

Uso non terapeutico degli steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) oggi: quali conseguenze?

Paolo Sgrò, Luigi Di Luigi

Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Roma "Foro Italico", Roma

OBIETTIVI DIDATTICI DEL MODULO 1

Al termine della lettura di questo articolo, il Medico deve essere in grado di:

- conoscere gli aspetti farmacologici generali degli steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) e la loro classificazione in SAA esogeni, endogeni e metaboliti/isomeri degli SAA;
- conoscere le sostanze e i farmaci di cui si abusa più frequentemente in associazione agli SAA;
- illustrare i dati sulla prevalenza dell'impiego non terapeutico degli SAA in rapporto al sesso e all'età;
- conoscere i principali fattori condizionanti il rischio salute che derivano dall'uso non terapeutico degli SAA;
- descrivere le conseguenze (desiderate, non desiderate) e gli effetti sui principali sistemi/apparati dell'organismo umano degli SAA;
- conoscere i principali segni e sintomi sospetti per possibile uso non terapeutico, attuale o pregresso, di SAA in soggetti a rischio.

INTRODUZIONE

Il termine steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) identifica gli ormoni steroidei androgeni secreti fisiologicamente, nella specie umana e negli animali (testosterone, ecc.), i loro metaboliti attivi e tutti i derivati di sintesi (Tabella 1). Solo pochi SAA sono utilizzati o proposti per uso terapeutico o come contraccettivo maschile. In realtà, la fama degli SAA deriva dalla grande diffusione del loro uso non terapeutico in soggetti sani, per migliorare caratteristiche antroposco-

che e/o la performance fisico-sportiva (abuso, doping).

La prevalenza dell'uso non terapeutico di SAA, anche se sottostimata, è in aumento nella popolazione generale (femmine 0,1%, maschi 1%) e negli atleti/body-builder (2%-50%) a partire da età adolescenziali (1, 2). Soggetti a rischio sono gli atleti di ogni livello (atletica leggera, lotta, pugilato, sollevamento pesi, sport di squadra) e i non-atleti che vogliono aumentare la quantità di massa muscolare (body building, wrestling, ragioni "cosmetiche"), favorire attività

lavorative o ricercare una "fonte di giovinezza" (anziani maschi non ipogonadici). Gli SAA sono infatti tra le sostanze più riscontrate negli atleti positivi per doping (30-35%): testosterone (34,9%), nandrolone (29,4%), stanozolo (18,2%) e metandienone (6,8%).

Aldilà di possibili conseguenze di natura disciplinare e giuridica (in Italia: Legge 376/2000), l'uso non-terapeutico di SAA è una delle principali cause di danno iatrogeno nella popolazione mondiale. Nella comune pratica medica non è raro quindi identificare quadri clinici correlabili a un pregresso o attuale abuso con SAA. Si evidenzia, inoltre, che in caso di necessità una terapia con testosterone può essere autorizzata negli atleti se risultano soddisfatti precisi criteri (<http://www.wada-ama.org>; <http://www.coni.it>). Purtroppo, anche gli atleti autorizzati alla terapia con testosterone possono abusarne modificandone la posologia o possono avere livelli sopra-fisiologici di androgeni [testosterone, diidrotosterone (DHT)] se la terapia non è adeguata (3).

ASPETTI FARMACOLOGICI GENERALI DEGLI SAA

Gli SAA di sintesi derivano da androgeni naturali (testosterone) attraverso modi-

Tabella 1

Elenco degli steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) conosciuti e proibiti.
Fonte: <http://www.salute.gov.it/antiDoping/antiDoping.jsp>.

