esempio le caratteristiche di giocattoli per bambini basate sull'azione muscolare, le immagini di corpi maschili sulle riviste, i personaggi di film hollywoodiani e numerose altre immagini (Kanayama et al., 2012).

Al contrario, la tradizione culturale dell'Estremo Oriente è quasi del tutto priva di queste eredità del passato o immagini. Le divinità sono completamente vestite, nell'epica Kojiki giapponese, senza alcun accenno di maggiore massa muscolare. Similmente, nella Cina e Giappone moderni, si vedono raramente immagini che evidenziano la muscolatura. L'eroe di un film d'azione asiatico è un campione di arti marziali magro, ma non un concentrato di muscoli come l'hollywoodiano Conan il Barbaro. Anche le tradizioni culturali dell'Estremo Oriente, come quelle dell'Occidente, risalgono ai tempi antichi. Per esempio, i "Dialoghi di Confucio", scritti più di 2000 anni fa, legano il concetto di mascolinità all'intelletto, alla raffinatezza e alla virtuosità, ma non alla forza muscolare.

Risulta evidente la discrepanza di visione, emersa in uno studio (Pope et al., 2000), dell'immagine muscolosa maschile che potesse piacere alle donne percepita da uomini di vari paesi: uomini negli USA, Austria e Francia hanno selezionato un'immagine maschile con circa 10 kg di muscoli in più rispetto alla media di un uomo della loro società; mentre uomini di Taiwan hanno scelto un'immagine con poca massa muscolare aggiunta, riconoscendo che le donne non fossero attratte da un corpo maschile pieno di muscoli (Yang et al., 2005).

Rimane il dubbio se alla fine gli AAS si diffonderanno anche in Estremo Oriente, attraverso gli strumenti mediatici e pubblicitari occidentali. La tradizione confuciana e quella giapponese di forgiare lo spirito attraverso un lungo allenamento fisico e spirituale possono ostacolare il facile modello di prendere semplicemente una sostanza per modificare il proprio corpo. Cionondimeno, se consideriamo il caso analogo dei disturbi alimentari, dove le preoccupazioni per l'immagine corporea sono per molti aspetti l'opposto di quelle sulla muscolatura, vediamo che questi disturbi sono iniziati ad emergere anche tra i maschi in Giappone e Cina, anche se più recentemente e meno frequentemente rispetto ad Europa e America. Chiaramente, le tradizioni culturali verso l'immagine corporea non sono statiche e possono essere modificate dalle tendenze globali che potranno alterare la diffusione delle sostanze per l'immagine corporea nei prossimi decenni (Kanayama et al., 2012).

Purging disorder

E proprio rispetto all'importanza dell'immagine corporea particolarmente interessante risulta uno studio prospettico su un campione di circa 5500 maschi, di età compresa tra i 12 e i 18 anni (Field et al., 2014).

Lo studio ha osservato che nella tarda adolescenza e nella giovane età adulta (16-22 anni) il 7,6% dei maschi erano estremamente attenti ad avere muscoli ben scolpiti e per migliorare il proprio fisico consumavano almeno una volta al mese prodotti non salutari. Questi soggetti possono rappresentare l'equivalente maschile del *purging disorder* (seguire una condotta eliminatoria del cibo senza abbuffarsi): si tratta di soggetti che per raggiungere un fisico tonico e muscoloso anziché assumere comportamenti estremi per il controllo del peso (per esempio vomitando o utilizzando lassativi) assumono comportamenti estremi e probabilmente malsani (per esempio usando integratori a base di creatina, derivati dell'ormone della crescita e steroidi anabolizzanti).

I maschi con maggiori preoccupazioni per la magrezza, ma non per la tonicità e la dimensione dei muscoli, avevano più probabilità di diventare obesi. I maschi che invece avevano maggiori preoccupazioni per la muscolosità e che, per ottenere l'aspetto fisico desiderato, usavano prodotti potenzialmente pericolosi per la salute, tendevano a iniziare un consumo di alcol incontrollato con maggior frequenza rispetto ai loro pari. Inoltre, coloro che erano più preoccupati per muscolosità e magrezza e quelli preoccupati per la muscolosità che invece usavano prodotti per aumentare la dimensione dei muscoli o la forza tendevano maggiormente a iniziare l'uso di sostanze d'abuso rispetto ai loro pari.

Tra l'altro a preoccupazione per la muscolosità sembrerebbe aumentare con l'età (Field et al., 2014). Ragazzi che avevano maggiori preoccupazioni sulla muscolosità e usavano prodotti per migliorare il proprio fisico erano più propensi, rispetto ai loro pari, ad iniziare a usare sostanze d'abuso e fare frequentemente uso incontrollato di alcol. Per contro i coetanei attenti alla muscolosità ma che non usavano mezzi potenzialmente pericolosi per raggiungere il fisico desiderato, avevano un aumento del rischio di sviluppare esiti avversi leggermente inferiore (Field et al., 2014).

AAS e disturbi del comportamento alimentare

Dal momento che nel DSM V, i disturbi del comportamento alimentare sono disturbi caratterizzati da comportamenti alimentari aberranti lungo lo stesso continuum (non mangiando con l'anoressia nervosa e mangiando in eccesso con disturbo da alimentazione incontrollata e da bulimia nervosa) nel contesto delle cognizioni correlate al peso e al fisico (per esempio fobia o

sopravvalutazione del grasso), i risultati dello studio suggeriscono che sarebbe opportuno focalizzare l'attenzione sui sintomi cognitivi ovvero l'indebita influenza del peso e del fisico sulla valutazione di sé, che può essere causa di alimentazione aberrante o altri comportamenti pericolosi per la salute (Field et al., 2014).

I disturbi del comportamento così come i disturbi dell'immagine corporea e la muscolarità nell'adolescenza sono stati fortemente associati con il rischio successivo di uso illecito di AAS nei maschi praticanti sollevamento pesi (Pope et al., 2012).

Le *Appearance and Performance Enhancing Drugs* (APED) sono sostanze utilizzate con lo scopo di migliorare l'aspetto fisico e le prestazioni.

Un'ampia revisione della letteratura (Hildebrandt et al., 2011) analizza i dati sull'uso di APED e identifica 3 caratteristiche fenomenologiche associate a maggiori rischi sanitari e patologie: 1) abuso di farmaci o uso simultaneo di varie sostanze farmacologicamente distinte per modificare l'aspetto esteriore o aumentare la probabilità di prestazione personale; 2) disturbo significativo dell'immagine corporea; 3) comportamenti rigidi e compulsivi e preoccupazioni riguardo a dieta ed esercizio fisico.

Le APED sono quindi ricercate per gli effetti sull'aspetto fisico (maggiore muscolatura, diminuzione della massa grassa), per migliorare le proprie prestazioni o la probabilità di realizzazione personale (nel sollevamento pesi, negli sport, nella lotta, nell'attività sessuale e lavorativa).

Gli AAS, una famiglia di ormoni sintetici derivati da ormoni sessuali naturali come il testosterone e i suoi derivati o precursori (come ad esempio il DHT o Diidrotestosterone), sono inclusi nelle APED. Gli AAS hanno attratto l'attenzione pubblica per gli scandali riguardanti gli atleti olimpici e per tragici fatti di omicidio/suicidio, eventi cardiaci, o altre gravi complicazioni psichiatriche o mediche.

Le APED comprendono un'ampia gamma di sostanze quali AAS, anabolizzanti non steroidei, stimolanti e altre sostanze per perdere peso o acquisire resistenza fisica, sostanze ausiliarie, integratori alimentari. Non esistono dati di prevalenza d'uso nella popolazione di molte APED, ma vi sono dati pubblicati sulla prevalenza d'uso di AAS. In generale, intorno all'1-3% di giovani uomini nei paesi occidentali hanno fatto uso di AAS, con valori maggiori al di fuori degli Stati Uniti (Hildebrandt et al., 2011). Per quanto riguarda gli adolescenti i dati sono maggiormente variabili, rilevando l'uso nel 3-12% di maschi. Le APED legali, come gli integratori alimentari, sono usate quotidianamente da circa il 33% degli adulti e sono contaminate da steroidi

*Appearance and
Performance
Enhancing Drugs
(APED)*

anabolizzanti nel 12.5% dei campioni. Quindi vi è una esposizione significativa maggiore di quella riportata negli studi di popolazione (Hildebrandt et al., 2011).

L'abuso di AAS o di APED è comunque diverso da quello delle classiche droghe. Per esempio, sembrerebbe non esserci evidenza di sindrome da intossicazione, di effetti avversi immediati, di incapacità a svolgere normali attività (guidare, lavorare), di fenomeni di tolleranza alla sostanza.

Il consumo della maggior parte delle droghe d'abuso inizia e si rinforza in un contesto sociale gregario, interferisce con la ricerca della salute e del benessere e richiede piccoli sforzi per ottenere gli effetti desiderati. Un consumatore di APED deve invece usare la sostanza per mesi insieme a un rigido regime dietetico e di allenamento per raggiungere gli effetti desiderati. Inoltre, i disturbi da uso di sostanze (SUD) hanno in comune la causa primaria di psicopatologia (ossia, la disregolazione del sistema di ricompensa-motivazione) che non è evidente nelle manifestazioni di tolleranza e astinenza da APED (Hildebrandt et al., 2011).

APED e tolleranza

La tolleranza e l'astinenza tra gli utilizzatori di APED sono più chiaramente legate alla regolazione e adattamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) e alla sua azione sulla massa muscolare. La tolleranza a una sostanza avviene quando è necessario un aumento della dose per arrivare all'intossicazione o c'è una diminuzione dell'efficacia della sostanza nel tempo. Applicata ai consumatori di APED, la tolleranza si presenta quando elevate dosi o cicli di AAS non apportano più cambiamenti significativi sulla massa muscolare o l'effetto dell'uso di APED diminuisce marcatamente.

