



DOPING: DEFINIZIONE E LIMITI DI UN PROBLEMA FARMACOLOGICO PARTE VII

Gianni Benzi, *Direttore dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Pavia*

Pasquale Bellotti, *Centro Studi & Ricerche FIDAL, Roma*

INDICE

Parte VII

18. Sostanze interferenti con il sistema neuroendocrino

- 18.1 Il sistema ipotalamico-ipofisario
- 18.2 Interconnessioni fra sistema nervoso centrale ed ipofisi
- 18.3 L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide
- 18.4 Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi
- 18.5 L'asse ipotalamo-ipofisi-soma
- 18.6 I neuroormoni e i neurotrasmettitori
- 18.7 Caratteristiche farmaco-tossicologiche degli agenti neuro-ormonali ed ormonali
 - 18.7.1 Allilestrenolo
 - 18.7.2 Ciclofenile
 - 18.7.3 Clomifene
 - 18.7.4 Cloprednolo
 - 18.7.5 Corticosteroidi mineraloattivi
 - 18.7.6 Corticotropina-(1-17)-eptadecapeptide
 - 18.7.7 Danazolo
 - 18.7.8 Deflazacort
 - 18.7.9 Epimestrolo
 - 18.7.10 Estriolo
 - 18.7.11 Gonadorelina
 - 18.7.12 Gonadotropina corionica
 - 18.7.13 Somatotropina
 - 18.7.14 Tetracosactide
 - 18.7.15 Tireoglobulina
 - 18.7.16 Tiroxina

19. Androgeni e steroidi anabolizzanti

- 19.1 Gli steroidi androgeni
- 19.2 Gli effetti farmacologici degli steroidi androgeni

- 19.2.1 Effetti sui muscoli scheletrici e sul metabolismo
- 19.2.2 Effetto sull'apparato emopoietico
- 19.2.3 Effetto sull'apparato scheletrico
- 19.2.4 Azione sulla cute ed annessi
- 19.2.5 Effetto sull'apparato genitale maschile
- 19.2.6 Effetti sull'apparato genitale femminile
- 19.3 Ruolo degli aminoacidi nell'azione anabolizzante
- 19.4 L'assorbimento e la metabolizzazione degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti
- 19.5 Effetti tossici
- 19.6 Caratteristiche farmaco-tossicologiche di alcuni androgeni e steroidi anabolizzanti
 - 19.6.1 Nandrolone
 - 19.6.2 Testosterone

18. Sostanze interferenti con il sistema neuroendocrino

Numerose sostanze farmacologiche sono in grado di interferire contemporaneamente sia con il sistema nervoso (nelle sue due componenti centrale e periferica), sia con il sistema endocrino, dal momento che nell'uomo tali sistemi di coordinazione utilizzano mezzi di comunicazione (quali i neurotrasmettitori e

gli ormoni) atti a mantenere l'omeostasi metabolica ed a fronteggiare le condizioni indotte dalla prestazione atletica, che tende ad alterare l'equilibrio funzionale dell'intero organismo o di singoli organi od apparati.

In realtà, sono numerose le affinità morfo-funzionali che legano il sistema nervoso autonomo con il sistema endocrino, dal momento che, in entrambi, gli elementi cellulari liberano segnali chimici (neuromediatrici od ormoni) che si immettono nel fluido extracellulare, dal quale si pongono poi in contatto con altri elementi cellulari, modificandone l'attività. Durante la prestazione atletica, sovente i segnali chimici (primi messaggeri) entrano in contatto con recettori specifici posti sulla superficie delle cellule bersaglio, le quali talvolta sono modificate mediante l'intervento di altre sostanze (secondi messaggeri).

Alcune strutture impegnate negli eventi prestativi atletici mostrano delle caratteristiche anatomo-funzionali che le fanno considerare come variabilmente appartenenti al sistema nervoso od a quello endocrino. Così, ad esempio, la midollare del surrene si può strutturalmente considerare come un ganglio simpatico modificato, anche se mostra funzionalmente le caratteristiche di una vera ghiandola endocrina. Il suo prodotto (l'adrenalina) è un ormone deputato al controllo del metabolismo glicidico e lipidico ma, in particolari condizioni prestativi-

ve, si inserisce funzionalmente nella regolazione dell'attività simpatica, comportandosi da mediatore neurochimico.

L'interferenza delle sostanze dopanti con il sistema neuroendocrino, ossia con il sistema nervoso integrato con quello ormonale, è molto importante dal momento che entrambi i sistemi regolano l'omeostasi: il primo sistema, attraverso variazioni funzionali locali, condiziona un rapido adattamento dell'organismo alle alterazioni indotte dalla prestazione; di contrapposto, il sistema endocrino modula, per mezzo di adattamenti relativamente più lenti ed integrati, più ampie modificazioni funzionali attraverso la liberazione di ormoni.

18.1 Il sistema ipotalamico-ipofisario

L'ipotalamo, accanto a funzioni nervose di tipo autonomo, attua il ruolo di organo endocrino, producendo e rilasciando vari ormoni polipeptidici che risultano deputati al controllo della secrezione degli ormoni ipofisari i quali, notoriamente, sono: l'ACTH (ormone adrenocorticotropo), il TSH (ormone tireotropo), le gonadotropine (LH ed FSH), l'GH o GH (ormone somatotropo), la prolattina (PRL), l'ormone melanofofo (MSH).

Nell'ipotalamo esistono quindi dei fattori specifici che controllano la secrezione degli ormoni dell'ipofisi; tali fattori, detti genericamente «ipofisiotropici», sono i seguenti:

- CRF o fattore cortico-liberatore → libera ACTH → che stimola la corteccia surrenale;
- TRF o fattore tireo-liberatore → libera TSH → che stimola la tiroide;
- LH-RF/FSH-RF o fattore gonado-liberatore → libera LH ed FSH → che controllano la produzione di estrogeni e di progesterone, oppure di testosterone;
- GHRF o fattore somato-liberatore → libera GH → che stimola l'accrescimento corporeo;
- GHIF o fattore somato-inibitore o somatostatina → inibisce la liberazione di GH;
- PRF o fattore prolattino-stimolante → libera PRL → che stimola numerose funzioni biologiche;
- PIF o fattore prolattino-inibitore → inibisce la liberazione di PRL;

- MRF o fattore melanino-stimolante → libera melanina → che regola la pigmentazione cutanea;
- MIF o fattore melanino-inibitore → inibisce la liberazione di melanina.

È ovvio l'interesse di alcuni di questi fattori come sostanze dopanti; ad esempio, l'uso di GHIF può essere un mezzo per «miniaturizzare» giovanissimi atleti che si vogliono mantenere di bassa statura, smilzi, leggeri e con baricentro molto basso. È appena il caso di sottolineare che trattamenti neuroendocrinologici di questo genere possono stabilmente alterare lo stato morfo-funzionale dell'atleta; così, nell'esempio succitato, si può instaurare in modo irreversibile un nanismo ipofisario armonico, simile a quello che in campo medico-sociale si tenta faticosamente di revertire in soggetti sfortunatamente ammalati.

In altri casi di doping, si cerca di modificare alcune complesse interazioni neuroendocrine; così gli stretti rapporti fra ormoni tiroidei e funzioni vegetative sono sfruttati nel doping attuato con ormoni tiroidei, dove si evidenzia una somma di aumentate risposte tiroidee ed adrenergiche. Infatti, gli ormoni tiroidei influenzano la trasmissione adrenergica mediante una sensibilizzazione dei recettori catecolaminici (β in particolare) ai normali stimoli simpatici. Questa alterata sensibilità è ritenuta utile ai fini del miglioramento della prestazione, in quanto viene correlata ad una esaltata attività dell'adenilato-ciclastasi, che notoriamente catalizza la sintesi del AMP-ciclico a partire dall'ATP.

In realtà, anche se esistono almeno due diversi sistemi enzimatici adenilato-ciclastici, sensibili l'uno alle catecolamine e l'altro agli ormoni tiroidei, questi ultimi inducono un aumento del numero dei recettori β in diversi organi ed apparati, compreso l'apparato cardiocircolatorio ed il sistema nervoso centrale. Pertanto, sia tale effetto, sia la modificata velocità di sintesi, sia l'incrementato turnover delle catecolamine inducono un aumento del tono simpatico nei dopati con ormoni tiroidei.

Anche gli ormoni della surrenale sono utilizzati largamente nella pratica sporti-

va, in quanto nella midollare del surrene stimolano la sintesi della feniletanolamina-N-metil-transferasi, che rappresenta un enzima chiave dei processi catalitici i quali portano alla sintesi di adrenalina. Tale forma di doping è ritenuta molto importante in funzione del ruolo sostenuto dalla midollare surrenale durante le prestazioni di grado elevato; infatti, in tali condizioni la ghiandola surrenale regola l'attività simpatica e l'ormone da essa sintetizzato rappresenta il mediatore nervoso di pronto utilizzo quando sia richiesta una rapida ed ampia attivazione prestativa che coinvolga la trasmissione adrenergica. A questo va aggiunto che la risposta miocardica agli stimoli adrenergici viene aumentata dalla somministrazione di steroidi corticosteroidali.

Le complesse interazioni nervoso-ormonali fanno sì che la risposta del sistema neuroendocrino agli eventi prestativi di alta intensità possa essere diversa nei due sessi. Così in vari tipi di intensa prestazione atletica si instaura uno stress anche di natura ipoglicemica: in tale situazione la notevole attivazione simpatica è dovuta alla scarica adrenalina indotta dall'insulina e risulta molto più intensa nei maschi che nelle femmine. Se, quindi, gli androgeni possono influire anche sulle risposte neuroendocrine allo stress, non va dimenticato che vi può essere una maggiore risposta adrenergica nel caso di incremento del tasso degli estrogeni, dal momento che questi ormoni sono capaci di inibire competitivamente l'azione del catecol-O-metil-transferasi e, quindi, di aumentare il tempo di azione delle catecolamine.

18.2 *Interconnessioni fra sistema nervoso centrale ed ipofisi*

Le interconnessioni funzionali fra il SNC e l'ipofisi anteriore si attuano a mezzo di un sistema vascolare. Al contrario, le interconnessioni funzionali tra il SNC e l'ipofisi posteriore si attuano me-

dante alcune fibre nervose che instaurano delle connessioni morfo-funzionali tra alcuni nuclei (sopraottico e paraventricolare) dell'ipotalamo e l'ipofisi posteriore. Ai fini della presente trattazione, va rilevato che nei due sistemi di controllo l'elemento essenziale è costituito da un neurone (o da una catena di neuroni neurosecretori) con terminazioni in prossimità di sistemi vascolari con i quali danno origine ad organi neuroemali (eminenza mediana ed ipofisi posteriore per i sistemi di controllo antero- e postero-ipofisario). Questi neuroni, quindi, si pongono in contatto con dei vasi invece di stabilire contatti sinaptici con cellule effettrici contigue, come avviene comunemente per i neuroni.

Le cellule ipotalamiche neurosecretorie, che controllano l'ipofisi anteriore e posteriore, costituiscono la componente efferente di un sistema essenziale in campo prestativo, in quanto assicura la comunicazione fra il sistema nervoso ed il sistema endocrino, trasducendo informazioni di natura nervosa in risposte di natura endocrina. Pertanto, durante la prestazione, la interconnessione morfo-funzionale si attua per l'intervento di due tipi di segnali chimici: i neurotrasmettitori (segnale afferente) ed i neuroormoni (segnale efferente).

Le molecole deputate alla regolazione della funzione ipofisaria sono rappresentate da polipeptidi che vengono comunemente denominati releasing factors (RF) o releasing hormones (RH). Questi neuroormoni regolatori ipotalamici sono peptidi a basso peso molecolare: tripeptidi (TRF e MIF), pentapeptidi (MRF), decapeptidi (FSH-RF/LH-RF) e tetradecapeptidi (GHIF).

Il luogo di origine nei neuroni che sintetizzano i neuroormoni regolatori delle secrezioni ipofisarie è un'area dell'ipotalamo mediobasale che opera in sintonia con alcune strutture extra-ipotalamiche, come l'amigdala, l'ippocampo e l'area preottica. Dal momento che hanno la possibilità di evocare effetti neurochimici e comportamentali anche in assenza dell'ipofisi, queste strutture avevano filogeneticamente un ruolo primitivo di mo-

dulatori del tessuto nervoso cui, nell'evoluzione, si è aggiunto anche il ruolo nella regolazione della secrezione ipofisaria.

Infine, va rilevato che alcuni neuroni, oltre ad influenzare la liberazione di uno specifico ormone ipofisario, sono anche in grado di controllare la secrezione di altri ormoni dell'ipofisi. Ad esempio, il dopaggio con somatostatina controlla in senso inibitorio non solo la secrezione dell'ormone dell'accrescimento (GH), ma anche quella dell'ormone tireotropo (TSH) e dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Praticamente scarsi o nulli sono i dati relativi all'entità della secrezione dei diversi neuroormoni da parte del SNC durante la prestazione atletica, anche a causa della loro inattivazione (ad opera di specifiche peptidasi circolanti) che può verificarsi a livello delle strutture bersaglio (ipofisi, SNC), oppure degli organi di escrezione (fegato, rene). Il ruolo delle peptidasi dei tessuti produttori (ipotalamo e strutture extra-ipotalamiche) e dei tessuti riceventi (ipofisi) è molto importante nel regolare i processi di degradazione dei neuroormoni, in quanto questi costituiscono un meccanismo di controllo dell'azione ormonale.

Infatti, le peptidasi ipotalamiche controllano la quantità di neuroormoni atta ad essere liberata, mentre le peptidasi ipofisarie controllano la quantità di ormone che si può legare ad uno specifico recettore e la durata del legame stesso. Effettivamente, i neuroormoni, come in genere gli ormoni proteici e peptidici, si combinano con specifici recettori ad alta affinità presenti nella cellula bersaglio, dando luogo alla formazione o al blocco della formazione di uno o più messaggi biochimici intracellulari. Ad esempio, il dopaggio con somatostatina diminuisce la concentrazione ipofisaria di AMP-ciclico, mentre l'aumento della liberazione ormonale indotto da TRF produce un aumento di AMP-ciclico ipofisario. Nell'ambito del dopaggio con somatostatina, va rilevato che alcuni analoghi strutturali della somatostatina stessa mantengono l'attività inibitoria sulla secrezione di GH, ma non sulla secrezione di in-

sulina e/o di glucagone: i danni morfologici funzionali in tal caso sarebbero limitati agli apparati muscolo-scheletrici e non coinvolgerebbero (se questo può consolare) altre strutture endocrine.

Nell'ambito della prestazione atletica, va poi rilevato che, i neuroormoni utilizzano come secondi messaggi non solo AMP-ciclico o GMP-ciclico, ma anche i Ca^{2+} ; infatti i neuroormoni depolarizzano la membrana della cellula bersaglio, aumentano la captazione di Ca^{2+} , inducono una diversa distribuzione del Ca^{2+} intracellulare (favorendone la liberazione dal pool mitocondriale), provocando la produzione degli ormoni specifici.

18.3 L'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

L'attività di questo asse biologico è molto importante ai fini della prestazione atletica e rappresenta un ottimo esempio di funzionalità integrata di tipo neuroendocrino: infatti, una struttura nervosa (quale è l'ipotalamo) secreta il fattore ipofisiotropo TRF che, agendo sull'ipofisi, libera l'ormone tireotropo TSH, il quale a livello della tiroide libera gli ormoni tiroidei (T_3 e T_4), che agiscono massicciamente sia sul metabolismo energetico che sull'accrescimento corporeo. Durante il training, tutte queste funzioni sono soggette ad un meccanismo di autocontrollo a feedback; ad esempio, infatti:

i tassi plasmatici di ormoni tiroidei liberi ----- modulano → il rilascio di TRF

i tassi plasmatici di TRF e di ormoni tiroidei liberi ----- modulano → il rilascio di TSH

le concentrazioni di TRF e TSH ----- modulano → il rilascio degli ormoni tiroidei.

Tutto ciò dimostra come sia acritico il pensare di inserirsi con il doping nell'attività bioenergetica e biosintetica della tiroide senza alterare profondamente una serie di meccanismi neuroendocrini

molto raffinati, autoregolati e largamente impegnati durante la prestazione atletica.

Ovviamente, le sostanze biologiche costituenti gli elementi di innesco di una larga serie di adattamenti biologici sono rappresentate fondamentalmente dagli ormoni tiroidei, i quali vengono prodotti dalle cellule della tiroide in due diversi tipi di ormone. Infatti, le cellule parafollicolari secernono la calcitonina (ormone che abbassa il livello ematico del calcio e del fosfato), mentre le cellule dei follicoli secernono la tetra-iodo-tironina (o tiroxina o T_4) e la tri-iodo-tironina (o T_3), cui (specialmente nei giovani atleti) si devono le complesse attività sull'accrescimento e sul metabolismo energetico.