SAA esogeni*
1-androstenediolo (5 α -androst-1-ene-3 β ,17 β -diolo); 1-androstenedione (5 α -androst-1-ene-3,17-dione); bolandiolo (19-norandrostenediolo); bolasterone; boldenone; boldione (androsta-1,4-diene-3,17-dione); calusterone; clostebol; danazolo (17 α -etiril-17 β -idrossiandrost-4-eno[2,3-d]isoxazolo); deidroclormetiltestosterone (4-cloro-17 β -idrossi-17 α -metilandrosta-1,4-dien-3-one); desossimetiltestosterone (17 α -metil-5 α -androst-2-en-17 β -olo); drostanolone; etilestrenolo (19-nor-17 α -pregn-4-en-17-olo); fluossimesterone; formebolone; furazabolo (17 β -idrossi-17 α -metil-5 α -androsta-2,3-c-furazan); gestrinone; 4-idrossitestosterone (4,17 β -diidrossiandrost-4-en-3-one); mestanolone; mesterolone; metenolone; metandienone (17 β -idrossi-17 α -metilandrosta-1,4-dien-3-one); metandiolo; metasterone (2 α , 17 α -dimetil-5 α -androstane-3-one-17 β -olo); metildienolone (17 β -idrossi-17 α -metilestra-4,9-dien-3-one); metil-1-testosterone (17 β -idrossi-17 α -metil-5 α -androst-1-en-3-one); metilnortestosterone (17 β -idrossi-17 α -metilestr-4-en-3-one); metiltriolenone (17 β -idrossi-17 α -metilestra-4,9,11-trien-3-one); metiltestosterone; metribolone (metiltriolenone, 17 β -idrossi-17 α -metilestra-4,9,11-trien-3-one) mibolone; nandrolone; 19-norandrostenedione (estr-4-ene-3,17-dione); norbolone; norclostebol; noretandrolone; ossabolone; ossandrolone; ossimesterone; ossimetolone; prostanolone (17 β -idrossi-5 α -androsta-2,3-c-pirazolo); quinbolone; stanozololo; stebolone; 1-testosterone (17 β -idrossi-5 α -androst-1-en-3-one); tetraidrogestrinone (18a-omo-pregna-4,9,11-trien-17 β -ol-3-one); trenbolone
SAA endogeni**
androstenediolo (androst-5-ene-3 β ,17 β -diolo); androstenedione (androst-4-ene-3,17-dione); diidrottestosterone (17 β -idrossi-5 α -androsta-3-one); prasterone (deidroepiandrosterone, DHEA); testosterone
Metaboliti e isomeri degli SAA
5 α -androsta-3 α ,17 α -diolo; 5 α -androsta-3 α ,17 β -diolo; 5 α -androsta-3 β ,17 α -diolo; 5 α -androsta-3 β ,17 β -diolo; androst-4-ene-3 α ,17 α -diolo; androst-4-ene-3 α ,17 β -diolo; androst-4-ene-3 β ,17 α -diolo; androst-5-ene-3 α ,17 α -diolo; androst-5-ene-3 α ,17 β -diolo; androst-5-ene-3 β ,17 α -diolo; 4-androstenediolo (androst-4-ene-3 β ,17 β -diolo); 5-androstenedione (androst-5-ene-3,17-dione); epi-diidrottestosterone epitestosterone; 3 α -idrossi-5 α -androsta-17-one; 3 β -idrossi-5 α -androsta-17-one; 19-norandrosterone; 19-noreticolanone
<small>**"esogeno" si riferisce a una sostanza che non può essere prodotta naturalmente dall'organismo; ***"endogeno" si riferisce a una sostanza che può essere prodotta naturalmente dall'organismo.</small>

ficazioni della struttura chimica (esterificazione, alchilazione, ecc.) che ne determinano proprietà ed effetti biologici (Figura 1) (4). Alcune modificazioni strutturali degli SAA hanno spesso lo scopo di migliorarne caratteristiche utili all'uso non-terapeutico: a) aumento effetto anabolizzante, b) aumento affinità per i recettori degli androgeni (RA) (19-nortestosterone), c) riduzione legame di metaboliti degli SAA ai RA (5 α -metaboliti del 19-nortestosterone), d) riduzione aromatizzazione in estrogeni (mesterolone), e) riduzione rischio di positività ai controlli anti-doping.

Gli SAA sono spesso prodotti in laboratori clandestini e commercializzati ille-

galmente e senza filtri sanitari su mercati non ufficiali (internet, palestre), in un sistema di illegalità che ricorda quello delle droghe di abuso. In alcuni Paesi gli androgeni deboli (androstanedione, deidroepiandrosterone, norandrostenedione) sono commercializzati liberamente, come tali o in associazioni più o meno dichiarate (contaminanti in integratori). Si abusa anche con SAA per uso veterinario (boldenone, trenbolone) o con SAA non conosciuti ufficialmente e quindi non rilevabili ai controlli anti-doping (designer androgens).

A dosi sopra-fisiologiche gli SAA inducono a carico di tutto l'organismo numerosi effetti biologici, non rappresentabili esclusivamente dai classici effetti di

tipo androgenico (sviluppo di caratteri sessuali) e anabolico (aumento delle masse muscolari) (5-7). Gli SAA agiscono, sia a breve che a lungo termine, attraverso meccanismi di azione genomici e non-genomici, mediati da RA e da vie non recettoriali, con l'intervento di possibili co-regolatori e/o attraverso la loro conversione enzimatica (5 α -riduttasi, aromatasi) in metaboliti attivi e/o in altri prodotti (4, 8).

USO NON TERAPEUTICO DEGLI SAA

Le conseguenze "desiderate"