Tuttavia vi sono dei problemi con questa definizione. Innanzitutto non si possono misurare facilmente le quantità di AAS a causa di: a) variabilità dell'efficacia della sostanza; b) tendenza ad assumere in sequenza diverse sostanze; c) la mancanza generale di dati farmacologici su molti AAS. I consumatori di APED appaiono motivati da una serie di diversi ideali corporei o di obiettivi di prestazione; i modelli di consumo delle sostanze (inclusa quantità, frequenza o durata) possono aumentare per gli ideali estremi piuttosto che per l'inefficacia della sostanza. Inoltre, non c'è sindrome da intossicazione da AAS o APED, così che la tolleranza alla sostanza perde la sua rilevanza per modelli edonistici della tossicodipendenza. Queste problematiche suggeriscono che la tolleranza alla sostanza non è probabilmente un utile marcatore diagnostico per la patologia da APED.

APED e astinenza

Per quanto riguarda l'astinenza, quella che caratterizza i SUD comporta un *craving* specifico per la sostanza e un forte desiderio di risolvere il disagio fisico

e psicologico dovuto all'interruzione di assunzione della sostanza. L'astinenza da APED è comunque diversa da questo modello sotto vari aspetti. Innanzitutto la maggior parte degli utilizzatori non segnalano alti livelli di disagio durante l'interruzione di un ciclo di APED. In secondo luogo, gli utilizzatori di APED che sperimentano disagio spesso assumono sostanze non anabolizzanti (come la gonadotropina corionica o hCG) per prevenire l'astinenza. Molti di questi individui di proposito fanno dei periodi di sospensione per regolare di nuovo l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, in modo che la sospensione della sostanza non sembra aumentare il *craving* da AAS o la ricerca di una sostanza specifica. Infine, il disagio associato con l'interruzione di APED è più chiaramente legato a preoccupazioni relative al cambiamento dell'aspetto fisico o all'aumento della forza muscolare; il che è ben diverso dall'astinenza da oppioidi. La spiegazione tradizionale per l'astinenza da sostanze d'abuso riguarda l'incapacità del sistema motivazione-ricompensa di funzionare correttamente senza la sostanza. L'astinenza da APED invece, è legata all'incapacità dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi di raggiungere o mantenere i livelli desiderati di ipertrofia muscolare o simili cambiamenti fisici in un contesto di pesante allenamento. Pertanto, i meccanismi primari di astinenza da APED sembrano essere differenti da quelli di altre sostanze d'abuso.

Esiste una linea emergente di prove scientifiche (Kanayama et al., 2009; Kanayama (a) et al., 2009; Kanayama (b) et al., 2009) per cui la dipendenza da AAS sembrerebbe condividere alcuni meccanismi di base con la dipendenza da oppioidi. L'astinenza da oppioidi (agitazione, ansietà, sbadigliare, sudare, diarrea, insonnia e pupille dilatate) comunque ha pochi sintomi che si sovrappongono con i sintomi più frequenti riportati dall'astinenza da AAS quali depressione, stanchezza e diminuzione della libido. Ciò solleva la questione che l'astinenza da AAS può non essere collegata agli AAS. Piuttosto questi sintomi potrebbero essere legati ad altre APED comunemente usate. Per esempio, questi sintomi sono caratteristici dell'astinenza da stimolanti, così come l'ipotiroidismo (Hildebrandt et al., 2011).

L'abuso di farmaci è indicatore di uso problematico di APED, come rilevato da studi descrittivi su consumatori di AAS. L'uso di più di uno steroide anabolizzante è comune e la maggior parte degli utilizzatori ha riportato anche l'uso di APED non steroidei. Sebbene gli AAS siano una componente primaria di questo policonsumo di sostanze, sono riportate regolarmente anche sostanze quali stimolanti del sistema nervoso centrale, ormoni tiroidei, sostanze ausiliarie (ad esempio antiestrogeni) e anabolizzanti non steroidei (ad esempio insulina). Pertanto, l'uso misto di sostanze farmacologicamente distinte è

comune tra i consumatori di APED. Vi è un'associazione tra maggiore quantità e frequenza di consumo di APED non AAS ed effetti avversi psichiatrici, fisici e uso continuativo nonostante i rischi per la salute. Per esempio, gli stimolanti presi da utilizzatori di APED hanno effetti collaterali cronici cardiaci e psichiatrici, potenziale d'abuso ed effetti rinforzanti; gli ormoni tiroidei possono contribuire a intense variazioni dell'umore, irritabilità, e provocare ipotiroidismo dopo aver smesso l'uso; insulina e ormone della crescita possono aumentare la probabilità di effetti cardiovascolari acuti (Hildebrandt et al., 2011).

Disturbo dell'immagine corporea

Il disturbo dell'immagine corporea è probabilmente il più solido e affidabile disturbo psichiatrico associato con l'uso di APED. I sintomi riguardano l'eccessiva importanza data all'apparenza esteriore, preoccupazioni o ossessioni sul proprio aspetto fisico. Tra gli adolescenti il disturbo dell'immagine corporea è stato teorizzato come un fattore di rischio predittivo del futuro uso illecito di APED. Naturalmente anche i disturbi relativi alla dieta e all'esercizio fisico hanno un ruolo importante negli utilizzatori di APED, potendo avere un effetto sinergico sui rischi e danni per la salute. Per esempio un'assunzione crescente di calorie può contribuire a maggiori livelli di lipidi o iperglicemia e il sollevamento pesi può aggravare i potenziali effetti negativi cardiovascolari (Hildebrandt et al., 2011). Inoltre, l'esercizio fisico può essere anche all'origine di una sindrome di dipendenza. A tale proposito, vi è una letteratura consolidata sulla dipendenza da esercizio fisico o sull'esercizio fisico compulsivo che è stato associato al bodybuilding. Studi su animali indicano il legame importante tra esercizio fisico e AAS. La somministrazione di androgeni sembra condurre ad un aumento di attività fisica la quale, è interessante notare, condivide con gli androgeni meccanismi di rinforzo attraverso il crescente rilascio degli oppioidi o la produzione di testosterone. Se quindi l'esercizio fisico è necessario per promuovere gli effetti di rilascio degli oppioidi associati agli androgeni, allora il uso improprio di APED diventa un disturbo misto da uso di sostanze e comportamentale per cui l'esercizio fisico è un elemento fondamentale della psicopatologia da APED. Comunque, l'uso di APED è probabile che sia un disturbo diverso dai classici SUD. Oltre al dilemma diagnostico sarebbe importante approfondire il ruolo dell'esercizio fisico negli effetti sul sistema nervoso centrale degli androgeni, per spiegare il motivo dell'uso patologico di APED solo in un contesto di pesante allenamento (Hildebrandt et al., 2011).

Dipendenza dall'esercizio fisico

APED in internet

Un problema attuale è l'acquisto su internet di AAS e APED. Brennan e collaboratori hanno condotto uno studio proprio per indagare tale aspetto.

Attraverso il motore di ricerca Google sono stati rilevati migliaia di siti che trattavano di AAS e APED (Tab. 19) e la maggior parte di questi presentava sfacciatamente una posizione a favore di queste sostanze, mettendo spesso apertamente in discussione le riserve e le motivazioni di medici tradizionali. Tra i siti erano diffuse offerte di AAS e altri APED per la vendita, insieme a consigli medici di varia legittimità.

Tabella 19 - Numero di risultati generati dai termini di ricerca rappresentativi, usando il motore di ricerca Google il 22 dicembre 2011 (modificata da Brennan et al., 2013)

Termine di ricerca	Numero di siti
"Steroids for sale (Steroidi in vendita)	328.000
"Buy steroid online" (Compra steroidi online)	266.000
"Steroids online" (Steroidi online)	104.000
Steroids (Steroidi) Bodybuilding	603.000
"Steroids Forum" (Forum sugli steroidi)	193.000
"Growth hormone (Ormone della crescita) Bodybuilding"	277.000
"Buy growth hormone online" (Compra online l'ormone della crescita)	184.000
"Cattle implants" (Impianti bovini) Bodybuilding	4.680
Synthol	310.000

È importante sottolineare che molti siti fornivano linee guida dettagliate per forme esotiche di utilizzo di APED, alcune verosimilmente associate a gravi rischi per la salute, che sono probabilmente sconosciute alla maggior parte dei medici praticanti. È molto importante per i medici essere consapevoli della portata di questa "letteratura sotterranea", che può influenzare fortemente le decisioni dei loro pazienti circa l'uso e abuso di APEDs (Brennan et al., 2013).

È stato condotto il primo studio trasversale su personale militare britannico per indagare l'uso di integratori alimentari (vitamine e minerali, integratori sportivi, alimenti per sportivi, stimolanti e prodotti a base di erbe) e di integratori specifici per l'allenamento o l'esercizio fisico (agenti androgeni come gli steroidi anabolizzanti e pro-ormoni e ormoni peptidici e fattori di crescita quali eritropoietina, insuline e ormone della crescita) (Casey et al., 2014). Il campione, costituito da 3168 soggetti (3054 maschi e 114 femmine) di età ≤ 25 anni, ha riferito, attraverso un questionario anonimo, l'uso di numerosi prodotti e in particolare l'autosomministrazione di integratori alimentari o per l'allenamento o una combinazione di entrambi (38%). Gli integratori alimentari più comunemente usati erano barrette proteiche, polveri e bevande, tra cui proteine del siero di latte (66%), bevande sportive

APED e militari

isotoniche di carboidrati-elettroliti (49%), creatina (38%), bevande sportive di recupero (35%), multivitaminici (31%) e vitamina C (25%). La caffeina era ampiamente usata nella forma di bevande a base di caffeina (42%). Un piccolo numero di consumatori ha riferito l'uso di amfetamine e sostanze simili (1.6%), cocaina (0.8%), steroidi anabolizzanti (1.1%), ormone della crescita (2%) e altri agenti anabolizzanti, come il testosterone (4.2%). Le principali fonti di informazione per questi soggetti erano gli amici e il canale internet e i punti vendita più comuni erano rappresentati da strutture commerciali locali e da siti internet (Casey et al., 2014).