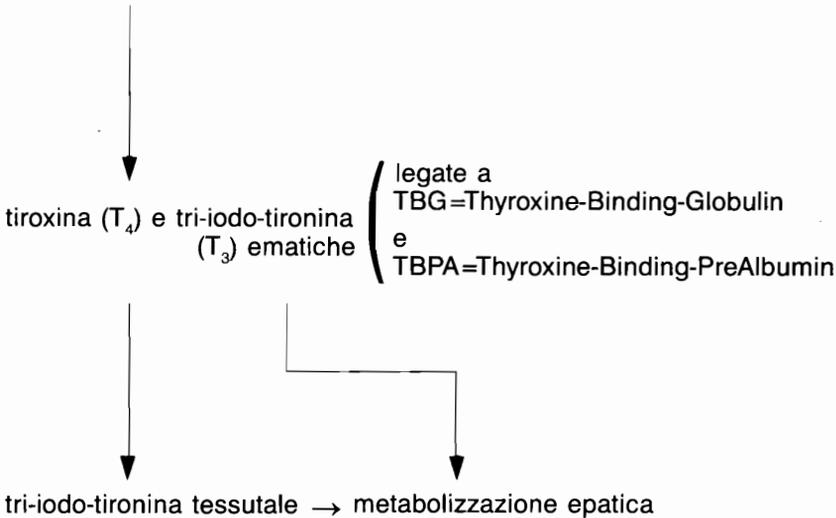
Gli ormoni tiroidei, tri-iodo- e tetra-iodo-tironina (T_3 e T_4), agiscono su specifici siti recettoriali a livello delle membrane cellulari, del citoplasma, dei mitocondri e del nucleo dove giungono direttamente per legarsi alla cromatina nucleare. In tal caso, si pensa che il T_4 funge da «apripista» per il T_3 , dal momento che il recettore citoplasmatico si unisce elettivamente al T_4 : così attivato dalla tiroxina il recettore si porta a livello nucleare, ove interagisce con le proteine istoniche, acquisendo specifica ed elevata affinità per il T_3 .

I due ormoni (tri-iodo-tironina e tetra-iodo-tironina) sono degli aminoacidi sintetizzati dall'epitelio follicolare ed immagazzinati nel lume dei follicoli della tiroide, dove si trovano legati alla tireoglobulina (glicoproteina iodurata ad elevato peso molecolare). Infatti le cellule follicolari captano lo iodio ematico (presente sotto forma di ioduro) con un meccanismo di trasporto dal sangue all'epitelio follicolare, che è stimolato sia dal TSH che dalla riduzione dei depositi tiroidei di iodio. Successivamente, a mezzo di una reazione perossidasi-dipendente, lo ioduro viene ossidato a iodio libero che si lega alle molecole di tirosina della tireoglobulina, dando luogo alla formazione di mono-iodo-tirosina e di iodo-tirosina, che si assemblano a iodo-

tirosina, che si assemblano a iodo-tironina a mezzo di reazioni ancora catalizzate dalle perossidasi.

Per l'utilizzo degli ormoni si ha l'idrolisi proteasi-dipendente dalla tireoglobulina:

Tireoglobulina dei follicoli tiroidei



Il doping con alte dosi di estrogeni provoca un aumento ematico della globulina che lega la tiroxina (TBG), per cui si innalza la quantità di tiroxina legata e si abbassa quella libera: ciò induce l'entrata in azione dei meccanismi di controregolazione per cui la tiroide secreta una maggior quantità di ormone tiroideo, in modo da riportare ai valori normali la tiroxina libera. L'effetto doping degli estrogeni sulla tiroxina attiva è pertanto ipotetico e può scaturire dalla misurazione (non corretta!) solamente della quantità di tiroxina totale che, essendo aumentata, può fare erroneamente pensare che si sia realizzato anche un aumento della tiroxina libera. In realtà è noto che esistono farmaci (come i salicilici) che riducono la quantità di tiroxina legata alle sieroproteine e pertanto aumentano la tiroxina libera.

A livello di vari tessuti sono presenti dei recettori nucleari per gli ormoni tiroidei che risultano localizzati sulla cromatina nucleare e che sono costituiti da proteine non-istoniche. La iodo-tironina interreagisce con tali recettori inducen-

do la stimolazione dell'attività RNA-polimerasica, cui consegue l'aumento della sintesi di RNA-messaggero e di proteine specifiche che sono essenziali per la crescita e lo sviluppo dell'organismo. Quindi, l'azione dopante degli ormoni tiroidei a livello mitocondriale induce una rapida attivazione dei processi di fosforilazione ossidativa (effetto sul metabolismo), mentre nel nucleo l'attivazione della RNA-polimerasi DNA-dipendente stimola la sintesi di RNA-messaggero che, a livello ribosomiale, attiva la sintesi proteica.

La stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, attuata mediante sostanze dopanti, tende ad indurre un incremento dell'attività biologica degli ormoni tiroidei, allo scopo di stimolare il metabolismo basale dell'organismo che, tra l'altro, regola la temperatura corporea in caso di stress da freddo, da affaticamento, ecc. Inoltre, l'incrementata disponibilità di tiroxina e di tri-iodo-tironina influenza l'apparato cardiovascolare alla cui iperattività è anche dovuto l'aumentato consumo di ossigeno. I soggetti sottoposti

ad attivazione cronica dell'asse in oggetto risultano molto sensibili all'aumento delle catecolamine indotto dalla prestazione atletica, dal momento che a livello cardiaco possono risultare presenti un numero maggiore di recettori β -adrenergici.

Il doping per stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide si propone, infine di sfruttare gli effetti degli ormoni tiroidei sui lipidi e sui carboidrati dal momento che: (a) il metabolismo lipidico risulta stimolato, per cui gli acidi grassi liberi plasmatici aumentano; (b) l'assorbimento intestinale dei glicidi e la loro utilizzazione a livello periferico sono aumentati.

In questo senso, il doping può essere acriticamente attuato sia utilizzando stimolazioni farmacologiche sui sistemi neuroendocrini che operano a monte della tiroide, sia con somministrazione diretta degli ormoni tiroidei. In questo ultimo caso, per ottenere un'azione pronta si ricorrerebbe all'uso della tri-iodo-tironina, mentre per il mantenimento si utilizzerebbe la tiroxina, che possiede un'attività più prolungata e quindi necessita di somministrazioni meno frequenti.

Ovviamente, sono passibili di uso a scopo di doping le preparazioni in commercio costituite da una miscela di tiroxina e tri-iodo-tironina in reciproco rapporto fisiologico, anche se tale miscelazione non offre vantaggi pratici sulla tiroxina da sola e, come quest'ultima, lascia di libera insorgenza i gravi effetti collaterali tipici delle tireotossicosi: tachicardia, palpitazioni, nervosismo, insonnia, cefalea, diarrea, iperidrosi, perdita di peso, intolleranza al caldo. Infine è appena da segnalare il doping con gli ormoni tiroidei utilizzati per ridurre il peso corporeo e quindi per far rientrare l'atleta nella categoria ponderale ritenuta tecnicamente più consona. Tale doping è altamente dannoso in quanto le dosi necessarie per ottenere tale effetto sono quelle che inducono uno stato di ipertiroidismo fisiopatologico.

L'attivazione tiroidea può essere anche indotta mediante stimolazione neuroendocrina, dal momento che si può

aumentare la concentrazione plasmatica dell'ormone ipofisario tireotropo TSH mediante somministrazione del fattore ipotalamico TRF per via endovenosa, sottocutanea, intraperitoneale od orale. Infatti, dosi molto basse di TRF sono sufficienti a provocare la liberazione di TSH, con un effetto che appare correlato alla dose e che è superiore nella donna, dal momento che gli estrogeni aumentano il numero dei recettori ipofisari al TRF. Alla liberazione di TSH fa seguito, dopo 20-30 minuti, una spiccata produzione di tri-iodo-tironina (T_3) che raggiunge i livelli massimi dopo 2-3 ore, mentre la liberazione di tiroxina (T_4) è meno evidente.

Tutte queste forme di doping tendono a sottovalutare il fatto incontrovertibile che gli ormoni tiroidei liberati per azione dell'ormone ipofisario tireotropo TSH possono bloccare l'effetto stimolatorio del TRF direttamente a livello ipofisario, dal momento che la secrezione di TSH è regolata da un meccanismo di feedback negativo operato dagli ormoni tiroidei.

18.4 Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

È noto che la liberazione di ormoni quali gli estrogeni, il progesterone o il testosterone può essere modificata dalle variazioni del fattore gonado-liberatore che viene secreto dall'ipotalamo: tale fattore gonado-liberatore (LH-RF/FSH-RF) agisce a livello dell'ipofisi dove libera le gonadotropine LH e FSH che controllano appunto la produzione sia di estrogeni e progesterone, sia di testosterone.

In linea generale, si ritiene che esista una sola molecola a livello ipotalamico responsabile della liberazione di entrambe le gonadotropine LH ed FSH: la differenziata secrezione ipofisaria delle gonadotropine è in questo caso regolata dai fattori periferici, tra cui giocano un ruolo essenziale gli steroidi sessuali, i quali operano una modulazione a livello dell'ipofisi stessa, facendo in modo che sia preminente la liberazione di LH o di FSH.

La secrezione del fattore ipotalamico 129

gonado-liberatore avviene mediante un duplice meccanismo di controllo che chiama in causa due distinte aree di produzione, le quali sono responsabili rispettivamente sia della secrezione basale (detta anche tonica), sia della secrezione ciclica. Va tuttavia rilevato che esistono delle localizzazioni extra-ipotalamiche del fattore gonado-liberatore: tali localizzazioni hanno un significato specifico per lo svolgimento di alcune attività extra-ipofisarie del decapeptide gonado-liberatore, quale la modulazione della libido nell'uomo e la stimolazione dell'attività sessuale nei maschi e nelle femmine. D'altra parte, tutto il ciclo mestruale della femmina è regolato dalla secrezione ciclica e pulsatoria del fattore gonado-liberatore: infatti, ad esempio, una aumentata liberazione di LH-RF indotta dagli estrogeni è la causa del picco incretorio di gonadotropina LH che si attua nella donna a metà del ciclo mestruale.

Fin dagli anni '60 è nota la possibilità di stimolare le secrezioni ipofisarie (e quindi quelle degli ormoni estrogeno-progestinici e testosterone) mediante la somministrazione di preparazioni purificate del neuroormone ipotalamico. Tale fattore allo stato purificato è attivo per svariate vie di somministrazione compresa, addirittura, quella nasale. Va rilevato che anche nell'uomo la somministrazione del fattore ipotalamico gonado-liberatore è fortemente attiva ed in grado di produrre un aumento molto importante del testosterone.

Tuttavia, le preparazioni altamente purificate di neuroormone ipotalamico hanno la caratteristica di avere una vita media molto breve, per cui sono dotate di una azione assai fugace; sono stati quindi sintetizzati degli analoghi altamente efficaci e dotati di una attività biologica decisamente più prolungata e di una azione specifica che può essere da 50 a 100 volte superiore a quella della molecola originaria; in questo caso, l'aumento delle gonadotropine ipotalamiche (e quindi della risposta estrogenica o testosteroneica) è assai prolungato nel tempo ed in alcuni casi addirittura superiore alle 24 ore.

Dal punto di vista del doping, la stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi si concretizza nella possibilità di disporre di un aumento degli ormoni steroidei tipo estrone, estriolo e 17- β -estradiolo. La sintesi di questi ormoni avviene sempre a partire da molecole di natura androgenica e precisamente da androstenedione: a partire da questa molecola, infatti: (a) si ha la formazione di estrone e quindi di estriolo, oppure (b) si ha la formazione di testosterone e da questo di 17- β -estradiolo. Di questi tre ormoni l'estradiolo è il più potente, seguito poi dal 17- β -estradiolo ed infine dall'estriolo, che è decisamente il meno potente. Circa i 2/3 di questi estrogeni circolanti sono legati a delle proteine ed in modo particolare alla globulina legante gli steroidi, la quale è implicata anche nei legami con il testosterone.

È ben noto che gli estrogeni hanno degli effetti molto importanti a livello dell'apparato genitale femminile, in particolare sulla irrorazione sanguigna e sulla muscolatura liscia dell'utero, che viene aumentata con incremento parallelo delle proteine contrattili. Questo effetto anabolico degli estrogeni è ritenuto sotto certi aspetti valido anche a livello della muscolatura scheletrica, per cui nell'ambito del doping l'utilizzo di alte dosi di estrogeni è correlato ad un potenziamento della muscolatura stessa.

Questo evento è legato al fatto che gli estrogeni a livello cellulare si legano con una proteina citoplasmatica recettoriale ed il complesso steroide-recettore si trasferisce nel nucleo dove induce la de-repressione del DNA nucleare: questa situazione porta alla formazione di nuovo RNA-messaggero, con un aumento della sintesi proteica. Inoltre, sempre ai fini del doping, si fa riferimento alla possibilità da parte degli estrogeni di stimolare alcune attività enzimatiche, in particolare quelle della via glicolitica anaerobica.

Queste due serie di azioni (eccitatorio-anabolica ed enzimo-stimolante) sono alla base di un acritico utilizzo come doping della stimolazione dell'asse ipotalamo-ipofisogonadi. In questo caso si fa riferimento anche al ben noto e de-

precauto utilizzo degli estrogeni per ottenere un effetto anabolico nel bestiame: ciò è correlato pure al fatto che gli estrogeni aumentano la secrezione di androgeni da parte delle ghiandole surrenali. Pertanto, gli effetti anabolici degli estrogeni possono essere dovuti da una parte all'azione diretta sulla formazione di RNA-messaggero, e dall'altra ad una azione indiretta mediata attraverso l'azione degli androgeni surrenalici.

Non vanno dimenticati però numerosi effetti collaterali che sono correlati e implicitamente compresi nell'azione degli estrogeni: tra questi va rilevata la ritenzione di acqua e di ioni che determina un aumento volumetrico delle masse muscolari il quale è quindi dovuto anche ad un fenomeno di ritenzione idrico-salina. D'altra parte, il doping con gli estrogeni condiziona un'azione notevole sull'endometrio uterino, determinando una ipertrofia dello stesso che, soprattutto nei trattamenti molto prolungati, può dare origine a delle emorragie per sfaldamento dell'endometrio: questo evento può comparire anche nei casi di sospensione del trattamento estrogenico. Va ancora rilevato che gli estrogeni inducono un aumento dei dotti galattofori ed un ingrossamento delle mammelle, per cui in caso di doping estrogenico si ha nell'uomo una tendenza della ginecomastia, con iperpigmentazione dell'areola mammaria.

Accanto agli estrogeni, la stimolazione ipotalamica delle gonadotropine ipofisarie porta anche ad un aumento nella sintesi di progesterone, il quale rappresenta una importante sostanza molecolare intermedia nella sintesi ormonale che si verifica in tutti gli organi e tessuti che secernano ormoni steroidei. Il progesterone si forma a partire dal colesterolo, il quale viene trasformato in pregnenolone, che è il precursore immediato del progesterone: questo dà origine poi a pregnandiolo e infine al glucuronide coniugato che viene escreto nelle urine.

L'eventuale utilizzo del progesterone in campo doping è privo di qualsiasi fondamento in quanto l'ormone non possiede

alcun particolare effetto anabolico, mentre col tempo produce un aumento dell'eliminazione del sodio per una probabile azione di blocco dell'aldosterone a livello dei reni.

18.5 *L'asse ipotalamo-ipofisi-soma*

L'ormone ipofisario dell'accrescimento muscolo-scheletrico (somatoormone o GH) riveste un ruolo di grande importanza nel campo del doping dal momento che, come diremo più avanti, presiede ad una ampia serie di effetti sul metabolismo proteico ed elettrolitico, oltre che sul metabolismo dei carboidrati e degli acidi grassi. Sia la liberazione che il controllo modulatore ipofisario dell'ormone somatotropo sono sotto l'influenza diretta dell'ipotalamo.

La secrezione di ormone dell'accrescimento è un evento a carattere episodico su cui agiscono molti stimoli ed il cui controllo è esercitato fondamentalmente dal sistema nervoso centrale, anche se l'identificazione e la caratterizzazione di uno specifico peptide dotato di una attività GH-liberatrice (fattore ipotalamico GH-RF) non sono state ancora realizzate a causa della mancanza anche di specifici e pratici metodi biologici sia di determinazione che di dosaggio.

