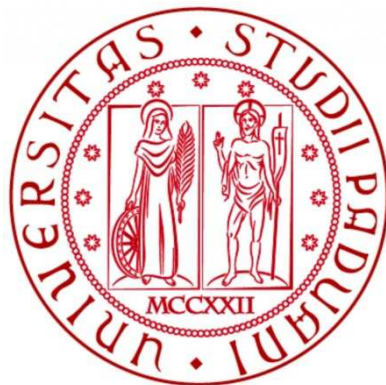




UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**DOPING ED EFFETTI SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE: ANALISI DEI
RISCHI LEGATI ALL'USO DI STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI
NELLO SVILUPPO DI DISTURBI CARDIOVASCOLARI**

Relatore: Prof. Nina Kaludercic

Laureando: Denis Battistin

N° di matricola: 2052765

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

ABSTRACT.....	3
1. INTRODUZIONE.....	4
1.1. Il doping: cos'è e dove nasce	5
1.2. Enti nazionali ed internazionali anti-doping	5
1.3. Tipologie di doping e sostanze dopanti	6
1.4. Steroidi anabolizzanti androgeni (AAS)	8
1.5. Usi clinici di ormoni steroidei e AAS.....	10
2. EFFETTI COLLATERALI DEGLI AAS SULL'ORGANISMO	12
3. EFFETTI DEGLI AAS SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE	14
3.1. Effetti degli AAS sull'incidenza degli eventi cardiovascolari e sulla coagulazione.....	14
3.2. Effetti degli AAS sulla struttura e funzione cardiaca	16
3.3. Reversibilità del danno cardiovascolare indotto dagli AAS.....	19
4. CONCLUSIONI	23
5. BIBLIOGRAFIA.....	25

ABSTRACT

L'impiego non terapeutico degli steroidi anabolizzanti androgeni (AAS), largamente diffuso in ambito sportivo e amatoriale, è correlato a un significativo incremento del rischio cardiovascolare, in particolare tra soggetti giovani e apparentemente sani. Il presente elaborato propone una revisione critica della letteratura scientifica recente, con l'obiettivo di delineare le principali alterazioni fisiopatologiche indotte dall'uso cronico di AAS sul sistema cardiovascolare. Sono stati analizzati studi osservazionali e prospettici, incluse coorti ad ampio follow-up, che evidenziano un'associazione statisticamente significativa tra l'utilizzo di AAS e aumento di incidenza di infarto miocardico acuto, cardiomiopatie, scompenso cardiaco, aritmie e fenomeni tromboembolici. I meccanismi patogenetici identificati comprendono ipertrofia miocardica, disfunzione endoteliale, aterosclerosi accelerata, squilibri emostatici e alterazioni del metabolismo lipidico. Vengono inoltre esaminati i dati di imaging cardiaco standard e avanzato (ecocardiografia standard e speckle-tracking, risonanza magnetica cardiaca) che confermano il rimodellamento patologico del ventricolo sinistro e la riduzione subclinica della funzione sistolica. L'utilizzo di AAS è associato a ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica e alterazioni cliniche o subcliniche della funzione sistolica, con un potenziale di reversibilità variabile a seconda della durata, dell'intensità dell'esposizione e della sospensione del farmaco. Va inoltre sottolineato che gli studi necessitano di includere la valutazione dello strain miocardico (imaging avanzato), per poter rilevare l'esistenza di una disfunzione sistolica subclinica. Le evidenze raccolte suggeriscono che gli AAS inducono un danno cardiovascolare dose- e tempo-dipendente, associato a esiti sfavorevoli in caso di esposizione cronica. La tesi sottolinea la necessità di un inquadramento multidisciplinare del fenomeno, promuovendo strategie di prevenzione primaria, educazione sanitaria e sorveglianza clinica dei soggetti a rischio.

1. INTRODUZIONE

L'uso di steroidi anabolizzanti e dei loro derivati ha suscitato, negli ultimi decenni, un ampio dibattito, non solo in ambito sportivo, ma anche nel contesto medico e sociale. La crescente popolarità di queste sostanze, soprattutto tra gli atleti e le persone che praticano sport a livello amatoriale, ha sollevato questioni fondamentali riguardo ai loro effetti sul corpo umano, in particolare sui sistemi biologici cruciali come quello cardiovascolare. Sebbene gli steroidi siano noti per le loro capacità di favorire lo sviluppo muscolare e migliorare la performance atletica, i loro impatti sul sistema cardiovascolare sono tutt'altro che trascurabili e meritano un'attenzione specifica. I primi metodi per migliorare le prestazioni fisiche e atletiche risalgono già ai tempi dell'antica Grecia, durante le prime Olimpiadi, quando agli atleti venivano date erbe, funghi o bevande a base di miele e vino, a volte miscelate con sostanze stimolanti o psicotrope, con l'intento di migliorare la resistenza o ridurre la fatica fisica (Hoberman et al, 1995). Nella seconda metà del '900, vennero per la prima volta sintetizzati gli steroidi anabolizzanti androgeni (AAS) e utilizzati con l'intento di trattare disturbi ormonali e condizioni mediche specifiche, come l'ipogonadismo e la malnutrizione (Treccani). Tuttavia, la crescente diffusione degli steroidi tra atleti e individui non affetti da patologie mediche ha portato a un utilizzo incontrollato con conseguenti effetti devastanti sulla salute. Nel corso degli anni, numerosi studi hanno documentato i rischi associati all'uso di steroidi, ma, nonostante ciò, la loro popolarità continua a crescere, alimentata da una cultura che spesso promuove l'idea di un miglioramento fisico e prestazionale attraverso l'uso di sostanze artificiali. La sfida, quindi, non è solo quella di comprendere gli effetti biologici degli steroidi, ma anche di sensibilizzare la società e le istituzioni sulla necessità di un controllo più rigoroso e di una maggiore informazione riguardo agli effetti collaterali, in particolare quelli legati alla salute cardiovascolare.

Questa tesi si propone di esplorare gli effetti degli ormoni steroidei sul sistema cardiovascolare umano. In particolare, verranno analizzati i meccanismi biologici attraverso cui gli steroidi influenzano la salute cardiovascolare, nonché le patologie che possono insorgere a seguito di un abuso prolungato o di dosi elevate. L'effetto di queste sostanze sulla funzione cardiaca, endoteliale, la pressione sanguigna, la dilatazione dei vasi sanguigni e il rischio di sviluppare patologie come aterosclerosi, cardiomiopatie e infarto del miocardio sono solo alcune delle problematiche che verranno approfondite nel corso del lavoro.

1.1. Il doping: cos'è e dove nasce

Il doping consiste nell'assunzione o somministrazione di sostanze che migliorano artificialmente le prestazioni fisiche o mentali di un atleta, in assenza di reali esigenze terapeutiche. Sebbene si tratti di un fenomeno fortemente associato allo sport contemporaneo, le sue origini risalgono all'antichità. Già durante le prime Olimpiadi greche del 776 a.C. (Holt et al, 2009), si registrano testimonianze dell'uso di infusi a base di erbe o funghi per aumentare forza e resistenza, segno che la ricerca di un vantaggio competitivo non è un'invenzione moderna. Con la rinascita delle Olimpiadi moderne alla fine del XIX secolo, il doping riemerse in modo significativo. In quel periodo si diffuse il Vin Mariani, una bevanda a base di vino e foglie di coca, utilizzata dagli atleti per ridurre la fatica e prolungare lo sforzo. Questa e altre sostanze, come caffeina e nitroglicerina, erano comuni, nonostante i gravi effetti collaterali, spesso ignorati o sottovalutati (Dall'Olio et al, 2011).

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS) sono stati sintetizzati solo nel XX secolo, a partire dal testosterone isolato per la prima volta nel 1935 (Nieschlag et al, 2019). Nati per trattare patologie come l'ipogonadismo, vennero presto impiegati in ambito sportivo per favorire la crescita muscolare e migliorare le prestazioni. L'uso non fu limitato agli atleti: anche animali da competizione, come cavalli e cani da corsa, vennero dopati per fini economici. La crescente diffusione di queste pratiche spinse le autorità sportive a introdurre regolamentazioni più severe e controlli antidoping sempre più rigorosi. Tuttavia, il fenomeno non è solo un problema sanitario, ma anche etico: l'uso di sostanze altera l'equità delle competizioni e compromette i valori di lealtà e meritocrazia su cui si fonda lo sport. Oggi, il doping rappresenta ancora una sfida attuale, resa più complessa dalla diffusione sui social media, dove influencer e atleti promuovono fisici estremi e cicli dopanti con grande visibilità, influenzando soprattutto i più giovani. La lotta al doping, dunque, richiede un impegno congiunto su più fronti: educazione, prevenzione, regolamentazione e promozione di una cultura sportiva sana ed etica (Holt et al, 2009).

