

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**I MECCANISMI PATOGENICI DEGLI ORMONI STEROIDEI  
IN USO NELLO SPORT**

Relatore: Prof. Marco Giorgio

Laureando: Stefano Da Lio

N° di matricola: 1236350

Anno Accademico 2021/22

## INDICE

1. STEROIDI ANABOLIZZANTI ANDROGENI (AAS).....	3
1.1 AAS: STORIA, DIFFUSIONE E INCIDENZA.....	3
1.2 TESTOSTERONE E AAS: MECCANISMI DI PRODUZIONE ENDOGENA E ATTIVAZIONE CELLULARE.....	10
1.3 EFFETTI ANDROGENI ED ANABOLICI.....	16
1.4 PRINCIPALI AAS, UTILIZZO SPORTIVO E MEDICO.....	19
2. TOSSICITA' ED EFFETTI COLLATERALI DA AAS NELLO SPORT.....	27
2.1 EFFETTI DEGLI AAS SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO.....	27
2.2 SISTEMA MUSCOLO SCHELETRICO.....	28
2.3 SISTEMA CARDIOVASCOLARE.....	28
2.4 SISTEMA URINARIO.....	30
2.5 FEGATO.....	31
2.6 SISTEMA RIPRODUTTIVO ED ENDOCRINO.....	32
2.7 SISTEMA IMMUNITARIO.....	33
CONCLUSIONE E INFOGRAFICA.....	34
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>36</b>

## SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi è comprendere e riassumere i principali disturbi metabolici legati all'assunzione dei diversi ormoni steroidei nello sport agonistico ed amatoriale.

## ACRONIMI

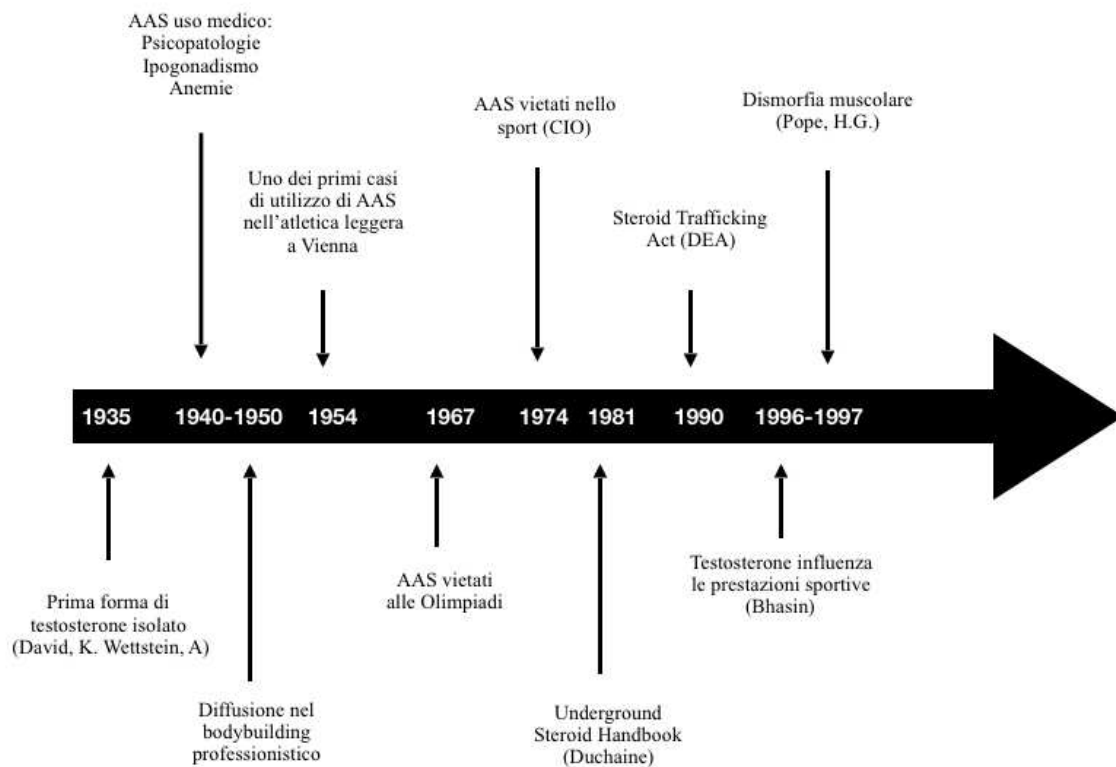
AAS: steroidi androgeni anabolizzanti	Ig: immunoglobuline
ACSM: american college of sports medicine	LBD: dominio di legame del ligando
AR: recettore degli androgeni	LDL: lipoproteina di bassa densità
ARE: element di risposta degli androgeni	LH: ormone luteinizzante
ASAT: aspartato aminotransferasi	MR: recettore dei mineralcorticoidi
CIO: comitato olimpico internazionale	ND: nandrolone decanoato
CK: creatinchinasi	OXM: oxymeyholone
DBD: dominio di legame del DNA	PR: recettore del progesterone
DEA: drug enforcement administration	SEEDS: sistema di somministrazione di farmaci autoemulsionanti
ER: recettore degli estrogeni	T: testosterone
FSH: ormone follicolo stimolante	TU: testosterone undecanoate
GnRH: ormone di rilascio delle gonadotropine	WADA: world anti-doping agency
GR: recettore dei glucocorticoidi	
HDL: lipoproteina di alta densità	

## **CAPITOLO 1. STEROIDI ANABOLIZZANTI ANDROGENI (AAS)**

### **1.1 AAS: STORIA, DIFFUSIONE E INCIDENZA**

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS), comunemente noti come steroidi anabolizzanti, sono un ampio gruppo di molecole che includono androgeni prodotti per via endogena, come il testosterone, così come derivati prodotti sinteticamente (5). Gli androgeni svolgono un ruolo significativo nello sviluppo degli organi riproduttivi maschili, come la prostata, il pene, le vescicole seminali, il dotto deferente e l'epididimo, in generale le caratteristiche maschili (6). Queste proprietà sono state osservate fin dall'antichità, perché gli esseri umani riconoscevano che la castrazione nei giovani poteva produrre profondi cambiamenti nell'habitus corporeo, nella libido e nell'aggressività, suggerendo che qualche fattore chimico presente nei testicoli fosse responsabile di queste caratteristiche. Tuttavia la natura di questo rimase speculativa fino alla fine del XIX secolo.

Il testosterone fu isolato e descritto da chimici tedeschi e olandesi nel 1935 (23, 24). Nel decennio successivo seguirono rapidamente numerose variazioni sintetiche sulla molecola di testosterone (25, 26) e nel 1956 erano state descritti più di 200 AAS (27). Nei primi anni questi ormoni scoperti di recente venivano spesso prescritti dagli psichiatri che tentavano di curare psicopatologie (28, 29, 30, 31, 32, 33). A partire dagli anni '40 gli AAS sono stati utilizzati per una varietà di scopi medici, come nel trattamento dell'ipogonadismo (34), alcuni tipi di anemia (35, 36, 37) e altre varie condizioni (38, 34). Molte di queste indicazioni mediche per l'uso di AAS persistono fino ai giorni nostri (vedi figura 1).



**Figura 1.** Timeline delle maggiori scoperte sugli AAS

Gli AAS hanno ricevuto una spinta nel 1945 dal libro "The Male Hormone" del noto scrittore Paul de Kruif (39), che menziona, tra le altre cose scritte sulla copertina, che il testosterone "aumenta la potenza muscolare". Si dice che tra la fine degli anni '40 e l'inizio degli anni '50, la comunità di bodybuilding della costa occidentale degli Stati Uniti avesse iniziato a utilizzare l'AAS e che l'uso di questi farmaci si fosse poi diffuso rapidamente nel mondo del bodybuilding d'élite (40). L'AAS entrò presto nei rami dell'atletica leggera, con forse il primo grande esempio dell'uso dell'AAS da parte dei russi ai campionati di sollevamento pesi di Vienna del 1954 (41).

Nel decennio successivo l'uso degli AAS si è propagato rapidamente attraverso altri sport, in particolare quelli che richiedono forza muscolare, come il lancio del peso. L'uso dell'AAS è stato vietato alle Olimpiadi a partire dal 1967, ma molti atleti sono riusciti a evitare il rilevamento negli anni successivi interrompendo l'uso dell'AAS con largo anticipo rispetto alla data



del test o utilizzando una varietà di altri metodi per sventare le tecniche di rilevamento. Nel frattempo la maggior parte del pubblico in generale, e persino la grande maggioranza della comunità medica, è rimasta in gran parte disinformata su questi farmaci e sui loro notevoli effetti. In molti studi sugli AAS condotti negli anni '70 e persino negli anni '80, i ricercatori non sono riusciti a trovare una differenza tra l'AAS e il placebo su varie misure di forza o abilità atletiche (42, 43, 44, 45). Dopo una nuova analisi è chiaro che molti di questi studi utilizzavano dosi di AAS molto inferiori a quelle somministrate agli atleti e spesso impiegavano regimi di allenamento minimi che non riuscivano a sfruttare gli effetti anabolici dei farmaci. Ancora nel 1977 l'American College of Sports Medicine (ACSM), in un documento di sintesi (46), non trovò "nessuna prova conclusiva" che anche dosi estremamente elevate di AAS potessero aiutare le prestazioni atletiche. Tuttavia un'influente revisione del 1984 di Haupt e Rovere (47) ha valutato attentamente la metodologia dei vari studi disponibili e ha concluso che gli AAS, a dosi adeguate e con regimi di allenamento appropriati, erano efficaci. Nel 1987 l'ACSM ha ritirato la sua posizione precedente e ha ammesso che l'AAS era dopotutto efficace (48). Anche allora tuttavia l'ACSM trasudava ancora scetticismo, affermando che "questo effetto positivo degli AAS sulla forza è solitamente piccolo e ovviamente non mostrato da tutti gli individui". E' stato solo nel 1996 che Bhasin e colleghi hanno finalmente dimostrato in modo rigoroso che dosi sovralfisiologiche di testosterone erano inequivocabilmente efficaci per i guadagni muscolari (49). Il documento di Bhasin è apparso come articolo principale nel New England Journal of Medicine e ora è stato citato più di 700 volte. Sorprendentemente questo documento ha rivelato ciò che era già noto tra gli atleti d'élite per quasi 50 anni, eppure è stato molto interessante per la comunità medica. Per decenni fino agli anni '70 gli AAS sono rimasti un segreto ben custodito degli atleti, che hanno ingannato la maggior parte del pubblico in generale e gran parte della comunità medica facendogli credere che i loro fisici straordinari e le loro prestazioni da record fossero tutti il risultato di duro lavoro e dedizione. L'uso di steroidi androgeni anabolizzanti è stato vietato nello sport dal 1974 dalla Commissione medica del Comitato Olimpico Internazionale (CIO) (12).

Alla fine negli anni '80 la segretezza iniziò a sgretolarsi e l'AAS iniziò a riversarsi fuori dal mondo atletico (81). Diversi fattori convergevano per catalizzare questo processo. In

primo luogo gli anni '80 videro la comparsa delle prime guide su come utilizzare e autosomministrarsi gli AAS. Il primo di questi, "Underground Steroid Handbook" di Dan Duchaine (83), è apparso nel 1981 e ha venduto rapidamente centinaia di migliaia di copie (82). Conteneva le descrizioni della maggior parte degli AAS comunemente usati, una discussione sugli effetti collaterali, istruzioni su come combinare diversi AAS in "pile" di farmaci da somministrare simultaneamente, dettagli passo dopo passo su come eseguire le autoiniezioni e consigli sulla nutrizione per il massimo guadagno muscolare. L'edizione del 1981 fu rapidamente sostituita da diverse revisioni progressivamente più grandi e sofisticate nel decennio successivo (84), tutte vendute ampiamente. Negli anni '80 l'AAS poteva essere facilmente acquistato con prescrizione medica nelle farmacie degli Stati Uniti. Nelle palestre americane gli aspiranti utenti di AAS potevano facilmente ottenere i nomi di medici locali che scrivevano prontamente prescrizioni di AAS. Senza prescrizione medica il possesso o la vendita di AAS era un reato per la legge americana negli anni '80. Tuttavia nell'arco di un decennio l'uso di AAS si è diffuso rapidamente tra i clienti di palestre negli Stati Uniti. Alla fine degli anni '80 l'utente tipico di AAS non era più un atleta d'élite, anzi spesso non era nemmeno un atleta agonista. Di conseguenza nel 1990 il 101° Congresso degli Stati Uniti ha approvato lo Steroid Trafficking Act, riclassificando l'AAS come composti della tabella III sotto la giurisdizione della Drug Enforcement Administration (DEA) (85). Sulla scia di questo atto l'uso dell'AAS è diventato più segreto, ma non è diminuito. Sebbene la nuova legge abbia notevolmente ridotto o eliminato la produzione interna della maggior parte degli AAS negli Stati Uniti all'inizio degli anni '90, questo effetto si è rivelato in gran parte inutile, perché l'ascesa di Internet ha permesso di ottenere AAS da numerosi paesi d'oltremare entro la metà degli anni '90. Questo fenomeno continua fino ad oggi, con migliaia di fornitori via web che vendono AAS da fabbriche in Cina, Sud-est asiatico, paesi dell'ex blocco orientale e America Latina (50, 51, 53). Molto probabilmente una delle forze trainanti di questa tendenza è stata la fiorente pubblicità delle industrie che cercano di trarre profitto dalle insicurezze degli uomini sul loro aspetto fisico, in particolare l'industria multimiliardaria degli integratori alimentari e le aziende che vendono altri prodotti per l'aumento muscolare, la perdita di grasso e fitness. Per i ragazzi che crescono in questo clima il fascino degli AAS e farmaci che sono potenzialmente efficaci e con pochi gravi effetti collaterali a breve

termine, possono diventare irresistibili (53, 54). Un interessante correlato psichiatrico di queste tendenze è stato l'aumento di un disturbo chiamato "dismorfia muscolare" (55 (vedi figura 2).