APED e doping

Da sottolineare inoltre come l'uso di APED possa rappresentare la via d'ingresso (*gateway*) al doping. Sono state evidenziate relazioni significative indirette tra l'uso di integratori e uso illecito di APED dovute al contatto con altri utilizzatori di AAS e alle credenze sugli steroidi anabolizzanti. Il ruolo potenziale dell'uso regolare di integratori alimentari è un fattore importante nell'iniziazione all'uso illegale di APED (Hildebrandt et al., 2012).

La revisione del 2012 di Nyberg e Hallberg riporta che l'uso improprio di AAS è probabilmente dovuto a molto più che un mero desiderio di migliorare l'aspetto fisico e la prestazione sportiva. Diversi studi hanno evidenziato il legame tra steroidi anabolizzanti e alcol, oppioidi, tabacco e sostanze psicotrope. È stato osservato che gli AAS possono interagire con il sistema oppioide endogeno, con gli aminoacidi eccitatori, e le vie dopaminergiche coinvolte nel sistema di ricompensa del cervello. Inoltre è stato provato che gli AAS possono indurre squilibri in questi sistemi di segnali che portano ad un aumento della sensibilità verso i narcotici e gli stimolanti. Individui che utilizzano gli AAS è più probabile che diventino dipendenti da oppioidi come l'eroina. Secondo uno studio su 32 pazienti dipendenti da AAS e in cura presso un centro per le dipendenze, lo scopo più comune dell'utilizzo di steroidi e di altri ormoni è aumentare la massa e la forza muscolare. Tuttavia, alcuni di coloro che abusano di steroidi utilizzano anche insulina per ridurre il grasso. Inoltre, usano la cannabis per migliorare il sonno, eroina per alleviare il dolore, e amfetamina per aumentare la resistenza e bruciare grassi. All'abuso di steroidi spesso si accompagna l'assunzione di ormoni peptidi e sostanze che danno dipendenza. Gli AAS per molti aspetti interagiscono con gli oppioidi esogeni e endogeni: sembrano influenzare la tolleranza alla morfina, l'effetto nocicettivo della morfina e la dipendenza da morfina. Inoltre, possono potenziare la capacità di dare dipendenza di altre sostanze d'abuso come alcol, stimolanti e eroina. Riguardo alla capacità di dare dipendenza degli AAS,

rimane da risolvere l'incongruenza tra dipendenza da sostanze tradizionali e dipendenza da AAS (Nyberg e Hallberg, 2012).

Human Growth Hormone (hGH)

Le evidenze scientifiche circa l'utilizzo dell'ormone della crescita (GH) per aumentare la prestazione fisica negli esseri umani sani, sono scarse.

L'hGH viene usato dagli atleti per periodi lunghi di tempo a dosaggi sovratrapeutici o in combinazione con altre sostanze doping come gli AAS. L'hGH sembra agire in modo sinergico quando utilizzato insieme agli steroidi anabolizzanti, avendo così un effetto, seppure indiretto, sulla massa muscolare e la performance sportiva (Barroso et al., 2008).

Secondo la *Position Statement* di un'ampia revisione della letteratura sull'uso di androgeni e hGH, la vastità e la frequenza degli effetti avversi tra gli utilizzatori di androgeni, sia uomini che donne, non sono ancora state studiate sistematicamente (Hoffman et al., 2009). Inoltre, tra i consumatori di steroidi androgeni è molto diffuso il policonsumo di sostanze psicoattive e ausiliarie che di per se possono provocare gravi effetti avversi. L'hGH aumenta la massa corporea magra dopo settimane di somministrazione; ma la maggior parte del cambiamento avviene nel comparto cellulare acquoso e non nella massa cellulare corporea. L'hGH di solito non è somministrato singolarmente ma spesso in combinazione con androgeni e gli effetti avversi sono dose-correlati sia negli uomini che nelle donne (Hoffman et al., 2009).

Brennan afferma che tra 231 giovani maschi sollevatori di pesi che usano PES, 27 di loro (il 12%) ha riferito di usare illegalmente l'ormone somatotropo o il suo derivato bioattivo, il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1). Tutti i 27 uomini hanno anche riferito di fare uso di AAS e 22 (81%) hanno soddisfatto i criteri di dipendenza attuale o passata. 15 (56%) inoltre hanno riferito attuale o passata dipendenza da oppioidi, cocaina, stimolanti e/o policonsumo di sostanze. Questo studio dimostra come tra i giovani sollevatori di pesi americani, l'uso illecito di hGH è diventata una forma comune di abuso di sostanze, associata frequentemente a dipendenza da AAS e dipendenza classica da sostanze. Con la diminuzione del prezzo e la maggiore disponibilità di hGH, nel futuro potrebbero esserci sempre più utilizzatori, per periodi di tempo sempre più lunghi e per dosi sempre più elevate; dosi crescenti di hGH comporterebbero problemi di salute sempre maggiori senza dimenticare che livelli soprafisiologici di hGH possono essere associati a elevata morbilità e mortalità (Brennan et al., 2011).

hGH tra i sollevatori di pesi

Anche Meinhardt e collaboratori dimostrano l'ampio utilizzo dell'ormone della crescita, spesso in associazione a steroidi anabolizzanti. In particolare, a seguito dell'assunzione di GH, risulta una significativa diminuzione della massa grassa, un aumento della massa magra (attraverso l'aumento dell'acqua extracellulare) e un incremento della massa cellulare corporea, oltre che la concomitante assunzione di testosterone. L'assunzione di GH ha consentito il miglioramento della capacità di sprint negli atleti ciclisti. La capacità di sprint è quasi raddoppiata negli uomini che hanno assunto anche testosterone. I limiti dello studio sono quelli dei dosaggi e dei tempi minori di assunzione rispetto a quanto di solito riportato per gli atleti. Si assume che nella realtà gli effetti sulla performance siano molto maggiori così come gli effetti collaterali (Meinhardt et al., 2010).

Nonostante le certezze sulla capacità del GH di migliorare le prestazioni siano scarse, gli atleti sani continuano ad abusare di tale sostanza nella convinzione della sua efficacia.

Le ragioni per cui i risultati degli studi scientifici non riflettano l'uso reale del GH nel mondo dello sport possono essere varie: le dosi di GH sono troppo basse; la durata del trattamento non è abbastanza lunga; il GH combinato con steroidi anabolizzanti (Graham et al 2007; Giannoulis et al 2006; Meinhardt et al 2010), insulina e altri agenti doping può conferire maggiore ergogenicità rispetto a quando viene somministrato da solo; il GH in combinazione con l'esercizio fisico è particolarmente potente; gli atleti reagiscono al GH in maniera diversa rispetto ai non atleti ecc. Sebbene tutti questi argomenti abbiano una qualche validità e non dovrebbero essere prontamente respinti, forse i più pertinenti sono quelli relativi al dosaggio e alla durata. Dosaggi e schemi di iniezione tra atleti sono difficili da valutare a causa della mancanza di documentazione e della segretezza prevalente. Gli atleti (o i loro allenatori) spesso non sono a conoscenza nel dettaglio di cosa e quanto viene loro somministrato.

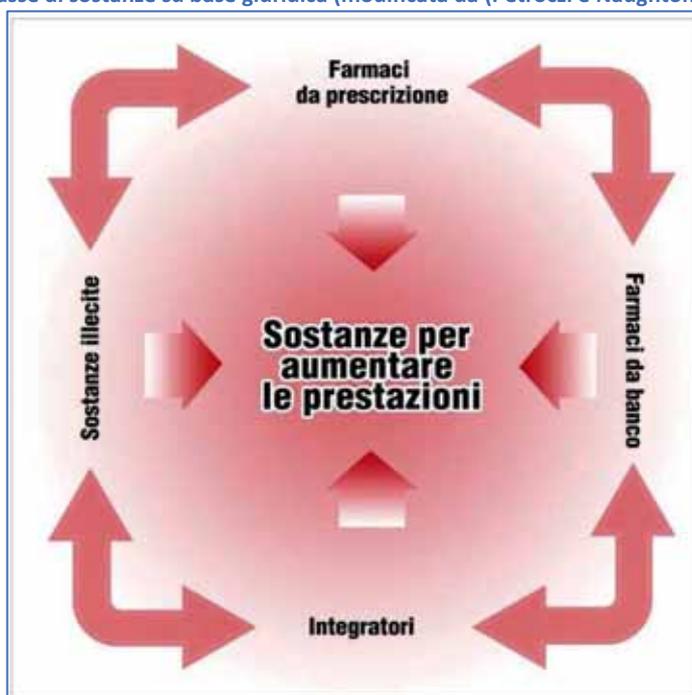
Secondo la revisione di Baumann, le prove scientifiche attuali non supportano né l'uso di elevate dosi di GH per aumentare la prestazione fisica, né per accelerare la ripresa dopo un infortunio né, infine, per perdere peso. Attualmente prevale la convinzione che il GH aumenti la prestazione fisica negli esseri umani sani perché vi sono risultati documentati sugli effetti anabolizzanti del GH, specialmente in un contesto di carenza di questo ormone. Meno chiaro è il quadro nel caso in cui il GH sia sufficiente. Pertanto sarebbe opportuno informare atleti, allenatori e il personale sportivo che l'uso di elevati dosaggi di GH, a breve e a lungo termine, è foriero di potenziali

effetti avversi pericolosi per la salute a fronte di un incerto miglioramento della prestazione sportiva negli individui sani (Baumann, 2012).

Vasodilatatori

L'attenzione su sostanze per aumentare la performance, le *Performance Enhancing Drugs* (PED) e in particolare sul ruolo vasodilatatore dell'ossido nitrico e di altri vasodilatatori associati per aumentare la capacità di prestazione sportiva, è crescente tra scienziati e atleti. Gli atleti ricorrono ai vasodilatatori per aumentare le proprie prestazioni sul campo di gioco. È stato riportato l'uso comune di vasodilatatori per disfunzioni sessuali anche a livello di squadra nazionale. Un rapporto segnala la distribuzione di Viagra a una squadra di calcio nazionale che giocava a una elevata altitudine, presumibilmente senza che i giocatori ne fossero a conoscenza. Il problema è gli integratori, come anche altre sostanze, sono sempre più facilmente reperibili via internet e gli sportivi tendono sia a usarne simultaneamente sia a passare da una categoria all'altra di sostanze semplicemente perché considerata più efficace. Nella Figura 2 sono indicate varie categorie di sostanze consumate da atleti e persone fisicamente attive per aumentare le prestazioni.