1.2. Enti nazionali ed internazionali antidoping

La lotta contro il doping nello sport ha avuto una svolta decisiva con la Convenzione di Strasburgo del 1989, promossa dal Consiglio d'Europa (Convenzione di Strasburgo). Questo accordo ha rappresentato il primo impegno internazionale formale nel contrasto al doping,

introducendo misure legislative e favorendo la cooperazione tra Paesi. Tale convenzione ha posto le basi per la creazione, nel 1999, della WADA (World Anti-Doping Agency), fondata su iniziativa del Comitato Olimpico Internazionale. La WADA si è affermata come ente guida nelle politiche internazionali antidoping, con l'obiettivo di garantire equità, salute e integrità nello sport. I suoi compiti principali includono: tutelare il diritto degli atleti a competere lealmente, proteggere la loro salute dagli effetti nocivi delle sostanze dopanti e armonizzare i programmi antidoping a livello globale. A tal fine, promuove anche attività di educazione, sensibilizzazione e ricerca, oltre a controlli sempre più efficaci come i test antidoping.

In Italia, l'organismo competente è la NADO Italia (Organizzazione Nazionale Antidoping), istituito dal Comitato Olimpico Nazionale Italiano (CONI) nel 2015 (NADO Italia). Questa autorità applica il Codice WADA a livello nazionale, svolgendo attività di controllo, formazione e informazione. L'azione congiunta di WADA e NADO ha rafforzato la consapevolezza che il doping non sia solo una violazione sportiva, ma un problema etico e sanitario globale, la cui prevenzione è essenziale per garantire uno sport pulito e giusto (Nado Italia, 2023).

1.3. Tipologie di doping e sostanze dopanti

Secondo la WADA, il doping comprende una vasta gamma di pratiche e sostanze che alterano le prestazioni sportive. Si può classificare in base al tipo di sostanza o al metodo utilizzato (Momaya et al, 2015). Il doping farmacologico prevede l'utilizzo di farmaci o sostanze chimiche che migliorano le prestazioni fisiche. Tra questi troviamo:

1. Modulatori selettivi del recettore degli androgeni (SARMs): Utilizzati principalmente per trattare condizioni come l'osteoporosi e il cancro alla prostata, i SARMs agiscono legandosi ai recettori degli androgeni in modo selettivo, con minori effetti collaterali rispetto agli steroidi tradizionali. Aiutano a ridurre la perdita di massa muscolare e a migliorare la densità ossea, ma sono sempre più utilizzati anche nel contesto del doping sportivo (Wen et al, 2025).
2. Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): Sebbene non rappresentino una forma diretta di doping, l'abuso di questi farmaci può essere considerato doping se vengono assunti in dosi eccessive per trarre un vantaggio fisico. Il loro uso in assenza di una patologia può infatti migliorare temporaneamente la resistenza fisica, riducendo il dolore e l'infiammazione (Schjerning et al, 2020).

3. Le sostanze stimolanti come l'efedrina, la cocaina, le anfetamine e la caffeina, aumentano l'attività fisica e mentale, migliorando l'umore, riducendo il senso di fatica e aumentando la vigilanza. Questi effetti fanno degli stimolanti una scelta comune nel doping, ma il loro abuso comporta rischi elevati di dipendenza e di effetti collaterali pericolosi per il cuore e il sistema nervoso (Docherty, 2008).
4. **DIURETICI:** I diuretici aumentano la produzione e l'escrezione di urina, favorendo la rapida eliminazione dei liquidi in eccesso nel corpo. Sebbene siano utilizzati principalmente per trattare condizioni mediche come l'ipertensione o l'edema, nel contesto sportivo i diuretici sono spesso usati per ridurre il peso corporeo prima delle competizioni, creando un vantaggio temporaneo in discipline in cui il peso è un fattore cruciale (Cadwallader et al, 2010).
5. **NARCOTICI E ANALGESICI:** I narcotici e gli analgesici oppioidi sono utilizzati nello sport per gestire il dolore e migliorare la tolleranza agli sforzi fisici intensi. Sebbene la loro funzione principale sia quella di ridurre il dolore, alcuni atleti li utilizzano per non percepire il malessere fisico durante le competizioni, il che può comportare rischi significativi per la salute (Ekhtiari et al, 2020).

Il doping ematico consiste invece nella manipolazione del sangue (es. trasfusioni) per aumentare la quantità di globuli rossi e migliorare la resistenza. Tra le principali sostanze utilizzate per il doping ematico troviamo l'eritropoietina (EPO), una proteina prodotta principalmente a livello dei reni, che stimola il midollo osseo nella produzione di globuli rossi. L'uso dell'EPO come dopante è diffuso soprattutto negli sport di resistenza, come il ciclismo, per aumentare la disponibilità di ossigeno nei muscoli e migliorare la performance, riducendo lo sforzo fisico durante le gare (Lippi G et al, 2010). I rischi associati all'uso dell'EPO o altri stimolanti eritropoiesi quali la darbepoietina sono legati allo sviluppo di trombosi, ictus e l'infarto.

Infine, il doping ormonale prevede l'utilizzo di ormoni naturali o sintetici (es. testosterone, EPO) per aumentare massa muscolare o capacità aerobica. Le principali sostanze dopanti utilizzate sono i derivati del testosterone in quanto stimolano la crescita muscolare, l'aumento della forza e la riduzione della massa grassa (Kadi, 2008). Questi steroidi, infatti, agiscono legandosi ai recettori degli androgeni nel corpo, favorendo l'anabolismo e migliorando le prestazioni fisiche. Vengono inoltre spesso utilizzati gli ormoni peptidici e analoghi (ad esempio, l'ormone della crescita (GH), insulina, IGF-1) (Heuberger et al, 2019). Questi ormoni

sono utilizzati per stimolare la crescita, la riproduzione e la rigenerazione cellulare sia negli esseri umani che negli animali. Il GH in particolare è utilizzato per accelerare la riparazione muscolare post-allenamento e per favorire la lipolisi, ovvero il processo di riduzione del grasso corporeo (Healy et al, 2006). I rischi sono associati allo sviluppo del diabete, delle disfunzioni metaboliche e del gigantismo (Bondanelli et al, 2005).

1.4. Steroidi anabolizzanti androgeni (AAS)

Gli steroidi rappresentano una vasta e diversificata classe di composti organici naturali e sintetici, accomunati da una caratteristica struttura chimica di base denominata anello ciclopentanoperidrofenantrenico. Questa struttura fondamentale è costituita da quattro anelli fusi: tre anelli a sei atomi di carbonio (e un anello a cinque atomi di carbonio, per un totale di 17 atomi di carbonio disposti in una configurazione tridimensionale rigida. Questa impalcatura carboniosa può subire una grande varietà di modificazioni chimiche, attraverso l'introduzione di gruppi funzionali come ossidrili (-OH), metili (-CH₃), chetoni (=O), alcheni (C=C) o gruppi acetilici, dando origine a numerosi derivati steroidei con funzioni biologiche e farmacologiche differenti.

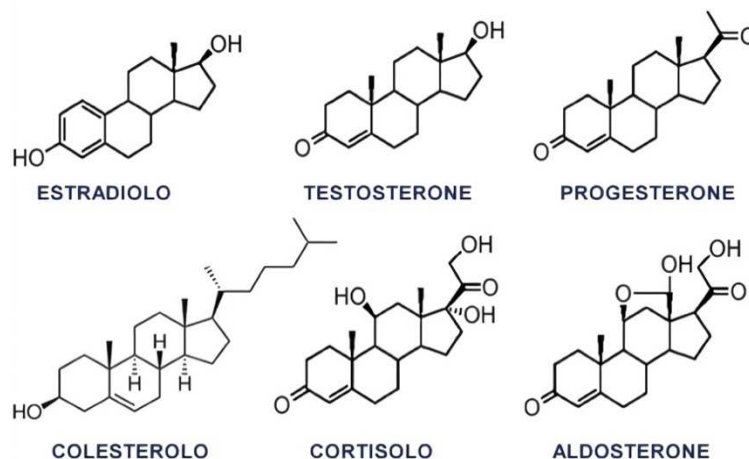


Figura 1. Struttura chimica del colesterolo, costituito dal nucleo steroideo contenente tre anelli di cicloesano e un anello a cinque atomi di carbonio detto ciclopentano, e dei principali ormoni steroidei quali estradiolo, testosterone, progesterone, cortisolo e aldosterone.

L'origine biosintetica degli steroidi è comune e riconducibile a un precursore chiave: il colesterolo. Questo lipide, appartenente alla categoria degli steroli, svolge un duplice ruolo: da un lato è un componente strutturale essenziale delle membrane cellulari, conferendone

fluidità e stabilità, dall'altro funge da substrato iniziale per la sintesi degli ormoni steroidei. La biosintesi avviene principalmente a livello delle ghiandole endocrine come le gonadi (testicoli e ovaie), la corteccia surrenale e la placenta attraverso una complessa cascata di reazioni enzimatiche che portano alla formazione di differenti classi di ormoni steroidei.

