

STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI

Gli steroidi anabolizzanti sono farmaci inseriti nella classe C della lista delle sostanze vietate e dei metodi proibiti, riportata nel Codice Antidoping del Movimento Olimpico. L'elenco degli steroidi è suddiviso in due sottogruppi; uno comprendente gli steroidi di sintesi ed un altro gli steroidi naturali.

Fra questi ultimi, oltre al testosterone che è il più importante androgeno naturale, vi sono inseriti anche alcuni suoi precursori, come il deidroepiandrosterone, più comunemente conosciuto come DHEA e l'androstenedione, ed il metabolita attivo del testosterone, il diidrotestosterone (Fig. 1).

Il testosterone è il più importante ormone androgeno maschile.

Da un punto di vista chimico, gli ormoni androgeni hanno una struttura molto complessa che è detta "steroidica", comune a quella del colesterolo dal quale ha origine la loro sintesi. I suoi diretti precursori sono il deidroepiandrosterone o DHEA ed l'androstenedione che possono essere rilasciati dalle gonadi, i testicoli o le ovaie, e dalla corteccia surrenale sia nel maschio che nella femmina. Essi sono ormoni dotati di debole attività androgena. In molti tessuti bersaglio, il testosterone viene metabolizzato ad opera di un enzima, la 5 α -reduttasi, in diidrotestosterone che conserva una sua attività legandosi agli stessi recettori del testosterone.

Inoltre, il testosterone può essere metabolizzato ad opera dell'enzima aromatasi, in estradiolo, un metabolita estrogenico. Esso è presente in numerosi tessuti, in particolare nel tessuto nervoso, in quello epatico e nel tessuto adiposo. Questa è la via metabolica responsabile della maggior parte della sintesi degli estrogeni nell'uomo ed anche nella donna in post - menopausa (Fig. 2).

Questi ormoni steroidei si definiscono ANDROGENI poiché rappresentano gli ormoni sessuali maschili dotati di effetti mascolinizanti. Essi favoriscono lo sviluppo degli organi genitali maschili e la comparsa dei caratteri sessuali secondari, come la distribuzione dei peli, il timbro della voce, la conformazione scheletrica, la disposizione del grasso corporeo. Accanto all'attività androgena, questi ormoni presentano un'attività anabolica, ossia agiscono su quella complessa serie di trasformazioni biochimiche che utilizzano le varie sostanze nutritive, introdotte con gli alimenti, a scopo energetico e costruttivo per le cellule. Per questo motivo, gli steroidi androgeni sono definiti ANABOLIZZANTI.

Un tempo si riteneva che le attività anabolizzanti e quelle androgene fossero distinte. In realtà, essi sono effetti derivanti da uno stesso meccanismo d'azione da parte degli ormoni, l'attivazione di un recettore specifico, anche se in tessuti diversi.

Al fine di creare molecole più selettive nei confronti delle due attività, sono state apportate numerose modificazioni nella struttura della molecola del testosterone. Sono nati così gli steroidi di sintesi.

In realtà, in alcune ricerche condotte su animali, l'effetto anabolico di nuovi composti, come l'azione trofica sulla muscolatura e la riduzione del catabolismo proteico, sembrano essere dissociati dagli effetti androgeni. Questo ha portato all'immissione sul mercato di un gruppo numeroso di steroidi, che sembravano possedere una spiccata attività anabolizzante, non accompagnata da importanti effetti androgeni. Purtroppo nell'uomo questa dissociazione fra i due effetti è meno marcata che negli animali da esperimento, e di fatto è difficile ancor oggi ottenere una vera selettività di azione.

Attualmente, sono disponibili oltre 100 analoghi sintetici del testosterone, molti dei quali inseriti nella lista delle sostanze proibite del CIO, come il nandrolone, il fluossimesterone, lo stanozololo, e molti altri, purtroppo noti perché frequentemente riscontrati nelle pratiche di doping.

Il Testosterone, somministrato per via orale, viene prontamente assorbito, ma subisce un notevole metabolismo epatico di primo passaggio, in quanto gran parte della dose viene degradata appena dopo essere assorbita a livello gastrointestinale e prima di entrare nella circolazione corporea. Per questo, esso risulta poco efficace e di breve durata.

Il testosterone, in soluzione oleosa, viene iniettato nella massa muscolare per avere un maggior effetto locale. Tuttavia, anche in questo modo viene rapidamente assorbito, metabolizzato ed escreto.

Per ovviare, quindi, al problema della fugace attività biologica del testosterone, sono state sviluppate numerose formulazioni dell'ormone, come le preparazioni transdermiche, dove una pellicola contenente testosterone viene applicata quotidianamente sulla cute, e le preparazioni per la somministrazione sublinguale, che evita il metabolismo di primo passaggio attraverso il fegato. Un'altra forma ritardo è la preparazione dell'ormone racchiuso in microsfere biodegradabili, da iniettare direttamente nel muscolo.