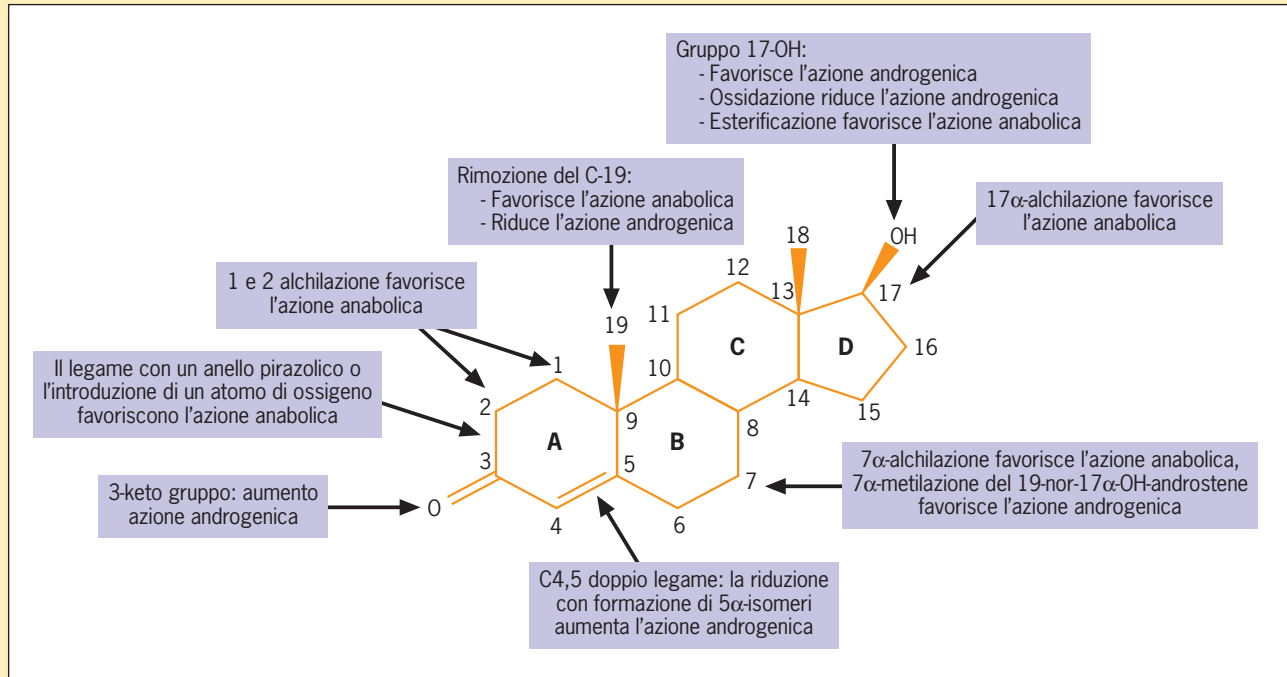
Si abusa con SAA in funzione del tipo di attività praticata, con differenti associazioni (differenti SAA±altri farmaci), metodi di assunzione (continuo, ciclico, piramidale) e posologie (dosi da 10 a 100 volte superiori a quelle sostitutive per settimane, mesi, anni), per: a) incrementare massa muscolare, peso corporeo, forza muscolare, velocità e capacità aerobiche/resistenza, b) ritardare insorgenza ed effetti negativi della fatica, c) ridurre effetti dell'ansia in competizione, e d) indurre azioni psico-somatiche utili (aggressività, senso di benessere, aumentata tolleranza allo stress).

Gli effetti sopra-fisiologici ricercati sono dovuti alle azioni degli SAA sul tessuto muscolare (azioni anaboliche), sulla crasi ematica (aumento dei globuli rossi e della emoglobina), sul sistema nervoso centrale (aggressività, senso di energia) e periferico (conduzione neuro-muscolare), sul potenziamento del meccanismo di azione di altri ormoni anabolizzanti (GH, fattori di crescita), sul contrasto diretto e indiretto di molecole ad azione catabolica/anti-muscolare (glucocorticoidi, miostatina), sui metabolismi (Ca⁺⁺) e sul sistema neuro-psico-endocrino (ormone adrenocorticotropo, ormone liberante la corticotropina, dopamina, prooppiomelanocortina, serotonina).

Gli effetti degli SAA sulla performance fisica, quando presenti, risultano in alcuni casi additivi a quelli dell'allenamento, ma la reale utilità degli SAA nei differenti

Figura 1

Modificazioni farmacologiche della molecola del testosterone e azioni androgenica e anabolizzante. Modificata da (4).



sport non è stata ancora descritta scientificamente.

Le conseguenze non desiderate

Anche se nell'88-96% dei soggetti che abusano con SAA si riscontra almeno un effetto indesiderato, pochi studi sono stati condotti sulla reale prevalenza dei numerosi effetti indesiderati da abuso con SAA e su possibili linee guida di trattamento (9-11).

Le caratteristiche degli effetti indesiderati da abuso con SAA dipendono da numerosi fattori (Tabella 2). Molti degli effetti indesiderati si manifestano durante l'abuso con SAA e sono reversibili dopo sospensione, spontaneamente o con adeguato trattamento, mentre alcuni sono irreversibili. Alcuni effetti possono manifestarsi anche settimane/mesi/anni dopo la sospensione degli SAA. Per prevenire/curare gli effetti indesiderati da abuso con SAA sono utilizzate, a volte empiricamente, terapie farmacologiche (gonadotropine, anti-estro-

Tabella 2

Uso non terapeutico di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA) e rischio salute: principali fattori condizionanti.