## Figura 2. Esempio di dismorfia muscolare

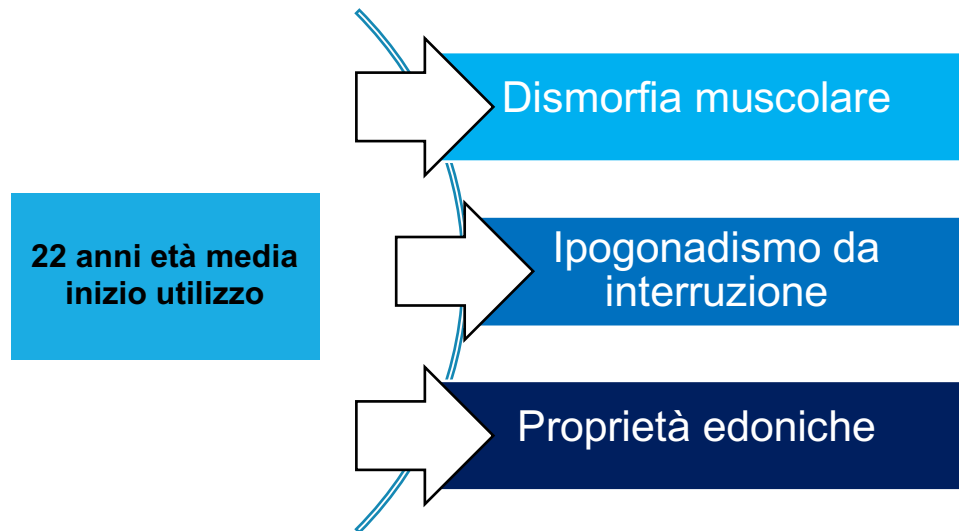
<https://www.chiarafrancesconi.it/letture/disturbi-dell-alimentazione/105-dismorfia-muscolare-vigoressia.html>

Questa è una condizione, osservata principalmente nei maschi, in cui un individuo si percepisce piccolo e fragile, anche se in realtà è grande e muscoloso. Il primo articolo scientifico per descrivere questo disturbo a nostra conoscenza è apparso nel 1993 e si riferiva specificamente alla condizione come "anoressia nervosa inversa" (56). Gli autori hanno descritto nove di questi casi tra gli uomini valutati in uno studio di intervista che ha confrontato 55 utenti di AAS con 53 sollevatori di pesi che non utilizzano AAS. Tutti i nove uomini riferivano la preoccupazione cronica di non sembrare sufficientemente muscolosi. Il termine "anoressia nervosa inversa" è stato sostituito dal termine "dismorfia muscolare" nel 1997 (57), in un articolo in cui si suggeriva che la dismorfia muscolare era fondamentalmente una forma di disturbo di dismorfismo corporeo in cui l'attenzione era rivolta solamente alla propria muscolatura. Oggi l'uso di AAS è diffuso in tutto il mondo. Decine di milioni di uomini, in particolare in Scandinavia, negli Stati Uniti, nei paesi del Commonwealth britannico e in Brasile, insieme a un numero minore nell'Europa continentale, in altri paesi dell'America Latina, nel Medio Oriente e nel sud-est asiatico, hanno iniziato a sperimentare questi farmaci (58). La grande maggioranza di questi utenti di AAS sono





normali clienti in palestra, la maggior parte dei quali non usa AAS per scopi atletici competitivi (62). Sono stati esaminati i dati aggregati di cinque recenti studi americani, valutando collettivamente quasi 3000 utenti di AAS.



### **Schema 1. Fattori caratteristici che sviluppano dipendenza da AAS**

I ricercatori hanno scoperto che l'inizio del primo utilizzo di AAS negli studi è stato di circa 22 anni, con solo il 13,1% degli utilizzatori di AAS che ha riferito di aver iniziato all'età di 18 anni e solo il 2,2% a partire dall'età di 16 anni. Tuttavia gli utenti raramente rivelano il loro uso di AAS ai medici. In uno studio 27 dei 43 utenti (56%) di AAS che si iscrivevano per interviste di ricerca hanno riferito di non aver mai rivelato il loro uso di AAS a nessun medico incontrato (63). Recentemente un'analisi dei dati aggregati di 10 studi internazionali ha suggerito che circa il 30% degli utilizzatori di AAS può sviluppare dipendenza, una prevalenza maggiore di quella osservata per la maggior parte degli altri farmaci che inducono dipendenza (62) (vedi tabella 1). Esistono almeno tre percorsi separati che probabilmente contribuiscono all'evoluzione della dipendenza da AAS (64). In primo luogo, come accennato in precedenza nella discussione sulla dismorfia muscolare, gli utenti di AAS possono diventare "dipendenti" dal mantenimento della muscolatura che hanno raggiunto e diventare sconvolti o addirittura in preda al panico alla prospettiva di perdere le dimensioni muscolari dopo aver

interrotto il ciclo di AAS. (65, 66, 67, 55). In secondo luogo l'AAS sopprime l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare, inducendo gli utenti a interrompere la loro produzione naturale di testosterone (68, 69, 70, 71). Pertanto quando gli utenti interrompono l'AAS, soprattutto dopo un uso prolungato, vivono in uno stato di ipogonadismo. Ricerche recenti hanno suggerito che l'ipogonadismo può persistere per mesi o addirittura anni dopo la cessazione dell'uso prolungato di AAS (72, 69, 73, 74,75). L'ipogonadismo è tipicamente associato a perdita della libido, ridotta funzione erettile, diminuzione dell'energia e dell'entusiasmo e, nel 10% dei casi, marcata depressione (76, 77, 78,79, 80). In terzo luogo l'AAS può causare dipendenza attraverso le loro proprietà edoniche. Sebbene l'AAS non produca un'acuta "ricompensa" dall'intossicazione come le classiche droghe d'abuso come alcol, oppiacei o cocaina, non c'è dubbio che queste sostanze producano sentimenti soddisfacenti di fiducia in se stessi e persino sensazioni di "invincibilità" in un gran numero di utenti (54). È interessante notare che è stato recentemente dimostrato che i criceti maschi, quando gli viene data la possibilità di iniettarsi AAS tramite un dispositivo per la puntura del naso, si autosomministrano AAS fino al punto di morte (59, 60, 61).

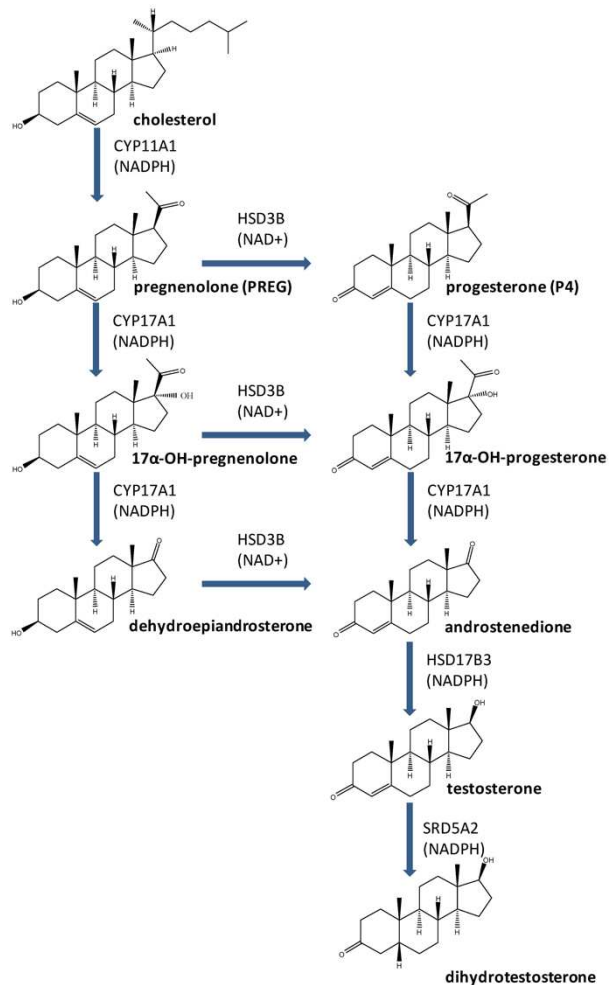
Non c'è nulla che suggerisca che l'uso di AAS sia destinato a diminuire in futuro. È un semplice fatto di biologia che questi farmaci siano altamente efficaci e siano facilmente ottenibili legalmente in molti paesi e illegalmente tramite Internet e altre fonti del mercato nero nei paesi in cui sono vietati. Nonostante gli sforzi sostanziali per mantenere il controllo antidoping tra gli atleti e gli sforzi per interdire gli AAS nelle persone non agoniste, non vi è motivo di sospettare che i tentativi legislativi o di applicazione alterino notevolmente le tendenze attuali (54). A tal fine sembrerebbe importante portare avanti ulteriori ricerche sugli effetti negativi a lungo termine degli AAS e di altri farmaci che migliorano le prestazioni e diffondere queste informazioni nel modo più efficace possibile (1).



## 1.2 TESTOSTERONE E AAS: MECCANISMI DI PRODUZIONE ENDOGENA E ATTIVAZIONE CELLULARE

Il più importante androgeno secreto nell'uomo è il testosterone (T); le cellule di Leydig nei testicoli ne producono circa il 95% nel corpo sotto la regolazione dell'ormone luteinizzante (LH) dall'ipofisi, che è ulteriormente regolato dall'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) dall'ipotalamo (93).

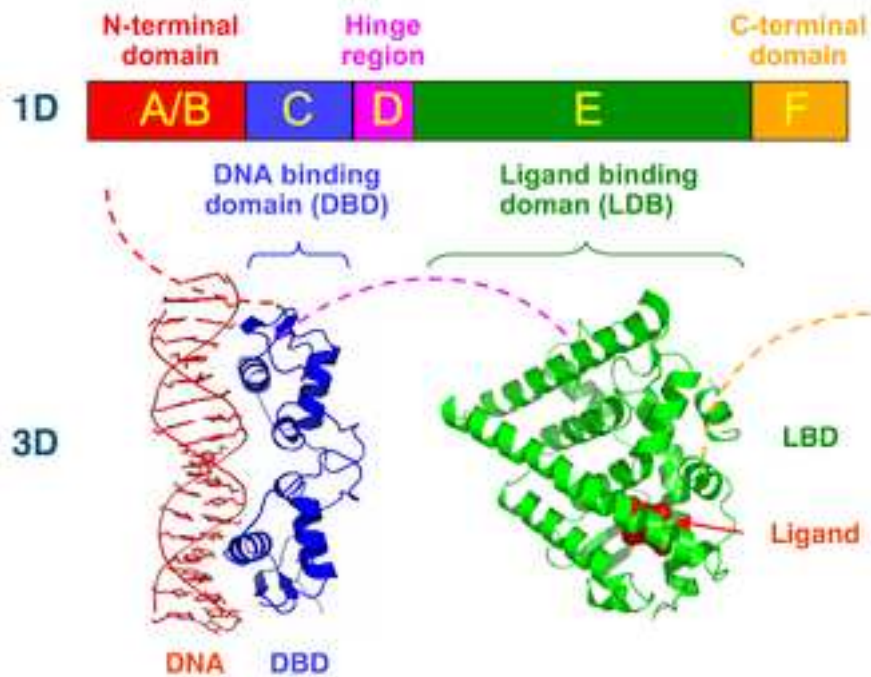
Gli ormoni steroidei possono essere distinti per le loro diverse azioni fisiologiche nell'organismo. Tuttavia indipendentemente dal tessuto di origine sono sintetizzati da un substrato comune, il colesterolo; pertanto sono tutti strutturalmente simili. La biosintesi degli steroidi ormonali in risposta all'ormone trofico e ad altri stimoli steroidogenici inizia con la scissione enzimatica della catena laterale del colesterolo per formare il primo steroide sintetizzato in tutti i tessuti steroidogenici, il pregnenolone (94, 95) (vedi figura 3). Questa reazione è catalizzata dall'enzima di scissione della catena laterale del citocromo P450 (P450<sub>scc</sub>) (CYP11A1) che fa parte del sistema enzimatico di scissione della catena laterale del colesterolo (CSCC), trovandosi sul lato matrice della membrana mitocondriale interna (96,97). Viene utilizzato il cofattore NADPH per il trasporto di energia fornita dal sistema di trasferimento di elettroni mitocondriale. Il pregnenolone si diffonde dai mitocondri nel reticolo endoplasmatico liscio circostante, dove si trovano tre enzimi



**Figura 3. Vie di attivazione biosintetica e metabolica del testosterone (221)**

steroidogenici, la 3 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi (HSD3B), il citocromo P450 17 $\alpha$ -idrossilasi/17,20-liasi (CYP17A1) e la 17 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi 3 (HSD17B3); in aggiunta il SRD5A2 per la conversione in 5 $\alpha$ -diidrotestosterone (DHT) (98). HSD3B è un enzima per catalizzare la conversione del pregnenolone in progesterone in presenza del cofattore NAD<sup>+</sup>. È un enzima importante per la biosintesi di tutti gli steroidi biologicamente attivi, compresi quelli nelle cellule di Leydig, nel surrene, nelle ovaie e nella placenta (99). CYP17A1 è un enzima con due attività. A differenza del CYP11A1, che si trova nei mitocondri, il CYP17A1 si trova nel reticolo endoplasmatico liscio delle cellule di Leydig e catalizza due reazioni funzionali dell'ossidasi del progesterone a 17 $\alpha$ -idrossiprogestosterone mediante 17 $\alpha$ -idrossilasi e ulteriore 17 $\alpha$ -idrossiprogestosterone in androstenedione di 17,20-liasi (100), dove ogni reazione richiede il cofattore NADPH (98). Concludendo, esistono oltre quattordici isoforme di 17 $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi (101). Solo HSD17B3 si trova nelle cellule di Leydig per la conversione finale dell'androstenedione in testosterone (102).

Le ovaie e le ghiandole surrenali (in entrambi i sessi) producono pochissimo testosterone, ma secernono androgeni più deboli; in particolare il deidroepiandrosterone (DHEA) e l'androstenedione sono di importanza fisiologica nelle donne, anche perché possono subire una conversione periferica in androgeni più potenti, ad esempio in testosterone e DHT (22). La struttura di base di tutti gli steroidi è un sistema ad anello fenantrenico peridro-ciclopentano che può essere modificato per ottenere diverse modificazioni chimiche progettate (9). Le modificazioni note della molecola di testosterone includono l'alchilazione nella posizione 17 $\alpha$  e o la modifica della struttura dell'anello, l'esterificazione del gruppo 17-idrossile da parte degli acidi carbossilici aumenta anche l'attività steroidea per il prolungamento dell'azione, poiché lo steroide acquisisce proprietà lipofile e capacità di trattenimento nel tessuto adiposo (22). Gli effetti degli androgeni sono modulati a livello cellulare dagli enzimi di conversione degli steroidi all'interno del particolare tessuto bersaglio. Nei tessuti bersaglio riproduttivi il testosterone può essere considerato un pro-ormone, essendo prontamente convertito dalla 5 $\alpha$ -reduttasi nel più potente androgeno DHT. In altri tessuti, come il tessuto adiposo e parti del cervello, il testosterone viene convertito dall'aromatasi all'estrogeno estradiolo (22).