Figura 2 - Classe di sostanze su base giuridica (modificata da (Petróczi e Naughton, 2010))



L'indagine sui vasodilatatori svolta tra il 2006-2008 (Petróczi e Naughton, 2010) sulla base del *Drug Information Database* (DID), destinato ad atleti e personale di supporto nello sport nel Regno Unito di Gran Bretagna, ha rilevato

2 classi di vasodilatatori: 1) inibitori della fosfodiesterasi su prescrizione medica (inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 quali: Acetildenafil, Lodenafil – nome commerciale Helleva, Microdenafil, Sildenafil citrato – nomi commerciali Viagra e Revatio, Tadalafil – nomi commerciali Cialis e Adcirca, Thiomethisosildenafil, Udenafil – nome commerciale Zydena, Vardenafil- nomi commerciali Levitra, Vivanza); 2) integratori a base di precursore dell'ossido nitrico (nitrito/nitrato: ossido nitrico, nitrato, nitrix, NO₂, NO-Xplode).

Tali prodotti sono disponibili su siti internet che vendono integratori e siti di body building. L'elenco di sostanze più richieste, nella Figura 3, pone gli inibitori PDE-5 (principalmente il Viagra) al 16° posto tra le sostanze più consumate, che, se confrontato ad antibiotici, farmaci analgesici o alcol, sembra essere al di sopra del livello che normalmente ci si aspetta da esigenze mediche.

Inoltre, le richieste di sostanze non presenti nel database rilevano che il gruppo nitrito/nitrato è in marcato aumento. La promozione di questa sostanza tra gli atleti come integratore per aumentare la prestazione solleva problemi etici e medici.

Figura 3 - Numero di richieste raggruppate per classi di sostanze tra gennaio 2006 e giugno 2008 (modificata da Petróczy e Naughton, 2010)



L'analisi ha rilevato un uso improprio di queste sostanze per aumentare la prestazione fisica di atleti e sportivi attraverso un aumento del flusso sanguigno. Gli inibitori PDE-5 e il nitrito/nitrato non sono presenti nella lista delle sostanze proibite per doping della WADA e vengono assunti senza controllo medico. Gli atleti non sono a conoscenza degli effetti avversi associati al loro abuso. In particolare il sodio nitrito, precursore dell'ossido nitrico, ha causato eventi mortali. Recentemente è stato usato erroneamente

come sale nella preparazione di cibi portando a 2 casi di coma e 4 morti, evidenziando l'alta tossicità anche a piccole dosi.

Gli atleti usano farmaci non proibiti e da banco per aumentare la propria prestazione sportiva. Ed è preoccupante che questi prodotti non siano assunti sotto controllo medico. L'uso di vasodilatatori, specialmente il sodio nitrito, senza supervisione medica, può potenzialmente causare gravi effetti avversi quali collasso cardiocircolatorio, coma e morte (Petróczi e Naughton, 2010).

EPO

Il problema dell'abuso di Epo, e dei metodi analitici disponibili a rilevarlo, è stato evidenziato dallo studio di Citartan e collaboratori che riferisce come la somministrazione illegale di eritropoietina umana ricombinante (rHuEPO) tra gli atleti sia ampiamente preferita rispetto al doping del sangue per aumentare la resistenza fisica. Pertanto, monitorare l'uso illecito di rHuEPO tra gli atleti è fondamentale per garantire competizioni eque e mantenere il benessere degli stessi (Citartan et al., 2015).

L'eccessivo uso di EPO è associato a una serie di gravi effetti collaterali quali ipertensione, mal di testa, e una maggiore probabilità di eventi trombotici come conseguenza del valore elevato dell'ematocrito indotto da EPO e una maggiore viscosità del sangue. L'abuso di EPO può causare anche la morte. Inoltre, l'astinenza da EPO potrebbe essere implicata nella neocitolisi, ossia emolisi delle giovani cellule del sangue in presenza di un valore maggiore di ematocrito (Barroso et al., 2008).

L'utilizzo combinato di EPO e AAS può addirittura provocare effetti gravi come l'ipercalcemia indotta da policonsumo di sostanze (Schäfer et al., 2011).

Inoltre, è stato osservato che l'associazione tra esercizio isometrico intenso, abuso di EPO e di nandrolone possono contribuire alla formazione di trombo coronarico e infarto del miocardio (Lunghetti et al., 2009).

Integratori

Un'attenzione particolare va posta all'uso eccessivo di integratori alimentari.

L'utilizzo di doping è tre volte e mezzo più prevalente tra gli utilizzatori di integratori alimentari rispetto ai non utilizzatori (Backhouse et al., 2013). Questa constatazione è accompagnata da differenze significative nelle attitudini, norme e credenze sul doping. Lo studio di Backhouse e collaboratori offre supporto per l'ipotesi *gateway*; atleti che si impegnano in pratiche legali per il miglioramento delle prestazioni sembrano incarnare un *gruppo a rischio* per la transizione verso il doping (Backhouse et al., 2013).

Doping e integratori

Avvertenze USADA

La *United States Anti-Doping Agency* (USADA), attenta alle gravi problematiche di salute che possono scaturire dal consumo di integratori alimentari non controllati, ha creato all'interno del sito dell'organizzazione, una pagina appositamente dedicata ad essi per la riduzione dei rischi per la salute in caso di consumo improprio o eccessivo (USADA, 2014). Effettivamente l'USADA evidenzia come in realtà tutti i principi nutritivi di cui ha bisogno l'organismo siano già tutti contenuti in una sana ed equilibrata alimentazione. Per cui l'utilizzo di un integratore va giustificato solo in caso di effettiva necessità, a maggior ragione se l'integratore è acquistato tramite internet o canali di acquisto non controllati. Questo perché il rischio che il prodotto sia contaminato e contenga sostanze pericolose non dichiarate è reale. Infatti, sono ormai molto diffusi prodotti non controllati e contaminati che spesso tra gli ingredienti nascondono sostanze illegali, e non riportate in etichetta, come steroidi anabolizzanti e stimolanti.

Una sezione del sito dell'USADA sottolinea proprio la pericolosità degli ingredienti che possono essere contenuti negli integratori e riporta una lista di avvertenze per i rischi elevati di doping e di danni alla salute:

- Evitare integratori che riportano sostanze proibite sull'etichetta;
- Evitare prodotti realizzati da aziende che utilizzano sostanze proibite nello sport;
- Evitare integratori per l'aumento della massa muscolare, la perdita di peso, l'aumento della prestazione sessuale e dell'energia;
- Attenzione alle aziende che fabbricano prodotti che rientrano nelle categorie di cui sopra;
- Attenzione agli ingredienti che finiscono per “-ol” “-diol” o “-stene”, o ingredienti che contengono molti numeri. Questi possono essere steroidi;
- Evitare integratori che dichiarano di trattare o prevenire una patologia;
- Attenzione alle dichiarazioni quali “scoperta scientifica” o affermazioni quali “ formula segreta”, “rimborso garantito”, “soluzione rapida”, “usato per migliaia di anni”, “quello che gli esperti non vogliono che tu sappia”, o l'uso di un gergo scientifico altisonante;
- Attenzione alle dichiarazioni che il prodotto sia una “alternativa alla prescrizione medica”;
- Siate scettici sugli “studi clinici” o sulla pubblicità con molte immagini di dottori;
- Attenzione ai prodotti di erboristeria e al termine “tutto naturale”;
- Evitare prodotti complicati con grandi quantità di ingredienti o ingredienti non riconoscibili;

- Diffidate di prodotti che non sono stati testati da una terza parte qualificata;
- Diffidate delle “miscele brevettate”;
- Diffidate di prodotti che hanno molti eventi avversi a loro associati.

La *Food and Drug Administration* (FDA) svolge attività regolatoria sui prodotti a base di integratori alimentari e sugli ingredienti, secondo il *Dietary Supplement Health Education Act* del 1994 (DSHEA): è vietato ai produttori e ai distributori di integratori e ingredienti alimentari la commercializzazione di prodotti adulterati o di marca falsificata. Ciò significa che queste aziende sono responsabili della valutazione della sicurezza e dell’etichettatura dei loro prodotti prima della immissione in commercio per assicurare che soddisfino i requisiti del DSHEA e delle normative FDA.

Sul sito dell’FDA è presente una parte dedicata agli integratori alimentari, con sezioni relative alle allerte sulla sicurezza dei prodotti e alle segnalazioni di eventi avversi.

La FDA riferisce che tra gli argomenti più discussi è la presenza di DMAA in alcuni integratori alimentari. Il DMAA anche conosciuto come 1,3 dimetilammina, metilesanamina o estratto di geranio è uno stimolante che, specialmente in combinazione con altre sostanze come la caffeina, può comportare seri rischi per la salute dei consumatori, aumentando la pressione arteriosa e causando problemi cardiovascolari anche gravi come l’infarto.

FDA e integratori

La letteratura scientifica fornisce diverse notizie sulla tendenza attuale di molti integratori presenti sul mercato legale e illegale a includere tra gli ingredienti sostanze pericolose per la salute e a rischio doping, non dichiarate in etichetta.

Diversamente dai prodotti farmaceutici, per i quali le autorità regolatorie controllano i dati sulla sicurezza ed efficacia prima di dare l’approvazione, i produttori di integratori non devono dimostrare l’efficacia (non dichiarando che i loro prodotti possono essere usati per trattare, curare o prevenire patologie) e la sicurezza dei loro prodotti, ma l’onere sta poi alle autorità regolatorie dimostrare che il prodotto è dannoso prima di ritirarlo dal mercato.