<p>Caratteristiche dell'abuso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo di SAA introdotto/i (natura, purezza, ecc.) - Posologia (dosi singole/totali, frequenza di introduzione, via di introduzione) - Durata dell'abuso - Condizioni igieniche di introduzione degli SAA (sterilizzazione siringhe) - Associazioni farmacologiche (con altri farmaci proibiti o meno) - Assunzione di prodotti ergogenici, integratori e supplementi nutrizionali 	<p>Fattori endogeni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fattori genetici - Genere - Età - Sviluppo puberale - Gravidanza - Composizione corporea - Fattori psicologici - Grado di fitness - Patologie (...non abusano solo soggetti sani!)
<p>Fattori sanitari</p> <ul style="list-style-type: none"> - Precocità nella diagnosi di danno iatrogeno da SAA - Stadiazione clinica corretta - Sospensione dell'abuso - Adeguatezza della terapia del danno iatrogeno da SAA 	<p>Fattori esogeni</p> <ul style="list-style-type: none"> - Attività fisico-sportiva (tipo, intensità, durata) - Condizioni ambientali - Fattori sociali (attività lavorativa, famiglia, ecc.) - Stile di vita (dieta, alcol, tabacco, droghe di abuso)

geni, inibitori delle aromatasi, farmaci cardiovascolari, dosi decrescenti di testosterone), psichiatriche (ansiolitici, anti-depressivi, antipsicotici), psicologiche e chirurgiche (fratture, lesioni tendinee, ginecomastia).

Agli effetti indesiderati SAA-dipendenti vanno aggiunti i rischi iatrogeni da assunzione di altri farmaci, proibiti e non, finalizzati a mascherarne l'assunzione (diuretici), ad aumentare gli effetti desiderati o a prevenirne/curarne gli effetti indesiderati (Tabella 3).

Sistema nervoso centrale

L'abuso con SAA può indurre sia effetti comportamentali positivi, "utili" anche alla performance sportiva (aggressività, senso di energia), sia effetti negativi (eccessiva aggressività, irritabilità, atteggiamenti violenti, confusione, distraibi-

lità, amnesie) deleteri per l'attività atletica. Sia durante che dopo un abuso con SAA si sono manifestate malattie psichiatriche: schizofrenia, disturbi affettivi e psicotici, allucinazioni, sindromi paranoide, sindromi ansiose e depressive.

Gli effetti neurologici da SAA sono spesso causa di problematiche familiari (divorzi) e di comportamenti anti-sociali: aggressioni, violenze domestiche, abusi sessuali, suicidi e omicidi.

Gli SAA possono essere associati a dipendenza farmacologica (14-57%), a volte con veri sintomi da astinenza (aggressività, depressione, faticabilità, cefalea, insonnia, perdita di appetito, riduzione del peso corporeo, comportamenti violenti). Non è chiaro se la dipendenza da SAA e/o i sintomi da sospensione siano da correlare ad alterazioni neurologiche (riduzione del senso di

benessere, effetti additivi, effetti della dopamina) e/o alle modificazioni riduttive della struttura corporea e/o della performance sportiva. La presenza di sintomi da astinenza è una delle cause di ulteriore abuso con SAA.

Apparato cardiovascolare

L'abuso con SAA è associato a frequenti alterazioni e/o incidenti cardiovascolari (CV), anche in giovane età e spesso fatali, quali fenomeni aterosclerotici, trombotici ed embolici, alterazioni funzionali sistoliche/diastoliche con anomalie del riempimento ventricolare, aritmie, miocardiopatie ipertrofiche, dilatative e ischemiche. La prevalenza della morte cardiaca improvvisa da abuso con SAA negli atleti non è nota, ma i dati sui non atleti suggeriscono una elevata probabilità di tale evento, consi-

Tabella 3

Principali sostanze e farmaci di cui più frequentemente si abusa in associazione agli steroidi androgeni anabolizzanti.

Prodotti	Azioni desiderate
Agenti nutrizionali/ergogenici - Aminoacidi - Caffaina	- Anabolizzante, stimolo del sistema neuro-endocrino (GH, ecc.) - Controllo del peso corporeo, stimolante
Ormoni - Fattori di crescita* - Gonadotropina corionica (hCG)* - Insulina* - Ormone della crescita (rhGH)* - Ormone follicolo-stimolante (FSH) - Ormone luteinizzante (LH)* - Ormoni tiroidei (tiroxina)	- Anabolizzante proteica - Stimolo del testosterone endogeno, anabolizzante proteica - Anabolizzante proteica - Anabolizzante proteica - Prevenzione dell'ipotrofia/ipofunzione testicolare - Stimolo del testosterone endogeno, anabolizzante proteica - Controllo del peso corporeo, riduzione del tessuto adiposo
Farmaci agenti sul sistema endocrino - Anastrozolo* - Clomifene* - Dutasteride - Finasteride - Letrozolo* - Tamoxifene*	- Aumento dei livelli testosterone, riduzione degli estrogeni - Azione anti-estrogenica, stimolo del testosterone endogeno - Aumento dei livelli di testosterone, riduzione del diidro-testosterone (DHT) - Aumento dei livelli di testosterone, riduzione del diidro-testosterone (DHT) - Aumento dei livelli di testosterone, riduzione degli estrogeni - Azione anti-estrogenica, stimolo del testosterone endogeno
Altri farmaci - Clenbuterolo* - Diuretici* - Efedrina* - Pseudo-Efedrina*	- Anabolizzante proteica, lipolitica e termogenetica - Riduzione di ritenzione idrica e peso, mascheranti - Controllo del peso corporeo, riduzione della massa grassa - Controllo del peso corporeo, riduzione della massa grassa
<small>*Farmaci inseriti nella lista delle sostanze proibite (doping) della WADA e del Ministero della Salute (LH e hCG sono proibiti solo nei maschi; per efedrina e pseudo-efedrina esiste un limite massimo di concentrazione urinaria nei controlli anti-doping; vedi: http://www.wada-ama.org)</small>	

derando anche le forti sollecitazioni funzionali durante esercizio fisico. L'abuso con SAA può essere associato a ipertensione arteriosa sistolica e/o diastolica e anche alla sindrome delle apnee notturne.