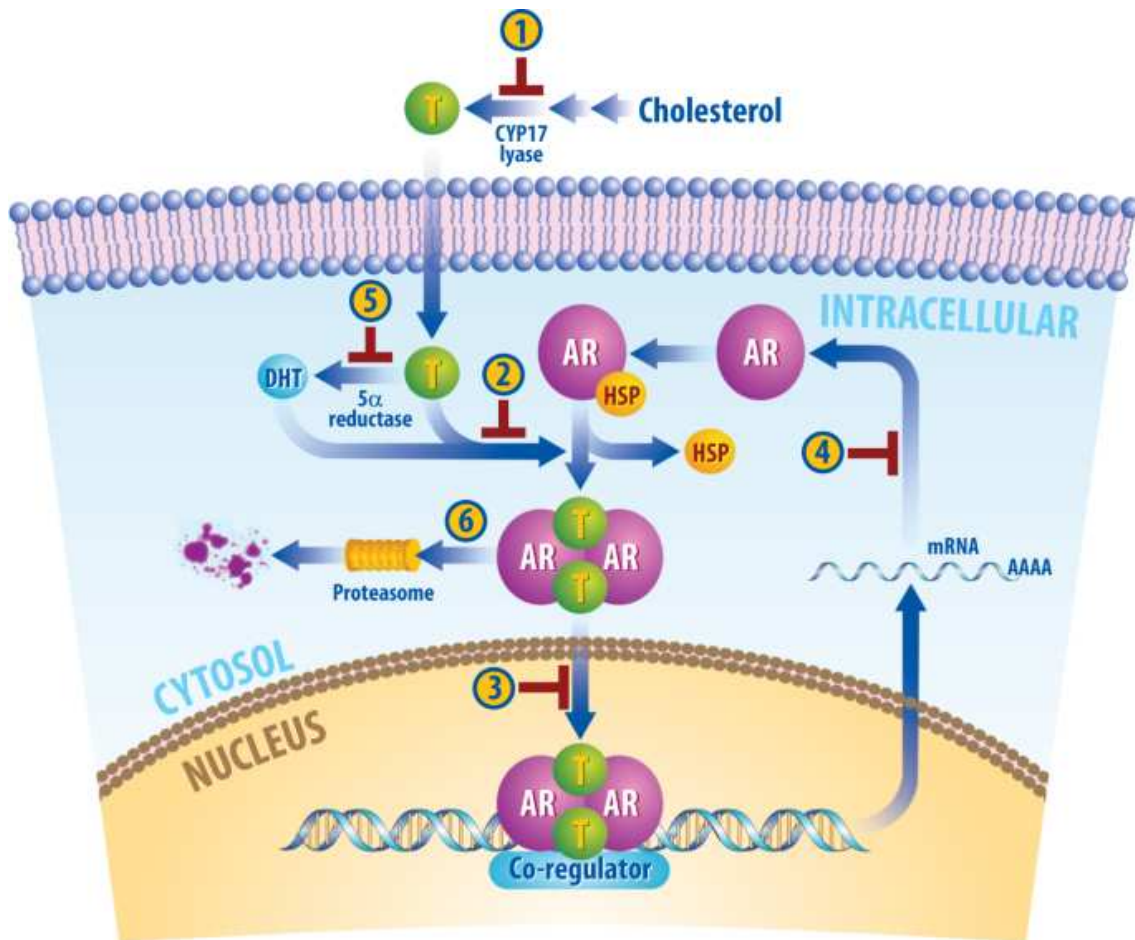
**Figura 4.** Organizzazione strutturale dei recettori nucleari, formati da un dominio N-terminale, dominio di legame del DNA, regione cerniera, dominio di legame del ligando (LBD) e un dominio di legame al ligando C-terminale

[https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear\\_receptor](https://en.wikipedia.org/wiki/Nuclear_receptor)

Esercitano i loro effetti legandosi al recettore degli androgeni (AR) all'interno del citoplasma. La funzione AR in risposta al legame con gli androgeni è regolata da cambiamenti conformazionali sequenziali del recettore che influenzano le interazioni recettore-proteina e l'interazione recettore-DNA. Oltre agli androgeni naturali l'AR lega una varietà di molecole sintetiche con diverse affinità. I ligandi AR noti sono classificati come steroidi o non steroidi in base alla loro struttura o come agonisti o antagonisti in base alla loro capacità di attivare o inibire la trascrizione dei geni bersaglio di AR (13). Il recettore degli androgeni è un membro della superfamiglia dei recettori nucleari, i cui membri funzionano come fattori di trascrizione che, dopo induzione con ligandi specifici per ogni recettore, mediano l'espressione dei geni bersaglio (14). L'AR è costituito da quattro elementi di base: dominio N-terminale, dominio di legame del

DNA, regione cerniera, dominio di legame del ligando (LBD) e un dominio di legame al ligando C-terminale (13) (vedi figura 4). Il dominio N-terminale disordinato intrinsecamente lungo 559 amminoacidi, che contiene la funzione di attivazione indipendente dal ligando. I siti delle funzioni di attivazione codificano i motivi della firma contenenti sequenze LxxLL o FxxLF per reclutare proteine co-regolatrici essenziali per la trascrizione (13). Il dominio di legame del DNA di tutti i recettori nucleari è costituito da due moduli simili a dita di zinco che sono organizzati in tre  $\alpha$ -eliche 1, 2 e 3 (106). La prima elica contiene la cosiddetta P-box e altri residui coinvolti nella specificità del DNA o nella discriminazione di sequenza. Durante il legame al DNA questa elica viene inserita nel solco principale dell'elemento di risposta sul DNA. Il secondo modulo a dita di zinco è piegato nelle due  $\alpha$ -eliche 2 e 3 e contiene la cosiddetta D-box dove la maggior parte dei residui sono coinvolti nella dimerizzazione dipendente dal DNA. Le eliche 1 e 3 sono perpendicolari tra loro e formano molti legami idrogeno (104, 107, 106). Il terzo dominio, soprannominato regione cerniera, collega il dominio di legame del DNA (DBD) al LBD. LBD contiene la funzione di attivazione ligando-dipendente, forma la tasca di legame del ligando e media le interazioni tra le proteine AR e shock termico (13). I recettori nucleari sono suddivisi in tre tipi generali (15,16), il primo dei quali comprende i recettori steroidei classici come l'AR, il recettore degli estrogeni (ER), il recettore del progesterone (PR), il recettore glucocorticoide (GR) e il recettore dei mineralcorticoidi (MR) (17,18). Questi recettori si legano agli elementi di risposta del DNA (15). Le sequenze minime di DNA target per i recettori nucleari sono costituite da sei elementi di coppie di basi, indicati come sequenza di riconoscimento del nucleo. I recettori di classe I si legano come omodimeri alle ripetizioni invertite della sequenza centrale 5'-TGTTCT-3' (elemento di risposta degli androgeni) con uno spazio a tre nucleotidi (104). Gli altri recettori nucleari, compresi i recettori degli estrogeni, si legano come monomeri o come omo o eterodimeri agli elementi contenenti il nucleo 5'-AGGTCA-3' (105). La maggior parte dei residui coinvolti nel legame al DNA e nella dimerizzazione sono conservati tra AR, GR, PR e MR (107). In effetti il dominio di legame al DNA dell'AR è identico al 77% e più del 90% simile a quello del GR. Inizialmente si sospettava che tutti i recettori nucleari avrebbero dovuto legare specifici elementi del DNA per garantire la specificità steroidea delle risposte in vivo (108). Tuttavia, con la descrizione di un numero

crescente di elementi di risposta, diventa chiaro che le differenze nel legame al DNA tra GR e PR sono molto piccole (109, 110, 111, 112). Ad ogni modo si può concludere che esiste un sottoinsieme di sequenze che sono AR-selettive. È molto importante notare che la maggior parte degli elementi di risposta ormonale fa parte di potenziatori più complessi, chiamati anche unità ormonali reattive, la cui attività è strettamente controllata da fattori di trascrizione aggiuntivi (113).



**Figura 5.** Meccanismo di attivazione cellulare da parte del testosterone. Dopo l'ingresso intracellulare nel citoplasma, T si lega all'AR che trasporta l'androgeno all'interno del nucleo dove avviene la trascrizione con conseguente rilascio del mRNA, grazie all'interazione con l'ARE e proteine coregolatrici (222)

L'ampia ricerca nel campo dei recettori degli steroidi negli ultimi tre decenni fornisce una notevole comprensione dei ruoli fisiologici e patologici dei recettori degli steroidi. Il meccanismo d'azione principale dell'AR è la trascrizione genica diretta. Il legame di un ligando all'AR induce specifici cambiamenti conformazionali nel LBD che potrebbero modularne ulteriormente la topologia superficiale della proteina e indurre successive interazioni proteina-proteina tra il recettore e altre proteine cellulari (19, 20). Più specificamente il legame di un ligando determina un cambiamento conformazionale nel recettore che a sua volta provoca la dissociazione delle proteine da shock termico, la dimerizzazione e il trasporto dal citosol al nucleo cellulare dove il dimero AR si lega al ARE (elemento di risposta degli androgeni) (19). La stimolazione dell'attività trascrizionale dell'AR indotta dal ligando richiede l'interazione dell'AR con una varietà di proteine cellulari, note come coregolatori, che facilitano modifiche della conformazione dell'AR, la localizzazione nucleare, il legame con il DNA e l'interazione con il meccanismo trascrizionale basale (vedi figura 5).

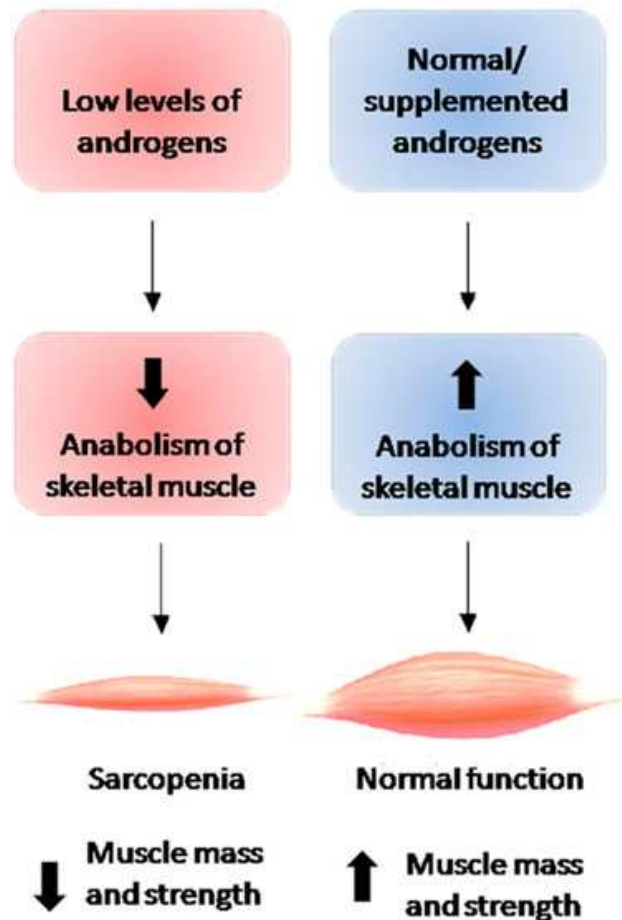
I vari ligandi legano AR con diverse affinità. I termini per la stima quantitativa dell'interazione recettore-ligando sono i valori  $K_i$ , che vanno da basse concentrazioni nanomolari per gli androgeni più potenti a concentrazioni micromolari per quelli più deboli, o le relative affinità di legame (RBA). È difficile prevedere la forza dell'interazione tra un ligando e un recettore solo sulla base della sua struttura, poiché steroidi con strutture molto simili possono possedere affinità diverse per un dato recettore mentre ligandi strutturalmente diversi potrebbero avere affinità simili (21).



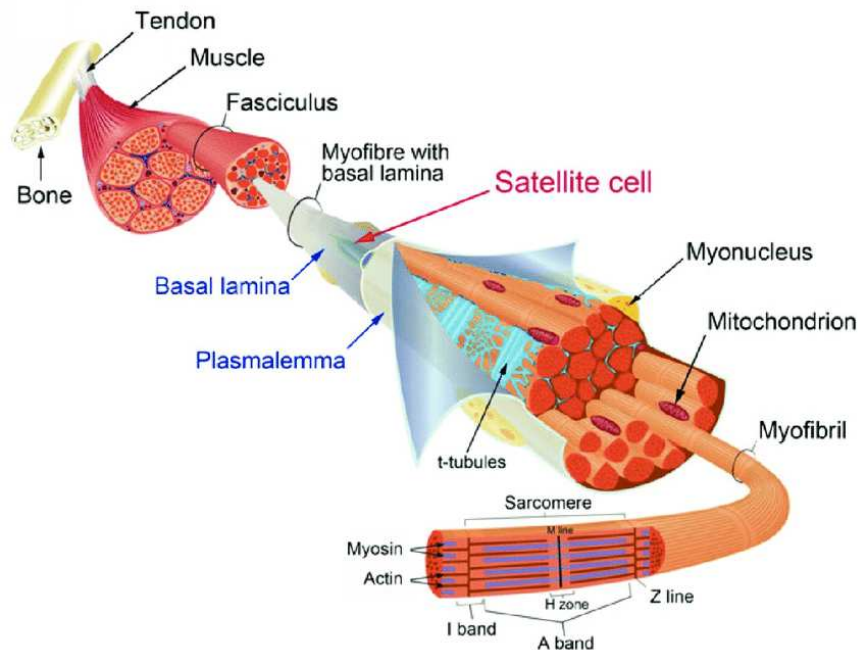
### 1.3 EFFETTI ANDROGENI ED ANABOLICI

Gli AAS sono prodotti per massimizzare gli effetti anabolici e minimizzare quelli androgeni (7,8). Con modifiche strutturali al testosterone gli effetti anabolici possono essere potenziati, ma non possono essere completamente separati dai loro effetti androgeni (22). L'anabolismo è definito da Kuhn (10) come "qualsiasi stato in cui l'azoto è trattenuto in modo differenziale nella massa corporea magra, sia attraverso la stimolazione della sintesi proteica e/o la diminuzione della scomposizione delle proteine in qualsiasi parte del corpo". Il muscolo scheletrico può essere considerato il principale tessuto bersaglio degli effetti anabolici degli AAS (11) (vedi figura 6). Sebbene molti atleti di forza riportino frequentemente incrementi di circa 10-15 kg di peso corporeo dovuti alla somministrazione di AAS, tali alterazioni non sono state ben documentate.

La maggior parte degli studi mostra che il peso corporeo può aumentare di 2-5 kg come risultato dell'uso di AAS a breve termine (<10 settimane). (113-116,117,119,120). Si è visto poi che le fibre muscolari più influenzate dalla somministrazione di AAS sono quelle di tipo II (a contrazione rapida), rispetto alle fibre di tipo I (a contrazione lenta) alle volte rimaste inalterate (118,117,121).