Regolamentazione integratori

Destano dunque notevole preoccupazione per la salute dei consumatori gli integratori alimentari commercializzati come “tutti naturali”, “sicuri”, “testati da esperti” ecc. contenenti in realtà sostanze illegali (o non ancora tali).

Tra le sostanze stimolanti più diffuse negli integratori troviamo: efedrina e suoi analoghi, pseudoefedrina, amfetamine e analoghi, sibutramina (agente anti-obesità), metilexaneamina (stimolante), conosciuta anche come

dimetilamilamina (DMAA), presente sull'etichetta anche sotto moltissimi altri nomi chimici e non chimici quali "...1,3-dimethylamylamine, 1,3-dimethylpentylamine, 2-amino-4-methylhexane, 2-hexanamine, 4-methyl-2-hexanamine, 4-methyl-2-hexylamine, 4-methylhexan-2-amine, dimethylamylamine, methylhexaneamine, dimethylpentylamine, floradrene, forthan, forthane, fouramin, geranamine, geranium extract, geranium flower extract, geranium oil, geranium stems and leaves, metexaminum, methexaminum, etc.." (van der Bijl 2014a).

Lo stesso vale per i pro-ormoni o precursori degli ormoni, steroidi classici o designer, clenbuterolo e ormoni. I pro-ormoni sono considerati da molti consumatori come sostanze naturali che aiutano ad aumentare la forza e la massa muscolare, scolpire il fisico e migliorare la sensazione di benessere senza gli effetti collaterali del testosterone e o altri steroidi androgeni sintetici. Inoltre sono percepiti come prodotti commercializzati come alternative legali al testosterone ma con effetti anabolizzanti comparabili. Tuttavia i pro-ormoni sono inseriti nella lista delle sostanze proibite per doping della WADA e sono sostanze illegali da commercializzare o importare in molti paesi.

La categoria degli steroidi include gli steroidi anabolizzanti classici come methandienone, stanozololo, boldenone, oxandrolone, deidroclorometil-testosterone, ecc. che sono stati trovati in dosaggi elevati (>1 mg/g) in alcuni integratori alimentari e preparazioni vitaminiche che sono liberamente disponibili sul mercato. Questi ingredienti a base di steroidi erano riportati sull'etichetta del prodotto sotto altri nomi chimici o non approvati oppure non erano affatto dichiarati. Le concentrazioni di questi steroidi negli integratori erano tali che pure entro i limiti delle dosi di assunzione dell'integratore, verrebbero ingerite comunque dosi sovratrapeutiche di queste sostanze.

I consumatori, atleti o non, assumono integratori alimentari in quantità maggiori delle dosi giornaliere raccomandate, aumentando la probabilità di effetti avversi possono gravi.

Steroid designer e integratori

Gli steroidi *designer*, sintetizzati alcuni decenni fa e valutati in studi preclinici per i loro effetti androgenici e anabolizzanti, non sono presenti nelle liste dei farmaci per uso clinico attualmente disponibili, non sono nella lista WADA delle sostanze proibite per doping e sono prodotti esclusivamente per il mercato nero degli integratori alimentari.

Alcuni esempi di queste sostanze sono prostanololo, metasterone e androstatrienedione, e ad oggi più di 40 molecole di steroidi designer sono state rilevate nei laboratori. Poco è conosciuto riguardo alle loro azioni

farmacologiche e ai profili di sicurezza nell'uomo. Non sono dichiarati nell'etichetta degli integratori o se lo sono, sono sotto un altro nome chimico.

Il clenbuterolo è un beta2 agonista antiasmatico, proibito dalla WADA sia per via orale o iniettabile. Alcune agenzie governative che disciplinano lo sport considerano il clenbuterolo una sostanza anabolizzante. Sono stati descritti alcuni casi in letteratura, in cui integratori alimentari contenevano dosi terapeutiche e sovratraumatiche di clenbuterolo. Nel caso del dosaggio eccessivo (100 volte la dose terapeutica di clenbuterolo), la presenza di questo beta2 agonista non era dichiarata in etichetta.

Per quanto riguarda gli ormoni peptidi, in alcuni integratori alimentari commercializzati con proprietà anabolizzanti, riducenti, anticataboliche è stata rilevata la presenza di peptide-2 per il rilascio dell'ormone della crescita (GHRP-2). Tra le molecole reperibili sul mercato citiamo un modulatore selettivo del recettore degli androgeni che produce effetti anabolizzanti e agonisti del recettore δ attivato dal proliferatore del perossisoma che aumentano la resistenza, oltre alla già citata GW501516 segnalata dalla WADA (van der Bijl 2014b).

Oltre alle agenzie antidoping che diffondono allerte su alcuni integratori alimentari pericolosi per la salute, e l'USADA che ha una pagina del sito dedicata ad essi, la letteratura scientifica fornisce una serie di informazioni come utile orientamento alla ricerca su questa tematica. Si sottolinea in particolare come il ritiro dal commercio degli integratori non è necessariamente obbligatorio o posto in atto persino quando la FDA conferma l'esistenza di contaminazione. La morte di un atleta non agonista di maratona ne è un esempio evidente. L'atleta aveva utilizzato un prodotto "Jack3d" che conteneva una sostanza stimolante illegale: il DMMA (dimetilamilamina). Questo dimostra come questi prodotti siano facilmente disponibili e utilizzati dagli atleti, che possono non essere del tutto informati sui rischi per la salute ad essi associati (Henning, 2014).

Relativamente ai beta 2 agonisti, numerose sono le sostanze emergenti che non rientrano ancora nella lista delle sostanze e metodi proibiti della WADA: vilanterolo, trantinterolo, carmoterolo, olodaterolo, PF-610355, milveterolo ecc. Queste sostanze sono potenzialmente utilizzabili per doping e per scopi legati alla crescita ormonale (Fragkaki et al. 2013).

Una grande preoccupazione è rappresentata dalle cosiddette *designer drugs*, per esempio tetraidrogestrinone, e dalle sostanze emergenti o in via di dismissione quali aminoimidazolo carbossammide riboside (AICAR), modulatori selettivi del recettore androgenico, stabilizzatori del fattore di ipossia-

Clenbuterolo

Beta 2 antagonisti

Designer drugs

inducibile e agenti mimetici dell'eritropoietina. Per rilevare queste sostanze dovranno essere sviluppate nuove metodologie analitiche da parte dei ricercatori dedicati alla ricerca antidoping (Dvorak et al. 2014).

In particolare, sta diventando sempre più importante contrastare il doping a base di androgeni contenuti negli integratori alimentari. Il mercato degli integratori nutrizionali sportivi è cresciuto rapidamente nell'ultimo decennio e molti di questi integratori contengono androgeni, designer androgeni e proandrogeni. Molti di questi non possono essere rilevati dagli attuali metodi analitici standard come la gascromatografia-spettrometria di massa, in quanto la loro struttura chimica è sconosciuta (Cooper et al. 2013).

Informazioni su sostanze usate per doping sono spesso riportate anche da siti internet, riviste e magazine liberamente consultabili online che riportano notizie di genere sportivo. *Sportivamente MAG* per esempio riferisce di una sostanza, l'ACE-011, che nasce come farmaco antitumorale e salvavita, ma agendo sui globuli rossi e velocizzandone la replica è di interesse su chi coltiva il doping. Questo farmaco infatti arricchisce il sangue di globuli rossi e quindi il suo uso si può configurare come un ponte verso il doping genetico, risultando anche migliore dell'eritropoietina (Sportivamente Mag 2013).

Gas Xenon

Cyclingtips, un sito web australiano su argomenti relativi al ciclismo riporta la notizia dell'uso del gas Xenon in atleti russi per aumentare le loro prestazioni sportive. La WADA non vieta la pratica attualmente e la ricerca riguardo alle proprietà doping del gas è piuttosto scarsa.

Ma sembrerebbe che respirare lo xenon aumenti la produzione nell'organismo della proteina HIF1A che stimolerebbe la produzione di altre sostanze, tra cui l'eritropoietina e quindi l'aumento di globuli rossi nel sangue (Koh e de Neef, 2014).

Numerosi inoltre sono i siti e blog che vendono sostanze proibite per doping, facilmente acquistabili online. Un blog, *Superhumangear* (<http://superhumangear.wordpress.com/>), a cui è collegato un sito per le vendite di farmaci e altre sostanze, *Superhumanstore* (<http://www.superhumanstore.com/shg/>), è dedicato proprio alla descrizione di sostanze che aiutano ad aumentare le prestazioni umane.

Doping sportivo e doping cognitivo

Un preoccupazione crescente è rappresentata dal consumo di sostanze per aumentare la prestazione fisica e cognitiva. Il doping fisico non si osserva solo negli atleti professionisti ma anche negli atleti amatoriali. Soprattutto negli sport del fitness, è stata rilevata una prevalenza alta (tra il 5% e il 20%)

dell'uso di sostanze per migliorare la prestazione fisica (Dietz et al., 2013). Oltre alle sostanze illegali o proibite, gli atleti consumano anche caffeina, analgesici e altre sostanze ergogeniche (es. creatina, vitamine, minerali, carboidrati, proteine), che possono aumentare la performance fisica.

Particolarmente importante è che questi integratori alimentari possono non fallire i test di sicurezza, purezza e qualità degli ingredienti e possono contenere sostanze proibite. Per distinguere i due livelli di consumo di sostanze, si usa il termine "doping fisico" per riferirsi alle sostanze illegali o proibite per aumentare la prestazione negli sport, mentre l'espressione "miglioramento fisico" si riferisce al consumo di sostanze legali o liberamente disponibili per migliorare la performance sportiva (Tab. 20).

Tabella 20 - Esempi di sostanze legali e illecite che producono effetti sulle funzioni cognitive e fisiche (modificata da Dietz et al., 2013)

Finalità	Sostanze con effetto	
	Fisico	Cognitivo
Aumento della prestazione (sostanze legali o liberamente disponibili)	creatina, vitamine, minerali, carboidrati, proteine	bevande con caffeina, ginkgo biloba, ecc.
Sostanze e farmaci proibiti o venduti su prescrizione	steroidi anabolizzanti, ormoni della crescita, eritropoietina	modafinil, metilfenidato, antidepressivi, beta-bloccanti

Oltre all'uso di sostanze e metodi per aumentare la prestazione fisica negli sport, vi è un trend crescente nella società attuale di migliorare anche le funzioni cognitive quali memoria, attenzione, prestazioni di apprendimento o l'umore attraverso l'assunzione di sostanze.

