

**STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI***A cura di Roberto Leone*

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS, acronimo dell'inglese Anabolic Androgenic Steroids) sono una delle principali e più utilizzate classi di sostanze dopanti. Gli AAS vengono distinti in endogeni, cioè gli ormoni prodotti fisiologicamente dall'organismo umano, ed esogeni, sostanze prodotte per sintesi chimica simili agli ormoni naturali.

La scoperta del testosterone, principale composto endogeno dotato di attività **anabolizzante** e **androgena**, avvenne nel 1935 mentre il suo uso in ambito sportivo risale ai primi anni '50 quando per primi gli atleti sovietici, in particolare i pesisti, lo utilizzarono per migliorare le loro prestazioni. I risultati furono immediati, ai Campionati del Mondo di sollevamento pesi del 1954, svoltisi a Vienna, i sovietici fecero incetta di medaglie d'oro. Nel periodo della "guerra fredda", con la divisione del mondo in due blocchi (URSS, USA e rispettivi alleati) che si contrapponevano in tutti i campi (incluso quello sportivo), la risposta degli americani fu immediata e si concretizzò nella sintesi dei primi steroidi anabolizzanti esogeni. Il primo AAS sintetizzato, ad opera dello scienziato statunitense Ziegler, fu il metandrostenolone, immesso in commercio con il nome di Dianabol<sup>®</sup>. Iniziava così l'era del doping di Stato, che trovò la sua massima espressione nella politica sportiva della ex Germania dell'Est (DDR) dove praticamente tutti gli atleti di vertice furono (consapevolmente o inconsapevolmente) sottoposti a pratiche dopanti, in particolare attraverso l'uso degli anabolizzanti [Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 1262-79].



Il ricorso agli steroidi anabolizzanti non è diffuso solo tra gli atleti professionisti, diverse indagini epidemiologiche dimostrano purtroppo un ampio consumo anche a livello amatoriale e giovanile [vedi: [Tabella principali studi epidemiologici](#)]. Una **meta-analisi** di 29 studi epidemiologici ha portato a stimare nel 3-5% la percentuale di bambini (dagli 8 anni in su) che utilizza steroidi anabolizzanti [Laure P. Epidemiologic approach of doping in sport. A review. *J Sports Med Phys Fitness* 1997; 37: 218-24]. Risultati simili si ricavano anche dai programmi nazionali statunitensi che monitorizzano l'uso di droghe tra gli adolescenti [*Monitoring the Future*, fare link al sito: <http://www.monitoringthefuture.org/>]. Esperti americani in tema di doping stimano che il 3-12% di maschi e l'1-2% di femmine adolescenti utilizzano anabolizzanti [Yesalis CR, Bahrke MS. Doping among adolescent athletes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 25-35]. Dati altrettanto allarmanti vengono registrati in Canada dove il *Center for Drugs Free Sport* ha stimato che, nel 1993, circa 83.000 ragazzi tra gli 11 e i 18 anni hanno utilizzato anabolizzanti. [Dawson RT. Drugs in sport - the role of the physician. *J Endocrinol* 2001; 170: 55-61]. Una recente indagine condotta intervistando 779 studenti di Scuole Medie Superiori di Verona evidenzia [vedi: [Indagine epidemiologica sul doping tra gli studenti di Verona](#)] come gli anabolizzanti siano le sostanze dopanti più utilizzate e come vengano acquistate prevalentemente presso palestre e/o centri sportivi. E' noto, inoltre, che in alcuni contesti la percentuale di utilizzatori di anabolizzanti è particolarmente elevata. A supporto di questa ultima affermazione si può citare uno studio condotto in Belgio su praticanti di *body building*, utilizzando test antidoping senza preavviso (uno dei rarissimi studi con questa metodica), nel quale vennero trovati positivi agli steroidi anabolizzanti il 42% dei soggetti esaminati [Delbeke FT, et al. The abuse of doping agents in competing body builders in Flanders (1988-1993). *Int J Sports Med*. 1995; 16: 66-70].

**Meccanismo d'azione ed effetti degli AAS**

Il testosterone viene prodotto, nei soggetti di sesso maschile, per il 90-95% dalle cellule di Leydig del testicolo e per il restante 5-10% dalla corteccia surrenalica. Nella donna la produzione del testosterone è ad opera del surrene, del corpo luteo e del tessuto adiposo. La produzione di testosterone è regolata, attraverso un **meccanismo a feedback**, dall'asse ipotalamo-ipofisi [vedi: [Schema produzione testosterone](#)]. A seconda dei livelli di testosterone del corpo l'ipotalamo rilascia

degli ormoni (GnRH: ormoni rilascianti le gonadotropine) che “ordinano” all’ipofisi anteriore (adenoipofisi) di rilasciare le gonadotropine (LH: ormone luteinizzante; FSH: ormone follicolo stimolante) che inducono nei siti di produzione la sintesi del testosterone. Il substrato di partenza per la sintesi è rappresentato dal colesterolo [vedi: [Schema biosintesi degli AAS endogeni](#), che illustra più in dettaglio le diverse tappe metaboliche]. Bisogna anche ricordare che nel processo di sintesi endogena del testosterone (T) si forma anche il suo **isomero** epitestosterone (E) in rapporto generalmente di 2 a 1. Un rapporto T/E maggiore di 6 è indicativo dell’assunzione esogena di testosterone.