Non esistono, invece, problemi circa il neuroormone ipotalamico responsabile del controllo inibitorio della secrezione dell'ormone dell'accrescimento: è stata infatti identificata chiaramente la somatostatina o fattore GHIF, il quale è un tetra-decapeptide che inibisce la secrezione dell'ormone dell'accrescimento sia in condizioni basali, sia in risposta a stimoli (quale l'esercizio fisico di alta intensità) che sono in grado di aumentare la liberazione dell'ormone dell'accrescimento. Come già accennato in altro capitolo, la somatostatina ha un utilizzo come doping laddove si voglia miniaturizzare l'atleta e mantenerlo tale per tutto il ciclo della sua attività sportiva. Tuttavia, l'azione inibitoria della somatostatina non è limitata unicamente alla liberazione dell'ormone dell'accrescimento, ma determina un'interferenza anche con al-

tre strutture endocrine, quali ad esempio la tiroide e la corteccia surrenale.

Questo spiega come l'azione del fattore GHIF si estenda in zone extraipofisarie ed interessi una notevole quantità di peptidi extraipofisari, tra cui ricordiamo il glucagone, l'insulina, la secretina, la colecistochinina, la renina: ciò è dovuto alla distribuzione ubiquitaria della somatostatina che è presente in concentrazione elevata anche nel tratto gastrointestinale e nel pancreas, oltre che nel soma delle cellule gangliari simpatiche, con particolare riferimento al complesso gangliare mesenterico-ciliaco ed al plesso enterico intestinale.

Gli effetti di natura inibitoria del fattore GHIF sulla secrezione degli ormoni gastrointestinali è dovuta ad una azione diretta sulle cellule per cui, alla netta diminuzione della glicemia durante le iniziali somministrazioni di somatostatina, fa seguito un aumento notevole della glicemia per soppressione della secrezione dell'insulina attuata nelle cellule β del pancreas. D'altra parte, durante il doping con somatostatina si ha una forte azione inibitoria sull'assorbimento intestinale del glucosio, degli aminoacidi, dei gliceridi, dello xilosio e degli ioni calcio, con una ampia depressione del metabolismo intermedio.

Va rilevato che la somatostatina, oltre ad avere una localizzazione extra-ipotalamica al di fuori del sistema nervoso centrale, possiede una localizzazione extra-ipotalamica con riferimento allo stesso sistema nervoso centrale: è noto infatti che l'ormone si trova in concentrazione notevole nell'amigdala, nel talamo, nel mesencefalo e nel tronco cerebrale, per cui alterazioni indotte in queste aree possono determinare delle ampie alterazioni nei livelli basali di ormone somatotropo.

L'ormone dell'accrescimento è dotato di una struttura proteica che è fortemente differenziata da specie a specie e la cui attività è in molti casi specie-dipendente: ad esempio, nell'uomo l'ormone somatotropo di derivazione suina e bovina non ha alcun effetto, nemmeno transitorio, sopra il soma. Infatti, uno de-

gli effetti più importanti dell'ormone dell'accrescimento GH è appunto quello di intervenire sopra lo sviluppo corporeo: in questo caso bisogna distinguere due situazioni particolarmente differenziate, ossia: (a) l'azione del GH nel giovane in cui non si è ancora avuta la saldatura dell'epifisi, e (b) quella del GH allorché le epifisi nel giovane adulto si sono già saldate.

Nel primo caso, l'azione dell'ormone dell'accrescimento si concretizza con un acceleramento della condrogenesi, per cui la cartilagine di coniugazione viene ad essere ispessita con formazione di nuova matrice ossea alle estremità delle ossa lunghe: questa è la causa dell'accrescimento della statura che, nel caso di doping continuato con somatormone, porta al classico gigantismo. Allorché è invece già avvenuta la saldatura dell'epifisi, l'ormone somatotropo non è più in grado ovviamente di accrescere in altezza i soggetti, ma tende a produrre delle alterazioni ossee e tessutali che sfociano in un quadro acromegalico-simile. Tutti gli effetti del GH sulla cartilagine non avvengono in una maniera diretta, ma sono attuate con la mediazione di un peptide che viene biosintetizzato, sotto il controllo dell'ormone somatotropo stesso, nel fegato, nei reni e anche in altri tessuti.

L'ampia utilizzazione dell'ormone somatotropo per attuare il doping è dovuta al fatto che, accanto agli effetti sull'accrescimento, possiede un'azione protido-anabolica molto spiccata per cui si ha un bilancio positivo dell'azoto e del fosforo, con un contemporaneo incremento nell'assorbimento gastrointestinale del calcio. L'ormone dell'accrescimento aumenta anche il trasporto nelle cellule muscolari degli aminoacidi basici e neutri. Le sintesi proteiche sono influenzate dal GH soprattutto a livello dei ribosomi.

L'ormone dell'accrescimento ha anche degli ampi effetti sul metabolismo intermedio in quanto determina una liberazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo, favorisce la chetogenesi e riduce l'assorbimento del glucosio da parte di

vari tessuti. Va rilevato che la capacità chetogenica dell'ormone dell'accrescimento è utile da un punto di vista bioenergetico in quanto può fornire del substrato di pronto utilizzo in varie condizioni collegate con la prestazione atletica (stress, ipoglicemia, ecc.).

È noto infatti che esistono una serie di condizioni fisiologiche per le quali, attraverso il controllo della neurosecrezione ipotalamica, si ha un incremento della produzione di GH: ad esempio, questo avviene: (a) negli stati di ipoglicemia, ove a livello degli elementi cellulari vi è la tendenza a diminuire il materiale energetico necessario per la liberazione dell'energia stessa; (b) nelle condizioni di stress prestativo; (c) nelle condizioni ove si ha un aumento del tasso plasmatico degli aminoacidi. Questa ultima osservazione sta alla base della diffusione del doping con GH negli atleti che debbano «fare massa muscolare» e che ingeriscono grandi quantità degli aminoacidi stessi.

La somministrazione cronica di GH induce la comparsa di una sindrome acromegalico-simile, caratterizzata da un ingrandimento particolare delle mani, dei piedi e delle ossa mandibolari frontali e basali del viso che, unitamente alla sporgenza della mascella, con prognatismo, danno origine alla cosiddetta «facies acromegalica», contemporaneamente aumenta il pelo sul corpo, con un classico quadro di irsutismo e con incremento, talvolta, delle mammelle sino a veri e propri quadri di ginecomastia. Vogliamo infine anche ricordare che a livello dell'ipotalamo esistono due importanti fattori che regolano la produzione di prolattina: il PIF o fattore prolattina-inibitore ed il PRF o fattore prolattina-stimolante. Per quanto riguarda il fattore prolattina-inibitore PIF vi è da dire che, pur senza escludere la possibilità dell'esistenza di uno specifico fattore di natura polipeptidica, si ritiene che i fattori di inibizione della liberazione di prolattina a livello dell'ipofisi siano fondamentalmente due neurotrasmettitori: la dopamina e l'acido γ -aminobutirrico. L'azione del sistema nervoso centrale sulla se-

crezione di prolattina è di natura prevalentemente inibitoria, ma non va dimenticato anche la componente di natura stimolatoria rappresentata dal PRF, il quale sarebbe largamente operativo nel controllo del sistema serotoninergico.

18.6 I neuroormoni e i neurotrasmettitori

Nei capitoli precedenti si è osservato come il sistema nervoso centrale (per lo più l'ipotalamo) eserciti una azione modulatrice sulla secrezione degli ormoni dell'ipofisi anteriore a mezzo della liberazione di una vasta gamma di ormoni di natura polipeptidica, che sono veicolati all'ipofisi anteriore esercitando una azione stimolatoria od inibitoria sopra la secrezione degli ormoni tipici dell'ipofisi anteriore. Tuttavia, i neuroni neurosecretori sono a loro volta controllati funzionalmente da una serie di neurotrasmettitori, i quali contribuiscono all'omeostasi endocrina dal momento che la loro concentrazione esercita una stimolazione od un'inibizione dello stato ormonale generale, con i ben noti riflessi sopra il metabolismo corporeo.

I neurotrasmettitori che maggiormente esercitano il ruolo di controllo sulla secrezione degli ormoni ipofisari sono rappresentati sostanzialmente dalle catecolamine (dopamina, noradrenalina, adrenalina) e dalle endolamine (serotonina, melatonina), cui si devono aggiungere sostanze a struttura chimica varia, quali acetilcolina, istamina, acido γ -aminobutirrico, endofrine, sostanza P, encefaline, ecc. I neuroni del sistema nervoso centrale (ad esempio, i neuroni dopaminergici): (a) possono stabilire dei contatti funzionali di tipo assoassonico con le terminazioni nervose del neurone neurosecretore ipotalamico e, pertanto, influenzano indirettamente la secrezione degli ormoni ipofisari, oppure (b) possono immettere direttamente nel sistema portale ipofisario i neurotrasmettitori (ad esempio, la dopamina) e, quindi, esercitare la propria azione interreagendo con i recettori specifici situati sulle cellule dell'ipofisi.

Tabella 18.1 - Effetto di alcuni neurotrasmettitori sulla secrezione degli ormoni ipofisari

Ormone	Sigla	Noradrenalina	Azione esercitata da Dopamina	Serotonina
Ormone adrenocorticotropo	ACTH	nulla	nulla	attivazione
Ormone tireotropo	TSH	attivazione (?)	inibizione	inibizione
Gonadotropine	LH e FSH	nulla	modulazione	inibizione(?)
Ormone somatotropo	GH	attivazione	attivazione	modulazione(?)
Prolattina	PRL	nulla	inibizione	attivazione

In ogni caso: (a) la capacità dei neurotrasmettitori cerebrali di interagire funzionalmente con degli specifici recettori che sono situati a livello del soma od a livello delle terminazioni dei neuroni neurosecretori ipotalamici, oppure (b) di essere liberati direttamente nel sistema portale ipofisario per essere veicolati nell'ipofisi, condiziona la loro capacità di modificare la secrezione dell'ipofisi stessa. Le principali interferenze dei neurotrasmettitori sull'attività dei neuroormoni sono sommarizzate nella Tabella 18.1.

Le catecolamine interferiscono con una azione di tipo inibitorio sul fattore CRF di liberazione della corticotropina, per cui i farmaci dopanti simpaticomimetici (come l'amfetamina) determinano la riduzione dei corticosteroidi, che si rivela anche con una diminuzione dei livelli plasmatici di 17-idrossi-corticosteroidi. Al contrario, la reserpina, che provoca una deplezione delle catecolamine dai granuli di deposito e blocca la loro ricaptazione, determina una stimolazione della secrezione di ACTH.

Il sistema adrenergico svolge anche un ruolo particolare sul fattore TRF liberatore della tireotropina, in quanto la noradrenalina, ad esempio, facilita la liberazione di TSH indotta dallo stress, quale lo stress del freddo, da fatica, ecc. Il sistema adrenergico ha un ruolo molto importante anche nello stimolare la liberazione dell'ormone dell'accrescimento: infatti, sia la stimolazione dei recettori α -adrenergici operata da catecolamine (noradrenalina ed adrenalina), sia l'attivazione specifica di recettori dopaminergici (con bromocriptina, amfetamina, ecc.) aumentano la secrezione di GH. Al contrario, la stimolazione dei β -recettori adrenergici provoca una diminuzione della secrezione basale dell'ormone del-

l'accrescimento, determinando anche una diminuzione di quella stimolata da vari fattori esogeni ed endogeni.

Il complesso di tutte queste osservazioni relative all'interferenza fra neurotrasmettitori e neuroormoni induce ancora a dei notevoli ripensamenti per quanto riguarda il doping attuato con sostanze attive sul sistema nervoso centrale e/o periferico. Infatti, alle modificazioni (già precedentemente evidenziate) della neurotrasmissione, va aggiunta la profonda alterazione che la somministrazione protratta o saltuaria di questi neurotrasmettitori induce anche a livello dell'asse neuroendocrino, il quale è fortemente impegnato durante la prestazione atletica specialmente se di alta intensità.

Il doping induce quindi delle alterazioni di grado notevole non solo sui due sistemi presi indipendentemente l'uno dall'altro, ma anche di quella grossa area di interrelazione che presiede a numerosissime attività di ordine metabolico. Va infine rilevato che su questo argomento, anche dal punto di vista puramente teorico e sperimentale, le notizie non sono molto estese e, pertanto, il doping con farmaci interferenti col sistema neuroendocrino molto frequentemente rischia l'ignoto: quindi è evidente la facile possibilità di insorgenza a media e lunga distanza di effetti collaterali di cui non sono note né la qualità, né l'intensità.

18.7 Caratteristiche farmaco-tossicologiche degli agenti neuro-ormonali ed ormonali

Vengono qui riassunte le fondamentali caratteristiche farmacologiche e tossicologiche delle sostanze di natura ormona-

le o neuro-ormonale potenzialmente utilizzabili come farmaci in campo sportivo.

18.7.1 Allilestrenolo

L'allilestrenolo (Gestanon) è un progestinico di sintesi che fa parte del gruppo degli estrenoli (sostanze che derivano dal noretisterone). L'allilestrenolo non dovrebbe poter avere alcuna applicazione in campo sportivo in quanto ha effetti soprattutto progestativi e non androgeni od estrogeni. Il farmaco è attivo per via orale e stimola la sintesi di progesterone dalla placenta umana, inducendo un significativo aumento della produzione di alcuni enzimi specifici (cistina aminopeptidasi e fosfatasi alcalina).

A fronte della sua inutilità in campo sportivo, va ricordato che a seguito dell'impiego di progestinici (specie se associati ad estrogeni) è stata descritta un'incidenza significativa di accidenti tromboembolici periferici, polmonari, cerebrali, retinici e di lesioni neuro-oculari. Altre reazioni secondarie segnalate a seguito di uso di progestinici (in associazioni diverse) sono: aumento della pressione arteriosa, sindrome premestruale, variazioni della libido, cefalea, vertigini, fenomeni di irritazione nervosa, irsutismo, eruzioni cutanee di tipo emorragico ed eritematoso.

18.7.2 Ciclofenile

Il ciclofenile (Neoclyn) è una sostanza non-steroidica che agisce sia stimolando sia inibendo la liberazione di gonadotropine da parte dell'ipofisi: il tipo di risposta ormonale è condizionato dallo stato funzionale dell'ipofisi e dell'ipotalamo. In particolare, il ciclofenile può esercitare un'azione antigonadotropa interessante elettivamente l'ormone follicolo-stimolante (FSH), favorendo inoltre l'assorbimento intestinale del calcio ed inibendo l'aumento del riassorbimento osseo.

In campo sportivo, il farmaco può essere ragionevolmente proposto solo nella cura di atlete con gravi turbe del ciclo mestruale conseguenti a carenze del

meccanismo ovulativo. Gli effetti collaterali più noti sono costituiti da vampate di calore, inappetenza, cefalea, galattorrea e crisi dolorose all'epoca dell'ovulazione. Nel complesso, si tratta di fenomeni transitori che compaiono solo di rado e non richiedono alcuna particolare misura terapeutica.

18.7.3 Clomifene

Il clomifene (Prolifen) è un estrogeno di sintesi per uso orale, non-steroidico, che può essere efficace nell'indurre l'ovulazione in atlete con cicli anovulatori e con cicli a fase luteinica insufficiente. Il farmaco induce varie modificazioni sia sul sistema endocrino che sui recettori periferici, svolgendo anche un'azione primaria sull'ipofisi e sul sistema preipofisario di tipo neuroendocrino, con regolazione della secrezione delle gonadotropine. Il farmaco: (a) ha un'azione stimolante sull'ovaio, modificandone soprattutto il tipo di escrezione; (b) deprime la normale ascesa preovulatoria degli indici estrogenici, mentre non modifica, od in alcuni casi accentua, la normale apparizione delle modificazioni citologiche tipiche dell'attività progestinica.

Non risulta quindi alcuna possibilità razionale dell'uso del clomifene in campo sportivo, salvo l'utilizzo in atlete con amenorrea secondaria o grave oligomenorrea. In questo caso, vanno ricordati i numerosi effetti collaterali, la cui insorgenza è direttamente proporzionale alle dosi e alla durata del trattamento. I più comuni effetti collaterali consistono in vampate di calore (talvolta accompagnate da sudorazioni) legate a modificazioni neurovegetative e ricollegate in parte alla secrezione ipofisaria ed in parte agli effetti antiestrogeni del farmaco. Questi disturbi vengono accusati abbastanza frequentemente e spariscono dopo l'interruzione del trattamento. Inoltre si verificano abbastanza frequentemente tensione addominale, senso di gonfiore, dolore e dolenza gonadica che sono spesso in rapporto con l'ovulazione o con l'ingrossamento ovarico.

Infatti, un frequente effetto collaterale 135

è rappresentato dall'ingrossamento delle ovaie: questa complicazione è largamente segnalata anche se, alle dosi terapeutiche, un ingrossamento ovarico abnorme si verifica in un numero limitato di casi, non determina in genere disturbi particolari e regredisce spontaneamente con la sospensione della terapia.