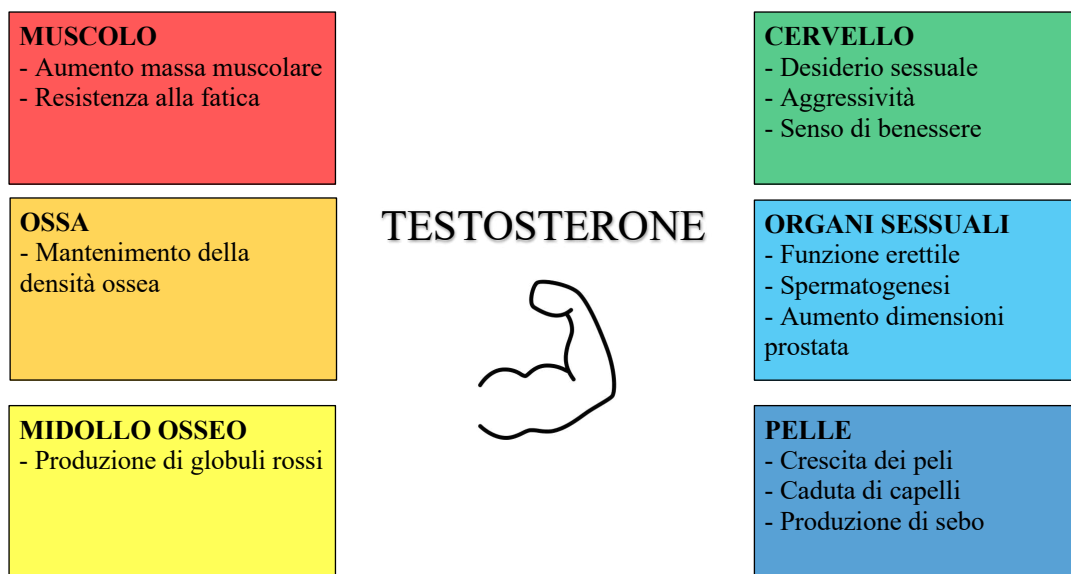
**Figura 6.** Influenza degli AAS sull'apparato muscoloscheletrico. Normali ed alti livelli di androgeni apportano anabolismo muscolare, bassi livelli inducono sarcopenia (223)



**Figura 7. Composizione del muscolo, struttura ed ultrastruttura (224)**

Hartgens e colleghi hanno dimostrato che i regimi polifarmacologici per 8 settimane hanno aumentato la dimensione delle fibre muscolari del muscolo deltoide negli atleti di forza, con l'effetto più profondo sulle fibre di tipo II riflesso da una crescita di quasi il 15%. La somministrazione di un singolo steroide anabolizzante (es. nandrolone decanoato intramuscolare 200 mg/settimana) per 8 settimane, tuttavia, non ha avuto alcun effetto sulla dimensione delle fibre muscolari deltoidei (122). In campioni di biopsia muscolare dal vasto laterale si è scoperto che la somministrazione di testosterone 300 e 600 mg ha aumentato le aree della sezione trasversale delle fibre muscolari di tipo I e il numero mionucleare per fibra, mentre le fibre muscolari di tipo II sono state ingrandite solo dopo il regime di somministrazione di 600 mg nei maschi eugonadici. Dosi più basse di testosterone quali 25, 50 e 125 mg/settimana non hanno avuto effetti sulle aree della sezione trasversale delle fibre muscolari (123). Da questi studi si può concludere che la somministrazione di AAS può aumentare la massa muscolare in una relazione dose-dipendente, sebbene non sia chiaro quale regime di somministrazione del farmaco porti a risultati più pronunciati. Successivamente le

ricerche hanno dimostrato che l'aumento della massa muscolare può essere attribuito all'ipertrofia muscolare e anche alla formazione di nuove fibre muscolari (124,87). Si è ipotizzato che il processo fondamentale per la crescita delle fibre muscolari sembri essere l'incorporazione delle cellule satelliti nelle fibre preesistenti per mantenere un rapporto nucleo-citoplasma costante (vedi figura 7). Inoltre i ruoli chiave sembrano essere svolti dalle cellule satelliti (potenziate dalla somministrazione di AAS) e dai recettori degli androgeni. I recettori degli androgeni sono espressi nei mionuclei delle fibre muscolari e nei capillari. La somministrazione di AAS induce un aumento dei mionuclei contenenti recettori degli androgeni nei muscoli (124,125). Recentemente si è osservato che l'ipertrofia muscolare indotta dall'aggiunta di testosterone esogeno è stata associata ad un aumento del numero di cellule satelliti, cambiamenti nell'ultrastruttura di quest'ultime e un aumento proporzionale del numero mionucleare (126).



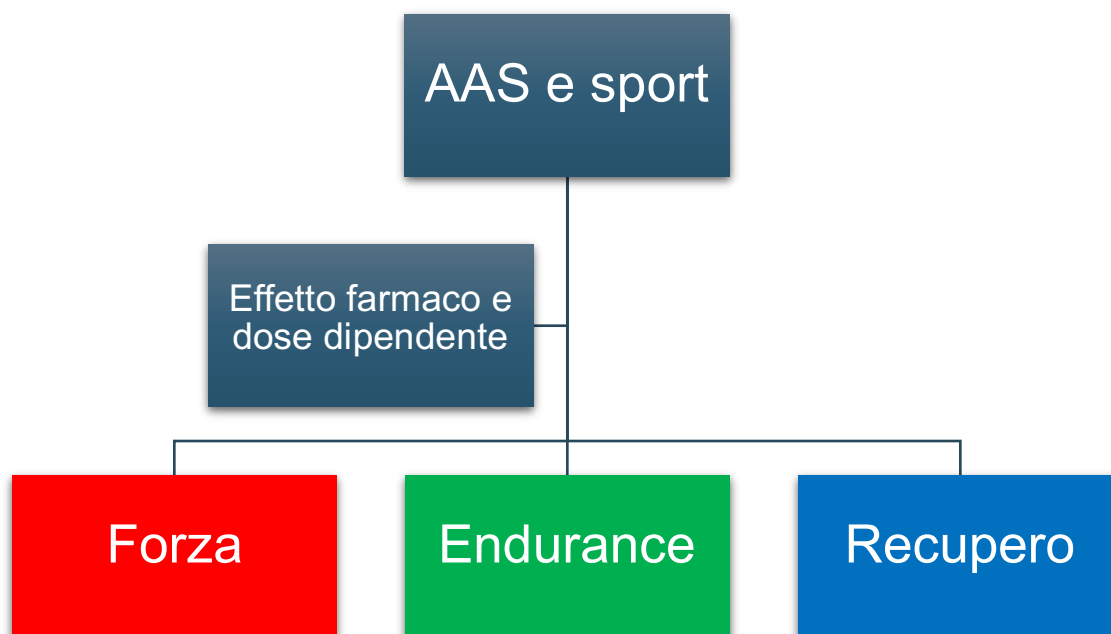
## Schema 2. Effetti del testosterone sui sistemi e tessuti del corpo

Gli effetti androgeni invece permettono nel feto maschile di stimolare lo sviluppo dei dotti di Wolff (epididimo, dotto deferente, vescicole seminali e dotto eiaculatorio) e dei genitali esterni maschili (pene, uretra e scroto). Durante la pubertà gli effetti androgeni derivanti dall'aumentata steroidogenesi testicolare si manifestano con la crescita dei testicoli, dei genitali esterni e delle ghiandole riproduttive accessorie maschili (prostata,

vescicole seminali e bulbouretrale), e inizia l'attività secretoria. Inoltre i caratteri sessuali secondari manifestati durante la pubertà possono essere suddivisi in quelli che sono il risultato di effetti androgeni e anabolici. Gli effetti androgeni sono l'allargamento della laringe che provoca un approfondimento della voce, la crescita dei peli terminali (nelle regioni pubica, ascellare e facciale; in altre regioni tale crescita dipende da una serie di fattori), un aumento dell'attività delle ghiandole sebacee (può portare all'acne) ed effetti sul SNC (libido e aumento dell'aggressività). Negli uomini gli androgeni sono essenziali per sostenere la funzione riproduttiva e svolgono un ruolo importante nel mantenimento dei muscoli scheletrici e delle ossa, della funzione cognitiva e del senso di benessere (22) (vedi schema 2).

#### 1.4 PRINCIPALI AAS, UTILIZZO SPORTIVO E MEDICO

Gli AAS possono essere somministrati per via orale, parenterale mediante iniezione intramuscolare e transdermica (9). Gli steroidi anabolizzanti sono spesso usati in schemi chiamati "cicli". Ciò comporta assumere più dosi di steroidi in un determinato spazio di tempo, fermarsi per un periodo e ricominciare. Inoltre i soggetti che ne abusano "impilano" i farmaci, nel senso che prendono due o più steroidi anabolizzanti diversi anche mescolando AAS per via orale e/o tipi iniettabili (169, 170). La convinzione è che diversi steroidi interagiscono per produrre un effetto sulla dimensione muscolare maggiore rispetto agli effetti di ciascun farmaco individualmente, una teoria che non è stata testata scientificamente (168).



### **Schema 3. Utilizzo degli steroidi anabolizzanti nello sport**

Sono utilizzati in generale per il miglioramento delle prestazioni sportive e per lo sviluppo della forza (118,131,132) (vedi schema 1). Sulla base di studi ben progettati disponibili si può concludere che l'AAS migliora gli effetti dell'allenamento sulla forza. I miglioramenti osservati erano compresi tra il 5 e il 20% della forza basale, in gran parte a seconda dei farmaci e della dose utilizzati, nonché del periodo di somministrazione. Sebbene la maggior parte della ricerca si sia concentrata sulla forza assoluta determinata da una ripetizione massimale o forza isocinetica, uno studio ha testato gli effetti degli AAS sulle prestazioni fisiche nello sport della canoa. Rademacher e colleghi hanno riferito che nei canoisti maschi 6 settimane di somministrazione orale o iniettabile di Oral-Turinabol hanno migliorato la forza e le prestazioni misurate dall'ergometria della canoa rispettivamente del 6% e del 9% (133). Per molti anni si è ritenuto che l'AAS esercitasse effetti significativi solo negli atleti di forza esperti sulla base di diversi studi (113,114). Tuttavia recentemente Bhasin ha dimostrato che anche negli atleti alle prime armi un programma di allenamento della forza di 10 settimane accompagnato dalla somministrazione orale di testosterone può migliorare la forza più del solo allenamento. Inoltre è stato chiaramente dimostrato che il testosterone iniettabile (600 mg/settimana per via intramuscolare)



migliora la forza anche senza un programma di allenamento concomitante (131). Dalla letteratura disponibile sembra impossibile prevedere quali farmaci e dosi esercitino meglio i miglioramenti di forza, poiché poche ricerche hanno studiato gli effetti degli steroidi iniettabili. In più si è visto che dopo la sospensione del farmaco le alterazioni della composizione corporea svaniscono lentamente, ma possono essere parzialmente presenti per periodi di tempo fino a 3 mesi (118,126,127,117,129).

È stato dimostrato che il trattamento a lungo termine con AAS aumenta le concentrazioni sieriche di emoglobina (134). A causa della relazione tra emoglobina e prestazioni di resistenza gli atleti hanno iniziato ad autosomministrarsi AAS. Tuttavia la maggior parte degli studi ha dimostrato che l'AAS non era in grado di aumentare le prestazioni di resistenza negli atleti (144,145,113,115,146,147,137). Solamente in due studi è stato notato un miglioramento della capacità aerobica. Sorprendentemente i volontari in entrambi gli studi erano atleti di forza che non si sono allenati per prestazioni di resistenza (116,135). L'aumento dei controlli antidoping, lo sviluppo di tecniche di analisi delle urine più avanzate e la disponibilità di eritropoietina umana ricombinante hanno portato all'abbandono dell'uso dell'AAS per il miglioramento delle capacità aerobiche tra gli atleti.



Molti atleti invece riferiscono che la somministrazione di AAS migliora i tempi di recupero dopo un allenamento faticoso. Sfortunatamente la ricerca condotta su questo argomento ha studiato solo parametri indiretti associati al tempo di recupero (135,136,138). L'indagine di Keul e colleghi con l'uso di nandrolone decanoato ha visto un ritorno della frequenza cardiaca e del livello di lattato ai valori basali più rapido negli utilizzatori di AAS (135). D'altra parte la somministrazione di testosterone enantato iniettabile non ha avuto effetti sui livelli sierici di urea, ammoniaca, creatinina, creatinasi (CK) e aspartato aminotransferasi (ASAT), indicando che questa sostanza non ha influenzato la rigenerazione negli atleti di resistenza ben allenati (137,142). Rozenek e colleghi (141) hanno riscontrato rapporti androgeni/cortisolo più elevati e livelli di lattato plasmatico più bassi negli utilizzatori di AAS rispetto ai non utilizzatori dopo aver completato un allenamento di forza. Boone ha concluso che la somministrazione di AAS ha comportato una risposta ridotta della CK e un'alterata risposta allo stress per un singolo esercizio di resistenza (138). Sebbene

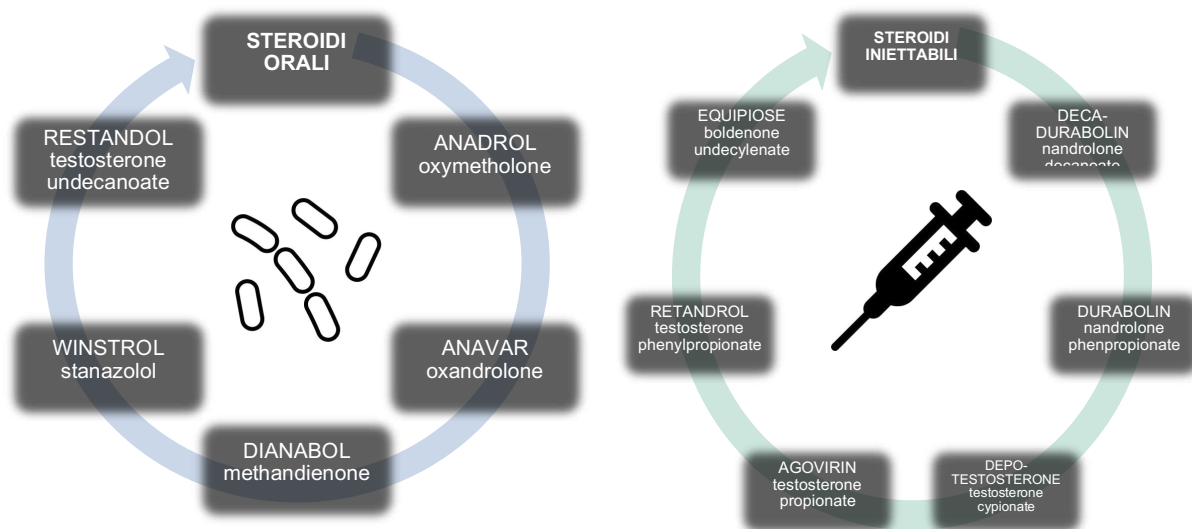


in modelli animali sia stato dimostrato un miglioramento del recupero dopo la somministrazione di AAS (143), la ricerca sul tempo di recupero nell'uomo è troppo limitata a trarre ancora conclusioni definitive.

Tuttavia bisogna sottolineare ancora una volta che gli studi potrebbero non imitare adeguatamente gli effettivi miglioramenti indotti dall'AAS poiché i farmaci e le dosi studiati nella maggior parte degli studi non sono in accordo con gli attuali regimi di somministrazione di steroidi da parte di chi abusa di AAS (130)