Secondo il tipico meccanismo d’azione di tutti gli ormoni [vedi: [Figura meccanismo d’azione ormoni](#)], il testosterone o il suo principale metabolita diidrotestosterone (dotato di azione anabolizzante ancora più potente) raggiunge, attraverso la circolazione sanguigna, le cellule bersaglio dove esplica la sua azione. Tali cellule contengono, nel citoplasma, degli specifici **recettori** per gli steroidi anabolizzanti, denominati NR3A. Non appena il testosterone si lega al recettore il complesso che si forma penetra all’interno del nucleo cellulare dove si lega a specifiche zone del DNA. Tale legame determina una serie di eventi molecolari, quale ad esempio l’aumento della sintesi di proteine, che determinano la comparsa degli effetti degli steroidi androgeni anabolizzanti. Le cellule bersaglio degli AAS sono presenti in numerosi tessuti, nella tabella sottostante sono riassunti i principali organi bersaglio e i più importanti effetti determinati dagli AAS.

**Tabella 1.** Principali organi e tessuti contenenti cellule bersaglio degli steroidi androgeni anabolizzanti e relativi effetti biologici

Organo/tessuto bersaglio	Principali effetti
Cute	Crescita dei peli, aumento produzione di sebo
Fegato	Diminuita sintesi di HDL (high density lipoprotein, il cosiddetto “colesterolo buono”)
Genitali	Differenziamento, maturazione e sviluppo durante varie fasi della vita (da quella gestazionale alla pubertà)
Ipotalamo/ipofisi	Diminuzione della produzione di ormone rilasciante le gonadotropine e delle gonadotropine stesse (LH e FSH), aumentata produzione di ormone della crescita
Muscolo	Aumento della massa muscolare magra e della forza muscolare
Ossa	Aumento della densità ossea, chiusura dell’epifisi
Petto	Aumento della dimensione
Prostata	Aumento della dimensione
Rene	Stimolazione della sintesi di eritropoietina con conseguente aumento del numero dei globuli rossi nel sangue [vedi capitolo relativo all’eritropoietina], ritenzione idrosalina
Sistema immunitario	Diminuita produzione di anticorpi
Sistema Nervoso Centrale	Aumento libido, sensazione di benessere, aumento dell’aggressività
Tessuto adiposo	Aumento della lipolisi, diminuzione grasso addominale

## Gli AAS funzionano come sostanze dopanti?

La domanda può sembrare superflua, se esistono degli steroidi endogeni che hanno gli effetti sopra ricordati sembrerebbe ovvio che la somministrazione di steroidi a scopo di doping è efficace. In realtà la questione è tutt'altro che scontata, non sempre gli effetti che sono prodotti da un meccanismo fisiologico vengono accentuati dalla somministrazione di sostanze che agiscono su quel meccanismo. Per fare un esempio possiamo riferirci alle vitamine, come è noto essenziali per la nostra vita, la quantità utilizzabile e quindi utile è quella fisiologica, l'assunzione di ulteriori dosi di vitamine, se non ci sono situazioni di carenza, non è dimostrato che dia particolari vantaggi.

Nel caso del testosterone diversi studi hanno evidenziato la sua efficacia come sostanza dopante, somministrata a dosi superiori a quelle prodotte dall'organismo umano, in particolare va ricordato il lavoro di Bhasin e collaboratori [Bhasin S. et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1-7] che ha chiaramente dimostrato l'incremento della massa e della forza muscolare determinato dalla somministrazione di testosterone. Sempre lo stesso Autore ha evidenziato come incrementando la dose di testosterone assunta aumentino proporzionalmente gli effetti anabolizzanti [Bhasin S. et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1172-E1181]. Questi esperimenti hanno anche dimostrato che l'effetto del testosterone è massimo quando associato ad intensi allenamenti.

Gli AAS utilizzati dagli atleti come doping sono molti (nella Tabella 2 vengono ricordati i principali) con differenze rilevanti nella loro capacità anabolizzante. Alcuni, quali ad esempio l'androstenedione o il deidropiandrosterone (DHEA), non sembrano determinare importanti incrementi nella massa e forza muscolare, contrariamente a testosterone, diidrotestosterone (DHT) o tetraidrogestrinone (THG). Quest'ultimo anabolizzante è un esempio eclatante della difficoltà di contrastare il doping. Il THG è stato messo a punto dalla Bay Area Laboratory Co-Operative (BALCO) negli USA, con il chiaro scopo di trovare una nuova sostanza anabolizzante da utilizzare senza essere scoperti. Sono stati necessari anni di battaglie legali prima di riuscire a renderla vietata nel baseball americano, dove era molto utilizzata. I primi test antidoping per individuare il THG sono stati eseguiti durante le Olimpiadi di Atene.