Non va poi dimenticata la comparsa di disturbi diversi consistenti in annebbiamenti, o macchie, o lampeggiamenti, che compaiono o che vengono accentuati con l'esposizione alla luce ambientale intensa. Sono probabilmente correlati ad un effetto midriatico del medicamento e scompaiono con la sospensione del trattamento. Altri disturbi segnalati meno frequentemente comprendono: nausea, vomito, nervosismo, stanchezza, vertigini, senso di vuoto alla testa, insonnia, cefalea, dolenzia al seno, mestruazioni abbondanti, orticaria, dermatiti allergiche, aumento di peso, poliuria, pollachiuria, lieve perdita di capelli.

18.7.4 Cloprednolo

Il cloprednolo (Cloradryn) ha un'attività cortisone-simile, con una efficacia clinica due volte maggiore di quella del prednisone. Il farmaco, somministrato per via orale, viene assorbito rapidamente e quasi integralmente. Ha una emivita plasmatica molto breve (dal momento che è analoga a quella del cortisolo), ma inferiore a quella del prednisone e di altri corticosteroidi. Somministrato in modo da rispettare il ritmo circadiano dei corticosteroidi endogeni, il cloprednolo ridurrebbe al minimo il rischio di depressione ipofiso-surrenale e di effetti collaterali. Comunque, l'unico utilizzo accettabile (sia pure con ampia riserva) in campo sportivo potrebbe essere costituito sia dall'insufficienza adrenocorticale primaria o secondaria, che dal controllo di forme allergiche gravi e debilitanti non trattabili in maniera convenzionale con altri medicamenti.

A fronte di questa ristretta gamma applicativa in campo di fisiopatologia degli atleti, va segnalato che il doping con il cloprednolo comporta la possibile com-

parsa di numerosi effetti collaterali, tra cui: (a) alterazioni del bilancio idroelettrolitico (soprattutto ipokaliemie) che possono portare all'ipertensione e alla insufficienza cardiaca congestizia; (b) alterazioni muscolo-scheletriche (quali osteoporosi, miopatie, fragilità ossea); (c) complicazioni a carico dell'apparato gastro-intestinale (che possono arrivare fino alla comparsa od all'attivazione di ulcera peptica); (d) alterazioni cutanee (quali ritardi nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute); (e) alterazioni neurologiche (quali vertigini, cefalea ed aumento della pressione endocranica); (f) disendocrinie (quali irregolarità mestruali, aspetto simil-cushingoide, disturbi della crescita nei bambini); (g) interferenza con la funzionalità dell'asse ipofisi-surrene (particolarmente in momenti di stress); (h) diminuita tollerabilità ai glucidi; (i) complicazioni oftalmiche (quali cataratta posteriore subcapsulare ed aumentata pressione endo-oculare); (l) negativizzazione del bilancio dell'azoto; (m) alterazioni psichiche di vario genere (euforia, insonnia, mutamenti dell'umore e della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi; aggravamento di instabilità emotiva o di tendenza psicotiche); (n) comparsa di insufficienza surrenale secondaria, con i segni di ipocorticalismo anche dopo mesi dalla sospensione del trattamento; (o) mascheramento dei segni di infezione, con possibile insorgenza di infezioni intercorrenti.

Va inoltre rilevato che il doping con le sostanze glicocorticosteroidi-simili interferisce notevolmente con il trattamento o con il doping attuato con altri farmaci; infatti, tali steroidi interreagiscono: (a) con i glucosidi cardiaci, aumentandone la tossicità; (b) con i diuretici saluretici, aumentando l'eliminazione potassica; (c) con i salicilati, potenziando l'effetto gastrolesivo e diminuendo l'effetto farmacologico, per aumentata eliminazione renale del salicilico; (d) con l'indometacina, aumentando l'incidenza e la gravità delle ulcerazioni gastrointestinali.

18.75 Corticosteroidi mineraloattivi

Esistono in commercio delle specialità medicinali (Maxicortex) costituite da un complesso di ormoni corticosurrenali naturali (idrocortisone, cortisone, 11-deidro-corticosterone, corticosterone, 11-desossi-17-OH-corticosterone, aldosterone, desossi-corticosterone, tetraidrocomposti, α -tetraidrocomposti, ecc.) isolati da corteccia surrenale ed a prevalente azione mineraloattiva, che caratterizza l'attività del preparato quando venga somministrato nei limiti delle dosi terapeutiche. Ai mineralocorticoidi, e per essi tipicamente all'aldosterone, spettano vari ruoli, tra cui: (A) il mantenimento entro limiti ben determinati di regolari rapporti tra la concentrazione intra ed extracellulare degli elettroliti (specialmente Na^+ e K^+); (b) la formazione e la funzione delle pompe ioniche e del potenziale di azione delle cellule; (c) la regolazione dell'emodinamica e della perfusione tessutale, sia attraverso il mantenimento del pool sodico extracellulare e della volemia, sia tramite il condizionamento dell'azione delle catecolamine a livello delle terminazioni sinaptiche vasali.

Va inoltre rilevato che la presenza di solamente piccole quantità di glicocorticoidi non consente di ottenere un effetto valido ai fini terapeutici per, queste sostanze, ma permette l'attuazione della cosiddetta azione permissiva dei glicocorticoidi, ottenibile con piccole dosi di queste sostanze (integrazione glicocorticoidi dell'azione mineraloattiva). Ovviamente queste condizioni non si realizzano con l'uso dopante di alte dosi di queste preparazioni pluriormonali.

Un'altra importante considerazione fa riferimento al fatto che la farmacocinetica dei singoli costituenti è molto differenziata, per cui si verificano delle variazioni importanti nel corso della giornata. Infatti la secrezione di aldosterone è episodica come quella del cortisolo; tuttavia, mentre i picchi secretori di aldosterone e di cortisolo sono sincroni durante le ultime ore di sonno ed al mattino, non lo sono più durante la giornata.

Inoltre, i livelli ematici di aldosterone variano molto in rapporto sia con l'entità dell'attività motoria, che in rapporto con la modestia del legame con le proteine plasmatiche, legame che avviene preferenzialmente con l'albumina. Anche la secrezione del cortisolo è episodica e non continua, con il massimo dei valori al mattino ed il minimo alla sera. I glicocorticoidi, ed in specie il cortisolo, nel sangue sono legati alle albumine ed ancor più all' α -globulina transcortina.

L'impiego dei corticosteroidi naturali ad azione mineraloattiva integrata non costituisce un'alternativa valida all'impiego degli steroidi glicocattivi, dal momento che questi rappresentano una quota limitata nel contesto del complesso degli ormoni contenuti nelle preparazioni totali: ovviamente queste considerazioni non sono applicabili nel caso di doping attuato con somministrazioni massicce che possono evidenziare le attività e gli effetti collaterali derivanti dai singoli costituenti.

18.76 Corticotropina-(1-17)-eptadecapeptide

Il farmaco (Synchrodyn 1-17) risulta dotato di attività ACTH-simile in quanto è l'eptadecapeptide di sintesi ad intensa attività adrenocorticotropa (ACTH 1-17), la cui struttura è assai vicina a quella dei primi 17 aminoacidi della sequenza N-terminale dell'ACTH naturale. Se ne differenzia: (a) per la sostituzione della serina in posizione 1 con la β -alanina; (b) per la sostituzione dell'arginina in posizione 17 con la lisina, e (c) per il gruppo N-terminale, costituito da residuo butilamidico. Le sostituzioni aminoacidiche rivestono specifica importanza, in quanto proteggono il peptide dall'azione di degradazione dell'aminopeptidasi e della carbossipeptidasi.

L'ACTH 1-17 possiede un'azione steroidogenetica più intensa sia rispetto all'ACTH naturale, sia rispetto ad altri derivati sintetici a catena più lunga. La sostanza consente di ottenere adeguati effetti farmacologici con diverse vie di

somministrazione (intravenosa, intramuscolare, sottocutanea ed intranasale). Normalmente la risposta surrenalica è rapida ed intensa e dura almeno 4-6 ore: l'aumento del cortisolo plasmatico è almeno del 100% rispetto ai valori di partenza.

Gli effetti collaterali derivanti dall'uso del farmaco (specie se protratto nel tempo) sono rappresentati da: (a) ipertrofia del corticosurrene; (b) alterazioni muscolo-scheletriche (quali osteoporosi, miopatie e fragilità ossea); (c) alterazioni a carico dell'apparato gastrointestinale, che possono arrivare fino alla comparsa od all'attivazione di ulcera peptica; (d) alterazioni cutanee (quali ritardi nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute); (e) alterazioni neurologiche (quali vertigini, cefalea ed aumento della pressione endocranica); (f) disendocrinie (quali irregolarità mestruali ed aspetto simil-cushingoide); (g) diminuita tollerabilità ai glucidi; (h) complicazioni oftalmiche (quali cataratta posteriore subcapsulare ed aumentata pressione endo-oculare); (i) negativizzazione del bilancio dell'azoto; (l) alterazioni psichiche di vario genere (euforia, insonnia, mutamenti dell'umore e della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi); (m) aggravamento di preesistente instabilità emotiva o di tendenza psicotiche; (n) infezioni intercorrenti o mascheramento di alcuni segni d'infezione; (o) induzione di una secrezione particolarmente intensa di ormoni mineraloattivi (aldosterone), specialmente in condizioni di dieta iposodica.

18.7.7 Danazolo

Il danazolo (Danatrol) è costituito da un derivato dall'etisterone attivo per via orale ed in grado di interrompere l'attività dell'asse ipofisi-gonadi, inibendo il rilascio di entrambe le gonadotropine (FSH ed LH) senza esplicare, tuttavia, alcuna attività estrogena e progestinica. Un'altra azione ormonale (su cui si sono accentuate alcune osservazioni) è rappresentata da un effetto androgeno

dose-dipendente, di norma piuttosto modesto alle dosi terapeutiche.

La metabolizzazione del danazolo è molto rapida: il maggiore metabolita è il 2-idrossi-metil-etisterone, mentre altri due metaboliti presenti in minore quantità sono l'idrossi-metil-etisterone e l'etisterone. Sono inoltre presenti in tracce altri 3 metaboliti identificati: cheto-etisterone, idrossi-idrossi-metil-etisterone e idrossi-idrometil-etisterone. I sei metaboliti identificati rappresentano circa l'11% della sostanza originaria, mentre non meno di 25 altri metaboliti si ottengono dopo somministrazione orale di danazolo. L'attività farmacologica è esclusivamente esercitata dal danazolo e l'escrezione avviene in un periodo di circa 24 ore attraverso sia l'emuntorio renale sia attraverso le feci, in quantità pressoché uguali.

Non ravvisiamo possibilità di utilizzo motivato del danazolo in campo sportivo, ad eccezione di un suo ponderato impiego in atlete che presentino gravi disordini endocrini, per il cui trattamento è richiesta una temporanea e reversibile riduzione dell'increzione delle gonadotropine ipofisarie (FSH e LH), tenendo conto che si va incontro ad un blocco dell'ovulazione ed ad amenorrea concomitante.

È quindi del tutto acritico cercare di sfruttare in un derivato dell'etisterone la sua azione androgena e, quindi, anabolizzante. Tuttavia, dato che il farmaco esplica effetti androgeni, è possibile la comparsa delle seguenti manifestazioni: acne, edemi, irsutismo, modificazioni del timbro della voce, riduzione del volume mammario, untuosità della cute e della pelle, aumento ponderale e, raramente, ipertrofia del clitoride. Taluni di questi effetti androgeni possono non essere reversibili, anche dopo la sospensione del trattamento. Sono state descritte, inoltre, manifestazioni da carenza estrogena: vampate di calore, sudorazioni; prurito, secchezza, bruciore e sanguinamento della mucosa vaginale; labilità emotiva. Più raramente è stata descritta la comparsa di eruzioni cutanee, nervosismo, senso di stordimento, cefa-

lea, irritabilità, nausea, dolori dorsali, perdita di capelli, epatite colestatica.

18.7.8 Deflazacort

Il deflazacort (Deflan) è una sostanza glicocorticoido-simile che, in comparazione con la capacità dei glicocorticoidi di indurre deposito di glicogeno nel fegato, è in grado di produrre un aumento della gliconeogenesi e della glicogenosintesi epatica circa 10 volte maggiore di quella del prednisolone somministrato in dosi equiattive. Il farmaco, in paragone con la capacità dei glicocorticoidi di indurre una riduzione dell'escrezione renale di Na^+ (effetto mineralcorticoide), non induce ritenzione tissutale di Na^+ , mentre provoca (come il prednisolone) un'augmentata escrezione renale di fluidi e di K^+ .

Il deflazacort, in comparazione con la capacità dei glicocorticoidi di indurre iperglicemia a digiuno e dopo carico di glucosio, per somministrazione orale induce livelli iperglicemici (sia a digiuno che dopo carico) paragonabili a quelli prodotti dal prednisolone. Il farmaco somministrato per via sistemica produce una riduzione della tolleranza al glucosio dopo carico, significativamente inferiore rispetto a quella indotta dal prednisolone in dosi equiattive. Inoltre, il farmaco interferisce in maniera irrilevante con il metabolismo minerale e glucidico.

Il deflazacort, dopo essere stato rapidamente assorbito a livello intestinale (picco plasmatico tra 1 e 2 h), viene immediatamente idrolizzato nei suoi metaboliti attivi, il 21-desacetil-deflazacort (il principale o metabolita II) e il 6- β -idrossiderivato (o metabolita III), non riscontrandosi più tracce del composto come tale in circolo (pro-farmaco). I metaboliti attivi del deflazacort seguono poi lo stesso destino del prednisolone e degli altri glicocorticoidi sintetici. Lo studio della distribuzione tissutale del farmaco ha evidenziato che gli organi bersaglio preferenziali sono costituiti dal rene e dalle cellule ematiche; ciò suggerisce che la maggiore persistenza del farmaco in questi compartimenti sia il fattore re-

sponsabile della sua maggiore durata di azione. L'eliminazione dei metaboliti avviene nell'uomo in 24 ore, prevalentemente attraverso le urine.

Specie per trattamenti intensi e prolungati, durante l'uso del farmaco possono manifestarsi vari effetti collaterali, tra cui citiamo: (a) alterazioni del bilancio idrico-elettrolitico (ritenzione di sodio e fluidi, perdita di potassio), che possono portare all'ipertensione ed all'insufficienza cardiaca congestizia; (b) alterazioni muscolo-scheletriche (quali astenia muscolare, miopatie); (c) aumento sia della perdita di massa ossea (osteoporosi) che della fragilità ossea (fratture patologiche); (d) negativizzazione del bilancio azotato; (e) complicazioni a carico dell'apparato gastro-intestinale, che vanno dalla epigastralgia all'attivazione di ulcera peptica pregressa; (f) alterazioni cutanee (quali ritardi nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute); (g) complicazioni neurologiche (quali vertigini, cefalea, aumento della pressione intracranica); (h) interferenza con la funzionalità dell'asse ipofisi-surrene, specie in condizioni di stress; (i) disendocrinie (quali irregolarità mestruali, aspetto cushingoide, disturbi dell'accrescimento nei giovani); (l) complicazioni oculari (quali cataratta posteriore subcapsulare ed aumentata pressione endo-oculare); (m) mascheramento di alcuni segni di infezione, con possibile insorgenza di infezioni intercorrenti; (n) alterazioni psichiche di vario genere (euforia, insonnia, mutamenti dell'umore o della personalità, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi). Una preesistente instabilità emotiva oppure alcune tendenze psicotiche possono essere aggravate.

18.7.9 Epimestrolo

L'epimestrolo (Stimovul) è una sostanza chimicamente affine all'estriolo con attività estrogenica debole e di breve durata, dovuta ad un effetto stimolante l'increzione di gonadotropine a livello ipofisario. L'epimestrolo viene in minima parte trasformato in estriolo; il 15-20% della

dose somministrata viene escreto nei giorni successivi in parte sotto forma libera, in parte coniugato con acido glicuronico, mentre circa l'1,5% della dose somministrata viene escreta come estriolo.

Non esiste un razionale per l'utilizzo dell'epimestrolo in campo sportivo, ad eccezione di una cauta somministrazione in atlete con amenorrea secondaria ed oligomenorrea (dovuta ad assenza di ovulazione), oppure in atlete con gravi disturbi del ciclo e con ritmo mestruale non stabile, sempre che i soggetti siano normogonadotropi. Tra gli effetti collaterali del farmaco segnaliamo: vampate, nausea, vomito, insonnia, emicrania.

18.7.10 Estriolo

L'estriolo (Ovestin) è un metabolita terminale dell'estradiolo e, di norma, viene considerato un estrogeno debole. La formazione di uno specifico complesso «recettore-estrogeno» nel citoplasma cellulare è la prima tappa nella sequenza di eventi che inducono la stimolazione delle cellule bersaglio e, quindi, l'innescamento ed il mantenimento dell'effetto estrogenico.