Il doping cognitivo può comprendere sostanze illegali (es. cocaina) e farmaci da prescrizione (potenziamento neurocognitivo farmacologico) quali stimolanti (es. metilfenidato, amfetamine), antidepressivi, betabloccanti, o modafinil, che sono primariamente finalizzati alla cura di patologie.

Le prevalenze dell'uso di tali sostanze per il miglioramento cognitivo, secondo alcune indagini precedenti, vanno dall'1.2% al 35% tra studenti tedeschi e americani, 19.9% tra chirurghi, 5% tra i lavoratori in ufficio tedeschi e circa il 20% tra i lettori della rivista Nature (Dietz et al., 2013). L'indagine di Nature sui lettori (n=1400 da 60 paesi diversi) è stata svolta sull'utilizzo di metilfenidato, modafinil e beta bloccanti (Maher, 2008). Il 62% ha riferito di

Prevalenza d'uso

usare il metilfenidato, 44% il modafinil e il 15% beta bloccanti come il propranololo. Altre sostanze utilizzate erano un'amfetamina simile al metilfenidato, centrofenossina, piracetam, dexedrina e farmaci alternativi quali ginkgo e acidi grassi omega-3. Un terzo di queste sostanze utilizzate per scopi non medici era acquistato su internet (Maher, 2008). Oltre alle sostanze illegali e da prescrizione, l'uso di sostanze legali e liberamente disponibili come ginkgo biloba o bevande con caffeina (caffè, energy drinks) sono anche oggetto di dibattito sebbene il loro potenziale ergogenico è ancora sconosciuto. Distinguiamo quindi "doping cognitivo" e "potenziamento cognitivo" nel caso che le sostanze per aumentare le prestazioni cognitive siano illegali o solo disponibili in farmacia.

Alcuni ricercatori hanno avanzato l'ipotesi che l'uso di integratori alimentari possano rappresentare una via d'ingresso all'uso di doping nello sport. Ovvero, atleti che usano sostanze per migliorare la performance possono essere particolarmente inclini al doping fisico e per questo è ragionevole supporre che esista un simile collegamento anche tra potenziamento cognitivo e doping cognitivo. Di conseguenza potrebbe esserci una relazione anche tra potenziamento cognitivo e potenziamento fisico e tra doping cognitivo e doping fisico.

Pertanto, in uno studio del 2013, Dietz e collaboratori hanno valutato le stime di prevalenza per doping fisico e cognitivo all'interno di un collettivo di circa 3000 atleti (Dietz et al., 2013), in tre eventi sportivi in Germania, utilizzando la tecnica della risposta randomizzata (RRT). La prevalenza di doping fisico era del 13% e del doping cognitivo del 15%. L'uso di doping cognitivo negli atleti, comunque non è proibito e non associato a sanzioni.

La prevalenza di doping fisico era significativamente più elevata negli atleti che facevano uso anche di sostanze per migliorare la prestazione (PES). Questo potrebbe suggerire che le PES possono rappresentare un gateway potenziale per il doping fisico, anche se in realtà non sappiamo quali dei due tipi di sostanze siano usate prima, se quelle legali o quelle illegali. Lo stesso vale per il potenziale gateway verso il doping cognitivo delle sostanze legali per il potenziamento cognitivo.

La prevalenza di doping cognitivo era significativamente più elevata negli atleti che anche usavano sostanze per migliorare la prestazione sia fisica che cognitiva. Inoltre, quest'ultime sostanze erano significativamente associate anche all'uso di doping fisico e cognitivo.

L'uso di sostanze per aumentare la performance fisica e per migliorare la prestazione cognitiva sono fortemente collegate tra di loro, aprendo un nuovo settore di ricerca per futuri studi (Dietz et al., 2013).

Bibliografia

Arvary D, Pope HG. Anabolic-Androgenic Steroids as a gateway to Opioid Dependence. *New England Journal of Medicine N Engl J Med.* 2000 May 18;342(20):1532. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200005183422018>; ultima consultazione 09/01/15.

Backhouse SH1, Whitaker L, Petróczi A. Gateway to doping? Supplement use in the context of preferred competitive situations, doping attitude, beliefs, and norms. *Scand J Med Sci Sports.* 2013 Mar;23(2):244-52. Disponibile all'indirizzo:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0838.2011.01374.x/full>; ultima consultazione 09/01/15.

Barceloux DG, Palmer RB. Anabolic-androgenic steroids. *Dis Mon.* 2013 Jun;59(6):226-48. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502913000631>; ultima consultazione 09/01/15.

Barroso O, Mazzoni I, Rabin O. Hormone abuse in sports: the antidoping perspective. *Asian J Androl.* 2008 May;10(3):391-402. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.nature.com/aja/journal/v10/n3/pdf/aja2008252a.pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Baumann GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev.* 2012 Apr;33(2):155-86. Disponibile all'indirizzo:

<http://press.endocrine.org/doi/pdf/10.1210/er.2011-1035>; ultima consultazione 09/01/15.

Beaver KM, Vaughn MG, Delisi M, Wright JP. Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States. *Am J Public Health* 2008;98:2185-2187.

Brennan BP, Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Human growth hormone abuse in male weightlifters. *Am J Addict.* 2011 Jan-Feb;20(1):9-13. Disponibile all'indirizzo:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1521-0391.2010.00093.x/pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Brennan BP, Kanayama G, Pope HG Jr. Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am J Addict.* 2013 Mar-Apr;22(2):158-61.

Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3578418/>; ultima consultazione 09/01/15.

Brower KJ, Blow FC, Young JP, et al. Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *Br J Addict.* 1991;86:759-768.

Buckman JF, Farris SG, Yusko DA. A national study of substance use behaviors among NCAA male athletes who use banned performance enhancing substances. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Jul 1;131(1-2):50-5. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763820/>; ultima consultazione 09/01/15.

Casey A, Hughes J, Izard RM, Greeves JP. Supplement use by UK-based British Army soldiers in training. *Br J Nutr.* 2014 Oct;112(7):1175-84. Disponibile all'indirizzo: http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FBJN%2FBJN112_07%2FS0007114514001597a.pdf&code=94af8d8bd1dd389800062d1042e9273c; ultima consultazione 09/01/15.

Citartan M, Gopinath SC, Chen Y, Lakshmipriya T, Tang TH. Monitoring recombinant human erythropoietin abuse among athletes. *Biosens Bioelectron.* 2015 Jan 15;63:86-98. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095656631400493X>; ultima consultazione 09/01/15.

Cooper ER, McGrath KC, Heather AK. In vitro androgen bioassays as a detection method for designer androgens. *Sensors (Basel).* 2013 Feb 6;13(2):2148-63. Disponibile all'indirizzo: <http://www.mdpi.com/1424-8220/13/2/2148>; ultima consultazione 23/12/14.

Copeland J, Peters R, Dillon P. Anabolic-androgenic steroid use disorders among a sample of Australian competitive and recreational users. *Drug Alcohol Depend.* 2000;60:91-96.

Cornford CS, Kean J, Nash A. Anabolic-androgenic steroids and heroin use: A qualitative study exploring the connection. *Int J Drug Policy* 2014;pii: S0955-3959(14)00149-2. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395914001492>; ultima consultazione 09/01/15.

Dal Pizzol Tda S, Branco MM, Carvalho RM et al. [Non-medical use of psychoactive medicines among elementary and high school students in Southern Brazil]. *Cadernos De Saúde Pública* 2006; 22: 109-115. Disponibile all'indirizzo: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2006000100012&lng=en&nrm=iso&tlng=en; ultima consultazione 19/01/15.

De Micheli D, Formigoni M. Drug use by Brazilian students: associations with family, psychosocial, health, demographic and behavioral characteristics. *Addiction* 2004;99: 570-8. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2003.00671.x/pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Denham BE. Association between narcotic use and anabolic-androgenic steroid use among American adolescents. *Subst Use Misuse* 2009; 44:2043-2061.

Dietz P, Ulrich R, Dalaker R, Striegel H, Franke AG, Lieb K, Simon P. Associations between Physical and Cognitive Doping - A Cross-Sectional Study in 2.997 Triathletes. *PLoS One.* 2013 Nov 13;8(11):e78702. Disponibile all'indirizzo: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0078702>; ultima consultazione 09/01/15.

Dodge T, Hoagland MF. The use of anabolic androgenic steroids and polypharmacy: a review of the literature. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Apr 1;114(2-3):100-9. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871610004072>; ultima consultazione 09/01/15.

Dvorak J, Baume N, Botré F, et al. Time for change: a roadmap to guide the implementation of the World Anti-Doping Code 2015. *Br J Sports Med*. 2014 May;48(10):801-6.

Disponibile all'indirizzo: <http://bjsm.bmj.com/content/48/10/801.long>; ultima consultazione 23/12/14.

Eaton D, Kann L, Kinchen S, et al. Youth Risk Behavior Surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1–108. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5505a1.htm>; ultima consultazione 19/01/15.

Elliot D, Cheong J, Moe E, et al. Cross-sectional study of female students reporting anabolic steroid use. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:572–7. Disponibile all'indirizzo: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=570553>; ultima consultazione 19/01/15.

Elliot D, Goldberg L, Moe E, et al. Preventing substance abuse and disordered eating: initial outcomes of the ATHENA (Athletes Targeting Healthy Exercise and Nutrition Alternatives) program. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1043–9. Disponibile all'indirizzo: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485853>; ultima consultazione 19/01/15.

Field AE, Sonneville KR, Crosby RD, Swanson SA, Eddy KT, Camargo CA Jr, Horton NJ, Micali N. Prospective associations of concerns about physique and the development of obesity, binge drinking, and drug use among adolescent boys and young adult men. *JAMA Pediatr* 2014;168(1):34-9. Disponibile all'indirizzo:

<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1766495>; ultima consultazione 09/01/15.