**Tabella 2.** Principali steroidi androgeni anabolizzanti utilizzati nel doping

AAS endogeni	AAS esogeni
Testosterone	Nandrolone
Diidrotestosterone	Metandienone
Androstenedione	Stanazolo
Deidropiandrosterone	Fluoximesterone
	Tetraidrogestrinone
	Boldenone
	Mesterolone
	Metenolone
	Oxandrolone

### Modalità di assunzione degli AAS nel doping

Gli steroidi anabolizzanti vengono assunti, sia per via orale che iniettiva, in modo ciclico: tipicamente per periodi di 6-8 settimane intervallati da un uguale periodo di astensione. Si utilizza uno schema di tipo piramidale con dosi crescenti e poi decrescenti (se la somministrazione viene interrotta bruscamente, senza la riduzione progressiva del dosaggio, compare una tipica sindrome da sospensione in quanto l'organismo non ha il tempo di regolarsi al nuovo stato ormonale). Rispetto ai dosaggi utilizzati nella terapia dell'ipogonadismo nel doping si assumono dosi molto più elevate, da 10 a 40 volte superiori. Solleventori di peso e culturisti arrivano ad utilizzare dosi fino a 100 volte superiori a quelle terapeutiche.

Spesso si ricorre all'uso contemporaneo di più anabolizzanti (generalmente uno per via orale e uno iniettivo) per evitare la **tolleranza** a un particolare steroide, questa modalità di assunzione viene chiamata "stacking" (letteralmente accatastare). L'aumento della forza muscolare determinato dall'assunzione degli AAS viene potenziato da adeguati protocolli di allenamento.

Gli atleti che ricorrono agli steroidi anabolizzanti utilizzano contemporaneamente anche diverse altre sostanze, per contrastare gli effetti avversi (vedi sotto), per evitare di essere individuati ai controlli antidoping o per potenziare l'azione anabolizzante. Tra le sostanze più utilizzate ricordiamo: la gonodotropina corionica umana per stimolare la produzione di testosterone endogeno soppresso dall'assunzione cronica degli steroidi.

### Reazioni avverse

I "vantaggi" che gli AAS possono dare ad un atleta in termini di incremento della massa e della forza muscolare, di minore periodo di tempo per il recupero da una gara, di maggiore determinazione nel perseguire la "vittoria", al di là delle considerazioni etiche e morali, viene "pagato" in termini di salute.

Gli steroidi androgeni anabolizzanti presentano un quadro di reazioni avverse, conseguenza delle loro azioni e dei dosaggi elevati che vengono utilizzati, particolarmente ampio e di notevole gravità. Nella tabella sottostante vengono riportati i principali effetti negativi, suddivisi in base al sistema/organo del corpo umano che viene danneggiato.

**Tabella 3.** Principali effetti indesiderati degli steroidi androgeni anabolizzanti

Apparato/organo	Reazioni avverse osservate
Cardiovascolare	<b>Cardiomiopatia</b> Ipertensione Eventi trombotici (inclusi infarto del miocardio e ictus cerebrale)
Fegato	Danno epatocellulare <b>Colestasi</b> <b>Epatoadenoma</b> Carcinoma epatico
Riproduttivo maschile	Atrofia testicolare <b>Oligospermia/azospermia</b> Impotenza Ipertrofia prostatica Carcinoma della prostata <b>Priapismo</b>
Riproduttivo femminile	Irregolarità mestruali Ipertrofia del clitoride Atrofia dell'utero
Laringe	Abbassamento della voce

Muscolo-scheletrico	Chiusura prematura dell'epifisi nei bambini Aumentata frequenza di strappi/stiramenti muscolari Aumentato rischio di tendinite e rotture del tendine
Endocrino	Diminuita tolleranza al glucosio <b>Ginecomastia</b>
Rene	<b>Tumore di Wilm</b>
Cute	<b>Irsutismo</b> Acne <b>Alopecia</b>
Generali	Aumentato rischio di infezioni (diminuzione difese immunitarie) Epatiti B e C Infezione HIV Edemi per ritenzione idro-salina Aumento di peso
Psicologiche	Aggressività Depressione Psicosi Sbalzi d'umore Dipendenza

Come si può notare gli effetti negativi sono molteplici e spesso gli atleti che utilizzano gli AAS come sostanze dopanti fanno ricorso a numerosi farmaci per contrastarli, ad esempio antibiotici e tretinoina contro l'acne, testolattone per contrastare la ginecomastia, diuretici per gli edemi, ecc. Così ai possibili danni derivanti dall'uso degli AAS si aggiungono quelli degli altri farmaci!

La dipendenza psicologica da AAS è relativamente frequente, mentre più raramente si osserva dipendenza fisica che si manifesta con una sindrome d'astinenza bifasica: in una prima fase, di 1-2 settimane, si manifesta agitazione e disturbi vasomotori, in una seconda fase, che può durare anche alcuni mesi, compaiono depressione (fino alla tendenza al suicidio), debolezza generalizzata, disturbi nella sfera affettiva, comportamentale e sessuale.

In conclusione, pur non avendo stime esatte sull'incidenza delle reazioni avverse e sulla mortalità da AAS nel doping, è indubbio che le modalità del loro utilizzo comportano gravi rischi per la salute.