La durata della risposta biologica degli estrogeni è correlata sia alla loro capacità di trasferire il recettore nel nucleo, sia al tempo necessario affinché il complesso sia funzionalmente legato all'interno del nucleo. Il complesso estriolo-recettore non è molto stabile e l'estriolo si dissocia rapidamente; in questo modo una minore quantità di recettori viene trasportata nel nucleo. Pertanto, l'attività estrogenica dell'estriolo è di breve durata e non induce proliferazione a livello endometriale.

L'estriolo, dopo la somministrazione orale, viene rapidamente assorbito e presenta un livello massimo dopo 1 ora. Il farmaco non subisce modificazioni significative se si eccettua la coniugazione con acido glicuronico; viene rapidamente eliminato per via urinaria.

L'interesse per l'estriolo come farmaco dopante è legato alla sua attività anabolizzante, mentre l'unico uso possibile

in campo sportivo potrebbe essere rappresentato dal cauto trattamento di atlete con grave dismenorrea. Tuttavia, anche se il ruolo dell'estriolo può essere considerato diverso da quello di altri estrogeni, con l'uso di questi sono presenti le seguenti reazioni secondarie e/o collaterali (spesso legate ad un sovradosaggio nella somministrazione): nausea, vomito, anoressia, crampi addominali, emorragia da sospensione, stitichezza, ingrossamento delle mammelle, perdita della libido e ginecomastia nei maschi, edemi, variazioni del peso corporeo, eruzioni cutanee su basi allergiche.

18.7.11 Gonadorelina

La gonadorelina (Kryptocur) è un decapeptide di sintesi, uguale all'LH-RF/FSH-RF naturale, vale a dire al releasing factor ipotalamico che determina il rilascio ipofisario delle gonadotropine, ossia dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH). L'attività farmacologica della gonadorelina dipende dalla dose e dagli intervalli fra le somministrazioni, ma nel complesso è equivalente (in termini di sintesi e rilascio di FSH ed LH) a quella del naturale FSH-RF/LH-RF.

Dopo somministrazione acuta per via intranasale di gonadorelina, il decapeptide raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo circa 15 minuti; la risposta ipofisaria è dimostrabile a partire dal 5° minuto dopo la somministrazione. Anche la somministrazione ripetuta di piccole dosi di gonadorelina (intervalate fra loro) stimola l'asse ipofisi-gonadi: in questo caso è evidenziabile istologicamente la stimolazione delle cellule di Leydig, pur non riscontrandosi una variazione significativa della testosteronemia.

La somministrazione cronica di alte dosi di gonadorelina ha invece un effetto inibitorio sull'asse ipofisi-gonadi, probabilmente dovuto sia ad un meccanismo di feedback negativo, che ad un meccanismo di regolazione del numero dei recettori degli organi bersaglio. La gonadorelina si accumula prevalentemente

nel fegato e nei reni (principali organi metabolizzanti) e viene degradata da eso- ed endo-peptidasi prima in oligopeptidi inattivi (ritrovabili in piccola concentrazione nelle urine) e poi in aminoacidi.

Tra gli effetti collaterali del farmaco vanno ricordati: insorgenza di stati eretistici, reazioni di ipersensibilità e modificazioni del volume del pene.

18.7.12 Gonadotropina corionica

La gonadotropina corionica umana (HCG; Pregnyl; Profasi HP) è una sostanza con effetto biologico uguale a quello dell'ormone ipofisario luteinizzante (LH). Pertanto, nei soggetti di sesso maschile promuove la produzione del testosterone, mentre nella donna promuove la produzione degli estrogeni e, specialmente dopo l'ovulazione, del progesterone.

In campo terapeutico, la gonadotropina corionica umana viene utilizzata anche come terapia di sostituzione per compensare una carenza nella produzione di ormoni gonadotropi ipofisari. In casi specifici, si combina la terapia di questo preparato con la somministrazione di un preparato con un'azione simile a quella dell'ormone follicolostimolante (FSH). La gonadotropina corionica viene prodotta per estrazione dall'urina di donne gravide; non è quindi una proteina estranea e, per conseguenza, non provoca la comparsa di reazioni di ipersensibilità o la formazione di anticorpi.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, va rilevato che la somministrazione (specie di alte dosi) di gonadotropina corionica può causare edema nei maschi; ciò è dovuto alla ritenzione dei sali e di acqua attribuibile alla secrezione di androgeni derivante dalla stimolazione delle cellule di Leydig dei testicoli. Più raramente compaiono: cefalee, irritabilità, irrequietezza, depressione, ginecomastia.

L'uso congiunto della gonadotropina corionica e dell'ormone ad attività follicolo-stimolante (Metrodin), attuato anche con menotropina (Pergonal: estratto ormonale da urina di donna in

menopausa ad equiattività FSH/LH), può comportare l'insorgenza di numerosi effetti collaterali, tra cui: ingrossamento ovarico, ascite con o senza dolore, reazioni pleuriche, rotture di eventuali cisti ovariche con emoperitoneo, tromboembolie arteriose.

18.7.13 Somatotropina

La somatotropina si trova commercializzata come ormone della crescita di origine umana, altamente purificato (Grom). L'ormone somatotropo, oltre che agire sul metabolismo proteico in senso anabolico (cioè promuovendo la sintesi delle proteine), influisce anche sul metabolismo dei carboidrati, sulla mobilitazione dei grassi e sul metabolismo minerale, provocando una ritenzione di potassio e di fluoro ed aumentando la escrezione degli ioni calcio.

Il trattamento con l'ormone somatotropo (GH) delle forme di nanismo ipofisario consente di ottenere un aumento della velocità di accrescimento; inoltre, grazie alla sua attività sul metabolismo proteico, l'ormone della crescita viene anche impiegato nei pazienti ustionati in misura più o meno grave. Infatti, la somministrazione di dosi adeguate di ormone, riequilibrando il bilancio dell'azoto, permette una migliore conservazione della massa protoplasmatica.

L'emivita della somatotropina, calcolata sulla base della velocità di scomparsa di ormone esogeno somministrato per via endovenosa, è di 20-25 minuti. L'azione biologica dell'ormone è più prolungata, in quanto i livelli di somatomedina, aumentati dalla somministrazione di GH, permangono elevati per 24-48 ore. La somatotropina esogena segue il destino metabolico dell'ormone endogeno, venendo inattivato dalle proteasi. Non se ne ritrova traccia nelle urine.

Una tossicità intrinseca dell'ormone della crescita viene esclusa nella specie umana dalla provenienza autologa dell'ormone stesso. Questa modalità di ottenimento del GH da ipofisi di cadaveri umani permette, però, la trasmissione eventuale degli agenti eziologici della

malattia di Creutzfeldt-Jakob, del kuru e dello scrapie, tutte forme fra loro affini per gli aspetti anatomico-patologici e globalmente indicate come «encefalopatie spongiose subacute». Queste sono caratterizzate da un lungo periodo di incubazione che vale ai relativi agenti la denominazione di «virus lenti», anche se la natura virale dell'agente della malattia di Creutzfeldt-Jakob e delle altre encefalopatie spongiose subacute non è in realtà mai stata dimostrata, non essendone mai stato identificato l'acido nucleico.

Circa la natura dell'agente della malattia di Creutzfeldt-Jakob è noto attualmente che: (a) si tratta di un agente ultrafiltrabile che si trasmette per inoculazione diretta; (b) non viene inattivato dalle comuni procedure di disinfezione, quali l'alcool, il formolo, l'alta temperatura (fino a 100°C) ed i raggi ultravioletti; (c) alla microscopia elettronica sono state individuate, in frazioni subcellulari di omogenati cerebrali provenienti da soggetti affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob, delle fibrille denominate SAF (Scrapie Associated Fibrils) che possiedono un alto grado di infettività e contengono una componente proteica (del peso molecolare di 27-30 mila dalton) denominata «prion» (protein infection).

Il ruolo di questa proteina nella eziologia della malattia è tuttora in fase di studio, ma si pensa sia che questa proteina si identifichi con lo stesso agente infettivo (e si replichi in assenza di acido nucleico), sia che essa rappresenti una componente dell'agente infettivo medesimo, sia infine che essa costituisca un prodotto dell'infezione virale.

La malattia di Creutzfeldt-Jakob può essere preceduta da un periodo prodromico caratterizzato da sintomi aspecifici (astenia, depressione, disturbi del sonno, perdita di peso). Nella maggior parte dei casi, l'esordio è graduale, mentre è più raramente acuto. Nella prima fase della malattia il deterioramento mentale e le modificazioni del comportamento dominano il quadro, mentre più rari sono i segni cerebellari o visivi e, ancora meno frequenti, i segni piramidali ed extra-piramidali.

Nella fase di steady-state, il deterioramento è presente nella totalità dei casi, accompagnato da ipercinesie miocloniche e da segni extrapiramidali (meno frequentemente da segni cerebellari e piramidali). Talvolta, si osservano anche ipercinesia di tipo non-mioclonico, disturbi visivi, cefalea, crisi epilettiche, disturbi della sensibilità, amiotrofie e fascicolazioni. L'elettroencefalogramma è alterato nell'80% dei casi, nella metà dei quali assume un aspetto tipico con onde bi-trifasiche ritmiche, ricorrenti in modo continuo. Infine, la fase terminale della malattia è segnata dalla rigidità decorticata e dal coma.

Sia per evitare la possibile trasmissione uomo-uomo degli agenti patogeni delle malattie degenerative del SNC, sia per sopperire alla carenza di prodotto, l'ormone somatotropo è stato ottenuto per via biosintetica. Il somatrem (Somatonorm) così preparato consiste in una singola catena polipeptidica di 192 aminoacidi, che differisce dall'ormone somatotropo ipofisario nativo per la presenza di un aminoacido in più: una metionina, in posizione N-terminale.

La presenza di tale aminoacido supplementare è dovuta alla tecnica di preparazione: infatti il somatrem viene prodotto dal batterio *E. Coli* (K12 ceppo RV308) che è stato geneticamente modificato mediante tecnica di ricombinazione del DNA per esprimere il gene del GH. L'espressione del gene da parte del batterio richiede una sequenza iniziale (per la sintesi della proteina) diversa da quella esistente nel gene umano del GH; tale sequenza contiene un codice per una molecola di metionina, che è il necessario segnale di inizio della sintesi nel batterio.

Gli studi condotti in confronto con la preparazione di ormone somatotropo ottenuto per via estrattiva hanno confermato la sovrapposibilità delle caratteristiche farmaco-tossicologiche e farmacocinetiche di somatrem a quelle già ampiamente note per l'ormone ottenuto per via estrattiva. Tuttavia, il somatrem può indurre la formazione di anticorpi anti-GH: la capacità legante di tali anti-

corpi è comunque relativamente trascurabile. Inoltre sono stati segnalati casi di reazioni di tipo allergico. Gli effetti collaterali sui vari organi ed apparati sono ampiamente descritti nel paragrafo dedicato all'ormone somatotropo.

18.7.14 Tetracosactide

Il tetracosactide (Cortrosyn) è un polipeptide di sintesi che contiene i primi 24 aminoacidi dell'ACTH naturale: è quindi una sostanza ACTH-simile. Una eventuale attività prolungata di questo preparato per somministrazione intramuscolare è ottenibile con la formazione di un complesso di adsorbimento tra tetracosactide ed idrossido di zinco come veicolante. Il farmaco possiede lo stesso effetto biologico dei preparati corticotropi: cioè stimola la corteccia surrenale integra alla produzione di ormoni corticosurrenali. Essendo sintetico, il tetracosactide può essere somministrato con un minore rischio di reazioni allergiche. L'emivita è di 5-10 min ed il 95% del farmaco è escreto nelle urine entro le 24 ore.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, va rilevato che il tetracosactide (specie ad alte dosi ed in caso di uso prolungato e continuato) può provocare: (a) ipertrofia del corticosurrene; (b) alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico (quali osteoporosi, miopatie e fragilità ossea); (c) alterazioni a carico dell'apparato gastrointestinale fino alla comparsa ed alla riacutizzazione di ulcera peptica; (d) alterazioni cutanee (quali ritardi nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute); (e) alterazioni neurologiche (quali vertigini, cefalee ed aumento della pressione endocranica); (f) disendocrinie (quali irregolarità mestruali, aspetto simil-cushingoide, interferenza con la funzione dell'asse ipofisi-surrene, particolarmente nei momenti di stress); (g) diminuita tollerabilità ai glucidi; (h) complicazioni oftalmiche (quali cataratta subcapsulare ed aumentata pressione endo-oculare); (i) negativizzazione del bilancio dell'azoto; (l) in soggetti con una diatesi allergica: fenomeni di ipersensibilizzazione, che raramente

possono assumere un carattere di gravità (come una reazione anafilattica che può manifestarsi entro i primi 30 minuti dall'iniezione); si sono comunque verificati alcuni casi di shock anafilattico, anche mortali; (m) mascheramento di malattie intercorrenti; (n) alterazioni psichiche di vario genere (euforia, insonnia, mutamento dell'umore o della personalità; raramente depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi, aggravamento di pre-esistente instabilità emotiva o tendenza psicotica); (o) alterazione del bilancio elettrolitico, soprattutto ipokaliemia.

18.7.15 Tireoglobulina

La frazione globulinica del tessuto tiroideo (Tiroide Vister) è costituita da due ormoni: la tiroxina e la triiodotironina. La tiroxina promuove la crescita corporea e la stimolazione del metabolismo, controlla la secrezione ipofisaria del TSH, stimola il catabolismo proteico e, se in eccesso, induce la negativizzazione del bilancio dell'azoto con mobilitazione del glicogeno epatico. La tiroxina abbassa la colesterolemia, la calcemia e la fosforemia, mentre aumenta l'escrezione dell'acqua e dei sali. Sul sistema cardiovascolare, la tiroxina provoca aumento della frequenza e della gittata cardiache ed aumenta l'attività vasomotoria. Infine, l'ormone mantiene le normali caratteristiche della pelle e dei peli e stimola la formazione di eritrociti.

La triiodotironina ha le stesse proprietà farmacologiche della tiroxina, ma ha un'azione più rapida ed è circa cinque volte più potente.

Dopo somministrazione orale della tireoglobulina, la tiroxina e la triiodotironina vengono rilasciate dalla tireoglobulina stessa nell'apparato gastrointestinale e vengono rapidamente assorbite. I due ormoni presentano elevata affinità per le proteine plasmatiche e tissutali: tale affinità è maggiore per la tiroxina e ciò è alla base della sua più lunga durata d'azione: l'emivita della tiroxina è di 6-7 giorni, quella della triiodotironina di 1 giorno.

Tra gli effetti collaterali indesiderati ricordiamo: ipertiroidismo, con irregolarità mestruali, nervosismo, aritmie cardiache ed angina pectoris. Gli effetti da sovradosaggio includono: palpitazioni, tachicardia, aritmie cardiache, perdita di peso, angina pectoris, tremori, cefalea, diarrea, nervosismo, insonnia, sudorazione ed intolleranza al calore, febbre. Infine, va evidenziato che per il trattamento del sovrappeso l'uso di farmaci aventi attività ormonale sulla tiroide è molto pericoloso poichè, alle dosi necessarie, può provocare reazioni secondarie anche di considerevole serietà.

18.7.16 Tiroxina

La tiroxina (Eutirox) è uno degli ormoni che caratterizzano l'attività della tiroide la quale, in realtà, viene esplicata dai derivati aminoacidici iodati della tironina, cioè la tiroxina (T_4) e la triiodotironina (T_3), presenti nella glicoproteina tireoglobulina. Gli ormoni tiroidei determinano un aumento del consumo di ossigeno, del metabolismo di carboidrati, grassi e proteine, promuovono la crescita e la differenziazione dell'organismo ed inibiscono la secrezione della tireotropina ipofisaria.

L'uso della sola tiroxina si inquadra nella pratica terapeutica di somministrare le singole molecole ormonali, con il vantaggio di una più diretta proporzionalità posologica in rapporto alle effettive esigenze metaboliche.

Gli effetti collaterali consistono in: dolore anginoso, aritmie cardiache, palpitazioni e crampi della muscolatura scheletrica. Sono state segnalate inoltre: tachicardia, diarrea, insonnia, eccitabilità, cefalea, vampate di calore, sudorazione, calo ponderale e debolezza muscolare.

19. Androgeni e steroidi anabolizzanti

Gli androgeni sono considerati comunemente come gli ormoni sessuali maschili (dotati cioè di effetti mascolinizanti), il cui prototipo è individuato nel testosterone; va tuttavia notato che tale or-

none, così come altri di natura steroidea, sono prodotti sia dalle gonadi maschili che da quelle femminili. Sono detti invece steroidi anabolizzanti i farmaci che, pur presentando la struttura steroidea di base degli androgeni, se ne differenziano per un minor effetto mascolinizante e per un maggior effetto sull'anabolismo organismico, ed in particolare su quello proteico. Le due serie di sostanze vengono qui trattate unitariamente giacchè entrambe posseggono l'effetto anabolizzante, anche se in misura e proporzioni diverse.