<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-Androstenediol (5<math>\alpha</math>-androst-1-ene-3<math>\beta</math>, 17<math>\beta</math>-diol)</li> <li>- 1-Androstenedione (5<math>\alpha</math>-androst-1-ene-3, 17-dione)</li> <li>- 1-Androsterone (3<math>\alpha</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-androst-1-ene-17-one)</li> <li>- 1-Epiandrosterone (3<math>\beta</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-androst-1-ene-17-one)</li> <li>- 1-Testosterone (17<math>\beta</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-androst-1-ene-3-one)</li> <li>- 4-Androstenediol (androst-4-ene-3<math>\beta</math>, 17<math>\beta</math>-diol)</li> <li>- 4-Hydroxytestosterone (4, 17<math>\beta</math>-dihydroxyandrost-4-en-3-one)</li> <li>- 5-Androstenedione (androst-5-ene-3, 17-dione)</li> <li>- 7<math>\alpha</math>-hydroxy-DHEA</li> <li>- 7<math>\beta</math>-hydroxy-DHEA</li> <li>- 7-Keto-DHEA</li> <li>- 19-Norandrostenediol (estr-4-ene-3, 17-diol)</li> <li>- 19-Norandrostenedione (estr-4-ene-3, 17-dione)</li> <li>- Androstanolone (5<math>\alpha</math>-dihydrotestosterone, 17<math>\beta</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-androst-3-one)</li> <li>- Androstenediol (androst-5-ene-3<math>\beta</math>, 17<math>\beta</math>-diol)</li> <li>- Androstenedione (androst-4-ene-3, 17-dione)</li> <li>- Bolasterone</li> <li>- Boldenone</li> <li>- Boldione (androsta-1,4-diene-3, 17-dione)</li> <li>- Calusterone</li> <li>- Clostebol</li> <li>- Danazol ([1,2]oxazolo[4',5':2,3]pregna-4-en-20-yn-17<math>\alpha</math>-ol)</li> <li>- Dehydrochlormethyltestosterone (4-chloro-17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methylandrosta-1,4-dien-3-one)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desoxymethyltestosterone (17<math>\alpha</math>-methyl-5<math>\alpha</math>-androst-2-en-17<math>\beta</math>-ol and 17<math>\alpha</math>-methyl-5<math>\alpha</math>-androst-3-en-17<math>\beta</math>-ol)</li> <li>- Drostanolone</li> <li>- Epiandrosterone (3<math>\beta</math>-hydroxy-5<math>\alpha</math>-androst-17-one)</li> <li>- Epi-dihydrotestosterone (17<math>\beta</math>-hydroxy-5<math>\beta</math>-androst-3-one)</li> <li>- Epitestosterone</li> <li>- Ethylestrenol (19-norpregna-4-en-17<math>\alpha</math>-ol)</li> <li>- Fluoxymesterone</li> <li>- Formebolone</li> <li>- Furazabol (17<math>\alpha</math>-methyl [1,2,5] oxadiazolo[3',4':2,3]-5<math>\alpha</math>-androst-17<math>\beta</math>-ol)</li> <li>- Gestrinone</li> <li>- Mestanolone</li> <li>- Mesterolone</li> <li>- Metandienone (17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methylandrosta-1,4-dien-3-one)</li> <li>- Metenolone</li> <li>- Methandriol</li> <li>- Methasterone (17<math>\beta</math>-hydroxy-2<math>\alpha</math>, 17<math>\alpha</math>-dimethyl-5<math>\alpha</math>-androst-3-one)</li> <li>- Methyl-1-testosterone (17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methyl-5<math>\alpha</math>-androst-1-en-3-one)</li> <li>- Methylclostebol</li> <li>- Methyldienolone (17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methylestra-4,9-dien-3-one)</li> <li>- Methylnortestosterone (17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methylestr-4-en-3-one)</li> <li>- Methyltestosterone</li> <li>- Metribolone (methyltrienolone, 17<math>\beta</math>-hydroxy-17<math>\alpha</math>-methylestra-4,9,11-trien-3-one)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mibolerone</li> <li>- Nandrolone (19-nortestosterone)</li> <li>- Norboletone</li> <li>- Norclostebol (4-chloro-17<math>\beta</math>-ol-estr-4-en-3-one)</li> <li>- Norethandrolone</li> <li>- Oxabolone</li> <li>- Oxandrolone</li> <li>- Oxymesterone</li> <li>- Oxymetholone</li> <li>- Prasterone</li> <li>(dehydroepiandrosterone, DHEA, 3<math>\beta</math>-hydroxyandrost-5-en-17-one)</li> <li>- Prostanazol (17<math>\beta</math>-[(tetrahydropyran-2-yl)oxy]-1'H-pyrazolo[3,4:2,3]-5<math>\alpha</math>-androstane)</li> <li>- Quinbolone</li> <li>- Stanazolol</li> <li>- Stenbolone</li> <li>- Testosterone</li> <li>- Tetrahydrogestrinone (17-hydroxy-18<math>\alpha</math>-homo-19-nor-17<math>\alpha</math>-pregna-4,9,11-trien-3-one)</li> <li>- Tibolone</li> <li>- Trenbolone (17<math>\beta</math>-hydroxyestr-4,9,11-trien-3-one)</li> <li>- ed altre sostanze con simili strutture chimiche ed effetti biologici</li> </ul> <p>ALTRI AGENTI ANABOLICI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clenbuterol</li> <li>- Selective androgen receptor modulators [SARMs, e.g. andarine, LGD-4033 (ligandrol) enobosarm (ostarine) and RAD140]</li> <li>- Zeranol</li> <li>- Zilpaterol</li> </ul>
---	--	---

**Tabella 1.** Lista World Anti-Doping Agency (WADA) degli AAS (226)



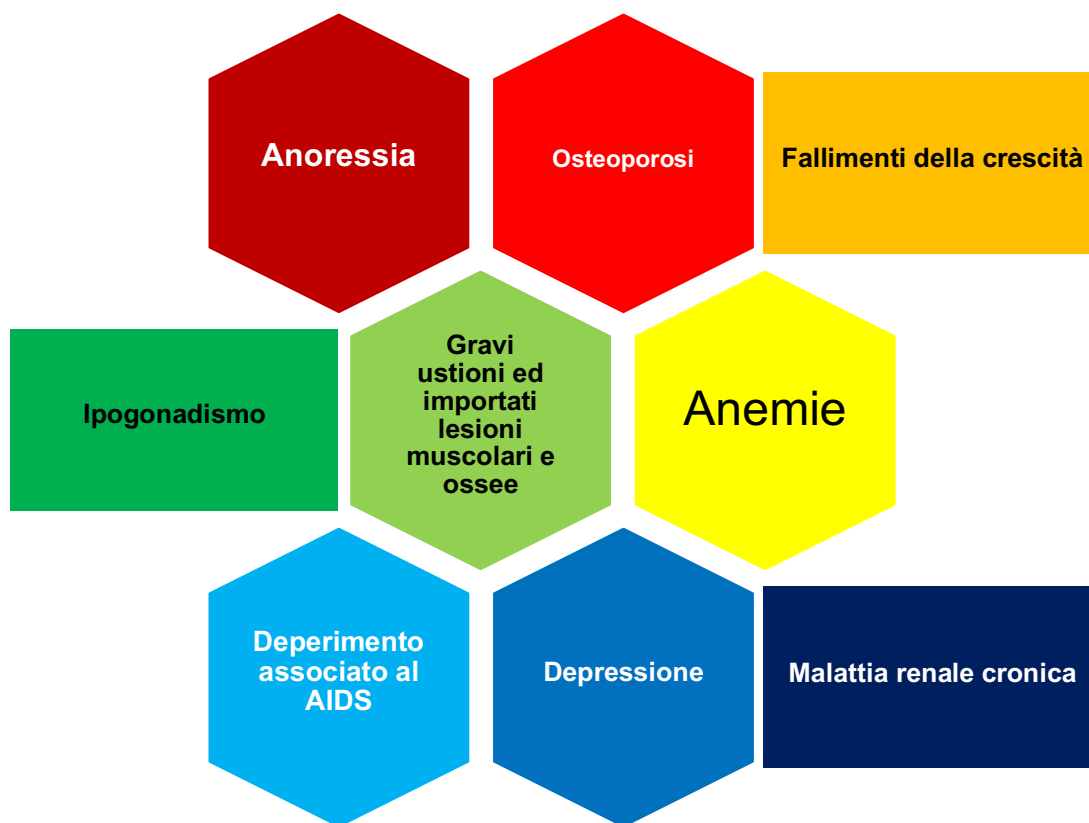
#### **Schema 4. Steroidi anabolizzanti più comunemente usati nello sport (167)**

Nonostante il loro potenziale abuso nel mondo dello sport, gli AAS sono stati sviluppati principalmente ad uso medicinale per il trattamento di varie condizioni (ad es. sindromi da deperimento associate all'AIDS, anoressia, alcolismo, gravi ustioni, lesioni muscolari, tendinee, ossee e vari tipi di anemie).

Anche se questi agenti sono considerati farmaci di vecchia generazione e il loro rapporto efficacia/effetti collaterali può essere in alcuni casi considerato discutibile, mostrano proprietà farmacologiche preziose e spesso insostituibili. Per questo motivo con il giusto tipo, dose e regime appropriato, l'AAS può essere utile nel trattamento di una gamma relativamente ampia di malattie e lesioni per le quali altri farmaci non riescono a essere efficaci (171).

Alcuni esempi di AAS utilizzati nel campo medico (vedi schema 5):





## Schema 5. Utilizzo medico-sanitario degli AAS

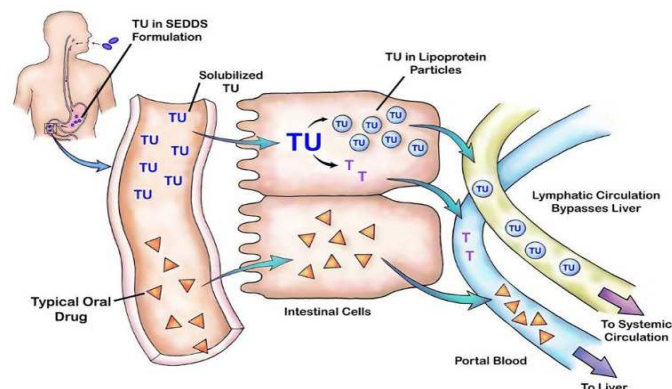
**ANANDROL (oxymetholone, OXM).** Mostra una maggiore attività anabolica e una minore attività androgenica rispetto ad altri derivati del testosterone. Questo farmaco può stimolare le cellule del midollo osseo ed aumentare le cellule del sangue nei vasi sanguigni periferici. Attualmente, l'oxymetholone è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento delle anemie causate dalla bassa produzione di globuli rossi. Questo farmaco inoltre è attualmente utilizzato per trattare il deperimento correlato alla malattia dell'AIDS (156). In considerazione dell'efficacia dell'OXM sul midollo osseo e degli effetti benefici sulla mielopoiesi si è testata la sua capacità di migliorare la sopravvivenza e ridurre il danno della mielopoiesi indotto dall'irradiazione gamma nei topi. Grazie all'effetto sulla stimolazione e la proliferazione delle cellule progenitrici del midollo osseo, l'OXM può essere efficace per la protezione e trattamento del danno ematopoietico indotto da radiazioni (157)

**WINSTROL (stanozolol).** Sviluppato per la prima volta nel 1959 (149), è uno dei più importanti steroidi anabolizzanti sintetici utilizzati per aumentare le prestazioni atletiche

umane e come promotore della crescita nei bovini e nei cavalli da corsa (150). Diversi rapporti documentano il suo abuso da parte degli atleti per aiutare a costruire massa muscolare, aumentare l'accelerazione e recuperare più velocemente dagli allenamenti (151). Al di là degli usi illegali, ha notevoli proprietà fibrinolitiche ed è stato efficace nel trattamento di gravi disturbi come il fenomeno di Raynaud e la criptofibrinogenemia (152). Altri usi terapeutici di Stanozolol includono il trattamento della sindrome da deperimento dell'AIDS (153), l'anemia aplastica e l'angioedema ereditario (154). È stato anche indicato come terapia aggiuntiva per il trattamento dei disturbi vascolari e dei fallimenti della crescita, che insorgono a seguito di altre condizioni mediche (155)

**RESTANDOL (testosterone undecanoate, TU).** Una formulazione orale sicura ed efficace, che rappresenta un significativo progresso terapeutico per il trattamento di uomini ipogonadici (18-65 anni) <300ng/dl con segni e sintomi (148).

Testosterone undecanoate è stato formulato in un esclusivo sistema di somministrazione di farmaci autoemulsionanti (SEDDS) che è stato inizialmente valutato in studi clinici a breve termine (163). Formulazioni SEDDS combinano eccipienti idrofili e lipofili che consentono la solubilizzazione di molecole altamente lipofile come TU nell'intestino in modo che possano essere assorbite dopo l'ingestione orale con un pasto tipico (non è richiesto un alto contenuto di grassi) (164). L'assorbimento di TU avviene quasi esclusivamente (>97%) attraverso il sistema linfatico intestinale, bypassando così il fegato. Una volta in circolo, le esterasi endogene non specifiche scindono T dal profarmaco TU genitore (165,166).



**Figura 8.** Processo di assorbimento intestinale del testosterone undecanoate in formulazione orale (225)

**DECA-DURABOLIN (nandrolone decanoato, ND).** Rispetto al testosterone si è visto avere forti effetti anabolici, ma deboli effetti androgeni (rapporti di potenza di 3,29–4,92 e 0,31–0,41). In particolare si ritiene che gli esteri di nandrolone abbiano il più alto rapporto tra effetti anabolici e androgeni di qualsiasi AAS. La bassa androgenicità del nandrolone decanoato è dovuta al fatto che il nandrolone è inattivato dalla  $5\alpha$ -reduttasi mediante trasformazione in  $5\alpha$ -diidronandrolone e legame all'AR a bassa affinità. Si pensa che ciò si traduca in una minore incidenza e entità degli effetti collaterali (86). Il nandrolone è applicabile nella pratica clinica per ustioni, radioterapia, chirurgia, traumi e varie forme di anemia (87). Inoltre è stato utilizzato anche per il trattamento della malattia renale cronica, dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa (88), del carcinoma mammario inoperabile e per i pazienti in terapia con corticosteroidi a lungo termine, nonché in aggiunta alla terapia per condizioni caratterizzate da un negativo bilancio azotato. Viene somministrato tramite iniezione intramuscolare e viene metabolizzato in modo simile al testosterone, con conversione in 3-norandrosterone dalla  $5\alpha$ -reduttasi (89). La dose terapeutica raccomandata di ND per l'uomo è 0,4 mg/kg/giorno.

Atleti e non usano spesso dosi elevate di AAS 10-100 volte superiori rispetto alle indicazioni mediche con risultato che il consumo è associato a rischi per la salute incontrollabili (92). Gli effetti cronici dell'abuso di AAS, a parte gli effetti neuropsichiatrici e comportamentali, includono un'ampia gamma di conseguenze somatiche. In particolare, poiché molti organi e tessuti sono bersaglio degli AAS, si possono riscontrare effetti negativi sui sistemi riproduttivo, epatico, muscolo-scheletrico, endocrino, renale, immunologico, cardiovascolare, cerebrovascolare ed ematologico (91).

## CAPITOLO 2. TOSSICITA' ED EFFETTI COLLATERALI DA AAS NELLO SPORT

### 2.1 EFFETTI DEGLI AAS SUL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

Numerosi studi hanno evidenziato il ruolo dell'apoptosi nel determinare il danno cerebrale (159,161,162]. In effetti è stato dimostrato che alte concentrazioni di methandienone e 17- $\alpha$ -metiltestosterone provocano effetti dannosi sulle colture cellulari di neuroni che esprimono AR, inibendo il mantenimento della rete di neuriti portando alla morte cellulare attraverso l'apoptosi e la scissione delle proteine chaperone protettive, come Hsp90 (158). In uno studio recente è stata suggerita la presenza di apoptosi nelle aree cerebrali di ratti trattati con somministrazione a lungo termine di nandrolone. A questo proposito è stato descritto un legame tra lo stress ossidativo e la segnalazione di NF-K $\beta$ , promuovendo lesioni

cerebrali in aree specifiche, come l'ippocampo e la corteccia frontale (160). La funzione cognitiva può essere compromessa dall'abuso di AAS. I sollevatori di pesi esposti agli AAS avevano funzioni cognitive inferiori, come prestazioni motorie ed esecutive, rispetto ai soggetti non esposti (103). Secondo un recente studio che ha eseguito un'indagine di neuroimaging sugli utilizzatori di AAS, sono stati osservati materia grigia complessiva, volume corticale più piccoli e una corteccia più sottile in regioni diffuse (220). Gli AAS in concentrazioni sovralfisiologiche influenzano diverse funzioni del sistema nervoso centrale, come la memoria, l'aggressività, l'ansia e la depressione, in particolare negli individui predisposti (172,173). I meccanismi sottostanti coinvolgono la neurotrasmissione influenzando la sintesi e la degradazione dei neurotrasmettitori, nonché il metabolismo dei neurotrasmettitori (174). In conclusione la neurodegenerazione può portare alla riduzione della corteccia orbitofrontale implicando una mancanza di controllo inibitorio (175). Le persone che usano gli AAS hanno una maggiore probabilità di essere tossicodipendenti e alcolici (176,177,178).