Sul piano fisiopatologico, alte dosi di SAA: a) inibiscono gli effetti positivi dell'ossido di azoto sull'endotelio e sui meccanismi di rilassamento vascolare, b) riducono l'ossigenazione miocardica per incremento della massa miocardica e riduzione della densità capillare per unità di massa, c) hanno effetto tossico e apoptotico sui cardiomiociti [alterazioni mitocondriali, alterazioni Ca^{++} intracellulare, aumento citochine (IL-1 β , TNF- α)] con fibrosi focale miocardica, d) riducono l'attività di metalloproteasi (matrix metalloproteinases-2) utili al rimodellamento della matrice extracellulare cardiaca, e) contribuiscono all'azione del sistema renina-angiotensina attivato, anche nel favorire fenomeni di fibrosi miocardica, e infine f) amplificano l'attività simpatica e danneggiano le cellule nervose intracardiache, con conseguente rischio di morte cardiaca improvvisa per aritmie ventricolari fatali. L'aumentato rischio CV è correlato anche agli effetti degli SAA sulla crasi ematica (aumento globuli rossi) con incremento dell'ematokrito e della viscosità ematica, sul metabolismo (aumento delle LDL, riduzione delle HDL, iperomocisteinemia, ridotta sensibilità all'insulina), sull'aggregazione piastrinica (aumento dell'adesione alle pareti vasali) e sul sistema vascolare (azione vasospastica/ridotta vasodilatazione, aumento delle resistenze periferiche).

Alcune alterazioni CV (alterato profilo lipidico, ipertensione) sono reversibili dopo mesi dalla sospensione degli SAA mentre per altre (ipertrofia ventricolare, fibrosi miocardica) non è certa la reversibilità. Il sospetto o l'anamnesi positiva per pregresso/attuale abuso con SAA devono imporre sempre una attenta valutazione CV, in presenza o meno di sintomi, soprattutto in occasione di interventi chirurgici o durante le visite di idoneità medico-sportiva.

Apparato riproduttivo

Le conseguenze negative a carico dell'apparato riproduttivo sono correlate alle caratteristiche individuali e al tipo di abuso con SAA e sono dovute sia al feedback negativo esercitato dagli SAA sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sia ad azioni dirette su ovaie e testicoli.

Asse ipotalamo-ipofisi-ovaie

In funzione del tipo di abuso, nelle femmine gli SAA possono inibire la secrezione di ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), di gonadotropine e di ormoni ovarici (estrogeni, progesterone) con conseguenti alterazioni del processo maturativo puberale (amenorrea primaria, pubertà ritardata), del ciclo ovarico (anovulazione) e mestruale (amenorrea secondaria, oligomenorrea) e del grado di estrogenizzazione. L'abuso con SAA nelle femmine si associa sia a defemminizzazione somatica da ipogonadismo ipogonadotropico iatrogeno (ipotrofia mammaria, modificazione della distribuzione genere specifica del grasso corporeo) sia a differenti livelli di mascolinizzazione (eccessivo sviluppo masse muscolari, irsutismo, alopecia, acne, seborrea, modificazioni della voce per ipertrofia delle corde vocali, ipertrofia clitoridea). Alcuni degli effetti da abuso di SAA sono irreversibili (alopecia, modificazioni della voce, ipertrofia clitoridea). Un abuso con SAA, consapevole o meno, durante la gestazione può indurre anomalie nello sviluppo e nella differenziazione sessuale del feto (pseudomafraditismo), ritardi nella crescita intrauterina fino alla morte fetale.

Asse ipotalamo-ipofisi-testicoli

Nei maschi l'introduzione di SAA inibisce la secrezione, qualitativa e quantitativa, di GnRH e di gonadotropine (ormone luteinizzante e follicolo-stimolante) con conseguente riduzione della spermatogenesi e della steroidogenesi testicolare. In funzione del tipo (testosterone, precursori del testosterone o derivati di sintesi) e delle dosi di SAA assunti la secrezione di testosterone endogeno può essere ridotta o assente, mentre possono essere presenti elevati livelli di testosterone esogeno

[e/o di suoi precursori (androstenedione) e/o di suoi metaboliti (estradiolo, DHT)] e/o degli specifici SAA assunti (e/o di loro metaboliti). Quando gli SAA assunti non sono precursori del testosterone o testosterone il quadro endocrino che si può delineare, in termini ormonali ma non clinici (normali/aumentate: masse muscolari, forza, caratteri sessuali secondari), è molto simile a quello dell'ipogonadismo ipogonadotropico (ridotto testosterone totale, ridotte gonadotropine basali e dopo GnRH, ridotta spermatogenesi).