È stato comunque l'effetto vantaggioso degli androgeni sull'anabolismo proteico a portare alla sintesi ed alla sperimentazione dei composti steroidei anabolizzanti, nel tentativo di separare l'effetto anabolico dell'attività androgena. Così sono stati preparati molti composti sintetici, il primo dei quali è stato il metilandrostenediolo, seguito poi da noretandrolone, metandrostenolone, stanozololo, ossimetolone, nandrolone, ossandrolone, ecc. Tutti questi steroidi sono stati sintetizzati nel tentativo di migliorare il rapporto tra azione anabolica ed azione androgena, per ottenere un maggior effetto anabolizzante con una attività androgena minima: tuttavia, benchè una certa dissociazione sia stata ottenuta, tutti questi composti hanno potere androgeno quando usati entro e, specialmente, al di sopra dei dosaggi terapeutici.

19.1 Gli steroidi androgeni

Il testosterone è un ormone secreto dai testicoli, ghiandole costituite da lobuli formati da tubuli retti o contorti, rivestiti da cellule ad alto ritmo di maturazione. Sulle pareti dei tubuli seminiferi contorti sono infatti disposti più strati di cellule germinali, dagli spermatogoni sino agli spermatozoi, cui sono frammisti delle cellule di sostegno o cellule di Sertoli. I tubuli retti ed efferenti portano il liquido seminale ad alcuni organi accessori: epididimo, dotto deferente, vescicole seminali e pene. Tra i tubuli è posto uno stroma connettivale nel quale si trovano

gruppi isolati di fibroblasti, macrofagi, mastcellule, fibre collagene e specifiche cellule epiteliali, dette cellule interstiziali o cellule di Leydig, le quali sono appunto deputate alla secrezione del testosterone.

Le cellule del Sertoli sono poste sulla membrana basale del tubulo, verso il cui lume si proiettano perpendicolarmente: hanno un citoplasma ricco di mitocondri. Queste cellule sono considerate nutritive dato che risultano in strettissimo rapporto con gli elementi seminali, ed in particolare con gli spermatozoi. Si pensa che le cellule del Sertoli producano anche un fattore ormonale che avrebbe un effetto inibitorio specifico sulle gonadotropine, ossia sul fattore gametogeno responsabile della spermatogenesi (FSH) e sul fattore testosterone responsabile della stimolazione delle cellule del Leydig (LH). Ambedue questi fattori sono prodotti dall'ipofisi: il fattore testicolare di regolazione indiretta della secrezione gonadotropinica può prevenire una eccessiva iniezione e, pertanto può attuare un meccanismo di controregolazione che modula, a livello ipofisario, la funzionalità dei testicoli.

Le cellule del Leydig sono poste nel tessuto interstiziale e, pur essendo presenti in notevole numero alla nascita (per stimolazione operata sul testicolo

fetale dalla gonadotropina corionica durante la gravidanza?), vanno riducendosi sino alla pubertà, durante la quale aumentano in maniera consistente, per così rimanere sino alla senescenza. Alcune fibre simpatiche (provenienti dai plessi ipogastrico e renale) si trovano a livello delle cellule del Leydig ma, a parte l'azione vasomotoria, non è ancora stato ben definito se siano o meno in grado di interferire consistentemente con la produzione e la secrezione del testosterone.

Oltre al testosterone, nelle cellule del Leydig si possono formare anche degli estrogeni, come ulteriore tappa nella sintesi del testosterone, a mezzo dello stesso meccanismo con il quale questi sono prodotti nell'ovaio a partire dall'acetato. Questo processo di estrogenogenesi testicolare ha una punta durante la pubertà in cui, accanto alle tipiche note di maturazione sessuale, compare anche qualche segno di blanda e temporanea femminilizzazione, ad es., ginecomastia (aumento del volume delle mammelle) nel ragazzo.

Nel complesso, possiamo evidenziare come nel testicolo esistano due particolari tipi di cellule: (a) le cellule del Leydig, destinate alla secrezione di testosterone e di estrogeni: queste cellule sono stimulate dalla gonadotropina ipofisaria

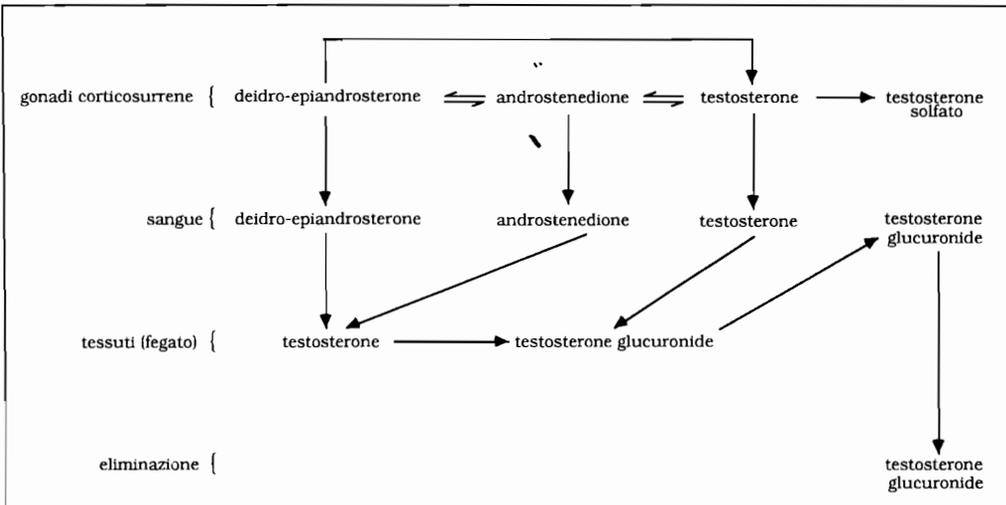


Figura 19.1

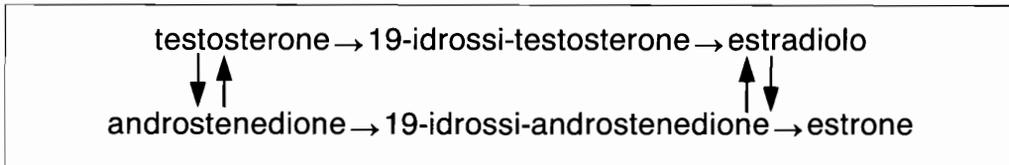
LH; (b) le cellule del Sertoli, destinate sia ad attuare un'azione trofica sulle cellule germinali sia a secernere il fattore inibitorio ipofisiotropo: queste cellule sono stimolate dalla gonadotropina ipofisaria FSH.

Va evidenziato che per una normale spermatogenesi sono indispensabili ambedue le gonadotropine: infatti, i tubuli seminiferi necessitano dell'effetto del testosterone prima che la spermatogenesi possa essere indotta dalla presenza di FSH; d'altra parte, lo stesso LH può stimolare adeguatamente le cellule del Leydig solo se vi è presente FSH.

Gli androgeni sono steroidi a 19 atomi di carbonio, suddivisi nei derivati dell'androstano e dell'etiocolano. La biogenesi del testosterone avviene in vari organi a

partire dall'acetacetato, attraverso la sintesi del colesterolo: oltre il 90% del testosterone deriva dalla biosintesi operata nel testicolo dalle cellule di Leydig, mentre meno del rimanente 10% deriva dall'interconversione dell'androstenedione plasmatico. L'androstenedione deriva invece per il 40% dal testosterone che viene riversato nel sangue, mentre per il rimanente 60% origina dal corticosurrene, dai testicoli e dal deidroepiandrosterone (via fegato). I rapporti reciproci fra le varie sostanze steroidee androgene sono riassumibili nella Figura 19.1.

Si è già segnalato poi che dal testosterone possono prendere origine anche ormoni femminili, quali gli estrogeni, attraverso questa interconversione:



19.2 Gli effetti farmacologici degli steroidi androgeni

In ambito prettamente farmacobiologico, non è agevole differenziare le azioni principali, secondarie e collaterali degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti, dal momento che queste varie azioni si inquadrano globalmente nell'attività ormonale di detti farmaci. Quando questi vengono usati per attuare il doping, risulta evidente che l'azione protidoanabolica è quella principale, mentre tutte le altre risultano secondarie o collaterali. Tuttavia, noi riteniamo corretto descrivere l'azione farmacologica nel suo reale complesso.

19.2.1 Effetti sui muscoli scheletrici e sul metabolismo

Gli androgeni e gli steroidi anabolizzanti presiedono allo sviluppo della massa dei muscoli scheletrici sia nei soggetti normali sia, e soprattutto, nei soggetti con sviluppo deficitario: tale azione

proteo-anabolizzante è inibita dalla somministrazione del cortisone. Questa azione protido-anabolica si verifica sperimentalmente negli animali castrati, surrenectomizzati, ovariectomizzati, tiroidectomizzati, ipofisectomizzati: ciò indica che essa si svolge indipendentemente dalla presenza e dalla funzionalità di altre ghiandole endocrine.

L'azione protido-anabolica è comunque meglio rilevabile nei soggetti deficitari, dove 25 mg/die di testosterone propionato sono in grado di indurre una ritenzione di azoto pari a 60-70 mg/kg/die, contro i 25-30 mg/kg/die nei soggetti normali. Pertanto, il rilievo che la massa dei muscoli striati aumenta generalmente sotto trattamento con androgeni è ben evidente quando si confronti lo sviluppo muscolare relativamente deficitario dei soggetti ipogonadici con quello dei soggetti normali.

L'elevatore dell'ano ed i muscoli perineali dimostrano notevoli modificazioni sia dopo castrazione che dopo somministrazione di androgeni, diminuendo di

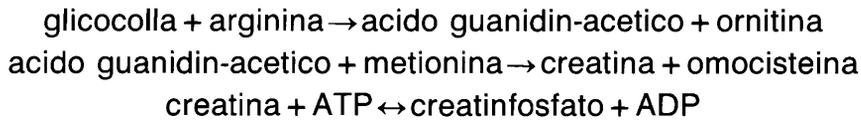
volume nel primo caso e facendosi ipertrofici nel secondo. L'aspetto interessante nella risposta della muscolatura agli ormoni steroidei è che essa va incontro ad ipertrofia per azione di steroidi con proprietà sia anaboliche che androgene. Ciò è in contrasto con il comportamento delle ghiandole accessorie maschili (prostata e vescicole seminali) che rispondono principalmente agli stimoli androgenici e non agli steroidi anabolizzanti in quanto tali.

La caratteristica generale posseduta da tutti gli androgeni, indipendentemente dalle loro proprietà mascolinizzanti, è l'effetto anabolico; i tests per determinare le proprietà anabolizzanti comprendono: (1) saggio dell'azione degli steroidi nel promuovere ritenzione di azoto; (2) determinazione dell'incremento ponderale indotto su certi muscoli; (3) valuta-

zione dell'antagonismo degli androgeni sugli effetti catabolici dei glicocorticoidi.

Il bilancio dell'azoto è il metodo più specifico e soddisfacente per determinare le proprietà anabolizzanti di uno steroide. Per questa prova, i soggetti debbono essere mantenuti in camera metabolica in modo da poter valutare completamente l'apporto alimentare e gli escreti. Solamente in quei casi in cui un soggetto non assuma nulla per bocca, ci si può basare sull'escrezione urinaria di azoto quale indice dell'effetto di uno steroide nel prevenire il catabolismo proteico. Una diminuzione della perdita urinaria di azoto può costituire la misura dell'effetto protettore dello steroide sulle strutture proteiche dell'organismo.

Una sintesi proteica molto importante modulata dagli androgeni è quella che porta alla formazione di creatina:



Gli androgeni possono differire nel loro effetto sul metabolismo della creatina: il testosterone può causare una diminuzione nella escrezione urinaria di creatina ma, dopo sospensione del trattamento, si può notare un fenomeno di rimbalzo caratterizzato da un aumento dell'escrezione. Il testosterone accelera la sintesi della creatina per cui, quando il trattamento con androgeni è interrotto, questo effetto è rapidamente annullato. D'altra parte, il metiltestosterone diminuisce la creatinuria durante il periodo iniziale di somministrazione ma, man mano che questa continua, l'escrezione urinaria aumenta fino a livelli superiori a quelli del periodo di controllo.

L'aumento dell'escrezione urinaria di creatinina durante la pubertà è espressione dell'attivo incremento delle masse muscolari determinato dagli androgeni. L'azione anabolizzante a livello delle

masse muscolari: (a) è da riferire ad un incremento del contenuto di azoto con aumento della quantità di proteine neoformate; (b) è accompagnata da un aumento del contenuto di glicogeno e di fosforo e, successivamente, dei composti fosforati ad elevato potenziale energetico, ed infine da accentuazione del consumo di O_2 dei muscoli.

Gli steroidi androgeni modificano quindi, anche la composizione chimica del tessuto muscolare, dal momento che essi aumentano il contenuto in glicogeno dei muscoli. Tuttavia, la somministrazione continuativa dell'androgeno non dà luogo ad un progressivo aumento di glicogeno nel muscolo, ma può, al contrario, provocare anche una graduale diminuzione.

Gli androgeni hanno anche un effetto sull'escrezione di elettroliti e possono provocare una ritenzione di sodio, analo-

ga a quella dovuta ai glicocorticoidi; però, a differenza di questi, gli androgeni favoriscono anche la ritenzione di potassio. Ciò non può essere attribuito ad un effetto antisurrenalico, ma è dovuto in parte alla formazione di nuove proteine muscolari, processo che richiede potassio, di cui contemporaneamente diminuisce l'escrezione urinaria.

In opportune condizioni si assiste, a seguito del trattamento con androgeni, a ritenzioni di calcio, fosfati, sodio, potassio, cloro ed acqua. La ritenzione di cloro e di sodio ha come conseguenza la ritenzione di acqua nei tessuti, ossia la formazione di edemi; ciò è in parte responsabile del rapido e netto aumento di peso nei primi tempi di somministrazione. In tali condizioni si cerca di far regredire la ritenzione idrica (quasi costante) con la somministrazione di diuretici, specialmente dei saluretici (tipo clorotiazidici): va tuttavia notato che tali diuretici portano ad una notevole eliminazione urinaria e tissutale degli ioni potassio, cui compete un ruolo di primaria importanza nel meccanismo della contrazione e del ristoro del muscolo. È quindi acritico impoverire le riserve di potassio dell'atleta con l'uso di diuretici che, se rimuovono gli edemi, depauperano l'organismo di un elettrolita che deve essere sempre presente al livello ottimale.

Un annoso problema è relativo alla capacità degli steroidi anabolizzanti di opporsi all'azione catabolica ed antianabolica dei cortisonici. I cortisonici aumentano l'escrezione di azoto, riducono (nei soggetti in accrescimento) la lunghezza dei femori ed il contenuto di azoto della carcassa, aumentano l'eliminazione di K^+ , inducono l'atrofia compensatoria del cortico-surrene, riducono l'incorporazione di zolfo nelle cartilagini, diminuiscono l'idrossiprolina totale ed aumentano quella acida estraibile a livello del collagene.

Gli anabolizzanti e gli androgeni anabolizzanti si oppongono ad alcuni degli anzidetti fenomeni: infatti, il testosterone (così come gli steroidi anabolizzanti) antagonizza l'effetto inibente dei cortisonici sulla incorporazione di zolfo nelle carti-

lagini di coniugazione e si oppone alla loro inibizione della lunghezza dei femori ed alla riduzione, in questi, del contenuto minerale. Anche le modificazioni indotte dai cortisonici a carico del contenuto in idrossiprolina del collagene sono antagonizzate dagli anabolizzanti. Tuttavia, gli anabolizzanti non antagonizzano un fenomeno che sembra fondamentale: la riduzione del contenuto di azoto nell'osso indotta dai cortisonici. Anche la ritenzione di K^+ provocata dagli steroidi anabolizzanti non ha alcuna interferenza con la perdita di K^+ (associata all'ipotrofia muscolare) prodotta dai cortisonici.

Agli steroidi anabolizzanti vengono poi ascritte alcune più o meno documentate azioni biometaboliche, quali: (a) stimolo della sintesi di anticorpi, quando vengono somministrati al momento del primo contatto con l'antigene; (b) potenziamento delle difese aspecifiche, con aumento della leucocitosi neutrofila, del potere osponico e battericida; (c) azione stimolante la rigenerazione cellulare e riparatrice sulle piaghe torpide; (d) azione favorente la proliferazione dei fibroblasti, ma ostacolante la loro trasformazione in fibrociti.