Gli ormoni steroidei sono sostanze lipofile che attraversano facilmente le membrane cellulari e agiscono principalmente attraverso recettori intracellulari nucleari, regolando l'espressione genica. Essi si suddividono in diverse classi principali, ognuna delle quali svolge ruoli fisiologici specifici:

1. Androgeni: gli androgeni sono ormoni steroidei tipicamente maschili, anche se presenti in entrambi i sessi. Il più rappresentativo è il testosterone, prodotto principalmente nei testicoli (e in minore quantità nelle ovaie e nella corteccia surrenale). Gli androgeni sono fondamentali per lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari maschili (voce profonda, massa muscolare, distribuzione dei peli), per la maturazione degli organi genitali, la spermatogenesi ed il mantenimento della libido e della massa ossea.
2. Estrogeni: gli estrogeni sono gli ormoni sessuali femminili per eccellenza, prodotti principalmente dalle ovaie. Tra essi, il più potente e biologicamente attivo è l'estradiolo. Le principali funzioni degli estrogeni includono: la regolazione del ciclo mestruale e dell'ovulazione, il mantenimento dei caratteri sessuali femminili, la protezione della salute cardiovascolare e ossea ed il supporto alla gravidanza nelle sue fasi iniziali.
3. Glucocorticoidi: i glucocorticoidi, come il cortisolo, sono prodotti dalla zona fascicolata della corteccia surrenale. Svolgono un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo glucidico, lipidico e proteico, nella risposta allo stress psicofisico (attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e nell'oppressione delle infiammazioni e modulazione del sistema immunitario. Questi ormoni sono largamente utilizzati in campo medico sotto forma di analoghi sintetici (es. prednisone, dexametasone) per trattare patologie infiammatorie e autoimmuni.
4. Mineralcorticoidi: il rappresentante più noto dei mineralcorticoidi è l'aldosterone, prodotto dalla zona glomerulare della corteccia surrenale. Esso agisce principalmente a livello renale per regolare il bilancio idro-salino e il volume plasmatico, favorire il riassorbimento di sodio e la secrezione di potassio e mantenere la pressione arteriosa entro limiti fisiologici.

Parallelamente agli ormoni naturali, l'ingegneria farmaceutica ha sviluppato numerosi steroidi sintetici, che mimano o potenziano gli effetti degli steroidi endogeni, ma con modifiche strutturali volte ad aumentarne la potenza, emivita e specificità d'azione. Questi composti sono utilizzati in ambito medico per trattare patologie endocrine, infiammatorie, oncologiche e metaboliche, ma anche abusati in ambito sportivo e culturistico per fini non terapeutici. Esempi di steroidi sintetici includono:

- Metandrostenolone (Dianabol) – steroide anabolizzante usato per aumentare massa e forza muscolare;
- Deca-durabolin (Nandrolone) – farmaco adrogeno e steroide anabolizzante, che viene utilizzato principalmente nel trattamento di anemie e nell'osteoporosi nelle donne in gravidanza;
- Stanozololo (Winstrol) – derivato sintetico del diidrotestosterone (DHT), noto per i suoi effetti anabolici con ridotta androgenicità;
- Testosterone sintetico – disponibile in varie formulazioni (enantato, propionato, cipionato), usato per la terapia sostitutiva dell'ipogonadismo;
- Aldosterone sintetico (fludrocortisone) – utilizzato per trattare l'insufficienza surrenalica;
- Anavar (oxandrolone) – steroide anabolizzante adatto anche all'uso terapeutico in pazienti debilitati o con perdita di massa muscolare.

1.5. Usi clinici di ormoni steroidei e AAS

L'uso clinico degli ormoni steroidei è strettamente regolato e viene prescritto in condizioni specifiche quali ipogonadismo, anemia refrattaria, osteoporosi severa, sarcopenia senile e alcuni disturbi legati all'invecchiamento, con monitoraggio continuo per prevenire effetti avversi, soprattutto in caso di somministrazione cronica o inappropriata (Bhasin et al, 2018).

Le principali terapie ormonali sostitutive sono la TRT (testosterone replacement therapy) per gli uomini e la TOS (terapia ormonale sostitutiva) per le donne in menopausa. La TRT serve a ristabilire livelli fisiologici di testosterone negli uomini con ipogonadismo, migliorando disfunzione erettile, calo della libido, depressione, ridotta massa magra e osteopenia. In geriatria, testosterone e nandrolone sono proposti per sarcopenia e scompenso cardiaco cronico (Correa et al, 2022; Di Lodovico et al, 2022). L'ipogonadismo senile riduce massa muscolare

e aumenta rischio cardiovascolare e disturbi psicosociali. La TRT può migliorare la capacità di esercizio in soggetti con insufficienza cardiaca, ma senza effetti significativi su funzione ventricolare o qualità della vita (Malkin et al, 2006; Lincoff et al, 2023). Il nandrolone, anabolizzante con minore attività androgenica, mostra effetti positivi su modelli animali, ma evidenze cliniche sono scarse e inconcludenti. L'uso in ambito geriatrico resta sperimentale e limitato a protocolli controllati. La TOS è impiegata per alleviare i sintomi della menopausa e prevenire complicanze da carenza estrogenica come l'osteoporosi. Riduce vampate, disturbi urogenitali e alterazioni dell'umore, ma comporta rischi quali trombosi venosa profonda, embolia polmonare e aumento del rischio di carcinoma mammario in donne predisposte (Faubion et al 2022; Manson et al, 2017).

2. EFFETTI COLLATERALI DEGLI AAS SULL'ORGANISMO

L'abuso di AAS è un problema crescente, soprattutto nello sport amatoriale, e causa gravi danni alla salute fisica e mentale (Pope et al, 2014). Gli effetti includono un aumento di eventi cardiovascolari, disfunzioni endocrine, disturbi psichiatrici e, in alcuni casi, decessi improvvisi anche in giovani sani (Angell et al, 2012). Gli effetti collaterali dell'abuso di steroidi anabolizzanti interessano molteplici apparati dell'organismo umano. Gli steroidi sono in grado di alterare in modo significativo la regolazione dei neurotrasmettitori cerebrali, in particolare dopamina e serotonina, determinando una serie di effetti comportamentali e psicologici (Trenton et al, 2005). Si osserva frequentemente un incremento dell'aggressività, talvolta manifestata in forme acute e incontrollate, note come *roid rage* (esplosioni improvvise di rabbia) (Bertozzi et al, 2018). A lungo termine, l'utilizzo cronico può influire significativamente sulla libido, e favorire lo sviluppo di disturbi del sonno, disturbi psichiatrici, tra cui ansia generalizzata, episodi paranoici, irritabilità marcata e, nei casi più severi, depressione maggiore (Piacentino et al, 2015). Questi disturbi possono compromettere profondamente la qualità della vita del soggetto e portare, in alcune situazioni, a condotte autolesionistiche o al rischio di suicidio, specialmente in atleti sottoposti a pressioni psicologiche legate alla performance. Sebbene gli steroidi non inducano una dipendenza fisica nel senso classico del termine, l'effetto positivo iniziale su massa muscolare, performance fisica e immagine corporea può innescare un meccanismo di assuefazione comportamentale. Gli individui, spesso sportivi o bodybuilder, sviluppano una compulsione all'uso, accompagnata da un senso di perdita del controllo e da sintomi da sospensione alla cessazione della sostanza, tra cui affaticamento cronico, disforia, perdita dell'autostima e depressione (Bates et al, 2019).

A livello dermatologico, gli effetti collaterali più comuni includono la comparsa di acne severa, localizzata prevalentemente su volto, torace e dorso, dovuta all'aumento della produzione di sebo mediata dagli ormoni androgeni (Hartgens et al, 2004). Inoltre, il rapido sviluppo della massa muscolare indotto dagli steroidi non è sempre accompagnato da un adattamento proporzionale dei tessuti connettivi e tendinei, aumentando il rischio di strappi muscolari, lesioni tendinee e distorsioni. Questo squilibrio biomeccanico tra muscolo e tendine è stato associato a un maggior tasso di infortuni, specialmente in soggetti non adeguatamente monitorati (Turillazzi et al, 2011).

Gli effetti epatotossici degli AAS, in particolare quelli somministrati per via orale (come il metandrostenolone e lo stanozololo), sono anch'essi ben documentati. L'assunzione prolungata può causare epatite colestatica, aumento delle transaminasi, formazione di adenomi epatici e, nei casi più gravi, carcinoma epatocellulare (Petrovic et al, 2022). Sul fronte renale, la ritenzione di sodio e acqua causata dagli steroidi comporta squilibri elettrolitici e ipertensione, fattori che a lungo termine possono danneggiare il parenchima renale e compromettere la funzione glomerulare (Herlitz et al, 2010).