Tuttavia, un notevole passo avanti è stato fatto solamente modificando la struttura del testosterone, esterificando la molecola, ed ancor più, alchilandola, sintetizzando così sostanze analoghe, come i derivati alchilati del testosterone.

Queste modificazioni chimiche hanno aumentato l'emivita plasmatica dell'ormone, così da garantire una durata d'azione maggiore, ed inoltre hanno reso la molecola più potente, in modo tale che possono essere ottenuti gli stessi effetti con concentrazioni plasmatiche più basse.

Gli esteri del testosterone, come il testosterone propionato, enantato o cipionato ed il noto nandrolone sono meno polari degli steroidi liberi e quindi più solubili nelle soluzioni oleose che, somministrate per via intramuscolare, sono assorbite più lentamente e rappresentano una forma a lento rilascio dell'ormone. Con l'assunzione di questi esteri, possono comunque essere valutate le concentrazioni di testosterone nel plasma, attraverso i comuni metodi di analisi, dal momento che questi esteri devono essere idrolizzati prima di agire.

Tuttavia, la maggior parte degli esteri del testosterone non può essere somministrata per via orale.

Per questo motivo, si sono apportate modificazioni più sostanziali della struttura del testosterone, come l'alchilazione, che ha reso possibile la somministrazione per via orale, come accade per i derivati alchilati metiltestosterone, fluoximesterone, oxandrolone ed altri. L'assorbimento di queste molecole è molto più lento, così come la degradazione epatica (Fig. 3).

Gli esteri del testosterone vengono subito idrolizzati a testosterone libero.

Il testosterone viene convertito dalle aromatasi in estradiolo e dalle 5-alfa reduttasi in diidrotestosterone, entrambi attivi; quest'ultimo addirittura presenta maggiore affinità per il recettore ed una maggiore potenza del testosterone stesso. Il diidrotestosterone viene

poi metabolizzato in composti inattivi come l'androsterone, l'androstanedione e l'androstanediolo.

Parallelamente, il testosterone attraverso le deidrogenasi viene metabolizzato nei composti inattivi androsterone ed eticolanolone.

Il fatto che queste molecole steroidee modificate ed i loro metaboliti siano escreti con le urine ne consente la determinazione quando vengono nel doping.

Tuttavia, dal momento che, come ormone naturale la produzione di testosterone può essere stimolata da vari fattori, è difficile stabilire l'uso come doping degli steroidi, con il semplice dosaggio del testosterone o dei suoi metaboliti urinari. Si ricorre per questo al calcolo del rapporto esistente fra le concentrazioni urinarie di testosterone e quelle di epitestosterone. Quest'ultimo è uno steroide con una struttura chimica simile al testosterone, ma che viene prodotta indipendentemente da esso.

Il rapporto testosterone / epitestosterone varia da un individuo all'altro, anche se normalmente è di 1 a 1. Poiché i livelli di epitestosterone rimangono costanti, anche quando si assumono forti dosi di androgeni, il Codice anti-doping del movimento olimpico, ha stabilito che un rapporto testosterone / epitestosterone maggiore di sei a 1 nel campione di urina di un atleta, costituisce violazione, se non ci sono evidenti condizioni patologiche che possono giustificarlo (Fig. 4).

Le azioni biologiche del testosterone e dei suoi analoghi sono mediate dall'interazione con uno specifico recettore solubile, citoplasmatico.

La molecola steroidea attraversa senza difficoltà la membrana cellulare, perché è estremamente liposolubile, e si lega al recettore citoplasmatico attivandolo. Il complesso ormone - recettore migra nel nucleo e si lega a regioni ben definite del DNA. Entro alcuni minuti si verifica un aumento dell'attività dell'enzima RNA - polimerasi e della produzione di RNA specifici. Ne consegue un aumento della sintesi proteica, responsabile della risposta fisiologica lenta dell'ormone, che può richiedere ore o addirittura giorni per svilupparsi. Questo è definito meccanismo lento degli steroidi (Fig. 5).

Il testosterone rappresenta il prototipo degli steroidi anabolizzanti, che sono ad oggi le sostanze più largamente utilizzate nelle varie discipline sportive, sia a livello agonistico che puramente amatoriale.

L'uso non terapeutico di queste sostanze è relativamente recente. Il testosterone è disponibile come farmaco dagli anni 30, ed i derivati sintetici dal 1960.

Il loro uso si è diffuso inizialmente tra i culturisti o bodybuilders, allo scopo di costruirsi letteralmente "un corpo su misura". Successivamente l'uso si è allargato agli atleti delle altre discipline, in prevalenza agli sport di potenza e di resistenza, come il sollevamento pesi, il football americano, il rugby ed alcune specialità dell'atletica leggera.