19.2.2 Effetto sull'apparato emopoietico

Agli androgeni ed agli steroidi anabolizzanti viene più o meno consistentemente attribuita un'azione di stimolo sull'emopoiesi, anche in base alla notazione abbastanza semplicistica che nei soggetti di sesso maschile si osservano più elevati valori di ematocrito, di emoglobina e di eritrociti rispetto a quelli rilevabili nei soggetti di sesso femminile della stessa età. Il testosterone viene anche più o meno documentatamente ritenuto di utilità nel contribuire a correggere non soltanto le anemie frequentemente presenti in soggetti ipogonadici, ma anche quelle normocitico-normocromiche dei soggetti di ambo i sessi. Il meccanismo di tale possibile azione è ancora largamente discusso: si pensa ad un incremento della produzione di eritro-

poietina, ma non è da escludere un'azione diretta sul midollo emopoietico. Alcuni androgeni (quali il deidroepiandrosterone) avrebbero la capacità di promuovere una leucocitosi neutrofila mediante mobilitazione delle riserve midollari.

19.2.3 Effetto sull'apparato scheletrico

Gli androgeni e gli steroidi anabolizzanti attivano il metabolismo proteico e la sintesi della matrice osteoide, aumentando l'attività osteoplastica; inoltre, essi promuovono anche la crescita lineare dell'osso per azione sulle epifisi. Tuttavia, questo effetto favorente l'accrescimento è bloccato in pratica da una affrettata chiusura delle epifisi stesse, benché gli androgeni siano in tal senso meno attivi degli estrogeni. Nel confronto con gli androgeni, gli steroidi anabolizzanti hanno un certo maggior effetto nello stimolare la crescita lineare dell'osso e sono alquanto meno attivi sulla chiusura delle epifisi.

L'azione svolta sul sistema scheletrico è pertanto molto complessa; alla pubertà e negli anni immediatamente seguenti il soggetto presenta un massimo sviluppo in altezza che segue di pari passo la maturazione sessuale, ritardando se la pubertà si presenta più tardi, anticipando in caso contrario. La somministrazione di androgeni incrementa l'attività della matrice proteica e di conseguenza l'attività osteoplastica, con aumento dello sviluppo lineare per l'azione sulle epifisi. Tale loro effetto è però ostacolato dall'azione stimolante che gli stessi androgeni posseggono sulla saldatura delle cartilagini epifisarie. Gli androgeni possono quindi stimolare lo sviluppo lineare dello scheletro, ed il conseguente accrescimento in altezza, soltanto se somministrati prima della saldatura delle cartilagini epifisarie, saldatura che peraltro essi stessi tendono a provocare, quasi con un meccanismo autoregolatorio.

19.2.4 Azione sulla cute ed annessi

L'effetto degli androgeni sulla cute si

evidenzia con un aumento della secrezione delle ghiandole sebacee, con una maggiore untuosità della pelle e con un aumento del materiale che blocca i dotti delle ghiandole sebacee o sudoripare: ciò provoca una reazione da corpo estraneo che scaturisce in quadri di acne. Quindi, questo spiega come nei soggetti dopati con anabolizzanti la pelle sia meno liscia e più spessa.

Gli steroidi gonadici influenzano la crescita dei peli corporei, dal momento che vi sono due sfere di influenza per quanto riguarda lo sviluppo e la caduta dei peli. La crescita dei capelli è favorita dagli ormoni sessuali femminili (estrogeni e progesterone) ed è inibita dagli ormoni sessuali maschili (androgeni). La crescita dei peli corporei è, al contrario, stimolata dagli androgeni e non è influenzata dagli estrogeni, oppure questi possono anche avere un effetto inibitore. In ogni caso, la crescita dei peli corporei (soprattutto dei peli ascellari e pubici) richiede un minimo di attività androgenica.

In alcune donne, l'aumento dei peli corporei può essere dovuto ad ipersecrezione surrenalica od ovarica di steroidi androgeni, che può essere la risultante di una incompleta conversione del testosterone in estradiolo. Anche gli androgeni surrenalici sono un fattore importante nella genesi degli irsutismi femminili.

19.2.5 Effetto sull'apparato genitale maschile

Gli effetti espliciti a livello dell'apparato genitale maschile devono essere distinti in: (a) quelli espliciti sul testicolo; (b) quelli espliciti sugli organi accessori (prostata, vescicole seminali, pene). Sul testicolo, dosi elevate di androgeni determinano evidenti fenomeni di ipotrofia: ciò in conseguenza del blocco a livello ipofisario della secrezione della gonadotropina LH (che stimola la produzione di androgeni da parte delle cellule di Leydig). Sotto l'azione di forti dosi di androgeni la spermatogenesi si trova pressoché bloccata; infatti, solo a dosi molto

modeste, incapaci di determinare blocco ipofisario, gli androgeni esplicano una azione di tipo trofico sulla linea seminale.

L'effetto principale degli androgeni sui testicoli è indiretto, ossia mediato attraverso l'ipofisi: gli androgeni in dose adeguata provocano la soppressione della secrezione gonadotropinica ipofisaria e ciò determina un'inibizione della crescita e della funzione testicolare. La risposta iniziale è caratterizzata dapprima da una diminuzione di volume dei tubuli, seguita da degenerazione degli elementi intracellulari e da fibrosi peritubulare: la funzione delle cellule di Leydig diminuisce e l'intera struttura del testicolo cala apprezzabilmente di volume.

L'atrofia testicolare indotta dagli androgeni non è dovuta ad una azione diretta sul testicolo, poichè viene antagonizzata dalla somministrazione contemporanea di gonadotropine esogene. Accanto all'effetto indiretto, vi è però anche un effetto diretto degli androgeni sul testicolo per cui, oltre ad una adeguata funzione gonadotropica, è necessaria anche una sufficiente quantità di steroidi androgeni affinché abbia luogo una normale spermatogenesi.

Sugli organi riproduttivi accessori gli androgeni esplicano un'azione stimolante sul peso (per incremento della componente fibromuscolare) e sull'attività secretoria delle ghiandole accessorie (vescicole e prostata). Non solo aumenta la quantità di secreto prodotto, ma si hanno anche modificazioni biochimiche di esso: nel secreto prostatico, le attività fosfatasiche acida ed alcalina aumentano fortemente sotto l'azione degli androgeni. Lo stesso fenomeno si osserva per le attività aconitasica e fumarasica nel liquido delle vescicole seminali, mentre l'attività lattato-deidrogenesica risulta inibita dagli androgeni i quali, a livello prostatico, aumentano la produzione di prostaglandine. Nel liquido seminale, gli androgeni determinano un aumento del contenuto in fruttosio, acido citrico ed in enzimi proteolitici.

Nel complesso, si ha una notevole azione degli androgeni sulla prostata,

con ipertrofia cellulare degli elementi ghiandolari, seguita da un aumento della secrezione e del volume della ghiandola; compare anche un aumento del tessuto fibromuscolare, con un incremento della densità e del peso della ghiandola. Si è già evidenziato che gli androgeni hanno inoltre alcuni effetti sull'attività enzimatica e sul destino metabolico di vari elementi chimici; si riscontra così durante la loro azione un aumento della captazione e della ritenzione di zinco. L'attività della fostatasi acida è strettamente correlata al tasso di androgeni presenti: essa è molto bassa nell'infanzia ed aumenta rapidamente durante l'adolescenza.

Nello sperma umano è presente una fosfatasi alcalina che aumenta sotto trattamento con androgeni, analogamente a quanto avviene per il fruttosio nello sperma: esso origina soprattutto dalle vescicole seminali, benchè possa in parte provenire anche dalla prostata. Gli enzimi proteolitici spermatici sono molto importanti in quanto la loro presenza altera il contenuto in azoto non-proteico ed in azoto aminico del liquido seminale dopo eiaculazione: l'azoto non-proteico ed aminico aumenta nello sperma emesso dopo un'ora dalla eiaculazione, indicando la presenza e l'attività degli enzimi proteolitici.

Lo sperma rappresenta il prodotto della secrezione delle componenti endocrina e non-endocrina delle ghiandole riproduttive dell'uomo: gli androgeni aumentano il contenuto di fruttosio del liquido seminale e così pure il contenuto in acido citrico. Il fruttosio dello sperma deriva dalla riduzione del glucosio: tale processo è accelerato dagli androgeni; l'assenza di fruttosio nel liquido seminale depone per un'ostruzione del sistema dei dotti collettori a valle delle vescicole seminali.

Il doping attuato con alte dosi di androgeni provoca una soppressione parziale o completa del rilascio ipofisario delle gonadotropine, da cui deriva oligospermia (basso numero di spermatozoi) od azospermia (assenza di spermatozoi); se si sospende la somministrazione

di androgeni, si può raramente osservare un fenomeno di rimbalzo, per il quale il numero degli spermatozoi risulta aumentato rispetto ai valori precedenti il trattamento. Ciò si verifica però soltanto in una esigua parte dei casi: esiste quindi la possibilità che i soggetti con oligospermia da androgeni possano divenire permanentemente azoospermici; questo rischio deve sempre essere tenuto presente quando si considera l'opportunità di sfruttare il potere proteoanabolico degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti per attuare il doping.

Il pene è un altro organo particolarmente interessato dall'azione degli androgeni; questi ne aumentano anche notevolmente il volume, qualora vengano somministrati in età puberale e comunque prima della saldatura delle cartilagini epifisarie. Le dosi elevate di androgeni aumentano il numero e la frequenza delle erezioni, fino a provocare priapismo in soggetti giovani od adulti. Il pene di un adolescente è un indicatore estremamente sensibile dell'uso di sostanze ad attività androgenica; la risposta iniziale di un giovane maschio agli androgeni si manifesta con un aumento delle erezioni, delle dimensioni peniene, della rugosità e della pigmentazione scrotale e della quantità di peli pubici.

19.2.6 Effetti sull'apparato genitale femminile

Gli androgeni influenzano indirettamente la struttura e la funzione dell'ovaio per il loro effetto inibente la secrezione di gonadotropine ipofisarie: è noto infatti che gli androgeni sopprimono la liberazione sia di ormone follicolostimolante (FSH) che di ormone luteinizzante (LH). L'azione inibitoria degli androgeni sulla secrezione gonadotropinica non è così completa come quella attribuita agli estrogeni; in ogni caso, quando se ne sospenda la somministrazione, le gonadotropine ipofisarie possono essere nuovamente secrete e, in questi casi, sono ancora in grado di determinare una stimolazione della funzione ovarica.

Escludendo l'ovaio, l'effetto degli an-

drogeni sull'apparato genitale femminile è duplice, in quanto si ha: (a) una azione diretta sulle strutture anatomiche; (b) una influenza indiretta dovuta all'inibizione dell'attività ovarica: quindi gli effetti degli androgeni sull'utero e sulla vagina sono classificabili come primari e secondari. Questi ultimi sono dovuti alla diminuita secrezione di estrogeni, per inibizione dell'ovaio da carenza secretiva delle gonadotropine ipofisarie.

In condizioni normali, l'utero e la vagina si sviluppano e si mantengono in buone condizioni trofiche per mezzo dell'influenza degli ormoni ovarici; pertanto, si potrebbe prevedere l'involutione e l'atrofia dell'utero e della vagina per effetto degli androgeni, dato che questi inibiscono la secrezione ovarica. Ciò non avviene totalmente perchè gli androgeni agiscono anche direttamente sull'utero, dove la massa muscolare aumenta per un parziale effetto proteoanabolico diretto sul miometrio. Gli androgeni tipo testosterone non hanno, invece, un effetto diretto sull'endometrio, che notoriamente risponde in modo fisiologico agli estrogeni o al progesterone; tuttavia alcuni derivati degli androgeni (come l'etintestosterone, il metil- e l'etil-19-nortestosterone) hanno una azione progestativa che produce modificazioni endometriali di tipo secretorio. La mucosa vaginale è pure influenzata direttamente dagli androgeni, in quanto questi determinano un aumento della secrezione mucosa e riducono il grado di corneificazione.

L'azione esplicita dagli androgeni sull'apparato genitale femminile evidenzia due fenomeni caratteristici: (1) la soppressione della funzione ovarica; (2) la virilizzazione. In condizioni normali, le ovaie secernono modeste quantità di androgeni che contribuiscono nella donna al mantenimento dello stato di trofismo delle masse muscolari scheletriche ed allo sviluppo dei peli corporei. La somministrazione di dosi elevate di androgeni (per interferenza sulle due gonadotropine ipofisarie FSH e LH) provoca la soppressione della maturazione dei follicoli e della ovulazione, con atrofia del-

l'organo; ciò si può accompagnare con una più o meno evidente atrofia dell'utero, della vagina e, spesso, della ghiandola mammaria.

Gli effetti sull'ovaio sono in rapporto sia con la dose di androgeni somministrata, che con il periodo del ciclo mestruale in cui vengono somministrati. Il testosterone, dato nella prima metà del ciclo, previene l'ovulazione e la secrezione di estrogeni; l'endometrio può presentare modificazioni secretorie lievi o atipiche. La brusca sospensione dell'androgeno può essere seguita da falsa mestruazione.

Sulle strutture extraovariche dell'apparato genitale femminile il testosterone esplica effetti atrofizzanti sia per la insufficiente funzione ovarica causata dall'ormone, sia per un effetto antagonista diretto a livello recettoriale fra estrogeni e androgeni. Sul miometrio gli androgeni esplicano un effetto ipertrofizzante, ma la carenza di estrogeni impedisce che tale effetto si possa esplicare in modo rilevante.

L'evidenza del doping con androgeni o con steroidi anabolizzanti si focalizza, da un punto di vista somatico generale, negli effetti di virilizzazione, per cui nelle donne si riscontra: (1) approfondimento del timbro della voce; (2) crescita dei peli (sul volto, sugli arti, sul torace); (3) caduta dei capelli alle tempie; (4) stimolazione delle ghiandole sebacee, con cute più spessa, oleosa; (5) comparsa di acne; (6) spiccato aumento della libido; (7) ipertrofia del clitoride.

19.3 *Ruolo degli aminoacidi nell'azione anabolizzante*

Si è già evidenziato come gli androgeni espletino un'azione di stimolo; sull'anabolismo proteico che si evidenzia con: (a) un aumento nei muscoli scheletrici della sintesi delle proteine deputate alla contrazione (miosina, actina, troponina, tropomiosina, ecc.); (b) una diminuzione dell'escrezione dell'azoto urinario. Affinchè tale azione possa attuarsi, è necessario che nella dieta siano presenti in quantità sufficienti gli aminoacidi essen-

ziali, ossia quelli non risintetizzabili dall'organismo umano a partire da strutture proteiche ed anche non proteiche. Di tali aminoacidi essenziali viene indicato tra parentesi il fabbisogno quantitativo (g/giorno) rispettivamente per l'uomo e per la donna: 1) isoleucina (0,70; 0,45); 2) leucina (1,10; 0,62); lisina (0,80; 0,50); 4) metionina (1,10; 0,55); 5) fenilalanina (1,10; 0,22); 6) treonina (0,50; 0,31); 7) triptofano (0,25; 0,16); 8) valina (0,80; 0,65). Questi quantitativi presuppongono che la dieta fornisca materiali azotati in misura sufficiente per la sintesi degli aminoacidi non essenziali.

Un'altra necessità, di tipo quantitativo, è che il soggetto ingerisca una quantità di proteine alimentari tali da mantenere l'organismo in equilibrio di azoto; si ritiene che un soggetto adulto sano, sottoposto a dieta mista di proteine animali e vegetali, necessiti di proteine nella misura di 1,0-1,5 g/kg/giorno. Si definisce equilibrio di azoto (EN) la differenza fra l'azoto introdotto con gli alimenti (NI) e quello eliminato per via urinaria (NU) e per via fecale (NF); quindi $EN = NI - (NU + NF)$. In un soggetto adulto sano, il termine (NU+NF) vale circa 10-18 g/giorno; considerato che ad ogni grammo di N eliminato corrispondono 6,25 g di proteine utilizzate, si evidenzia che il soggetto abbisogna di un NI pari a 62-100 g/giorno di proteine. L'equilibrio di azoto è definito positivo se la quantità di N proteico introdotto con l'alimentazione supera quello eliminato per via urinaria e fecale; l'equilibrio è definito negativo in caso contrario. È chiaro che l'equilibrio di azoto è un buon indice pratico per definire le effettive quantità di proteine da fornire ad un soggetto in fase di accrescimento muscolare assoluto o relativo.

L'intimo meccanismo d'azione degli androgeni è correlato con l'accumulo intracellulare di aminoacidi e con il successivo aumento del contenuto di RNA e DNA; in momenti ancora successivi, si osserva uno spiccato aumento di fosfolipidi e di glicogeno, accompagnato da un incremento nella formazione del complesso aminoacidi-RNA a livello microsomiale. È noto infatti che, nella biosinte-

si proteica, il supporto plastico dei nuovi polipeptidi è fornito dai ribosomi che partecipano, a gruppi di cinque o più, a costituire i polisomi. L'acido desossiribonucleico (DNA) ha sede nel nucleo e reca l'informazione genetica all'acido ribonucleico (RNA) a sede ribosomiale, rappresentante la maggior parte dell'RNA citoplasmatico; l'informazione genetica è attuata a mezzo dell'RNA-messaggero, costituito da una singola catena polinucleotidica, la cui sequenza nucleotidica è complementare a quella di una delle due eliche del DNA da cui riceve il messaggio genetico, ad eccezione dell'uracile al posto della timina.