Il sistema riproduttivo è particolarmente vulnerabile agli effetti degli steroidi anabolizzanti. Negli uomini, l'iperandrogenismo esogeno sopprime la produzione endogena di testosterone tramite feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, provocando una riduzione della spermatogenesi, atrofia testicolare e, in alcuni casi, infertilità irreversibile (Mulawkar et al, 2023). È inoltre frequente, la comparsa di ginecomastia, dovuta all'aromatizzazione periferica degli steroidi in estrogeni (Bond et al, 2022). Nelle donne, l'abuso di AAS induce un processo di virilizzazione che può comprendere irsutismo (crescita di peli in sedi maschili), approfondimento della voce, acne, amenorrea e, nei casi più gravi, clitoridomegalia, una condizione caratterizzata da ingrossamento anomalo del clitoride che può interferire sia con la funzione sessuale sia con il benessere psicologico (de Souza et al, 2011). Nella Tabella 1 sono indicati i principali effetti collaterali associati all'uso di AAS, con relativa frequenza nei soggetti di sesso maschile e femminile.

Tabella 1. Frequenza degli effetti collaterali da AAS negli uomini e nelle donne.

EFFETTO	UOMO	DONNA
GINECOMASTIA	comune	Assente
VIRILIZZAZIONE	no	molto frequente
ATROFIA GONADICA	testicolare	Ovarica
DISFUNZIONE RIPRODUTTIVA	ridotta spermatogenesi	anovulazione, amenorrea
ALOPECIA	comune	Comune
AUMENTO MASSA MUSCOLARE	notevole	più marcato e in proporzione
CAMBIAMENTI VOCALI	x	Irreversibili
CLITORIDOMEGALIA	x	frequente ad alte dosi

3. EFFETTI DEGLI AAS SUL SISTEMA CARDIOVASCOLARE

L'utilizzo cronico di AAS, sebbene ancora sottostimato in ambito clinico, rappresenta oggi un'emergenza sanitaria che coinvolge prevalentemente soggetti giovani, sani e fisicamente attivi, spesso al di fuori di ogni controllo medico. L'evidenza accumulata negli ultimi anni dimostra come tale pratica, anche in assenza di sintomi clinici immediati, sia associata a una molteplicità di alterazioni fisiopatologiche che interessano l'apparato cardiovascolare, il metabolismo, l'endocrinologia e il sistema emostatico (Pope et al, 2014). In questo contesto, diversi studi clinici, sia osservazionali che prospettici, hanno permesso di delineare con maggiore precisione le principali vie patogenetiche coinvolte.

3.1. Effetti degli AAS sull'incidenza degli eventi cardiovascolari e sulla coagulazione

Uno studio prospettico danese, intitolato "*Cardiovascular Disease in Anabolic Androgenic Steroid Users*", pubblicato sulla rivista *Circulation*, ha analizzato una coorte di 1.189 uomini sanzionati per l'uso di AAS e li ha confrontati con 59.450 controlli sani abbinati per età e sesso, seguiti per un periodo di circa 11 anni (Windfeld-Mathiasen et al, 2025). I risultati dello studio evidenziano un'associazione significativa tra l'uso di AAS e un aumento del rischio di numerosi eventi cardiovascolari gravi. In questo studio, il rapporto di rischio (hazard ratio, HR) è stato utilizzato come misura statistica per quantificare il rischio di un determinato evento cardiovascolare nei gruppi studiati. L'HR rappresenta il rischio relativo di un evento in un gruppo rispetto a un altro. Un valore di HR superiore a 1 indica un rischio maggiore nel gruppo di interesse (in questo caso, gli utilizzatori di AAS) rispetto al gruppo di controllo. I principali risultati dello studio sono mostrati in Figura 2 ed evidenziano come gli utilizzatori di AAS presentano: (i) un rischio tre volte superiore di soffrire di un infarto miocardico acuto rispetto ai controlli (HR 3,00), (ii) il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è 3,63 volte superiore (HR 3,63), (iii) il rischio di sviluppare cardiomiopatia è 9 volte maggiore (HR 8,90), (iv) il rischio è 2,26 volte più alto di sviluppare aritmie ventricolari (HR 2,26), mentre il rischio di sviluppare (v) tromboembolismo venoso e (vi) subire interventi coronarici sono rispettivamente 2,42 e 2,95 volte maggiori negli utilizzatori di AAS rispetto ai controlli.

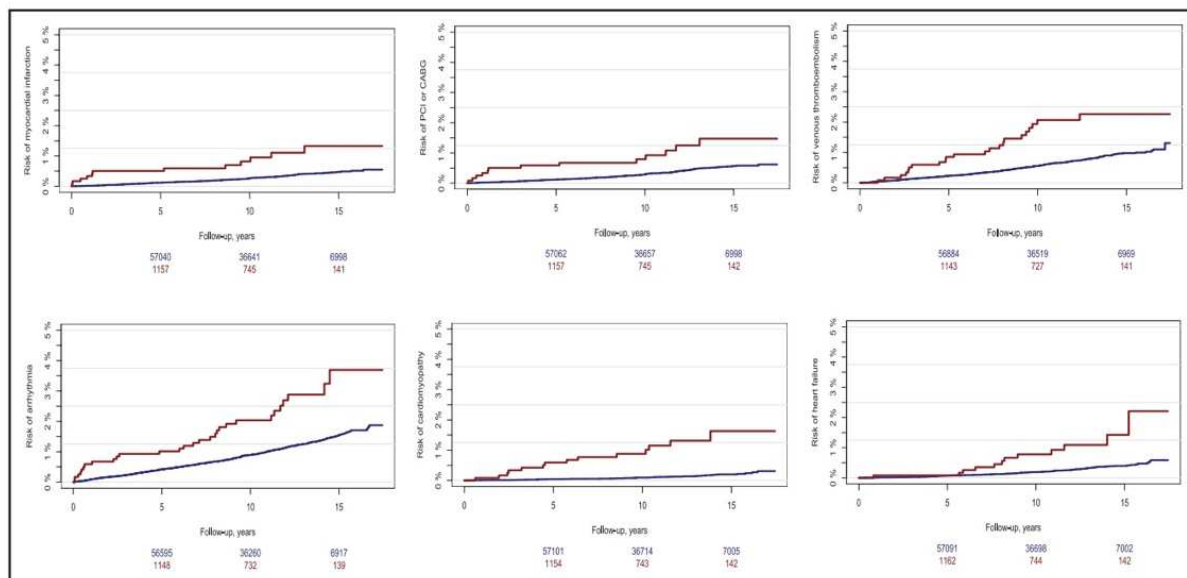


Figura 2. Rischio di comparsa di diversi eventi cardiovascolari nell'arco del tempo per utilizzatori di steroidi androgeni anabolizzanti e controlli. I numeri sotto i grafici mostrano i soggetti a rischio per ciascun gruppo. Gli utilizzatori di steroidi androgeni anabolizzanti sono rappresentati in rosso, mentre i controlli sono rappresentati in blu. Riprodotto da Windfeld-Mathiasen et al., 2025.

Questi risultati suggeriscono un profilo cardiovascolare ad alto rischio associato all'uso di AAS, che può manifestarsi anche in soggetti giovani e apparentemente sani. I meccanismi patogenetici ipotizzati includono l'ipertrofia miocardica (ingrossamento del muscolo cardiaco), alterazioni del profilo lipidico, l'aumento dell'ematocrito (che può portare a un aumento della viscosità sanguigna) e una maggiore tendenza trombotica, che favorisce la formazione di coaguli nel sistema circolatorio.

Un ulteriore studio fondamentale è quello di Camilleri, che ha permesso una maggiore comprensione verso le modificazioni emostatiche indotte dall'uso cronico di AAS ed ha analizzato in modo approfondito le dinamiche della coagulazione in un campione di utilizzatori abituali di tali sostanze. In particolare, lo studio ha coinvolto 61 soggetti con un uso documentato di AAS per almeno sei settimane consecutive (criterio minimo per essere considerati "utilizzatori cronici") confrontati con un gruppo di controllo composto da 42 individui fisicamente attivi, ma non utilizzatori di AAS (Camilleri et al, 2023).

L'indagine si è avvalsa di una serie di test emostatici avanzati, con particolare attenzione al potenziale trombinico endogeno (endogenous thrombin potential, ETP), un parametro che quantifica la capacità del plasma di generare trombi in risposta a un'attivazione della cascata

coagulativa. I risultati hanno evidenziato un aumento significativo del ETP nei soggetti che facevano uso di AAS, indicando una maggiore predisposizione alla formazione di coaguli. Parallelamente all'attivazione del sistema coagulativo, lo studio ha rilevato una marcata inibizione del sistema fibrinolitico. I livelli del PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), principale inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA), erano significativamente più alti nei soggetti utilizzatori di AAS. Contestualmente, l'attività del tPA risultava ridotta. Questi due dati, considerati congiuntamente, indicano un'efficienza fibrinolitica compromessa, ovvero una ridotta capacità dell'organismo di dissolvere i coaguli una volta formati.