L'inibizione delle gonadotropine, si associa a ipotrofia testicolare dovuta alla mancata stimolazione dei tubuli seminiferi con ridotta produzione di spermatozoi e con anomalie quali-quantitative delle caratteristiche del liquido seminale (oligozoospermia, azoospermia, ridotta motilità nemaspermica, teratozoospermia) spesso associate a ridotta/assente capacità riproduttiva. Durante l'abuso con SAA sono spesso utilizzate gonadotropine per conservare il trofismo testicolare (assenza di ipotrofia) e la secrezione del testosterone endogeno.

Il danno testicolare è legato anche ad azioni dirette degli SAA a livello testicolare (riduzione numerica e anomalie morfologiche delle cellule di Leydig; aumento apoptosi e alterazioni ultrastrutturali e genetiche delle cellule germinali) ma non esistono dati sulla permanenza di alterazioni genetiche e ultrastrutturali delle cellule germinali dopo sospensione degli SAA (12).

In fase puberale l'abuso con SAA può indurre una anticipazione delle caratteristiche sessuali secondarie maschili con ipotrofia testicolare. Nell'adulto, l'abuso con SAA può indurre modificazioni del desiderio sessuale (incremento o riduzione) e/o deficit erettile.

La conversione periferica degli SAA in estrogeni può indurre una ginecomastia vera iatrogena, spesso bilaterale. Nelle fasi iniziali la ginecomastia può regredire spontaneamente dopo sospensione degli SAA, ma negli abusi prolungati essa può divenire irreversibile e richiedere la terapia chirurgica. Farmaci anti-estrogeni e/o inibitori delle aromatasi (sostanze proibite

ABUSO/DOPING CON SAA

non autorizzabili in caso di danno iatrogeno da SAA) sono utilizzati empiricamente per prevenire la ginecomastia da SAA.

Dopo la sospensione dell'abuso con SAA la funzione dell'asse ipotalamo-ipo-fisi-testicolare può riprendere spontaneamente in periodi variabili da mesi fino a oltre un anno. In tale periodo possono manifestarsi sintomi da ipo-testosteronemia (astenia muscolare, ridotte masse muscolari, ridotta performance durante esercizio fisico, riduzione del desiderio sessuale, deficit erettile, depressione, ridotto sviluppo pilifero). In tali condizioni la diagnosi esatta di ipogonadismo ipogonadotropinico iatrogeno si può formulare solo nel caso in cui sia riferito, o risulti dimostrato, l'abuso di SAA.

Non esistono linee guida condivise riguardanti la terapia più idonea a riattivare un asse ipotalamo-ipo-fisi-gonadico

inibito dagli SAA (anti-estrogeni, gonadotropine) e/o la strategia per attenuare, dopo la sospensione dell'abuso, i sintomi da carenza di ormoni sessuali sia nei maschi che nelle femmine (dosi scarsi di testosterone, ormoni sessuali femminili, antidepressivi, ecc.).

Apparato muscolo-scheletrico

Per problematiche di natura biomeccanica e strutturale nei soggetti che abusano con SAA è stata riscontrata una aumentata incidenza di fratture ossee, lesioni tendinee e di fenomeni rabdomiolitici. Negli adolescenti, l'abuso con SAA può indurre una prematura saldatura delle cartilagini di coniugazione con ridotta statura finale.

Apparato urinario

Oltre al possibile ruolo degli SAA nella genesi di tumori renali, gli SAA sono stati

associati a insorgenza di insufficienza renale acuta da necrosi tubulare o da rabdomiolisi. Sono state descritte anche forme di nefrite interstiziale da SAA. Nei soggetti con prolungato abuso di SAA e clenbuterolo è stata riscontrata una aumentata prevalenza di insufficienza renale cronica associata a nefrosclerosi con lesioni ostruttive dei vasi pre-glomerulari, glomerulosclerosi e danni diffusi tubulo-interstiziali. Non esistono dati adeguati sui rapporti tra abuso con SAA, ipertrofia prostatica benigna e carcinoma, tuttavia è consigliata una valutazione della prostata nei soggetti con anamnesi positiva per tale abuso.

Apparato digerente

L'abuso con SAA è associato a manifestazioni tossiche a carico del fegato, con epatopatie dovute a necrosi epatocellulare e/o colestasi. Soprattutto

Tabella 4

Principali segni e sintomi* sospetti per possibile uso non terapeutico, attuale o pregresso, di steroidi androgeni anabolizzanti (SAA), in particolare nei soggetti a rischio.**

Soggettivi, comportamentali e psicologici

- Aumento del desiderio sessuale
- Comportamento aggressivo, violento
- Deficit erettile
- Depressione/disforia/psicosi
- Rapida insorgenza delle alterazioni psico-comportamentali e/o sessuali
- Riduzione del desiderio sessuale
- Sintomi specifici da danno iatrogeno (sistema nervoso, app. cardiovascolare, app. riproduttivo, ecc.)