19.4 *L'assorbimento e la metabolizzazione degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti*

L'assorbimento degli androgeni dipende dalla via di somministrazione: gli androgeni naturali (come il testosterone) sono quasi completamente inattivati, se somministrati per via orale, a causa del loro passaggio attraverso il fegato. Tuttavia, va rilevato come la modificazione chimica della molecola (ad esempio, la esterificazione come undecanoato) può proteggere il composto dalla inattivazione epatica, sicché esso può essere somministrato per via orale mantenendo una notevole efficacia clinica.

L'uso di androgeni può anche essere attuato sotto forma di compresse da assumersi per via perlinguale (sottolinguale). Tuttavia, in pratica, gran parte della sostanza viene inghiottita con la saliva e l'aumento di salivazione prodotto dalla presenza di tali sostanze nel cavo orale aumenta la probabilità che la sostanza sia inghiottita e quindi inattivata dal fegato. Inoltre, questa via di somministrazione condiziona sia un gusto sgradevole sia la necessità di un prolungato contatto con la mucosa buccale.

L'efficacia della somministrazione parenterale di soluzioni oleose o sospensioni acquose di questi steroidi dipende dal ritardo di assorbimento del materiale dal punto di iniezione. I composti liberi (ad es. il testosterone non esterificato) in

soluzione oleosa sono facilmente e rapidamente assorbiti dal muscolo, sicché l'effetto dello steroide cessa entro 72 ore. D'altra parte, se il composto è esterificato e viene posto in soluzione oleosa, si ha un assorbimento ritardato ed un aumento od un prolungamento dell'effetto: anche l'inattivazione del farmaco risulta ritardata. La durata di azione di questi preparati dipende dalla scelta dell'acido con cui sono esterificati: per esempio, l'azione del propionato è molto più breve di quella dell'enantato o del ciclopropilpropionato. Un notevole ritardo nell'assorbimento può essere ottenuto iniettando sospensioni acquose di uno steroide libero o di certi esteri: sospensioni acquose di testosterone sono assorbite molto lentamente e risultano di norma ben tollerate. D'altra parte, sospensioni acquose di testosterone propionato causano dolore nel punto di iniezione, anche se l'effetto farmacologico è molto più prolungato rispetto a quello delle sospensioni del composto libero.

Le soluzioni oleose di enantati o ciclopropilpropionati di steroidi androgeni si comportano in pratica come se la sostanza fosse sotto forma di sospensione acquosa di cristalli piuttosto voluminosi. Il prolungamento dell'effetto permette una somministrazione ad intervalli settimanali. Una sospensione acquosa di testosterone fenilacetato ha una durata di effetto simile a quella delle soluzioni oleose e può sostituire l'enantato od il ciclopropilpropionato quando sia presente una allergia per i veicoli oleosi.

Molti steroidi androgeni sono escreti nelle urine come 17-chetosteroidi neutri, proporzionalmente alla quantità di sostanza introdotta: in questi casi può essere documentato un pronunciato aumento nell'escrezione urinaria di 17-chetosteroidi. Alcuni androgeni però non sono escreti come 17-chetosteroidi; fra questi vi sono: il metiltestosterone, il metilandrostenediolo ed il gruppo dei derivati del 17-nortestosterone. Il fatto che questi composti non siano escreti come 17-chetosteroidi non implica che il fegato non partecipi al loro metabolismo. In realtà, il metiltestosterone diminuisce

addirittura l'escrezione urinaria di 17-chetosteroidi nel maschio a causa del suo effetto inibitore sulla secrezione gonadotropinica: la diminuita escrezione è associata ad una minor secrezione endogena di sostanze androgene da parte dei testicoli, con diminuita produzione di precursori dei 17-chetosteroidi.

Comunque, la maggior parte degli steroidi androgeni di origine testicolare sono per lo più escreti come 17-chetosteroidi; tuttavia il livello dell'escrezione dei 17-chetosteroidi è pure influenzato dal ricambio di precursori secreti dalle surrenali e dall'ovaio.

I 17-chetosteroidi possono essere classificati in due gruppi principali: (a) quello degli 11-desossi-17-chetosteroidi, che formano la maggior parte dei composti presenti nell'urina; (b) quello dei 17-chetosteroidi-11-ossigenati, la cui quantità è molto minore e che derivano principalmente dai glicocorticoidi. La maggior parte dei composti presenti nell'urina sono sotto forma di 11-idrossi- o 11-cheto-androsterone, con quantità relativamente piccole di derivati dell'etiolanolone. Gli 11-desossi-17-chetosteroidi sono principalmente metaboliti di deidro-epiandrosterone, androstenedione e testosterone; piccole quantità possono provenire dal metabolismo del 17-idrossiprogesterone e dall'11-desossi-idrocortisone.

La complessità del problema dell'escrezione steroidea è accentuata dal fatto che non soltanto vari organi producono un metabolita comune, ma la sostanza progenitrice può anch'essa venir prodotta da uno o più organi secretori di steroidi. Inoltre, dopo la sua elaborazione da parte dell'ovaio o del surrene, il deidro-epiandrosterone può essere trasformato in testosterone nei tessuti. Tuttavia, si può affermare che gli 11-idrossi-17-chetosteroidi sono per lo più di origine surrenalica. Pochissimo testosterone è secreto come tale dal surrene, sicché la maggior parte di questo steroide è di origine ovarica o testicolare. Normalmente, poiché il testosterone è secreto dal testicolo mentre il deidro-epiandrosterone e l'androstenedione

provengono sia dai surreni che dalle gonadi (testicolo e ovaio), i desossi-17-chetosteroidi neutri totali rappresentano per lo più i cataboliti di steroidi testicolari e surrenalici.

Il testosterone è l'androgeno più potente del gruppo, mentre l'androstenedione e il deidro-epiandrosterone (che contribuiscono largamente al gruppo dei 17-chetosteroidi) sono sostanze androgene relativamente deboli. L'androstenedione può essere considerato come un composto intermedio chiave nel metabolismo del testosterone, che è probabilmente trasformato in androstenedione per ossidazione del suo gruppo ossidrilico 17 a gruppo chetonico.

Sebbene i 17-chetosteroidi siano considerati il maggior prodotto metabolico degli androgeni escreti dall'organismo, vi sono vari altri metaboliti non escreti come 17-chetosteroidi. L'escrezione urinaria dei 17-chetosteroidi. L'escrezione urinaria dei 17-chetosteroidi è molto influenzata dalle funzioni metaboliche di vari organi (quali il fegato e il rene) oltre che dagli androgeni endogeni circolanti. Quando i soggetti ricevono la stessa quantità di testosterone oralmente o parenteralmente, essi eliminano quantità simili di 17-chetosteroidi, nonostante che il preparato per os sia farmacologicamente molto meno efficace di quello parenterale. Per questa ragione, la quantità di 17-chetosteroidi urinari non può essere considerata una misura dell'attività farmacologica degli androgeni. Inoltre, l'escrezione di 17-chetosteroidi non offre alcuna informazione sul rapporto tra testosterone ed androstenedione prodotti nell'organismo. Questo punto è piuttosto importante, poiché i 17-chetosteroidi urinari non riflettono l'attività biologica del principale androgeno circolante, in quanto per la maggior parte sono costituiti da androgeni deboli, come il deidro-soandrosterone.

Il testosterone, androgeno potente, può essere presente in quantità troppo piccole per elevare apprezzabilmente i 17-chetosteroidi urinari, ma sufficienti per dar luogo a fenomeni rilevanti di mascolinizzazione. D'altra parte, il dosag-

gio del testosterone nel sangue può non fornire dati probativi, poichè il deidroepiandrosterone può trasformarsi in testosterone nel circolo sanguigno, sicchè il testosterone ematico potrebbe non essere un indice fedele della produzione di questo steroide in un organo endocrino particolare.

19.5 Effetti tossici

Tenendo distinti gli effetti farmacologici indesiderati dalla tossicità, gli effetti tossici degli steroidi androgeni ed anabolizzanti riguardano principalmente il fegato. Alterazioni della funzione epatica sono indotte dall'uso degli steroidi orali in cui l'introduzione di un gruppo metilico o etilico in C-17 dà luogo ad una maggior efficacia per via orale, aumentandone però le proprietà epatotossiche. L'effetto principale di questi steroidi sul fegato è una stasi biliare nel sistema dei dotti collettori e soprattutto nei lobuli centrali, senza alcun segno di ostruzione delle vie biliari maggiori. L'aumento della bilirubina, della fosfatasi alcalina e così pure delle transaminasi nel siero sono le principali modificazioni biochimiche di interesse epatico. L'effetto itterigeno degli steroidi metilati è presente in tutti gli steroidi anabolizzanti o androgeni, siano o meno 19-nor-derivati.

19.6 Caratteristiche farmaco-tossicologiche di alcuni androgeni e steroidi anabolizzanti

Vengono qui riassunte le caratteristiche farmacologiche e tossicologiche di alcune sostanze dotate di attività anabolizzante e facenti parte di specialità medicinali ufficialmente registrate in Italia.

19.6.1 Nandrolone

Il nandrolone viene utilizzato sotto forma di nandrolone decanoato (Deca-Durabolin), di nandrolone fenilpropionato (Durabolin) e di nandrolone undecilato (Dynabolon), che differiscono fra di loro sostanzialmente per una diversa farmacocinetica. In generale, si tende ad

evidenziare che il farmaco presenta un rapporto «attività anabolica/attività androgena» superiore a quella dei corrispondenti esteri del testosterone, con accentuazione delle proprietà psicotrofiche e dinamogene. In realtà, gli studi sperimentali di tossicità cronica hanno confermato la comparsa dei noti effetti androgenici.

Il nandrolone decanoato, iniettato per via intramuscolare, viene assorbito lentamente (emivita 130 ore) e viene idrolizzato dalle esterasi plasmatiche. La biotrasformazione procede quindi attraverso l'ossidazione enzimatica del gruppo 17-B-idrossi a 17-cheto: il nandrolone decanoato viene quindi eliminato per via urinaria come 17-chetosteroidi. Anche il nandrolone undecilato, a seguito di iniezione intramuscolare, viene assorbito molto lentamente, per cui livelli efficaci del farmaco permangono in circolo a lungo: l'escrezione si realizza attraverso le urine ed, in minor misura, con le feci.

Anche se viene evidenziato che il nandrolone è abitualmente privo di proprietà virilizzanti alle dosi consigliate (per via intramuscolare: decanoato = 25 mg ogni 3 settimane; fenilpropionato = 25 mg ogni settimana; undecilato = 80 mg ogni settimana), in realtà, le dosi elevate, il trattamento prolungato e le frequenti somministrazioni causano virilizzazione. Nella donna, la raucità della voce può essere il primo segno di cambiamenti vocali che possono portare ad un irreversibile abbassamento della voce; altri segni sono l'acne, l'irsutismo e l'aumento della libido.

Nei soggetti giovani e giovanissimi si verifica un'aumentata frequenza delle erezioni ed un ingrandimento del pene nei maschi, ed ipertrofia del clitoride ed aumento del pelo pubico nelle femmine. Inoltre, il trattamento prolungato, l'uso di alti dosaggi, e/o una somministrazione troppo frequente aumenta il rischio di amenorrea nelle donne e di inibizione della spermatogenesi nell'uomo; ambedue le condizioni sono causate da una inibizione del rilascio di gonadotropine da parte dell'ipofisi. L'ampia gamma degli effetti degli steroidi anabolizzanti so-

no descritti nei capitoli precedenti, cui si rimanda.

19.6.2 Testosterone

Il testosterone viene utilizzato: (a) esterificato in modo da essere utilizzato per via orale (undecanoato); (b) come miscela di esteri con differenti caratteristiche farmacocinetiche; (c) in associazione con estrogeni.

Il testosterone undecanoato (Andriol) è un estere lipofilo del testosterone che, a differenza di questo, dopo somministrazione orale non subisce l'inattivazione epatica; assorbito e metabolizzato a livello della parte intestinale passa infatti direttamente nel sistema linfatico da dove raggiunge la circolazione periferica. Nella parete intestinale, il testosterone undecanoato viene parzialmente metabolizzato con formazione di: (a) metaboliti polari (privi del gruppo estere), assorbiti poi dal sistema portale; (b) 5- α -diidrotosterone undecanoato che, insieme al testosterone inalterato, viene incorporato in chilomicroni e passa nel sistema linfatico e di qui viene condotto alla circolazione periferica. Il picco dei livelli linfatici e plasmatici si ha dopo 2-5 ore dalla somministrazione. L'eliminazione è: fecale per il 55-80% ed urinaria per il 10-40%, di cui circa la metà è escreta nelle prime 24 ore.

Il testosterone undecanoato, come ogni altro androgeno, può provocare priapismo od altri sintomi dovuti ad eccessiva stimolazione sessuale, nervosa e psichica. In caso di somministrazione prolungata e di dosaggi elevati, compaiono, tra l'altro: ritenzione idrica e salina, oligospermia e diminuzione del volume eiaculatorio.

Il testosterone è utilizzato poi in miscele di esteri vari, quali propionato, fenilpropionato, isocaproato e decanoato (Sustanon): l'azione del testosterone propionato si instaura praticamente subito e dura soltanto 24 ore, come è dimostrato dall'escrezione dei 17-chetosteroidi. Il testosterone fenilpropionato ed il testosterone isocaproato sono due esteri ad azione praticamente simili, ma la loro

miscela presenta una migliore solubilità rispetto alle due sostanze prese separatamente. L'effetto di questi due esteri comincia a prodursi 24 ore dopo la somministrazione e dura circa due settimane. Il testosterone decanoato comincia invece ad esplicare la sua attività quando quella del testosterone fenilpropionato e del testosterone isocaproato inizia a decrescere. La durata totale di azione di questa miscela di esteri del testosterone è di circa 4 settimane e presenta un immediato inizio ed una durata molto prolungata.

Queste caratteristiche farmacocinetiche non escludono ovviamente la comparsa dei noti effetti collaterali che, tra l'altro, comprendono: oligospermia e diminuzione del volume eiaculatorio; ipercalcemia; ritenzione sodica ed idrica, in particolare dopo somministrazione prolungata; priapismo. Più raramente possono verificarsi reazioni anafilattoidi e da ipersensibilità.

Il testosterone è poi utilizzabile come associazione (Estandron Prolongatum) di esteri del testosterone (propionato, fenilpropionato, isocaproato) con esteri dell'estradiolo (benzoato, fenilpropionato). In tal caso, l'associazione di esteri di estradiolo e di testosterone ad azione breve e prolungata permette di ottenere un'azione uniforme e ritardata. L'estradiolo benzoato ha un rapido inizio d'azione che si mantiene solo per pochi giorni, mentre l'estradiolo fenilpropionato richiede più tempo per iniziare il suo effetto, ma mantiene un'azione uniforme per parecchie settimane. La miscela di esteri di testosterone ha un'azione che diviene manifesta subito dopo l'iniezione e si mantiene a livello costante per almeno due settimane; quindi l'effetto diminuisce lentamente e gradualmente.

Il trattamento con miscele di esteri del testosterone e dell'estradiolo è basato sulla sommazione delle azioni parallele, non specifiche dal punto di vista sessuale, di ciascuno dei componenti. Malgrado si evidenzino che gli estrogeni e gli androgeni sono parzialmente antagonisti per quanto riguarda il loro effetto sessuale, in realtà gli estrogeni non sono in

grado di bilanciare l'azione virilizzante del testosterone.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dell'associazione androgeni-estrogeni, vi è da ricordare che esiste un rapporto statisticamente significativo tra i trattamenti con estrogeni e la comparsa di tromboflebiti, trombosi cerebrali, embolie polmonari, tromboembolismi vari. Altri effetti collaterali dell'associazione sono costituiti da: disturbi gastrointestinali, dolori addominali, meteori-

smo, eruzioni e sindromi emorragiche, eritema nodoso o multiforme, dismenorrea, amenorrea, mastodinia, ipertrofia mammaria (ginecomastia nell'uomo); variazioni della libido, ipercalcemia, ritenzione idrica con aumento del peso corporeo, cefalee, irritabilità, vertigini, spossatezza, stati depressivi, stato di malessere generale, sindrome di insufficienza epatica, ittero colostatico, ipertensione in soggetti predisposti, alopecia, eruzioni cutanee su base allergica, acne.

Indirizzo degli Autori

*Prof. Gianni Benzi
Istituto di Farmacologia
Facoltà di Scienze MMFFNN
Piazza Botta, 11
27100 Pavia*