È importante sottolineare che queste alterazioni emostatiche non si accompagnavano a un incremento dei marker di infiammazione sistemica, in particolare la proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), che è risultata nei limiti in entrambi i gruppi. Questo dato suggerisce che l'effetto pro-coagulante osservato non è mediato da uno stato infiammatorio sistemico, ma piuttosto da un'azione diretta degli AAS sul sistema emostatico. Le modificazioni riscontrate, infatti, sembrano derivare da un'alterazione dell'equilibrio fisiologico tra coagulazione e fibrinolisi indotta dalla somministrazione degli AAS stessi. Le implicazioni cliniche di questi risultati sono particolarmente significative. L'instaurarsi di uno stato di ipercoagulabilità può aumentare il rischio di eventi trombotici, sia a livello arterioso (ad esempio infarti miocardici o ictus ischemici) sia venoso (come trombosi venosa profonda ed embolia polmonare). Questo rischio appare ancora più marcato nei soggetti che presentano altri fattori predisponenti, quali il fumo di sigaretta, la presenza di dislipidemie familiari o genetiche, o l'uso concomitante di altri agenti farmacologici o integratori ad azione pro-trombotica. I risultati dello studio di Camilleri et al sono in linea con quanto osservato da Windfeld-Mathiasen e colleghi e potrebbero spiegare un'aumentata incidenza di eventi trombotici.

3.2. Effetti degli AAS sulla struttura e funzione cardiaca

Il danno cardiovascolare diretto è stato anche oggetto dello studio di Baggish, che ha incluso 140 soggetti maschi (86 utilizzatori o ex utilizzatori di AAS e 54 non utilizzatori, reclutati da palestre frequentate da sollevatori di pesi), con un'età media di 34 anni (Baggish et al, 2017). Attraverso la risonanza magnetica cardiaca, sono state misurate la massa ventricolare sinistra e la frazione di eiezione, un parametro che descrive la funzione sistolica (o di pompa del cuore) e rappresenta la percentuale di sangue che viene espulsa dal ventricolo sinistro ad ogni battito cardiaco rispetto al volume totale di sangue presente nel ventricolo prima che venga espulso (il

volume telediastolico). Nello studio è stato osservato un aumento significativo della massa ventricolare sinistra e una riduzione della frazione di eiezione negli utilizzatori di AAS (LVEF media: 52% negli utenti AAS vs. 59% nei controlli; $p < 0.01$). Questo si accompagna ad un aumento nel sangue del peptide natriuretico NT-proBNP (N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B), un frammento proteico rilasciato nel sangue quando il cuore è sottoposto a stress, indicando che il cuore è sottoposto a un sovraccarico di lavoro continuo. Inoltre, circa il 38% dei soggetti AAS-positivi presentava placche aterosclerotiche subcliniche non calcificate a livello coronarico, suggerendo un processo aterogenetico precoce (Figura 3).

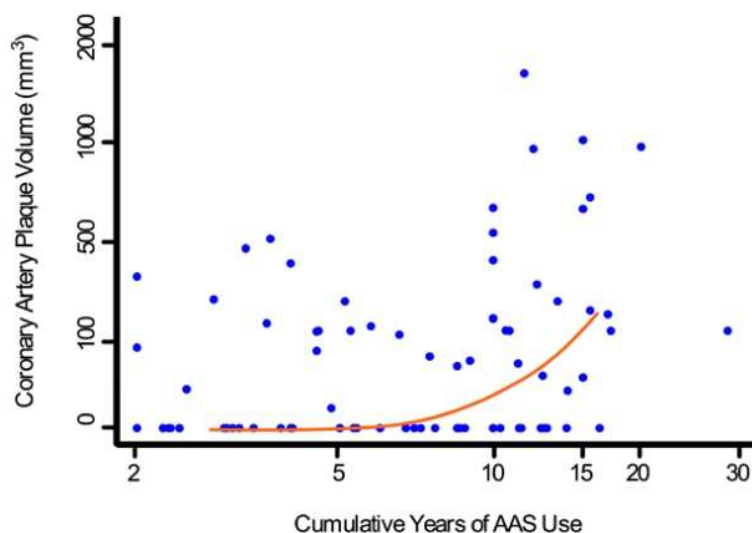


Figura 3. Relazione tra il volume della placca coronarica e la durata cumulativa dell'esposizione agli steroidi anabolizzanti-androgeni (AAS) nell'arco della vita. Il grafico a dispersione mostra il volume della placca coronarica e gli anni cumulativi di esposizione agli steroidi anabolizzanti-androgeni (AAS) nell'arco della vita, con una spline mediana (linea rossa) adattata ai dati per facilitare la visualizzazione della relazione tra queste variabili. Riprodotto da Baggish et al., 2017.

Nel loro insieme, questi risultati suggeriscono un chiaro processo di rimodellamento miocardico patologico, cioè un cambiamento anomalo nella struttura e nella funzione del cuore, che può evolvere in condizioni gravi come la cardiomiopatia dilatativa, in cui il cuore si dilata e perde la capacità di pompare efficacemente, aritmie ventricolari, ovvero disturbi del ritmo cardiaco che originano nei ventricoli e che possono compromettere la funzione cardiaca, e ischemia silente, una ridotta perfusione sanguigna al cuore che non sempre si manifesta con sintomi evidenti ma che può danneggiare il muscolo cardiaco nel lungo periodo.

Lo studio condotto da Abdullah si è avvalso di tecniche di imaging avanzate, come l'ecocardiografia speckle-tracking, una tecnica di imaging che permette un esame più approfondito della funzione cardiaca (Abdullah et al, 2024). In particolare, mediante questa tecnica è stato possibile misurare lo strain globale longitudinale (GLS), un valore che indica la deformazione longitudinale del miocardio (cioè l'allungamento e l'accorciamento delle fibre muscolari cardiache) durante il ciclo cardiaco, in particolare durante la sistole, quando il cuore si contrae. È importante sottolineare come l'alterazione dello strain rappresenti un indicatore precoce di disfunzione miocardica, potenzialmente rilevabile anche in fase subclinica. Lo studio ha confrontato 101 soggetti (69 attuali, 30 ex-utilizzatori) con 71 controlli, tutti sollevatori di pesi. L'ecocardiografia standard ha evidenziato una marcata ipertrofia ventricolare sinistra (LVMI medio: 106 ± 26 g/m² vs. 80 ± 15 ; $p < 0.001$) e una compromissione della funzione sistolica (LVEF: 49% vs. 59%; $p < 0.001$). Inoltre, l'11% degli utilizzatori di AAS presentava una frazione di eiezione $\leq 40\%$, valore comunemente associato a insufficienza cardiaca sistolica. Dall'altro lato, l'ecocardiografia speckle-tracking ha evidenziato come anche lo strain longitudinale del ventricolo destro era significativamente alterato (-17.3% vs. -22.8% ; $p < 0.001$), indicando un'alterazione precoce della funzione contrattile del ventricolo destro. La disfunzione biventricolare osservata, inclusa la riduzione della funzione del ventricolo destro, indica che l'impatto cardiaco degli AAS non è limitato al solo ventricolo sinistro. Queste alterazioni indicano una grave cardiomiopatia biventricolare, che persisteva anche dopo la sospensione degli AAS.

Similmente, uno studio trasversale realizzato su 92 soggetti maschi, suddivisi in 18 sedentari, 26 atleti non utilizzatori di AAS e 48 atleti utilizzatori di AAS (Hammoud et al, 2023). Tutti sono stati sottoposti a ecocardiografia bidimensionale per valutare la struttura e la funzione cardiovascolare. Gli utilizzatori di AAS presentavano un significativo rimodellamento cardiaco del ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro, maggiore massa ventricolare indicizzata per superficie corporea, funzione diastolica ridotta (valori più bassi di E e rapporto E/A) e una compromissione dello strain longitudinale globale, pur mantenendo una frazione di eiezione normale. Nonostante in questo caso non sia stata rilevata un'alterazione della funzione cardiaca sistolica, il risultato relativo allo strain longitudinale è in linea con quanto riportato da Abdullah, indicando che anche in questo caso gli atleti utilizzatori di AAS presentavano una disfunzione cardiaca subclinica. Inoltre, la presenza di insufficienza tricuspide e dilatazione della radice aortica suggerisce inoltre un impatto degli AAS anche sul sistema valvolare e vascolare.