Auxologico-antropometrici

- Aumento (rapido) delle masse muscolari/forza
- Aumento dell'indice di massa corporea (per aumento della massa magra)
- Aumento del peso corporeo (per aumento della massa magra e della ritenzione idrica)
- Caratteristiche dell'apparato muscolare (cingolo scapolo-omeroale, ecc.)
- Riduzione della percentuale di grasso corporeo
- Riduzione del grasso sottocutaneo (?)
- Ridotta statura finale (se assunti durante l'accrescimento somatico)
- Variazioni della velocità di crescita (se assunti durante l'accrescimento somatico)

Apparato cardiovascolare

- Aritmie
- Aumento delle dimensioni cardiache
- Edemi periferici
- Ipertensione arteriosa
- Tachicardia

Apparato riproduttivo e caratteri sessuali maschili

- Aumento delle dimensioni peniene (fase puberale)
- Aumento delle dimensioni prostatiche
- Ginecomastia
- Iper-virilizzazione
- Ipotrofia testicolare
- Pseudo-pubertà precoce
- Tumefazione/aumento del volume della prostata

Apparato riproduttivo e caratteri sessuali femminili

- Defemminizzazione
- Iperprolia clitoridea
- Ipotrofia mammaria
- Modificazioni della voce (riduzione di almeno una ottava)
- Riduzione del grasso corporeo di genere
- Virilizzazione

Cute e annessi

- Acne
- Alopecia
- Ipertricosi
- Irsutismo
- Ittero (±epatomegalia)
- Seborrea
- Sub-ittero
- Strie cutanee

*Citati in ordine alfabetico: ** non sono riportati i sintomi psichiatrici e/o da ipogonadismo conseguenti alla sospensione degli SAA.

nell'abuso con SAA per via orale si osservano aumenti degli enzimi epatici sia per danno epatocellulare sia per aumentata permeabilità delle membrane degli epatociti. Gli enzimi epatici, in assenza di grave danno epatico tendono a normalizzarsi in alcune settimane dopo la sospensione degli SAA. In alcuni casi gli SAA possono indurre: danni epatici di tipo secretorio con colestasi intraepatica, peliosi epatica, fibrosi intraepatica, ipertensione portale e insufficienza epatica con differenti quadri clinici. L'assunzione di SAA (alcolati) per via orale è la più frequentemente associata a tumori epatici (adenomi, carcinomi); gli adenomi epatici possono tendere all'involuzione spontanea dopo sospensione degli SAA.

Il mancato rispetto di norme igieniche durante l'abuso con SAA iniettabili può incrementare notevolmente il rischio di infezioni (epatiti virali, HIV/AIDS, ascessi).

Apparato tegumentario

Gli SAA possono indurre, in entrambi i generi, alterazioni dermatologiche di differente gravità (acne vulgaris, acne fulminans, strie cutanee, alopecia, ipertrofia delle ghiandole sebacee, seborrea, caduta dei capelli, formazioni di cheloidi lineari, aggravamento della psoriasi). Nelle femmine si possono manifestare differenti gradi di irsutismo, spesso mascherato da pratiche depilatorie. Le alterazioni dermatologiche sono indotte principalmente dall'azione di metaboliti degli SAA (DHT) sui recettori androgenici della pelle e delle ghiandole sebacee.

Sistema endocrino

A dosi eccessive gli SAA possono alterare sia la sensibilità all'insulina (ridotta tolleranza ai carboidrati) sia ridurre la secrezione di TSH e/o della proteina legante la tiroxina. A eccezione delle alterazioni gonadiche, le alterazioni endocrine indotte dagli SAA sono generalmente reversibili dopo alcune settimane dalla sospensione.

CONCLUSIONI

Aldilà degli aspetti etici e legislativi, l'abuso con SAA è responsabile di serie conseguenze per la salute psico-fisica di moltissimi individui nel mondo, con forti ripercussioni socio-economiche (enormi costi per la prevenzione, per l'anti-doping, per la cura delle complicanze, per la sicurezza pubblica). In tale senso, è fondamentale che ogni medico durante la sua attività sappia individuare i soggetti a rischio di abuso con SAA e che ogni visita possa rappresentare l'occasione per identificare precocemente eventuali segni clinici da abuso (Tabella 4). Gli SAA, inoltre, vanno sempre considerati come possibili fattori etiologici in numerosi quadri clinici, in particolare nei soggetti a rischio. Purtroppo, al di fuori delle procedure anti-doping ufficiali, se l'abuso non viene espressamente dichiarato dall'interessato, la conferma di una diagnosi di malattia iatrogena da SAA può divenire impossibile, anche in presenza di laboratori qualificati nel rilievo di SAA esogeni (10), se l'abusante non

autorizza il prelievo di materiale biologico per tali analisi o se abbia già sospeso da tempo l'assunzione degli stessi.