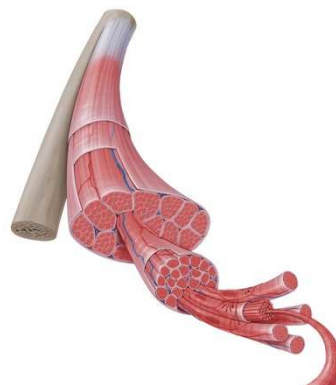


**Figura 9. Sistema nervoso centrale**

<https://www.algoreducation.com/mappe-concettuali/mappa-concettuale-sistema-nervoso-umano>

## 2.2 SISTEMA MUSCOLO SCHELETRICO

Liow e colleghi hanno riportato il caso di un uomo di 29 anni che ha abusato di un mix di diversi AAS e ha avuto una rottura bilaterale dei tendini del quadricipite (201), mentre Stennard e colleghi hanno presentato un caso di rottura isolata del tendine del tricipite in un atleta che stava sollevando pesi (202). Entrambi gli eventi suggeriscono che l'abuso di steroidi per via orale può causare effetti negativi sulle proprietà meccaniche del tessuto connettivo. Negli esperimenti sugli animali gli steroidi anabolizzanti hanno prodotto un tendine più rigido che assorbe meno energia e si rompe con un minore allungamento (204). Il meccanismo molecolare alla base di questa alterata attività tendinea può essere correlato alla sintesi del collagene (205, 206). Hassager e colleghi hanno concluso che gli steroidi anabolizzanti stimolano la sintesi del collagene di tipo III, che colpisce i tessuti muscolari e i tessuti ossei (207).



**Figura 10.**  
**Sistema muscolo  
scheletrico**

<https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/muscles>

## 2.3 SISTEMA CARDIOVASCOLARE

La somministrazione cronica di alte dosi di AAS è responsabile della disfunzione nella regolazione autonoma cardiaca tonica. Infatti uno studio sperimentale ha dimostrato che i ratti trattati con AAS erano caratterizzati da alterazione della modulazione cardiaca parasimpatica, diminuzione della potenza ad alta frequenza e variabilità della frequenza cardiaca (179). Inoltre il processo infiammatorio può svolgere un ruolo nell'innescare un danno



**Figura 11. Sistema  
cardiovascolare**

<https://www.thoughtco.com/cardiovascular-system-373577>

cardiaco nei soggetti che abusano di AAS. Infatti in un modello murino è stata osservata una forte reazione citochinica nei topi trattati con steroidi anabolizzanti rispetto al gruppo di controllo, suggerendo un ruolo del TNF- $\alpha$  nel determinare il danno miocardico (180). Inoltre alte concentrazioni di AAS, attivando AR, recettori della membrana cellulare e trasmettitori secondari, stimolano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, portando ad un aumento della sintesi del muscolo cardiaco, ipertrofia ventricolare sinistra e ipertensione (181). Gli utilizzatori di AAS mostrano un indice di massa ventricolare sinistro più elevato, pareti del ventricolo sinistro più spesse e disfunzione meccanica miocardica rispetto ai non utilizzatori (182). L'allenamento a lungo termine associato alla somministrazione di AAS riduce le proprietà di rilassamento del ventricolo sinistro (183). A questo proposito l'uso di steroidi anabolizzanti è associato alla perdita degli effetti benefici sulla funzione del ventricolo sinistro indotta dall'esercizio (184). Sono stati riportati eventi aritmici a seguito di somministrazione a lungo termine di AAS (185, 186). La fibrillazione atriale è l'evento più frequente, ma in letteratura sono state descritte aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa. Sia gli studi sull'uomo che sugli animali hanno mostrato un'associazione tra la somministrazione di testosterone e la compromissione della ripolarizzazione cardiaca (187). Inoltre l'ipertrofia cardiaca indotta da AAS gioca un ruolo importante nei disturbi elettrici e morfologici del cuore. Gli utilizzatori di AAS sono caratterizzati da un aumento del volume della placca aterosclerotica (188). Inoltre il 3% degli utilizzatori di AAS ha avuto un infarto del miocardio come conseguenza di una malattia aterosclerotica (190). I meccanismi coinvolti nell'infarto miocardico indotto da AAS sono i seguenti: aterogenesi, trombosi e vasospasmo. Inoltre l'abuso di AAS è correlato alla disfunzione endoteliale in quanto altera la vasodilatazione sia endoteliale-dipendente che endoteliale-indipendente (191).

Altri effetti collaterali indotti da AAS sono l'aumento dell'ematocrito, dell'eritrocitosi (192) e delle lipoproteine a bassa densità (LDL), e la diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), tutti fattori collegati ad un incremento del rischio cardiovascolare (193). È stato dimostrato che dosi elevate di AAS inducono effetti avversi aumentando i livelli plasmatici di trigliceridi e diminuendo i livelli plasmatici di HDL-C fino al 70%, ritenuti in grado di fornire protezione anti-aterosclerotica (208).

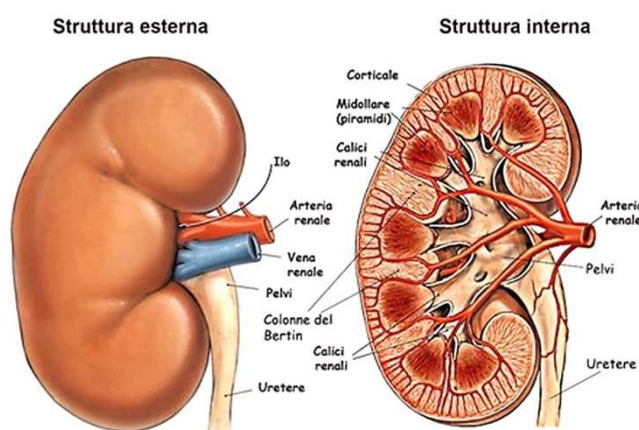
## 2.4 SISTEMA URINARIO

Diversi studi hanno evidenziato che l'esposizione prolungata agli androgeni ha un effetto tossico diretto sui reni, in particolare sulle cellule glomerulari, causando accumulo di matrice mesangiale, deplezione dei podociti e adattamenti strutturali (203).

L'attivazione dell'AR porta alla crescita cellulare e all'ipertrofia nel rene. Un recente rapporto ha suggerito che

l'esposizione a ND promuove l'ipertrofia nei tubuli contorti prossimali e distali dei reni dei topi (196). Inoltre sia l'attività del testosterone che l'azione diretta di ND sull'AR possono svolgere un ruolo nella genesi della fibrosi renale dopo un'esposizione a lungo termine a ND (195). I reni dei topi trattati con ND hanno mostrato una maggiore

perossidazione lipidica e una diminuzione dell'attività degli enzimi antiossidanti come la glutazione reduttasi e la glutazione perossidasi. Gli autori hanno osservato un aumento dei marcatori di perossidazione lipidica e un aumento dei marcatori pro-infiammatori e pro-apoptotici come IL-1B, Hsp90 e TNF associati a una diminuzione degli enzimi antiossidanti, che potrebbero portare a glomerulosclerosi segmentaria focale secondaria (194). Cambiamenti morfologici sono stati osservati nei topi trattati con ND. Tre mesi dopo l'iniezione intramuscolare di androgeni sono state rilevate diverse alterazioni istopatologiche: atrofia e frammentazione glomerulare, rottura della parete tubulare, degenerazione vacuolare del rivestimento epiteliale dei tubuli contorti prossimali ed emorragia ematica tra i tubuli, ispessimento della lamina basale nei tubuli e nei tubi contorti distali con la sola lamina basale. Nei campioni renali sono stati anche trovati molti cilindri ialini, alcune aree di necrosi, citoplasma cellulare eosinofilo che è un segno di cronicità e congestione vascolare (197).

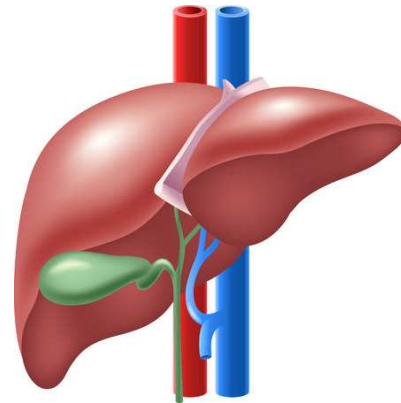


**Figura 12. Organizzazione e struttura del rene**

<https://medicinaonline.co/2017/02/18/rene-anatomia-funzioni-e-patologie-in-sintesi/>

## 2.5 FEGATO

L'epatotossicità è uno degli effetti collaterali più frequenti dell'abuso di AAS. È stato ipotizzato che l'epatotossicità indotta da AAS sia correlata allo stress ossidativo nelle cellule epatiche. Dopo l'attivazione del recettore AR si può osservare un aumento delle specie reattive dell'ossigeno a causa dell'aumento della  $\beta$ -ossidazione mitocondriale. Inoltre le sostanze antiossidanti hanno un ruolo protettivo contro l'epatotossicità mediata dagli AAS. È stato anche dimostrato che la potenza androgena e la resistenza metabolica sono positivamente legate al grado di danno epatico (209). L'epatotossicità indotta da AAS è influenzata da fattori genetici ed è correlata all'infiltrazione di cellule infiammatorie nel tessuto epatico, come linfociti, neutrofili ed eosinofili (210, 211). Lo stress ossidativo potrebbe avere un ruolo nel determinare il danno epatico conseguente all'abuso di AAS attivando i recettori degli androgeni che portano alla degenerazione mitocondriale delle cellule epatiche. Uno studio recente sui ratti ha evidenziato un aumento dei livelli plasmatici dei marker di necrosi epatica, un aumento della deposizione di collagene nel parenchima epatico, nello spazio portale e nella vena centrolobulare (211). Il meccanismo coinvolto nella deposizione di collagene potrebbe essere l'aumento del numero e dell'attività delle cellule di Kuppfer. A questo proposito l'attivazione delle cellule di Kuppfer porta alla produzione di molte citochine infiammatorie come TGF- $\beta$ 1, NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , correlate al processo di fibrosi epatica (212). Due delle conseguenze epatiche più comuni a seguito di dosi soprafisiologiche di AAS sono la peliosi e la colestasi. La peliosi è caratterizzata da cavità multiple piene di sangue identificate istologicamente dalla presenza di spazi cistici sparsi, piccoli e pieni di sangue in tutto il parenchima epatico (210). La colestasi, cioè la riduzione o arresto del flusso biliare associata all'AAS, non è caratterizzata dalla presenza di necrosi e infiammazione. L'infiammazione e la necrosi possono portare a un segnale rigenerativo nell'epatotossicità indotta da AAS (210,194).



**Figura 13. Struttura anatomica del fegato**

<https://www.123rf.com/clipart-vector/liver.html>



## 2.6 SISTEMA RIPRODUTTIVO ED ENDOCRINO

La normale funzione gonadica dipende dalla presenza dell'attività dell'asse gonadico ipotalamico intatto

attraverso di GnRH dal

nucleo arcuato

dell'ipotalamo, nonché delle

gonadotropine dall'ipofisi

[ormone follicolo-

stimolante (FSH) e LH].

L'uso di steroidi androgeni

anabolizzanti produce una

depressione dose-

dependente del rilascio di

gonadotropine sia per

azione diretta sulla

ghiandola pituitaria sia per

soppressione del rilascio di

GnRH ipotalamico. Negli

individui maschi la ridotta

secrezione di gonadotropine si traduce in una diminuzione dei livelli di testosterone

intratesticolare e periferico, portando a ipogonadismo ipogonadotropo indotto da AAS

che si manifesta con atrofia testicolare, oligospermia, azoospermia e altre anomalie

dello sperma (215). Alcuni maschi che abusano di AAS sperimentano una mancanza di

libido, disfunzione erettile o persino ginecomastia. Gli effetti sulla ghiandola prostatica

includono iperplasia, ipertrofia e possibilmente cancro (216). Nelle persone di sesso

femminile i cambiamenti più spesso attribuiti all'abuso di AAS sono virilizzazione,

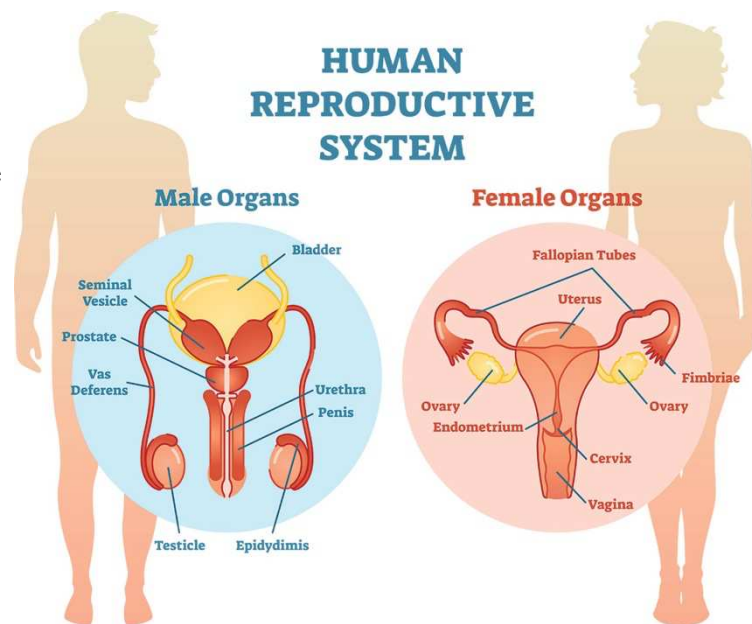
irregolarità mestruali (menarca ritardato, oligomenorrea, amenorrea secondaria),

dismenorrea, anovulazione, ipertrofia del clitoride, alterazioni della libido e atrofia

uterina, molte delle quali permanenti (217). Inoltre possono presentarsi effetti sulla

pele, come l'ingrossamento delle ghiandole sebacee, aumento della produzione sebacea

e aumento dei livelli di colesterolo lipidico sulla superficie della pelle (218, 219, 189).



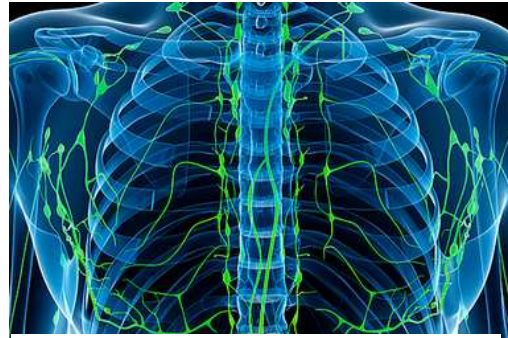
**Figura 14. Sistema riproduttivo maschile e femminile**

<https://www.niehs.nih.gov/health/topics/conditions/repro-health/index.cfm>

## 2.7 SISTEMA IMMUNITARIO

Dosi sovrafisiologiche di comuni AAS alterano la funzione immunitaria influenzando la produzione di alcune citochine. Infatti gli utilizzatori di AAS hanno concentrazioni di immunoglobuline (Ig) anormali, livelli bassi di immunoglobulina G (IgG), immunoglobulina M (IgM) e immunoglobulina A (IgA). Kanda e colleghi (214) hanno dimostrato che la produzione spontanea di IgM e IgG negli esseri umani è stata inibita dall'esposizione a 1 nM di testosterone, che è quasi una dose fisiologica, suggerendo che dosi elevate potrebbero potenzialmente influenzare negativamente il sistema immunitario (213).