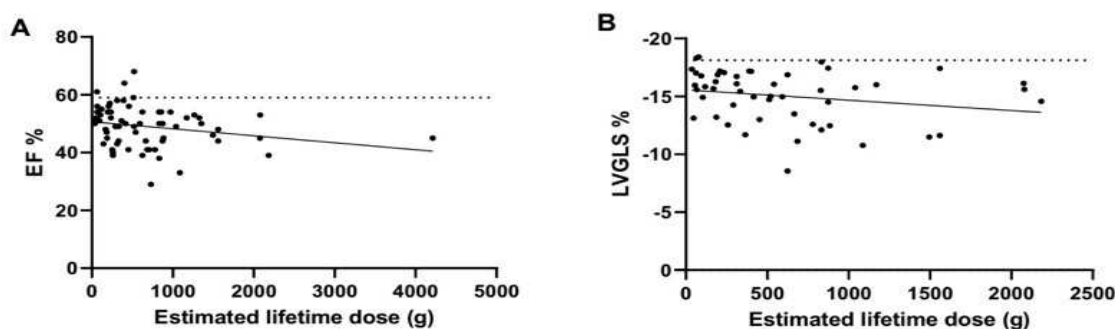


Figura 4. Grafico a dispersione mostra le correlazioni tra la dose cumulativa stimata di AAS nel corso della vita e la funzione miocardica e l'ipertrofia miocardica in 69 attuali utilizzatori di AAS. Le correlazioni di Spearman nei 69 utilizzatori attuali di AAS hanno mostrato relazioni significative tra la dose cumulativa stimata di AAS e (A) la frazione di eiezione e (B) lo strain longitudinale globale del ventricolo sinistro. Le linee tratteggiate indicano il valore medio nei controlli WLC. AAS: steroidi anabolizzanti-androgeni; EF: frazione di eiezione; LVGLS: strain longitudinale globale del ventricolo sinistro; WLC: controlli praticanti sollevamento pesi. Riprodotto da Abdullah et al., 2024.

3.3. Reversibilità del danno cardiovascolare indotto dagli AAS

Lo studio condotto da Rasmussen e collaboratori rappresenta un importante contributo nella comprensione degli effetti sistemici derivanti dall'uso cronico di AAS. La ricerca ha coinvolto un campione di 100 uomini adulti, suddivisi in 37 attuali utilizzatori di AAS, 33 ex utilizzatori che avevano interrotto l'assunzione da almeno 30 mesi, e 30 soggetti di controllo che non ne avevano mai fatto uso (Rasmussen et al, 2019). La metodologia adottata prevedeva l'impiego della risonanza magnetica cardiaca per la valutazione della massa ventricolare sinistra, un parametro fondamentale per rilevare alterazioni strutturali del cuore, l'ecocardiografia avanzata per la misura dello strain longitudinale, unitamente ad analisi ematiche mirate all'esplorazione del profilo lipidico, della sensibilità insulinica e della funzione endocrina gonadica.

I risultati ottenuti hanno evidenziato un aumento significativo della massa ventricolare sinistra nei soggetti utilizzatori di AAS rispetto al gruppo di controllo. Questo incremento, statisticamente rilevante con un valore di p inferiore a 0.001, è indicativo di ipertrofia ventricolare sinistra di natura patologica. Tale condizione si manifesta come risposta adattativa del muscolo cardiaco a uno stress cronico e a un sovraccarico emodinamico, determinato anche dall'effetto anabolizzante degli steroidi che induce un aumento della massa muscolare

scheletrica e di conseguenza un maggior carico di lavoro per il cuore. L'ipertrofia, seppur inizialmente compensatoria, nel tempo può degenerare in disfunzione cardiaca, portando a cardiomiopatia ipertrofica, insufficienza cardiaca congestizia e un elevato rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali. Questa trasformazione strutturale compromette la capacità del cuore di mantenere un'efficace funzione di pompaggio, aumentando la vulnerabilità cardiovascolare dei soggetti. Di fatto, la frazione di eiezione era ridotta negli utilizzatori attuali di AAS vs non utilizzatori ($51\pm1\%$ vs $58\pm1\%$, $p<0.001$). È di notevole interesse osservare come, mentre la massa ventricolare, le dimensioni delle pareti ventricolari e la frazione di eiezione ritornano ai livelli di controllo nei soggetti ex-utilizzatori di AAS, questo non è il caso per quanto riguarda lo strain ventricolare. Lo strain globale longitudinale è rimasto alterato anche a distanza di tempo negli ex utilizzatori di AAS (Tabella 2). Questo dato è di notevole importanza perché suggerisce che, anche se a livello clinico la struttura e funzione cardiaca potrebbero tornare ai valori comparabili a quelli dei soggetti controllo, l'alterazione dello strain negli ex-utilizzatori indica l'esistenza di una disfunzione miocardica subclinica.

Tabella 2. Parametri funzionali e strutturali cardiaci ecocardiografici nei soggetti controllo (non-utilizzatori di AAS), utilizzatori attuali ed ex-utilizzatori. BSA: superficie corporea; EDD: diametro telediastolico; EF: frazione di eiezione; ESD: diametro telesistolico; GLS: strain longitudinale globale; LA: atrio sinistro; LBM: massa magra corporea; LV: ventricolo sinistro; SV: volume di eiezione. Confronti a coppie ($P < 0,05$): *gli attuali utilizzatori di AAS differiscono dagli altri due gruppi; † gli ex utilizzatori di AAS differiscono dai controlli; ‡ differenza tra tutti e tre i gruppi; § gli attuali utilizzatori di AAS differiscono dai controlli; || i controlli differiscono dagli altri due gruppi.

	Controls	Current AAS abusers	Former AAS abusers	P
	n = 30	n = 37	n = 33	
2D Echocardiography				
<i>Structure</i>				
LV mass (g)	201 (8)	278 (11)	190 (7)	*
LV mass /BSA (g/m ²)	95 (4)	127 (5)	89 (3)	*
LV mass/LBM (g/kg)	2.9 (0.1)	3.4 (0.1)	2.7 (0.1)	*
Interventricular septum (mm)	10 (0.3)	11 (0.3)	9 (0.3)	*
Posterior wall (mm)	10 (0.3)	12 (0.3)	10 (0.3)	*
LV EDD (mm)	53 (1)	56 (1)	52 (1)	*
LV ESD (mm)	41 (1)	45 (1)	40 (1)	*
RV EDD (mm)	30 (2)	32 (1)	31 (2)	NS
<i>Systolic function</i>				
LVEF (%)	58 (1)	51 (1)	57 (1)	*
SV (mL)	83 (4)	75 (3)	70 (2)	†
LV GLS (%)	-18.2 (0.4)	-14.5 (0.4)	-16.7 (0.5)	‡
Circumferential strain (%)	-18 (1)	-15 (1)	-17 (1)	§
Radial strain (%)	39 (3)	32 (2)	31 (3)	NS
<i>Diastolic function</i>				
E-wave (cm/s)	76 (3)	72 (2)	74 (2)	NS
A-wave (cm/s)	42 (2)	51 (2)	45 (2)	*
E/A ratio	1.86 (0.09)	1.49 (0.08)	1.74 (0.11)	§
E/e' ratio	6.0 (0.2)	6.9 (0.3)	6.4 (0.3)	§
3D Echocardiography				
LVEF (%)	57 (1)	52 (1)	56 (1)	*
LV GLS (%)	-12 (1)	-9 (1)	-10 (1)	

Lo studio condotto da Abdullah et al, discusso nel capitolo precedente, ha confrontato 101 sollevatori di pesi, tra cui 69 attuali utilizzatori di AAS, 30 ex-utilizzatori e 71 controlli. Come indicato in precedenza, lo studio ha trovato un aumento della massa ventricolare indicativa dell'ipertrofia, una riduzione della frazione di eiezione negli utilizzatori attuali di AAS e anche una riduzione della funzione del ventricolo destro, indicando una grave cardiomiopatia biventricolare. In questo caso, a distanza di 6 anni dall'interruzione, la ridotta funzione sistolica è stata riscontrata anche dopo l'interruzione degli AAS, mentre è stata osservata la regressione dell'ipertrofia. Questo studio ribadisce la necessità di ulteriori studi longitudinali. La regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti ipertesi è associata a una minore probabilità di morbidità e mortalità cardiovascolare. Un effetto simile potrebbe verificarsi nei pazienti che fanno uso di AAS dopo l'interruzione della sostanza, ma lo studio di Abdullah e colleghi indica che l'uso prolungato di AAS, anche dopo diversi anni dalla cessazione, mostra ancora segni di patologia cardiovascolare.