Questi ormoni vengono principalmente utilizzati dagli uomini, anche se dal 1990 l'uso da parte delle donne ha subito un vertiginoso aumento. Molto alta è anche la percentuale di adolescenti di entrambi i sessi.

L'assunzione degli steroidi anabolizzanti, specie se in associazione a diete ad elevato apporto calorico ed intensa attività fisica, favorisce il potenziamento delle masse muscolari, attraverso la promozione della sintesi di nuove proteine e la diminuzione del loro catabolismo. I muscoli che rispondono maggiormente agli androgeni sono quelli del cingolo scapolare e pettorale, ma probabilmente tutti i muscoli sono in grado di rispondere, anche se in misura minore. L'aumento di volume dei muscoli è dovuto al crescere del numero dei miofilamenti e alla divisione delle miofibrille, con il risultato di un incremento del numero delle fibre e del diametro dei fasci muscolari. Si attiva anche la sintesi proteica nella matrice ossea. L'aumento delle masse muscolari e scheletriche determinano un consistente incremento del peso corporeo.

Gli anabolizzanti, inoltre, favoriscono notevolmente il recupero dopo carichi di lavoro particolarmente intensi e protratti. Durante periodi di stress ed intenso allenamento, la concentrazione plasmatica di cortisolo aumenta, determinando un aumentato catabolismo proteico e la comparsa di affaticamento muscolare. Gli steroidi anabolizzanti antagonizzano questo effetto catabolico, spiazzando il cortisolo dai suoi recettori, permettendo così agli atleti di intensificare maggiormente gli allenamenti.

Le dosi di androgeni assunte a scopo di doping possono essere da 10 anche 100 volte superiori a quelle utilizzate a scopo terapeutico. Esse sono assunte prevalentemente a cicli di 6-12 settimane, seguiti da periodi di interruzione di 6 settimane fino ad alcuni mesi. La modalità di assunzione è caratteristica ed è definita a "piramide", perché prevede un dosaggio iniziale piuttosto basso, che gradualmente aumenta nella fase centrale del ciclo, per poi ritornare al dosaggio iniziale (Fig. 6).

Gli effetti collaterali determinati dagli steroidi anabolizzanti assunti a lungo termine sono noti soprattutto in pazienti che ne fanno uso a scopo terapeutico.

E' comunque facile che si verifichino nell'uso per doping, considerando anche il fatto che le dosi utilizzate possono essere da 10 a 100 volte superiori a quelle utilizzate in terapia.

Gli effetti avversi degli steroidi anabolizzanti possono essere classificati in effetti femminilizzanti, negli uomini e nei bambini, come la ginecomastia; in effetti virilizzanti nelle donne e nei bambini ed effetti tossici.

Gli effetti virilizzanti nelle donne comprendono: l'acne, per aumentata attività delle ghiandole sebacee, crescita di peli sul volto e irsutismo, ossia aumento della peluria su tutto il corpo, modificazione del tono della voce, stempiamento di tipo maschile, irregolarità mestruali, riduzione del volume mammario e del grasso corporeo, ipertrofia del clitoride.

L'uso continuato nel tempo degli anabolizzanti rende molti di questi effetti irreversibili.

Negli adolescenti ancora in fase di maturazione sessuale, magari anche un po' grassi, gli effetti femminilizzanti sono particolarmente gravi, per un possibile aumento dell'attività delle aromatasi extraghiandolari, presenti particolarmente nel tessuto adiposo, che aumentano la concentrazione di estrogeni. Inoltre, si può verificare il blocco sulla normale crescita ossea.

Nell'uomo, le manifestazioni generalmente irreversibili più comuni legate alla terapia con alte dosi di androgeni sono la calvizia e la ginecomastia.

Gli effetti tossici che possono essere causati da assunzioni prolungate di steroidi anabolizzanti, sono numerosi e di notevole gravità.

Fra essi, sono ricorrenti la azoospermia, cioè la mancata produzione di spermatozoi, e l'atrofia testicolare, generalmente reversibili, determinati dall'inibizione da parte della somministrazione prolungata di testosterone sulla produzione di gonadotropine e di androgeni endogeni.

Inoltre, si può verificare una notevole tossicità epatica, caratterizzata da epatiti colestatiche con ittero, fino al carcinoma epatico; patologie a livello cardiovascolare come l'ipertensione, aggravata anche da una notevole ritenzione idrica, e infarto del miocardio, anche in atleti con meno di 30 anni.