Un recente rapporto ha suggerito una possibile correlazione tra abuso di AAS e immunodeficienza che potrebbe essere collegata ad un'azione imitativa dell'attività dei corticosteroidi (139). Inoltre è stato dimostrato che dopo la somministrazione di steroidi anabolizzanti gli animali trattati hanno perso la risposta adattativa del miglioramento dell'attività antiossidante indotto dall'esercizio fisico (160, 140).



**Figura 15. Sistema immunitario**

<https://www.healthdirect.gov.au/immune-system>

## CONCLUSIONE E INFOGRAFICA

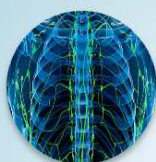
Gli AAS sono un gruppo di sostanze androgene-anaboliche in continua crescita (per quanto riguarda la sintesi di nuovi composti e la loro diffusione in tutto il mondo) e in diffusione in tutto il mondo, Le AAS sono sintetizzate a scopi medici per il trattamento di malattie come ipogonadismo, anemie, gravi lesioni muscolo-tendinee, depressione e altre patologie. Tuttavia, una volta scoperti i loro benefici in ambito sportivo ed estetico grazie al miglioramento delle prestazioni atletiche e del recupero sistemico, molti atleti e non hanno cominciato ad abusare di dosi di AAS sovrafiologiche in modo illegale. Si è visto che utilizzare dosi raccomandate a livello medico per il trattamento di patologie non è sufficiente per notare significativi miglioramenti estetici e sportivi, ma sono necessarie quantità molto più elevate di AAS. Questo però comporta molteplici effetti tossicologici nei diversi sistemi, organi e tessuti corporei. Lo stress ossidativo è una delle cause principale dei danni metabolici e neurali che si innescano con dosi sovrafisiologiche di AAS. La formazione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto danneggiano i diversi tessuti inducendo morte cellulare. In secondo luogo l'ipertrofia degli organi, come cuore e reni, comporta disfunzioni alle loro fisiologiche attività oltre a rischi di morte improvvisa. Infine l'elevata quantità di ormoni esogeni nel corpo favorisce una serie di problematiche al sistema endocrino con conseguente sviluppo di patologie, come ad esempio l'atrofia testicolare nell'uomo o alterazioni mestruali nella donna. Il rapporto rischio / beneficio dipende dalle dosi somministrate, dal farmaco utilizzato e dal profilo genetico personale, non tutti gli individui hanno le stesse reazioni avverse. Ad ogni modo è da evidenziare che la maggior parte delle ricerche su questo argomento sono state effettuate su topi e soggetti ipogonadici o aventi altre patologie, con dosi somministrate che non rispecchiano a pieno quelle utilizzate da chi abusa di AAS. Visti i diversi esempi e le informazioni raccolte, l'impiego degli steroidi anabolizzanti non a scopi medici è da sconsigliare oltre ad essere illegale in molti paesi e nello sport. È stata predisposta un'infografica rappresentativa dei principali effetti patogenici indotti dagli ormoni steroidei, per migliorare la divulgazione di questi aspetti.

# PRINCIPALI EFFETTI PATOGENICI INDOTTI DAGLI STEROIDI ANABOLIZZANTI



**SISTEMA NERVOSO**  
Neurodegenerazione  
Demenza  
Disturbi del comportamento  
Aumento di aggressività / ansia / depressione  
Mancanza di controllo inibitorio

**SISTEMA IMMUNITARIO**  
Immunodeficienza



**SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO**  
Rigidità tendinea



**SISTEMA ENDOCRINO**  
Produzione sebacea  
Alterazione livelli di HDL - LDL  
Eritrocitosi



**AAS**

**SISTEMA CARDIOVASCOLARE**  
Danno miocardico  
Ipertrofia cardiaca  
Eventi aritmici  
Infarto miocardico



**SISTEMA RIPRODUTTIVO**  
**UOMO** Ginecomastia  
Atrofia testicolare  
Anomalie della spermatogenesi  
**DONNA** Virilizzazione  
Irregolarità mestruali



**FEGATO**  
Epatotossicità  
Fibrosi epatica  
Peliosi / Colestasi

**SISTEMA URINARIO**  
Ipertrofia renale  
Fibrosi renale



## BIBLIOGRAFIA

1. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol*. March 2017. doi:10.1016/j.mce.2017.02.03919. Buckley WE, Yesalis CE, Friedl KE, Anderson WA, Streit AL, Wright JE. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA*. 1988;260(23):3441-3445
2. Sessa F, Salerno M, Di Mizio G, Bertozzi G, Messina G, Tomaiuolo B, Pisanelli D, Maglietta F, Ricci P, Pomara C. Anabolic Androgenic Steroids: Searching New Molecular Biomarkers. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 20;9:1321. doi: 10.3389/fphar.2018.01321
3. Patanè, F.G.; Liberto, A.; Maglitto, A.N.M.; Malandrino, P.; Esposito, M.; Amico, F.; Cocimano, G.; Li Rosi, G.; Condorelli, D.; Di Nunno, N.; et al. Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects
4. Albano, G.D.; Amico, F.; Cocimano, G.; Liberto, A.; Maglietta, F.; Esposito, M.; Rosi, G.L.; Di Nunno, N.; Salerno, M.; Montana, A. Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare* 2021, 9, 97. <https://doi.org/10.3390/healthcare9010097>
5. Roman, M.; Roman, D.L.; Ostafe, V.; Ciorsac, A.; Isvoran, A. Computational assessment of pharmacokinetics and biological effects of some anabolic and androgen steroids
6. Lee, D.M.; Min, T.; Choi, I.; Cheon, Y.P.; Chun, T.; Park, C.S.; Lee, K.H. Feeding effect of an anabolic steroid nandrolone, on the male rat testis
7. Yesalis C.E., Bahrke M.S. Anabolic-androgenic steroids. Current issues. *Sports Med*. 1995;19(5):326–340. doi: 10.2165/00007256-199519050-00003
8. Evans N.A. Current concepts in anabolic-androgenic steroids. *Am. J. Sports Med*. 2004;32(2):534–542. doi: 10.1177/0363546503262202
9. Fragkaki A.G., Angelis Y.S., Koupparis M., Tsantili-Kakoulidou A., Kokotos G., Georgakopoulos C. Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids*. 2009;74(2):172–197. doi: 10.1016/j.steroids.2008.10.016
10. Kuhn C.M. Anabolic steroids. *Recent Prog. Horm. Res*. 2002;57:411–434. doi: 10.1210/rp.57.1.411
11. Kadi F., Bonnerud P., Eriksson A., Thornell L.E. The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem. Cell Biol*. 2000;113(1):25–29. doi: 10.1007/s004180050003
12. World Anti-Doping Agency. The world anti-doping code. The 2008 prohibited list. [http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2008\\_List\\_En.pdf](http://www.wada-ama.org/rtecontent/document/2008_List_En.pdf)
13. Gao W, Bohl CE, Dalton JT. Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem Rev* 2005;105:3352–70.
14. Chang C. Androgens and androgen receptor, mechanisms, functions and clinical applications. Kluwer Academic Publishers; 2002.
15. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995;83: 835–9.
16. McKenna MJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20:321–44.

17. Chen S, Wang J, Yu G, Liu W, Pierce D. Androgen and glucocorticoid receptor heterodimer formation: a possible mechanism for mutual inhibition of transcriptional activity. *J Biol Chem* 1997;272:14087–92.
18. Panet-Raymond V, Gottlieb B, Beital LK, Pinsky L, Trifiro MA. Interactions between androgen and estrogen receptors and the effects on their transcriptional activity. *Mol Cell Endocrinol* 2000;167:139–50.
19. Claessens F, Verrijdt G, Schoenmakers E, Haelens A, Peeters B, Verhoeven G, et al. Selective DNA binding by the androgen receptor as a mechanism for hormone-specific gene regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76: 23–30.
20. Pratt WB, Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev* 1997;18:306–60.
21. Pereira de Jesus-Tran K, Côté P-L, Cantin L, Blanchet J, Labrie F, Breton R. Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. *Protein Sci* 2006;15:987–99.
22. Wilson JD, Griffin JE, George FW, Leshin M (1981). The role of gonadal steroids in sexual differentiation. *Recent Prog Horm Res* 37: 1–39.
23. David, K., Dingemans, E., Freud, J., Laquer, E., 1935. Über Krystallinisches männliches Hormon Hoden (Testosteron), wirksamer als aus Harn oder aus Cholesterin Bereitetes Androsteron. *Zeit Physiol. Chem.* 233, 281e282.
24. Wettstein, A., 1935. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron. *Schweiz Med. Wochenschr* 16, 912.
25. Kopera, H., 1985. The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh)* 271, 11e18.
26. Pope, H.G., Brower, K.J., 2009. Anabolic-androgenic steroid-related disorders. In: Sadock, B., Sadock, V. (Eds.), *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Ninth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 1419e1431.
27. Nieschlag, E., Nieschlag, S., 2016. Testosterone deficiency: a historical perspective. *Asian J. Androl.* 16 (2), 161e168.
28. Altschule, M.D., Tillotson, K.J., 1948. The use of testosterone in the treatment of depressions. *N. Engl. J. Med.* 239 (27), 1036e1038.
29. Barahal, H., 1938. Testosterone in male involutional melancholia: preliminary report. *Psychiatr. Q.* 12 (4), 743e749.
30. Danziger, L., Schroeder, H.T., Unger, A., 1944. Androgen therapy for involutional melancholia. *Arch. Neurol. Psychiatry* 51, 457e461.
31. Davidoff, E., Goodstone, G., 1942. Use of testosterone propionate in treatment of involutional psychosis in the male. *Arch. Neurol. Psychiatry* 48, 811e817.
32. Guiridham, A., 1940. Treatment of mental disorders with male sex hormone. *Br. Med. J.* 1, 10e12.
33. Zeifert, M., 1942. Massive dose testosterone therapy in male involutional psychosis. *Psychiatr. Q.* 16, 319e332.

34. Nieschlag, E., Behre, H.M., 2012. Clinical uses of testosterone in hypogonadism and other conditions. In: Nieschlag, E., Behre, H.M., Nieschlag, S. (Eds.), *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*, fourth ed. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 292e308.
35. Coletta, A., Esposito, L., Palomby, L., 1961. On several recent therapeutic trends in hypoplastic pancytopenia: testosterone and anabolic steroids. *Pediatr. (Napoli)* 69, 413e421.
36. Khalil, M., Ibrahim, A.H., 1962. The treatment of aplastic anaemia with anabolic steroids. *Acta Paediatr.* 51, 201e208.
37. Seip, M., 1961. Aplastic anemia treated with anabolic steroids and corticosteroids. *Acta Paediatr.* 50, 561e564.
38. Gribetz, D., Sweet, A., Becker, A., Levitt, M., Hodes, H., 1955. Use of anabolic steroids to reduce hypercalcemia and hypercalcuria caused by immobilization in paralytic poliomyelitis. *AMA Am. J. Dis. Child.* 90, 612e613.
39. de Kruif, P., 1945. *The Male Hormone*. Harcourt, Brace and Company, New York. Dezelisky, T.L., Toohey, J.V., Shaw, R.S., 1985. Non-medical drug use behaviour at five United States universities: a 15-year study. *Bull. Narc.* 37 (2e3), 49e53.
40. Baker, M., 2011. *The Amazing History of Steroids in Sports*. Available online at: <https://thinksteroids.com/articles/history-anabolic-steroids-sports/>.
41. Wade, N., 1972. Anabolic steroids: doctors denounce them, but athletes aren't listening. *Science* 176, 1399e1403.
42. Casner Jr., S.W., Early, R.G., Carlson, B.R., 1971. Anabolic steroid effects on body composition in normal young men. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 11 (2), 98e103.
43. Crist, D.M., Stackpole, P.J., Peake, G.T., 1983. Effects of androgenic-anabolic steroids on neuromuscular power and body composition. *J. Appl. Physiol.* 54 (2), 366e370.
44. Golding, L., Freydinge, J., Fishel, S., 1974. Weight, size and strength unchanged with steroids. *Physician Sportsmed.* 2, 39e43.
45. O'Shea, J., Winkler, W., 1970. Biochemical and physical effects of an anabolic steroid in competitive swimmers and weightlifters. *Nutr. Rep. Int.* 2, 351e362.
46. American College of Sports Medicine, 1977. Position statement on the use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med. Sci. Sports* 9 (4), 11e13.
47. Haupt, H.A., Rovere, G.D., 1984. Anabolic steroids: a review of the literature. *Am. J. Sports Med.* 12 (6), 469e484.
48. American College of Sports Medicine, 1987. The use and abuse of anabolic-androgenic steroids in sports. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19 (5), 534e539.
49. Bhasin, S., Storer, T.W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., Bunnell, T.J., Tricker, R., Shirazi, A., Casaburi, R., 1996. The effects of supra-physiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.* 335 (1), 1e7.
50. Brennan, B.P., Kanayama, G., Pope, H.G., 2013. Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am. J. Addict.* 22, 158e161.

51. Cordaro, F.G., Lombardo, S., Cosentino, M., 2011. Selling androgenic anabolic steroids by the pound: identification and analysis of popular websites on the Internet. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 21, e247e259.
52. Pirola, I., Cappelli, C., Delbarba, A., Scalvini, T., Agosti, B., Assanelli, D., Bonetti, A., Castellano, M., 2010. Anabolic steroids purchased on the Internet as a cause of prolonged hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil. Steril.* 94, e1ee3, 2331.
53. Pope, H., Phillips, K., Olivardia, R., 2000a. *The Adonis Complex: the Secret Crisis of Male Body Obsession*. Simon & Schuster, New York.
54. Pope, H.G., Wood, R., Rogol, A., Nyberg, F., Bowers, L., Bhasin, S., 2014b. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 35, 341e375.
55. Sreshta, N., Pope, H., Hudson, J., Kanayama, G., 2016. Muscle dysmorphia. In: Phillips, K. (Ed.), *Body Dysmorphic Disorder*. Oxford University Press, New York.
56. Pope, H.G., Katz, D.L., Hudson, J.I., 1993. Anorexia nervosa and "reverse anorexia" among 108 male bodybuilders. *Compr. Psychiatry* 34 (6), 406e409.
57. Pope, H.G., Gruber, A.J., Choi, P., Olivardia, R., Phillips, K.A., 1997. Muscle dysmorphia. An underrecognized form of body dysmorphic disorder. *Psychosomatics* 38 (6), 548e557.
58. Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C.S., Torsheim, T., Pallesen, S., 2014. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann. Epidemiol.* 24 (5), 383e398.
59. Peters, K.D., Wood, R.I., 2005. Androgen dependence in hamsters: overdose, tolerance, and potential opioidergic mechanisms. *Neuroscience* 130 (4), 971e981.
60. Wood, R.I., 2006. Anabolic steroids: a fatal attraction? *J. Neuroendocrinol.* 18 (3), 227e228.
61. Wood, R.I., 2008. Anabolic-androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans. *Front. Neuroendocrinol.* 29 (4), 490e506. PMC 2585375.
62. Pope, H.G., Kanayama, G., Athey, A., Ryan, E., Hudson, J.I., Baggish, A., 2014a. The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am. J. Addict.* 23, 371e377.
63. Pope, H.G., Kanayama, G., Ionescu-Pioggia, M., Hudson, J.I., 2004. Anabolic steroid users' attitudes towards physicians. *Addiction* 99 (9), 1189e1194.
64. Kanayama, G., Brower, K.J., Wood, R.I., Hudson, J.I., Pope, H.G., 2010. Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Dependence.* 109, 6e13
65. Blouin, A.G., Goldfield, G.S., 1995. Body image and steroid use in male bodybuilders. *Int. J. Eat. Disord.* 18 (2), 159e165.
66. Goldfield, G.S., Woodside, D.B., 2009. Body image, disordered eating, and anabolic steroids in male bodybuilders: current versus former users. *Phys. Sportsmed.* 37 (1), 111e114.
67. Kanayama, G., Barry, S., Hudson, J.I., Pope Jr., H.G., 2006. Body image and attitudes toward male roles in anabolic-androgenic steroid users. *Am. J. Psychiatry* 163 (4), 697e703.