Il progetto HAARLEM ha adottato un disegno prospettico osservazionale su 31 uomini ≥ 18 anni intenzionati a iniziare a breve un ciclo di AAS (Smit et al, 2020). Questo è di particolare interesse, in quanto ha permesso di sottoporre i partecipanti ad un'ecocardiografia tridimensionale prima dell'inizio del ciclo (T0), al termine del ciclo (T1) e dopo un anno (T2). I principali risultati di questo studio indicano che un ciclo di AAS con dosi sovra-fisiologiche

di androgeni determina un aumento della massa ventricolare sinistra, una riduzione di circa il 5% della frazione di eiezione ventricolare sinistra accompagnata da un peggioramento della funzione diastolica ($\downarrow$ E/A ratio, $\uparrow$ volume atriale sinistro). L'aumento della massa ventricolare sinistra è risultato dovuto a un incremento dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore. Questo dato è in linea con i risultati degli studi discussi precedentemente (Baggish et al, 2017; Rasmussen et al, 2019; Abdullah et al, 2024). Tuttavia, a T2, tutti i parametri risultavano tornati ai valori basali. Sebbene tali dati suggeriscano una reversibilità nel breve-medio termine delle alterazioni cardiovascolari, va sottolineato che la maggior parte dei soggetti aveva una storia di uso precedente di AAS e che i risultati non sono necessariamente generalizzabili agli utilizzatori cronici. Inoltre, lo studio non ha incluso la valutazione dello strain miocardico, lasciando aperta la possibilità dell'esistenza di una disfunzione sistolica subclinica non rilevata.

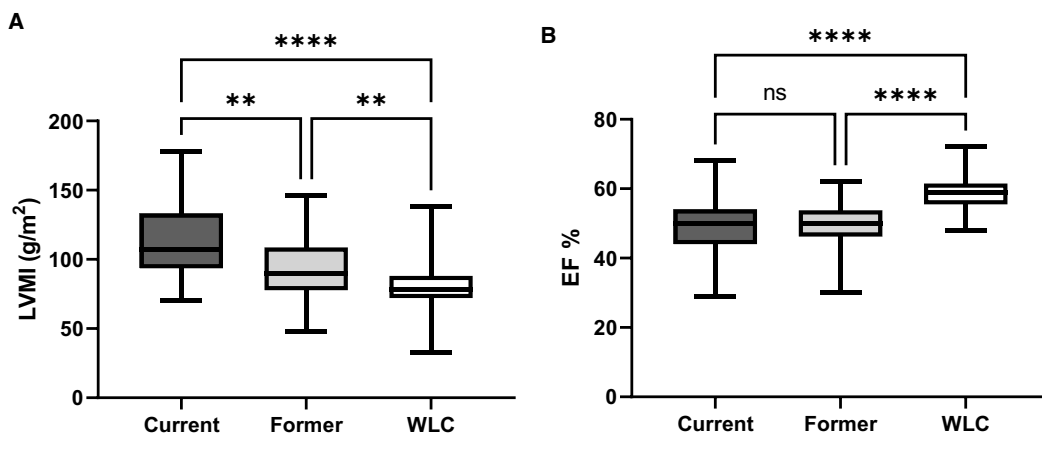


Figura 5. Boxplot che mostrano l'ipertrofia miocardica e la funzione miocardica negli attuali ed ex utilizzatori di AAS e nei controlli WLC. (A) Boxplot dell'indice di massa ventricolare sinistra negli attuali utilizzatori di AAS, negli ex utilizzatori e nei controlli WLC. (B) Frazione di eiezione negli stessi tre gruppi. Ns indica differenza non significativa, ** $p < 0.01$ e **** $p < 0.001$. AAS: steroidi anabolizzanti-androgeni; WLC: controlli praticanti sollevamento pesi; LVMI: indice di massa ventricolare sinistra; EF: frazione di eiezione. Riprodotto da Abdullah et al., 2024.

In sintesi, l'utilizzo di AAS è associato a ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione diastolica e alterazioni cliniche o subcliniche della funzione sistolica, con un potenziale di reversibilità variabile a seconda della durata, dell'intensità dell'esposizione e della sospensione del farmaco.

4. CONCLUSIONI

Il lavoro svolto ha messo in evidenza con rigore scientifico e chiarezza analitica i profondi effetti che gli AAS possono avere sull'apparato cardiovascolare umano. Attraverso l'analisi della letteratura più recente e qualificata, si è potuto delineare un quadro complesso ma coerente degli esiti patologici associati all'uso cronico di tali sostanze, anche in individui giovani, sani e fisicamente attivi.

L'utilizzo non terapeutico degli AAS è emerso come un fattore di rischio significativo, in grado di compromettere la salute cardiovascolare tramite una molteplicità di meccanismi: alterazioni della contrattilità miocardica, rimodellamento patologico delle camere cardiache, disfunzione endoteliale, incremento del rischio tromboembolico e squilibri lipidici sistemici. Deduciamo quindi che le ricerche più recenti hanno tracciato un quadro non indifferente: l'assunzione prolungata di AAS determina uno stato pro-trombotico marcato, capace di alterare profondamente l'equilibrio dell'emostasi. Questa tendenza alla coagulazione, che può manifestarsi anche in assenza di un'inflammatione sistemica apparente, suggerisce un effetto diretto sulla fisiologia vascolare. Parallelamente, si è osservato un impatto diretto sul cuore: la struttura e la funzione miocardica risultano significativamente compromesse anche in soggetti con un livello di attività fisica elevato e privo di altri fattori di rischio evidenti. Le modifiche osservate non sono transitorie né semplicemente adattative ma al contrario, mostrano un'evoluzione patologica che coinvolge sia la componente contrattile che la morfologia del cuore. Alterazioni della funzione ventricolare, segni di rimodellamento patologico e riduzione della performance cardiaca globale sono stati riscontrati anche in individui che avevano interrotto l'uso da tempo, suggerendo che il danno cardiaco possa essere duraturo, se non permanente.

Gli studi di imaging avanzato, insieme ai dati biochimici e ormonali, confermano che i danni possono svilupparsi in maniera subclinica e manifestarsi anche anni dopo la sospensione, suggerendo una latenza nella comparsa dei sintomi che complica ulteriormente la diagnosi e il trattamento. Anche nei casi in cui gli effetti sembrano parzialmente reversibili, come avviene dopo cicli di durata limitata, la capacità di recupero non è mai garantita, soprattutto nei consumatori abituali o di lungo corso. Le alterazioni cardiovascolari e ormonali tendono a cronicizzarsi, soprattutto quando l'esposizione è ripetuta nel tempo, e i segni clinici possono manifestarsi anche a distanza di anni. In questo contesto, la convinzione diffusa tra molti

utilizzatori che basti “interrompere per guarire” si dimostra pericolosamente ingenua. Un primo limite evidente riguarda la selezione che risulta non sempre omogenea dei partecipanti, spesso costituiti da soggetti come bodybuilder o atleti amatoriali e per la maggior parte uomini. Si rende dunque necessaria una maggiore inclusività dei campioni di studio, includendo popolazioni femminili, diverse fasce di età e condizioni fisiche eterogenee, per comprendere appieno la variabilità degli effetti. Inoltre, in molti studi manca un adeguato controllo dell’assunzione di sostanze concomitanti (come GH, stimolanti o integratori) o di altri fattori confondenti (stile di vita, alimentazione, fumo), che potrebbero aver contribuito agli effetti osservati. Anche la variabilità nei dosaggi, nella durata dell’assunzione e nelle modalità di somministrazione rappresenta un ostacolo a una standardizzazione dei risultati. Alcuni studi non specificano con precisione le sostanze utilizzate o si basano su dichiarazioni auto-riferite, aumentando il rischio di sottostima o distorsione dei dati. Inoltre, si rende necessario disegnare altri studi che seguano nel tempo soggetti esposti ad AAS, con tecniche avanzate di imaging cardiaco, valutazioni standardizzate pre, durante e post ciclo, per chiarire i tempi di insorgenza del danno e i margini reali di reversibilità.