Bibliografia

1. Hakansson A, Mickelsson K, Wallin C, et al. Anabolic androgenic steroids in the general population: user characteristics and associations with substance use. *Eur Addict Res* 2012; 18: 83-90.
2. Laure P, Binsinger C. Doping prevalence among preadolescent athletes: a 4-year follow-up. *Br J Sports Med* 2007; 41: 660-3.
3. Di Luigi L, Sgrò P, Aversa A et al. Concerns about serum androgens monitoring during testosterone replacement treatments in hypogonadal male athletes: a pilot study. *J Sex Med* 2012; 9: 873-86.
4. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 502-21.
5. Zitzmann M. Effects of testosterone replacement and its pharmacogenetics on physical performance and metabolism. *Asian J Androl* 2008; 10:364-72.
6. Bhasin S, Woodhouse L, Storer TW. Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle. *J Endocrinol* 2001; 170: 27-38.
7. Crewther BT, Cook C, Cardinale M, et al. Two emerging concepts for elite athletes: the short-term effects of testosterone and cortisol on the neuromuscular system and the dose-response training role of these endogenous hormones. *Sports Med* 2011; 41: 103-23.
8. Corona G, Mansani R, Petrone L et al. Androgeni: azioni biologiche, uso clinico e abuso nell'uomo. *L'Endocrinologo* 2003; 4: 67-74.
9. Di Luigi L, Romanelli F, Lenzi A. Androgenic anabolic steroids abuse in males. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 81-4.
10. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 95: 1533-43.
11. Van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F. Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 57:117-23.
12. De Souza LM, Hallack J. Anabolic steroid and male infertility: a comprehensive review. *BJU* 2011; 108: 1860-5

QUESTIONARIO ECM DI VALUTAZIONE APPRENDIMENTO

Scegliere una sola risposta per ogni domanda.

Per superare il test è necessario rispondere correttamente almeno al 75% delle domande per ciascun modulo (6 su 8)

Attenzione: l'ordine delle domande e delle risposte non corrisponde necessariamente all'ordine delle domande e delle risposte del questionario disponibile online (come da nuova normativa ECM FAD)

MODULO 1

USO NON TERAPEUTICO DEGLI STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI (SAA) OGGI: QUALI CONSEGUENZE?

1. L'uso non terapeutico di SSA:

- a. interessa solo gli atleti maschi di elevato livello competitivo (olimpici)
- b. può coinvolgere sia atleti sia non atleti di entrambi i generi e di differenti fasce d'età
- c. è praticato solo da atleti non sottoposti a controlli
- d. è praticato solo da non atleti non sottoposti a controlli

2. Il doping con SSA:

- a. ha un effetto negativo indiretto sulla riproduzione maschile e femminile per inibizione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- b. può avere un effetto negativo diretto sulle cellule germinali
- c. ha un effetto negativo indiretto sulla riproduzione maschile e femminile e può avere un effetto negativo diretto sulle cellule germinali
- d. non ha un effetto negativo diretto sulle cellule germinali

3. Il sospetto diagnostico di danno iatrogeno da uso non terapeutico di SSA:

- a. può riguardare comunemente solo i medici dello sport
- b. è un problema generale che può coinvolgere tutti i medici (medicina generale, endocrinologi, ginecologi, dermatologi, cardiologi, ecc.) durante la loro attività professionale
- c. è un problema di competenza solo degli ispettori medici anti-doping
- d. non riguarda i medici di medicina generale

4. Tra i soggetti che abusano con SSA, quale percentuale presenta almeno un effetto indesiderato?

- a. 58-62%
- b. 74-86%
- c. 88-96%
- d. 10-20%

5. Sono tutte sostanze o farmaci di cui più frequentemente si abusa in associazione agli SSA

- a. agenti nutrizionali/ergogenici
- b. ormoni
- c. farmaci agenti sul sistema endocrino
- d. agenti nutrizionali/ergogenici, ormoni e farmaci agenti sul sistema endocrino

6. Quale delle seguenti affermazioni sulle conseguenze non desiderate NON è corretta:

- a. molti degli effetti indesiderati si manifestano durante l'abuso di SSA e sono sempre reversibili dopo sospensione, spontaneamente o con adeguato trattamento
- b. alcuni effetti possono manifestarsi anche settimane/mesi/anni dopo la sospensione degli SSA
- c. per prevenire/curare gli effetti indesiderati da abuso di SSA sono utilizzabili terapie farmacologiche, psichiatriche, psicologiche e chirurgiche
- d. agli effetti indesiderati dipendenti dagli SSA si aggiungono i rischi iatrogeni da assunzione di altri farmaci, proibiti e non, finalizzati a mascherarne l'assunzione, ad aumentare gli effetti desiderati o a prevenirne/curarne gli effetti indesiderati

7. Oltre al sistema nervoso centrale, all'apparato muscolo-scheletrico e al sistema endocrino, l'abuso di SSA mostra conseguenze indesiderate:

- a. sull'apparato cardiovascolare
- b. sull'apparato riproduttivo e urinario
- c. sull'apparato digerente
- d. sull'apparato cardiovascolare, riproduttivo, urinario, digerente e tegumentario

8. In che percentuale si riscontra la presenza di SSA negli atleti positivi per doping?

- a. 30-35%
- b. 88-96%
- c. 60-70%
- d. 15-20%

MODULO 2

ASMA E RIMODELLAMENTO BRONCHIALE

1. Quale delle seguenti definizioni sull'asma bronchiale è corretta?

- a. i sintomi dell'asma sono episodici, pertanto l'infiammazione delle vie aeree non ha carattere persistente
- b. l'asma bronchiale è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree; l'infiammazione cronica è associata a iperreattività bronchiale; gli episodi asmatici sono generalmente associati a broncocostrizione, reversibile spontaneamente o dopo trattamento
- c. nell'asma bronchiale l'ostruzione del lume è il fattore patogenetico responsabile del processo infiammatorio