Infine, gli steroidi modificano i livelli di lipoproteine che trasportano il colesterolo nel sangue, determinando un aumento dei livelli delle lipoproteine a bassa densità, le LDL, che hanno effetti dannosi sull'organismo, e diminuiscono il livello di lipoproteine ad alta

densità, le HDL, che hanno invece effetti protettivi. Ciò comporta un aumentato rischio di aterosclerosi, e una riduzione della fluidità del sangue con possibili eventi trombotici. Altri effetti collaterali frequenti sono rotture muscolari e tendinee, ipertrofia e carcinoma prostatico ed alterazioni della funzionalità tiroidea (Fig. 7).

Negli ultimi 15 anni, sono stati individuati a livello della membrana cellulare dei neuroni recettori per gli steroidi, in particolare per gli androgeni, gli estrogeni ed i progestinici. Questi sono classici recettori di membrana che, attivati determinano la produzione di secondi messaggeri e modulano l'attività elettrica neuronale. Questa attività rapida, è differente dal meccanismo lento di tipo nucleare che finora abbiamo considerato, analizzando l'attività di questi ormoni.

La modulazione neuronale è svolta nel cervello dagli stessi steroidi sintetizzati nelle gonadi, e da una classe separata di ormoni steroidei, prodotta dagli astrociti, chiamati neurosteroidi. Anch'essi sono sintetizzati dal colesterolo ed includono composti tipo il deidroepiandrosterone, oltre che i metaboliti del progesterone.

I recettori di membrana degli steroidi sono del tipo metabotropico, accoppiato alle proteine Gq, e stimolano l'attività della proteinkinasi C.

Molti effetti degli steroidi, anche a livello sistemico, sono dovuti alla loro attività a livello del SNC. Essendo molecole liposolubili, gli steroidi passano facilmente la barriera ematoencefalica, arrivano al cervello, e si distribuiscono nelle varie regioni, come l'ipotalamo ed il sistema limbico. L'attività dei neuroni di queste aree viene influenzato dall'attività degli steroidi. La funzione fisiologica più importante dell'ipotalamo è quella di controllo sulla normale produzione di ormoni nelle varie ghiandole endocrine periferiche. Gli steroidi a questo livello alterano questa regolazione, riducendo così la produzione periferica di testosterone negli uomini, degli estrogeni e del progesterone nelle donne. Inoltre, gli steroidi interagiscono con numerosi sistemi neuronali, come quello degli oppioidi endogeni, le endorfine che riducono la percezione del dolore, il sistema della dopamina, che a livello del sistema limbico rappresenta il trasmettitore del piacere e della gratificazione, il sistema del GABA che riduce l'eccitabilità e l'ansia ed il sistema del glutammato, responsabile dell'apprendimento e della memoria, determinando così molteplici effetti (Fig. 8).

Studi condotti su animali hanno dimostrato che gli steroidi sono in grado di alterare l'apprendimento e la memoria e sviluppare un comportamento aggressivo.

Effetti simili sono stati registrati nei consumatori di steroidi che esibiscono un comportamento violento, fino a sintomi psicotici. In particolare, questi effetti sulla psiche sono stati classificati in tre gruppi:

Primo, effetti precoci, caratterizzati da modificazioni positive dell'umore con euforia, maggiore autostima e fiducia in se stessi, maggiore motivazione. Parallelamente, diminuisce la stanchezza, migliora la capacità di sopportazione del dolore. La libido, in questa fase, è spesso aumentata, anche marcatamente. Sono però presenti collera, agitazione ed irritabilità.

Il secondo gruppo, riguarda gli effetti dopo un trattamento prolungato ad alte dosi, sono caratterizzati da alterazioni comportamentali negative, come perdita dell'inibizione, labilità emotiva, ostilità e diminuzione della libido, associate ad alterazioni cognitive, come distraibilità, confusione, perdita della memoria.

Il terzo gruppo è costituito da effetti severi, caratterizzati da manifestazioni psichiatriche, come ipomania, mania, disforia fino alla depressione, tendenze suicide, psicosi, allucinazioni e deliri. Questo comportamento è stato anche comunemente definito "rabbia da steroidi".

Un altro problema relativo all'uso degli steroidi è la dipendenza. Questa sembra essere di tipo psicologico, e riguardo a questo aspetto esistono studi effettuati su diversi gruppi di atleti che facevano uso continuativo ad alte dosi di steroidi, in cui si dimostra che venivano soddisfatti i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, il DSM-IV, ormai accettato come criterio diagnostico di forme di dipendenza.

Questo manuale inserisce gli steroidi anabolizzanti nel capitolo "Disturbi correlati a sostanze diverse e sconosciute".

Negli studi effettuati sono state riportate manifestazioni di crisi di astinenza alla sospensione del trattamento.

La crisi è caratterizzata da astenia, depressione dell'umore, irrequietezza, anoressia, insonnia, riduzione della libido. Altri sintomi sono il desiderio incoercibile di assumere più steroidi, insoddisfazione del proprio aspetto, emicrania, idea di suicidio (Fig. 9).