In definitiva, l’uso non terapeutico degli AAS rappresenta una minaccia concreta e sottostimata alla salute cardiovascolare. Le evidenze scientifiche analizzate in questo elaborato dimostrano che si tratta di una problematica sistemica, la cui gravità non può più essere ignorata. È urgente promuovere una maggiore consapevolezza dei rischi, sia nella popolazione generale che tra gli operatori sanitari, e costruire strumenti di prevenzione e intervento che uniscano rigore clinico, sensibilità educativa e responsabilità sociale. Solo in questo modo sarà possibile contrastare efficacemente un fenomeno che, per quanto silenzioso, produce danni profondi e duraturi.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Abdullah R, Bjørnebekk A, Hauger LE, Hullstein IR, Edvardsen T, Haugaa KH, Almaas VM (2024). Severe biventricular cardiomyopathy in both current and former long-term users of anabolic–androgenic steroids. *European Journal of Preventive Cardiology*, 31(5), 599–608. DOI: 10.1093/eurjpc/zwad362
2. Momaya AM, El Fawal MM, Estes R (2015). Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Current Sports Medicine Reports*, 45(4):517-31. DOI: 10.1007/s40279-015-0308-9
3. Angell P, Chester N, Green D, Somauroo J, Whyte G, George K (2012). Anabolic steroids and cardiovascular risk. *Sports Medicine*, 42(2), 119–134. DOI: 10.2165/11598060-000000000-00000
4. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, Pope HG Jr (2017). Cardiovascular toxicity of illicit anabolic–androgenic steroid use. *Circulation*, 135(21), 1991–2002. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945
5. Bates G, Van Hout MC, Teck JTW, McVeigh J (2019). Treatments for people who use anabolic androgenic steroids. *Harm Reduction Journal*, 16(1), 75. DOI: 10.1186/s12954-019-0343-1
6. Bertozzi G, Sessa F, Albano GD, Sani G, Maglietta F, Roshan MHK, Li Volti G, Bernardini R, Avola R, Pomara C, Salerno M (2018). The role of anabolic androgenic steroids in disruption of the physiological function in discrete areas of the central nervous system. *Molecular Neurobiology*, 55(7), 5548–5556. DOI: 10.1007/s12035-017-0774-1
7. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA (2018). Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(5), 1715–1744. DOI: 10.1210/jc.2018-00229
8. Bond P, Smit DL, de Ronde W (2022). Anabolic–androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Frontiers in Endocrinology*, 13: 1059473. DOI: 10.3389/fendo.2022.1059473
9. Bondanelli M, Bonadonna S, Ambrosio MR, Doga M, Gola M, Onofri A, Zatelli MC, Giustina A, degli Uberti EC (2005). Cardiac and metabolic effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor I excess in young adults with pituitary gigantism. *Metabolism*, 54(9):1174-80. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.03.025
10. Cadwallader AB, de la Torre X, Tieri A, Botrè F (2010). The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: pharmacology, toxicology and analysis. *British Journal of Pharmacology*, 161(1):1-16. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.00789.x
11. Camilleri E, Smit DL, van Rein N, Le Cessie S, de Hon O, den Heijer M, Lisman T, Cannegieter SC, de Ronde W (2023). Coagulation profiles during and after anabolic androgenic steroid use: data from the HAARLEM study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(7):102215. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.102215
12. Convenzione di Strasburgo. (s.d.). Tratto da ministero dello sport: www.sport.governo.it
13. Correa C, Bieger P, Perry IS, Souza GC (2022) Testosterone Supplementation on Sarcopenia Components in Chronic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 28(7):586-594. doi: 10.2174/1381612827666211115155541.
14. Dall'Olio G, Mazzanti M (2011). Memoria sulle proprietà terapeutiche della coca. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio*, 7, 228–239. DOI: 10.1007/s13631-011-0033-2

15. Di Lodovico E, Facondo P, Delbarba A, Pezzaioli LC, Maffezzoni F, Cappelli C, Ferlin A (2022) Testosterone, Hypogonadism, and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 15(7):e008755. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008755
16. Docherty JR (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency. *British Journal of Pharmacology*;154(3):606-22. DOI: 10.1038/bjp.2008.124
17. Ekhtiari S, Yusuf I, AlMakadma Y, MacDonald A, Leroux T, Khan M (2020). Opioid use in athletes: A systematic review. *Sports Health*, 12(6), 534–539. DOI: 10.1177/1941738120933542
18. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, Maki PM, Manson JAE, Pinkerton JAV, Santoro N, Shifren JL, Shufelt CL, Thurston RC, Wolfman W (2022). The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, 29(7), 767–794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028
19. Hammoud S, van den Bemt BJF, Jaber A, Kurdi M (2023). Chronic anabolic–androgenic steroid administration reduces global longitudinal strain among off-cycle bodybuilders. *International Journal of Cardiology*, 381:153-160. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.03.057
20. Hartgens, F., Kuipers, H (2004) Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes. *Sports Med* 34, 513–554 DOI: 10.2165/00007256-200434080-00003
21. Healy ML, Gibney J, Pentecost C, Croos P, Russell-Jones DL, Sönksen PH, Umpleby AM (2006). Effects of high-dose growth hormone on glucose and glycerol metabolism at rest and during exercise in endurance-trained athletes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(1):320-7. DOI: 10.1210/jc.2005-0916
22. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, Colvin RB, D'Agati VD (2010). Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(1), 163–172. DOI: 10.1681/ASN.2009040450
23. Heuberger JAAC, Cohen AF (2019). Review of WADA prohibited substances: Limited evidence for performance enhancing effects. *Sports Medicine*, 49(4):525-539. DOI: 10.1007/s40279-018-1014-1
24. Hoberman JM, Yesalis CE (1995). The history of synthetic testosterone. *Scientific American*, 272(2):76-81. DOI: 10.1038/scientificamerican0295-76.
25. Holt RIG, Erotokritou-Mulligan I, Sönksen PH (2009). The history of doping and growth hormone abuse in sport. *Growth Hormone & IGF Research*, 19(4):320-6. DOI: 10.1016/j.ghir.2009.04.009
26. Kadi F (2008) Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Br J Pharmacol.* 154(3):522-8. doi: 10.1038/bjp.2008.118.
27. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, Mitchell LM, Basaria S, Boden WE, Cunningham GR, Granger CB, Khera M, Thompson IM Jr, Wang Q, Wolski K, Davey D, Kalahasti V, Khan N, Miller MG, Snabes MC, Chan A, Dubcenco E, Li X, Yi T, Huang B, Pencina KM, Trivison TG, Nissen SE; TRAVERSE Study Investigators (2023) – Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med.*;389(2):107-117. DOI: 10.1056/NEJMoa2215025
28. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ (2010). Thrombotic complications of erythropoiesis-stimulating agents. *J Thromb Haemost.* 36(5):537-49. DOI 10.1055/s-0030-1255448
29. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, van Beek EJ, Jones TH, Channer KS (2006). Testosterone therapy in men with moderate-severe chronic heart failure: A

- double-blind randomized placebo-controlled trial. *European Heart Journal*, 7(1):57-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi443
30. Manson JAE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J, dal gruppo WHI Investigators. (2017). Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*, 318(10), 927–938. DOI: 10.1001/jama.2017.11217
 31. Mulawkar PM, Maheshwari PN, Gauhar V, Agrawal SG, Mohammed TO, Singh AG, Tak GR, Shah US, Shukla DP, Mamankar D (2023). Use of anabolic-androgenic steroids and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 16(4), 268–285. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_90_23
 32. NADO Italia. (s.d.). Tratto da Normativa antidoping di NADO Italia.: www.nadoitalia.it.
 33. Nado Italia. (2023). Tratto da Regolamento sportivo: <https://trento.coni.it/images/trento/NADO-Italia-s-Anti-Doping-Sports-Code.pdf>
 34. Nieschlag E, Nieschlag S (2019). ENDOCRINE HISTORY: The history of discovery, synthesis and development of testosterone. *European Journal of Endocrinology*, 180(6):R201-R212. DOI: 10.1530/EJE-19-0071
 35. Petrovic A, Vukadin S, Sikora R, Bojanic K, Smolic R, Plavec D, Wu GY, Smolic M. (2022). Anabolic androgenic steroid-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology*, 28(26), 3071–3080. DOI: 10.3748/wjg.v28.i26.3071
 36. Piacentino D, Kotzalidis GD, Del Casale A, Aromatario MR, Pomara C, Girardi P, Sani G (2015). Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. *Curr Neuropharmacol*, 21(1), 101–121. DOI: 10.2174/1570159X13666141210222725
 37. Pope HG Jr., Wood RI, Rogol AD, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S (2014). Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: An Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, 35(3), 341–375. DOI: 10.1210/er.2013-1058
 38. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL, Selmer C, Johansen ML, Hovind P, Ulriksen PS, Faber J, Gustafsson F, Kistorp C (2019). Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids. *Journal of Hypertension*, 37(2), 277–285. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001546
 39. Schjerning AM, McGettigan P, Gislason GH (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*, 17(3), 170–183. DOI: 10.1038/s41569-020-0366-z
 40. Smit DL, de Hon O, Venhuis BJ, den Heijer M, de Ronde W (2020). Baseline characteristics of the HAARLEM study: 100 male amateur athletes using anabolic androgenic steroids. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(3), 531–539. DOI: 10.1111/sms.13592
 41. de Souza GL, Hallak J (2011). Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU International*, 108(11), 1860–1865. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10131.x
 42. Treccani. (s.d.). Tratto da Istituto della Enciclopedia Italiana. Doping. In *Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*. : https://www.treccani.it/enciclopedia/doping_
 43. Trenton AJ, Currier GW (2005). Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs*, 19(7), 571–595. DOI: 10.2165/00023210-200519070-00002
 44. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V (2011). Side effects of AAS abuse: An overview. *Mini Rev Med Chem*, 11(5), 374–389. DOI: 10.2174/138955711795445925

45. Wen J, Syed B, Leapart J, Shehabat M, Ansari U, Akhtar M, Razick D, Pai P (2025). Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) effects on physical performance: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 102(1), 3–27. DOI: 10.1111/cen.15135
46. Windfeld-Mathiasen J, Heerfordt IM, Dalhoff KP, Andersen JT, Andersen MA, Johansson KS, Biering-Sørensen T, Olsen FJ, Horwitz H (2025). Cardiovascular disease in anabolic androgenic steroid users. *Circulation*, 151(8), 828–834. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071117