Food and Drug Administration (FDA). Dietary Supplements. Silver Spring: US Food and Drug Administration; September 22; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/>; ultima consultazione 23/12/14.

Fragkaki AG, Georgakopoulos C, Sterk S, Nielen MW. Sports doping: emerging designer and therapeutic β -agonists. *Clin Chim Acta*. 2013 Oct 21;425:242-58. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898113003008>; ultima consultazione 23/12/14.

Gårevik N, Rane A. Dual use of anabolic-androgenic steroids and narcotics in Sweden. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Jun 1;109(1-3):144-6. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871609004773>; ultima consultazione 09/01/15.

Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, McMillan CV, Bradley C, Martin FC. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(2):477–484. Disponibile all'indirizzo: <http://press.endocrine.org/doi/full/10.1210/jc.2005-0957>; ultima consultazione 09/01/15.

Graham MR, Baker JS, Evans P, Kicman A, Cowan D, Hullin D, Davies B. Short-term recombinant human growth hormone administration improves respiratory function in abstinent anabolic androgenic steroid users. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(4):328–335. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096637407000573>; ultima consultazione 09/01/15.

Graham MR, Davies B, Grace FM, Kicman A, Baker JS. Anabolic steroid use: patterns of use and detection of doping. *Sports Med.* 2008;38(6):505-25.

Gridley DW, Hanrahan SJ. Anabolic-androgenic steroid use among male gymnasium participants: Knowledge and motives. *Sports Health.* 1994;12:11–14.

Hakansson A, Mickelsson K, Wallin C, Berglund M. Anabolic androgenic steroids in the general population: user characteristics and associations with substance use. *Eur Addict Res.* 2012;18(2):83-90. Disponibile all'indirizzo: <http://www.karger.com/Article/Pdf/333037>; ultima consultazione 09/01/15.

Handelsman DJ & Gupta L. Prevalence and risk factors for anabolic–androgenic steroid abuse in Australian secondary school students. *International Journal of Andrology* 1997; 20: 159–164. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2605.1997.d01-285.x/pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Handelsman DJ. Androgen misuse and abuse. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011 (25) 377–389. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X1000120X>; ultima consultazione 28/01/15.

Harmer PA. Anabolic-androgenic steroid use among young male and female athletes: is the game to blame? *Br J Sports Med.* 2010 Jan;44(1):26-31. Disponibile all'indirizzo: <http://bjsm.bmj.com/content/44/1/26.full>; ultima consultazione 09/01/15.

Henning, A. D. 2014. (Self-)Surveillance, Anti-Doping, and Health in Non-Elite Road Running. *Surveillance & Society* 11(4): 494-507. Disponibile all'indirizzo: <http://library.queensu.ca/ojs/index.php/surveillance-and-society/article/view/doping>; ultima consultazione 23/12/14.

Hildebrandt T, Lai JK, Langenbucher JW, Schneider M, Yehuda R, Pfaff DW. The diagnostic dilemma of pathological appearance and performance enhancing drug use. *Drug Alcohol Depend.* 2011 Mar 1;114(1):1-11. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039045/>; ultima consultazione 09/01/15.

Hildebrandt T, Harty S, Langenbucher JW. Fitness supplements as a gateway substance for anabolic-androgenic steroid use. *Psychol Addict Behav.* 2012 Dec;26(4):955-62. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838896/>; ultima consultazione 09/01/15.

Hildebrandt T, Shope S, Varangis E, Klein D, Pfaff DW, Yehuda R. Exercise reinforcement, stress, and β -endorphins: an initial examination of exercise in anabolic-androgenic steroid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2014;139:86-92. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871614007844>; ultima consultazione 09/01/15.

Hoffman, JR, Kraemer, WJ, Bhasin, S, Storer, T, Ratamess, NA, Haff, GG, Willoughby, DS, and Rogol, AD. Position stand on Androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res* 2009;23(5): S1-S59. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830221/pdf/1824-7288-36-19.pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Ip EJ, Lu DH, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Vo JC, Perry PJ. Psychological and physical impact of anabolic-androgenic steroid dependence. *Pharmacotherapy*. 2012 Oct;32(10):910-9.

Ip EJ, Trinh K, Tenerowicz MJ, Pal J, Lindfelt TA, Perry PJ. Characteristics and Behaviors of Older Male Anabolic Steroid Users. *J Pharm Pract* 2014. In press.

Disponibile all'indirizzo: <http://jpp.sagepub.com/content/early/2014/03/17/0897190014527319.long>; ultima consultazione 09/01/15.

Johnston L, O'Malley P, Bachman J, et al. Monitoring the Future national results on adolescent drug use: overview of key findings, 2008. 2009; NIH Publication No. 09-7401. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse. Disponibile all'indirizzo: <http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/overview2008.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Johnston L, O'Malley P, Bachman J, et al. Monitoring the Future national results on adolescent drug use: overview of key findings, 2007. 2008; NIH Publication No. 08-6418. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse. Disponibile all'indirizzo <http://monitoringthefuture.org/pubs/monographs/overview2007.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Kamber M, Villard G. Doping. *Praxis (Bern 1994)*. 1995 Sep 5;84(36):970-7.

Kanayama G, Hudson JI, Pope Jr HG. Features of men with anabolic– androgenic steroid dependence: a comparison with nondependent AAS users and with AAS nonusers. *Drug Alcohol Depend* 2009;102:130–137. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694450/>; ultima consultazione 19/01/15.

Kanayama (a) G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG Jr. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. *Addiction*. 2009 Dec;104(12):1966-78. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780436/>; ultima consultazione 09/01/15.

Kanayama (b) G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG. Issues for DSM-V: Clarifying the diagnostic criteria for anabolic-androgenic Steroid dependence. *Am J Psychiatry* 2009a;166:642–644.

Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. *Horm Behav*. 2010 Jun;58(1):111-21. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883629/>; ultima consultazione 09/01/15.

Kanayama (a) G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG Jr. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: Emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Jun 1;109(1-3):6-13. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875348/?tool=pubmed>; ultima consultazione 09/01/15.

Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Culture, psychosomatics and substance abuse: the example of body image drugs. *Psychother Psychosom*. 2012;81(2):73-8. Disponibile all'indirizzo: <http://www.karger.com/Article/Pdf/330415>; ultima consultazione 09/01/15.

Kanayama G, Pope HG Jr. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Jun;19(3):211-9. Illicit use of androgens and other hormones: recent advances. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3337343/>; ultima consultazione 09/01/15.

Kanayama G, Kean J, Hudson JI, Pope HG Jr. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Jun 1;130(1-3):208-14. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608708/>; ultima consultazione 09/01/15.

Kindlundh AM, Isacson DG, Berglund L et al. Doping among high school students in Uppsala, Sweden: a presentation of the attitudes, distribution, side effects, and extent of use. *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1998; 26: 71–74.

Kindlundh A, Hagekull B, Isacson D, Nyberg F. Adolescent use of anabolic-androgenic steroids and relations to self-reports of social, personality and health aspects. *Eur J Pub Health* 2001;11:322–8. Disponibile all'indirizzo: <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/11/3/322.full.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Koh B, de Neef M. Xenon gas as a performance-enhancing drug: doping or just hot air? *Cyclingtips*; 5 March, 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://cyclingtips.com.au/2014/03/xenon-gas-as-a-performance-enhancing-drug-doping-or-just-hot-air/>; ultima consultazione 23/12/14.

Kokkevi A, Fotiou A, Chileva A, et al. Daily exercise and anabolic steroids in adolescents: a cross-sectional European study. *Subst Use Misuse* 2008;43:2053–65. Disponibile all'indirizzo: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/10826080802279342>; ultima consultazione 19/01/15.

Komoroski F, Rickert V. Adolescent body image and attitudes to anabolic steroid use. *AJDC* 1992;146:823–8. Disponibile all'indirizzo: http://www.researchgate.net/publication/21658671_Adolescent_body_image_and_attitudes_to_anabolic_steroid_use; ultima consultazione 19/01/15.

Krowchuk D, Anglin T, Goodfellow D, et al. High school athletes and the use of ergogenic aids. *AJDC* 1989;143:486–9.

Lambert MI, Titlestad SD & Schwellnus MP. Prevalence of androgenic-anabolic steroid use in adolescents in two regions of South Africa. *South African Medical Journal* 1998; 88: 876–880. Disponibile all'indirizzo: <http://archive.samj.org.za/1998%20VOL%2088%20Jan-Dec/5-8/Articles/07%20July/23%20PREVALENCE%20OF%20ANDROGENIC%20ANABOLIC%20STEROID%20IN%20ADOLESCENTS%20IN%20TWO%20REGIONS%20OF%20SOUTH%20AFRICA,%20Mich.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Laure P, Binsinger C. Doping prevalence among preadolescent athletes: a 4-year follow-up. *Br J Sports Med* 2007;41:660–3. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2465173/>; ultima consultazione 19/01/15.

Lindqvist AS, Moberg T, Ehrnborg C, Eriksson BO, Fahlke C, Rosén T. Increased mortality rate and suicide in Swedish former elite male athletes in power sports. *Scand J Med Sci Sports* 2014 Dec;24(6):1000-5. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/sms.12122/>; ultima consultazione 09/01/15.

Lindqvist AS, Moberg T, Eriksson BO, Ehrnborg C, Rosén T, Fahlke C. A retrospective 30-year follow-up study of former Swedish-elite male athletes in power sports with a past anabolic androgenic steroids use: a focus on mental health. *Br J Sports Med.* 2013;47(15):965-9. Disponibile all'indirizzo:

<http://bjsm.bmj.com/content/early/2013/04/22/bjsports-2012-091340.full.pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Lunghetti S, Zacà V, Maffei S, Carrera A, Gaddi R, Diciolla F, Maccherini M, Chiavarelli M, Mondillo S, Favilli R. Cardiogenic shock complicating myocardial infarction in a doped athlete. *Acute Card Care.* 2009;11(4):250-1.

Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature* 2008; 452: 674–675. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nature.com/news/2008/080409/full/452674a.html>; ultima consultazione 09/01/15.

Malone DA, Dimeff RJ, Lombardo JA, et al. Psychiatric effects and psychoactive substance use in anabolic-androgenic steroid users. *Clin J Sport Med.* 1995;5:25–31.

McCabe SE, Brower KJ, West BT et al. Trends in non-medical use of anabolic steroids by U.S. college students: results from four national surveys. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 90: 243–251. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2383927/>; ultima consultazione 19/01/15.

Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, Birzniece V, Clifford D, Leung KC, Graham K, Ho KK. The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):568-77.

Disponibile all'indirizzo: <http://annals.org/article.aspx?articleid=745760>; ultima consultazione 09/01/15.

Melia P, Pipe A & Greenberg L. The use of anabolic–androgenic steroids by Canadian students. *Clinical Journal of Sport Medicine* 1996; 6: 9–14.

Midgley SJ, Heather N, Davies JB. Dependence-producing potential of anabolic-androgenic steroids. *Addict Res.* 1999;7:539–550.

Miller K, Barnes G, Sabo D, et al. Anabolic-androgenic steroid use and other adolescent problem behaviors: rethinking the male athlete assumption. *Soc Persp* 2002;45:467–89.

MTF (Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG et al). *Monitoring the Future national survey results on drug use, 1975-2013: Volume I, Secondary school students* .

Bethesda: National Institute on Drug Abuse, 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.monitoringthefuture.org/pubs/monographs/mtf-overview2013.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Nakhaee MR, Pakravan F, Nakhaee N. Prevalence of use of anabolic steroids by bodybuilders using three methods in a city of Iran. *Addict Health.* 2013 Summer;5(3-4):77-82. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905478/>; ultima consultazione 09/01/15.

Nilsson S. Androgenic anabolic steroid use among male adolescents in Falkenberg. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1995; 48: 9–11. Disponibile all'indirizzo: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2FBF00202164#page-1>; ultima consultazione 19/01/15.

Nilsson S, Baigi A, Marklund B, Fridlund B. The prevalence of the use of anabolic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden. *Eur J Public Health* 2001;11:195–7. Disponibile all'indirizzo: <http://eurpub.oxfordjournals.org/content/eurpub/11/2/195.full.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Nilsson S, Spak F, Marklund B, Marklund B, Baigi A, Allebeck P. Attitudes and behaviors with regards to androgenic anabolic steroids among male adolescents in a county in Sweden. *Sub Use Misuse* 2005;40:1–12.

Nyberg F, Hallberg M. Interactions between opioids and anabolic androgenic steroids: implications for the development of addictive behavior. *Int Rev Neurobiol.* 2012;102:189-206.

Pallesen S, Jøsendal O, Johnsen B-H, et al. Anabolic steroid use in high school students. *Sub Use Misuse* 2006;41:1705–17. Disponibile all'indirizzo: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1080/10826080601006367>; ultima consultazione 19/01/15.

Perry PJ, Lund BC, Deninger MJ, et al. Anabolic steroid use in weightlifters and bodybuilders: An internet survey of drug utilization. *Clin J Sport Med.* 2005;15:326–330.

Petróczy A, Naughton DP. Potentially fatal new trend in performance enhancement: a cautionary note on nitrite. *J Int Soc Sports Nutr.* 2010 Jun 29;7:25. Disponibile all'indirizzo: <http://www.jissn.com/content/pdf/1550-2783-7-25.pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Pope HG, Katz DL. Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use: A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51:375–382.

Pope HG Jr, Gruber AJ, Mangweth B, Bureau B, de Col C, Jouvent R, Hudson JI: Body image perception among men in three countries. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1297–1301.

Pope HG Jr, Kanayama G, Hudson JI. Risk factors for illicit anabolic-androgenic steroid use in male weightlifters: a cross-sectional cohort study. *Biol Psychiatry.* 2012 Feb 1;71(3):254-61. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3218214/>; ultima consultazione 09/01/15.

Pope HG Jr, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: Current best estimates. *Am J Addict.* 2014;23(4):371-7. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/enhanced/doi/10.1111/j.1521-0391.2013.12118.x/>; ultima consultazione 09/01/15.

Rachon D, Pokrywka L, Suchecka-Rachon K. Prevalence and risk factors of anabolic androgenic steroids (AAS) abuse among adolescents and young adults in Poland. *Soz Preventiv Med* 2006;51:392–8.

Rogol AD. Drugs of abuse and the adolescent athlete. *Ital J Pediatr.* 2010 Feb 18;36:19. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2830221/pdf/1824-7288-36-19.pdf>; ultima consultazione 09/01/15.

Schäfer CN, Guldager H, Jørgensen HL. Multi-organ dysfunction in bodybuilding possibly caused by prolonged hypercalcemia due to multi-substance abuse: case report and review of literature. *Int J Sports Med.* 2011 Jan;32(1):60-5.

Schwellnus MP, Lambert MI, Todd MP et al. Androgenic anabolic steroid use in matric pupils. *South African Medical Journal* 1992; 82: 154–158. Disponibile all'indirizzo: <http://archive.samj.org.za/1992%20VOL%2082%20Jul-Dec/Articles/03%20September/1.3%20ADIRIGENIC%20ANABOLIC%20STEROID%20USE%20IN%20MATRIC%20PUPILS.A%20SURVEY%20OF%20PREVALENCE%20OF%20USE%20IN%20THE%20WESTERN%20.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

Skarberg K, Nyberg F, Engstrom I. Multisubstance use as a feature of addiction to anabolic-androgenic steroids. *Eur Addict Res.* 2009;15(2):99-106.

SportivamenteMag. ACE-011, ma non si beve. *SportivamenteMag*; 3 aprile 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sportivamentemag.it/archives/12911>; ultima consultazione 23/12/14.

Strano-Rossi S, Botrè F. Prevalence of illicit drug use among the Italian athlete population with special attention on drugs of abuse: a 10-year review. *J Sports Sci.* 2011 Mar;29(5):471-6.

Tripathi A, Tekkalaki B, Saxena S, Dandu H. Iatrogenic dependence of anabolic-androgenic steroid in an Indian non-athletic woman. *BMJ Case Rep.* 2014 Feb 6;2014. pii: bcr2013202472.

United States Anti Doping Agency (a) (USADA). Reduce the risk: Red Flags. Colorado Springs: USADA; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.supplement411.org/uploads/redflagspdf.pdf>; ultima consultazione 23/12/14.

United States Anti Doping Agency (USADA). Supplement 411. Colorado Springs: USADA; 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.supplement411.org/supplement411>; ultima consultazione 23/12/14.

van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010 Jun;57(1):117-23. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027323001000019X>; ultima consultazione 09/01/15.

van den Berg P, Neumark-Sztainer D, Cafri G, et al. Steroid use among adolescents: longitudinal findings from Project EAT. *Pediatrics* 2007;119:476–86. Disponibile all'indirizzo: <http://sportsanddrugs.procon.org/sourcefiles/PediatricsReport2007.pdf>; ultima consultazione 19/01/15.

van der Bijl P. Dietary supplements containing prohibited substances: a review (Part 1). South African Journal of Sports Medicine 2014;26(2):59-61. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sajsm.org.za/index.php/sajsm/article/view/552> ; ultima consultazione 23/12/14.

van der Bijl P (a). Dietary supplements containing prohibited substances: a review (Part 2). South African Journal of Sports Medicine 2014;26(3):87-90. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ajol.info/index.php/sasma/artide/view/108889/98681>; ultima consultazione 23/12/14.

Wanjek B, Rosendahl J, Strauss B, et al. Doping, drugs and drug abuse among adolescents in the state of Thuringia (Germany): prevalence, knowledge, and attitudes. Int J Sports Med 2007;28:346-53. Disponibile all'indirizzo: http://www.researchgate.net/publication/6769711_Doping_drugs_and_drug_abuse_among_adolescents_in_the_State_of_Thuringia_%28Germany%29_prevalence_knowledge_and_attitudes; ultima consultazione 19/01/15.

Wichstrøm L, Pedersen W. Use of anabolic-androgenic steroids in adolescence: winning, looking good or being bad? J Stud Alcohol 2001;62:5-13.

Wood RI. Oral testosterone self-administration in male hamsters: dose older men response, voluntary exercise, and individual differences. Horm Behav 2002;41:247-258. Disponibile all'indirizzo: http://ac.els-cdn.com/S0018506X02917691/1-s2.0-S0018506X02917691-main.pdf?_tid=4746f8bc-a162-11e4-ae9c-00000aacb362&acdnat=1421840600_e82988e31e29c23b7730df623fea32c3; ultima consultazione 21/01/15.

Wood RI. Anabolic-androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans. Front Neuroendocrinol. 2008 Oct;29(4):490-506. Disponibile all'indirizzo: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2585375/>; ultima consultazione 09/01/15.

Yang CF, Gray P, Pope HG Jr: Male body image in Taiwan versus the West: Yanggang Zhiqi meets the Adonis complex. Am J Psychiatry 2005; 162: 263-269. Disponibile all'indirizzo: <http://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.162.2.263>; ultima consultazione 22/01/15.

Yang CF, Gray PB, Zhang J, Pope HG Jr: Second to fourth digit ratios, sex differences, and behavior in Chinese men and women. Soc Neurosci 2009; 4: 49-59.

Yesalis CE, Kennedy NJ, Kopstein AN, Bahrke MS: Anabolic-androgenic steroid use in the United States. JAMA 1993; 270: 1217-1221.

YRBSS (CDC). Youth Risk Behavior Surveillance System (YRBSS). Disponibile agli indirizzi: <http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/>; http://www.cdc.gov/healthyyouth/yrbs/pdf/trends/us_drug_trend_yrbs.pdf; ultima consultazione 19/01/15.

Note

Note

Note

Note

Note

Finito di stampare nel mese di dicembre 2014 da
De Vittoria srl - Via degli Aurunci, 19 Roma