68. Coward, R.M., Rajanahally, S., Kovac, J.R., Smith, R.P., Pastuszak, A.W., Lipshultz, L.I., 2013. Anabolic steroid induced hypogonadism in young men. *J. Urol.* 190 (6), 2200e2205.
69. Kanayama, G., Hudson, J., DeLuca, J., Isaacs, S., Baggish, A., Weiner, R., Bhasin, S., Pope, H., 2015. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-androgenic steroids: an underrecognized problem. *Addiction* 110 (5), 823e831.
70. Rahnema, C.D., Lipshultz, L.I., Crosnoe, L.E., Kovac, J.R., Kim, E.D., 2014. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil. Steril.* 101 (5), 1271e1279.
71. Tan, R.S., Scally, M.C., 2009. Anabolic steroid-induced hypogonadism towards a unified hypothesis of anabolic steroid action. *Med. Hypotheses* 72 (6), 723e728.
72. Boregowda, K., Joels, L., Stephens, J.W., Price, D.E., 2011. Persistent primary hypogonadism associated with anabolic steroid abuse. *Fertil. Steril.* 96 (1), e7e8.
73. Menon, D.K., 2003. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.* 3 (79 Suppl. 1), 1659e1661.
74. Takayanagi, A., Kobayashi, K., Hashimoto, K., Kato, R., Masumori, N., Itoh, N., Tsukamoto, T., 2008. Case of androgenic anabolic steroid abuse caused hypogonadotropic hypogonadism. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 99 (7), 729e732.
75. van Breda, E., Keizer, H.A., Kuipers, H., Wolffenbuttel, B.H., 2003. Androgenic anabolic steroid use and severe hypothalamic-pituitary dysfunction: a case study. *Int. J. Sports Med.* 24 (3), 195e196.
76. Allnutt, S., Chaimowitz, G., 1994. Anabolic steroid withdrawal depression: a case report. *Can. J. Psychiatry* 39 (5), 317e318.
77. Brower, K.J., Blow, F.C., Eliopoulos, G.A., Beresford, T.P., 1989b. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Am. J. Psychiatry* 146 (8), 1075.
78. Malone Jr., D.A., Dimeff, R.J., 1992. The use of fluoxetine in depression associated with anabolic steroid withdrawal: a case series. *J. Clin. Psychiatry* 53 (4), 130e132.
79. Schmidt, P.J., Berlin, K.L., Danaceau, M.A., Neeren, A., Haq, N.A., Roca, C.A., Rubinow, D.R., 2004. The effects of pharmacologically induced hypogonadism on mood in healthy men. *Arch. Gen. Psychiatry* 61 (10), 997e1004.
80. Thiblin, I., Runeson, B., Rajs, J., 1999. Anabolic androgenic steroids and suicide. *Ann. Clin. Psychiatry* 11 (4), 223e231.
81. Kanayama, G., Hudson, J.I., Pope Jr., H.G., 2008. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern? *Drug Alcohol Depend.* 98 (1e2), 1e12.
82. Assael, S., 2007. *Steroid Nation*. ESPN Books, New York.
83. Duchaine, D., 1981. *The Original Underground Steroid Handbook*. OEM Publishing, Santa Monica, CA.
84. Duchaine, D., 1988. *Underground Steroid Handbook II*. HLR Technical Books, Los Angeles, CA.
85. One Hundred First United States Congress, 1990. *The Steroid Trafficking Act of 1990*. U.S. Government Printing Office, Washington.

86. Monda, V.; Salerno, M.; Fiorenzo, M.; Villano, I.; Viggiano, A.; Sessa, F.; Triggiani, A.I.; Cibelli, G.; Valenzano, A.; Marsala, G.; et al. Role of sex hormones in the control of vegetative and metabolic functions of middle-aged women. *Europe PMC* 2017, 8, 773.
87. Pardridge, W.M. 4 Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1986, 15, 259–278.
88. Llewellyn, W. Anabolics. *Mol. Nutr.* 2011, 193–194, 402–412.
89. Pan, M.M.; Kovac, J.R. Beyond testosterone cypionate: Evidence behind the use of nandrolone in male health and wellness. *Transl. Androl. Urol.* 2016, 5, 213–219
90. Tamaki, T.; Shiraiishi, T.; Takeda, H.; Matsumiya, T.; Roy, R.R.; Edgerton, V.R. Nandrolone Decanoate Enhances Hypothalamic Biogenic Amines in Rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003, 35, 32–38.
91. Turillazzi, E.; Perilli, G.; Di Paolo, M.; Neri, M.; Riezzo, I.; Fineschi, V. Side effects of AAS abuse: An overview. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2011, 11, 374–389
92. W. Habscheid, U. Abele, H. Dahm, Schwere cholestase mit Nierenversagen durch Anabolika bei einem bodybuilder, *DMW* 124 (36) (1999) 1029–1032, doi:<http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1024477>.
93. Attar, R. M., Takimoto, C. H., and Gottardis, M. M. (2009) Castration-resistant prostate cancer: locking up the molecular escape routes, *Clin Cancer Res* 15, 3251–3255.
94. Simpson ER, Boyd GS 1966 The cholesterol side-chain cleavage system of the adrenal cortex: a mixed function oxidase. *Biochem Biophys Res Commun* 24:10-17
95. Simpson ER, Boyd GS 1967 The cholesterol side-chain cleavage system of the adrenal cortex. *J Biochem* 2:275-285
96. Yago N, Ichii S 1969 Submitochondrial distribution of components of the steroid 11 $\beta$ -hydroxylase and cholesterol side chain-cleavage enzyme systems in hog adrenal cortex. *J Biochem* 65:215-224
97. Churchill PF, Kimura T 1979 Topological studies of cytochromes P450<sub>scc</sub> and P450<sub>11 $\beta$</sub>  in bovine adrenocortical inner mitochondrial membranes. *J Biol Chem* 254:10443-10448
98. Payne, A.H.; O'Shaughnessy, P.J. Structure, function and regulation of steroidogenic enzymes in the Leydig cell. In *The Leydig Cell*; Payne, A.H., Hardy, M.P., Russell, L.D., Eds.; Cache River Press: Vienna, IL, USA, 1996; pp. 259–286
99. Tang, P.Z.; Tsai-Morris, C.H.; Dufau, M.L. Regulation of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase in gonadotropin-induced steroidogenic desensitization of Leydig cells. *Endocrinology* 1998, 139, 4496–4505
100. Gilep, A.A.; Sushko, T.A.; Usanov, S.A. At the crossroads of steroid hormone biosynthesis: The role, substrate specificity and evolutionary development of CYP17. *Biochim. Biophys. Acta* 2011, 1814, 200–209
101. Penning, T.M. Molecular endocrinology of hydroxysteroid dehydrogenases. *Endocr. Rev.* 1997, 18, 281–305
102. Ge, R.S.; Hardy, M.P. Variation in the end products of androgen biosynthesis and metabolism during postnatal differentiation of rat Leydig cells. *Endocrinology* 1998, 139, 3787–3795
103. Bjørnebekk, A.; Westlye, L.T.; Walhovd, K.B.; Jørstad, M.L.; Sundseth, Ø.Ø.; Fjell, A.M. Cognitive performance and structural brain correlates in long-term anabolic-androgenic steroid exposed and nonexposed weightlifters. *Neuropsychology* 2019, 33, 547.

104. M. Beato Gene regulation by steroid hormones *Cell*, 56 (1989), pp. 335-344
105. C.K. Glass Differential recognition of target genes by nuclear receptor monomers, dimers and heterodimers *Endocrine Rev.*, 15 (1994), pp. 391-407
106. B.F. Luisi, W.X. Xu, Z. Otwinowski, L.P. Freedman, K.R. Yamamoto, P.B. Sigler Crystallographic analysis of the interaction of the glucocorticoid receptor with DNA *Nature*, 352 (1991), pp. 497-505
107. J. Zilliacus, A.P.H. Wright, J. Carlstedt-Duke, J. Gustafsson Structural determinants of DNA-binding specificity by steroid receptors *Mol. Endocrinol.*, 9 (1995), pp. 389-400
108. K.R. Yamamoto Steroid receptors regulate transcription of specific genes and gene networks *Ann. Rev. Genet.*, 19 (1985), pp. 209-252
109. P.J. Roche, S. Hoare, M.G. Parker A consensus DNA binding site for the androgen receptor *Mol. Endocrinol.*, 6 (1992), pp. 2229-2235
110. J. Ham, A. Thomson, M. Needham, P. Webb, M. Parker Characterisation of response elements for androgens, glucocorticoids and progestins in mouse mammary tumour virus *Nucleic Acids Res.*, 16 (1988), pp. 5263-5276
111. V.G. Thackray, B.A. Lieberman, S.K. Nordeen Differential gene induction by glucocorticoid and progesterone receptors *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 66 (1998), pp. 171-178
112. C.C. Nelson, S.C. Hendy, R.J. Shukin, H. Cheng, N. Bruchofsky, B.F. Koop, P.S. Rennie Determinants of DNA sequence specificity of the androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors: evidence for differential steroid receptor response elements *Mol. Endocrinol.*, 13 (1999), pp. 2090-2107
113. Claessens F, Verrijdt G, Schoenmakers E, Haelens A, Peeters B, Verhoeven G, Rombauts W. Selective DNA binding by the androgen receptor as a mechanism for hormone-specific gene regulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001 Jan-Mar;76(1-5):23-30. doi: 10.1016/s0960-0760(00)00154-0
113. Hervey GR, Hutchinson I, Knibbs AV, et al. 'Anabolic' effects of methandienone in men undergoing athletic training. *Lancet* 1976; II: 699-702
114. Hervey GR, Knibbs AV, Burkinshaw L, et al. Effects of me- thandienone on the performance and body composition of men undergoing athletic training. *Clin Sci* 1981; 60: 457-61
115. Johnson LC, Fisher G, Silvester LJ, et al. Anabolic steroid: effects on strength, body weight, oxygen uptake and spermatogenesis upon mature males. *Med Sci Sports* 1972; 4: 43-5
116. Johnson LC, O'Shea JP. Anabolic steroid: effects on strength development. *Science* 1969; 164: 957-9
117. Kuipers H, Wijnen JAG, Hartgens F, et al. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver function in bodybuilders. *Int J Sports Med* 1991; 12: 413-8
118. Alén M, Hakkinen K, Komi PV. Changes in neuromuscular performance and muscle fiber characteristics of elite power athletes self-administering androgenic and anabolic steroids. *Acta Physiol Scand* 1984; 122: 535-44
119. O'Shea JP, Winkler W. Biochemical and physical effects of an anabolic steroid in competitive swimmers and weightlifters. *Nutr Rep Int* 1970; 2: 351-62
120. Win-May M, Mya-Tu M. The effect of anabolic steroids on physical fitness. *J Sports Med Phys Fitness* 1975; 15: 266-71
121. Kuipers H, Peeze BF, Hartgens F, et al. Muscle ultrastructure after strength training with placebo or anabolic steroid. *Can J Appl Physiol* 1993; 18: 189-96
122. Hartgens F, van Straaten H, Fideldij S, et al. Misuse of androgenic-anabolic steroids and human deltoid muscle fibers: differences between polydrug regimens and single drug administration. *Eur J Appl Physiol* 2002; 86: 233-9

123. Sinha-Hikim I, Artaza J, Woodhouse L, et al. Testosterone- induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E154-64
124. Kadi F. Adaptation of human skeletal muscle to training and anabolic steroids. *Acta Physiol Scand Suppl* 2000; 646: 1-52 82.
125. Kadi F, Bonnerud P, Eriksson A, et al. The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol* 2000; 113: 25-9
126. Sinha-Hikim I, Roth SM, Lee MI, et al. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E197-205
127. Hartgens F, Van Marken Lichtenbelt W, Ebbing S, et al. Body composition and anthropometry in bodybuilders: regional changes due to nandrolone decanoate administration. *Int J Sports Med* 2001; 22: 235-41
128. Hartgens F, Van Marken Lichtenbelt W, Ebbing S, et al. Androgenic-anabolic steroids induced body changes in strength athletes. *Phys Sportsmed* 2001; 29: 49-66
129. Forbes GB, Porta CR, Herr BE, et al. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped. *JAMA* 1992; 267: 397-9
130. Hartgens F, Kuipers H. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sports Med.* 2004;34(8):513-54. doi: 10.2165/00007256-200434080-00003
131. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7
132. Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: a double blind study. *J Sci Med Sport* 1999; 2:341-55
133. Rademacher G, Gedrat J, Ha ¨cker R, et al. Die Beeinflussung des Adaptationsverhalten ausgewa ¨hlter Funktionssysteme von Ausdauersportlern wa ¨rend einer kraftbetonten Trainings- sphase durch die zusa ¨tzliche Gabe von Oral-Turinabol®. In: Ha ¨cker R, Maré es HD, editors. *Hormonelle Regulation und psychophysische Belastung im Leistungssport.* Ko ¨ln: Deut- scher Arzte-Verlag, 1991: 77-84
134. Hinterberger W, Vierhapper H. Anabolic steroids and blood cell production. *Wien Med Wochenschr* 1993; 143: 380-2
135. Keul J, Deus B, Kindermann W. Anabole hormone: Scha ¨digung, Leistungsfahigkeit und Stoffwechsel. *Med Klin* 1976; 71: 497-503
136. Steinbach M. U ¨ber den Einflu ¨ß anaboler Wirkstoffe auf Ko ¨rpergewicht, Muskelkraft und Muskeltraining. *Sportarzt Sportmedizin* 1968; 19: 485-92
137. Jakob E, Hoffman R, Fuchs F, et al. Testosteronapplikation und Leistungsfahigkeit bei Skilanglauf. *Deutsche Zeitschrift fur Sportmedizin* 1988; 39: 41-5
138. Boone Jr JB, Lambert CP, Flynn MG, et al. Resistance exercise effects on plasma cortisol, testosterone and creatine kinase activity in anabolic-androgenic steroid users. *Int J Sports Med* 1990; 11: 293-7
139. Chang,S.;Münster,A.B.;Gram,J.;Sidelmann,J.J.Anabolicandrogenicsteroidabuse:Theeffects onthrombosis risk, coagulation, and fibrinolysis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2018, 44, 734–746.
140. Elfverson, M.; Johansson, T.; Zhou, Q.; Le Grevès, P.; Nyberg, F. Chronic administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone alters neurosteroid action at the sigma-1 receptor but not at the sigma-2 or NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2011, 61, 1172–1181.
141. Rozenek R, Rahe CH, Kohl HH, et al. Physiological responses to resistance-exercise in athletes self-administering anabolic steroids. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30: 354-60
142. Urhausen A, Stein R, Kindermann W. Metabolismus und hormonelles Verhalten bei Ausdauertrainierten unter Testos- teronapplikation. *Dtsch Z Sportmed* 1989; 40: 312-20

143. Tamaki T, Uchiyama S, Uchiyama Y, et al. Anabolic steroids increase exercise tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E973-81
144. Bowers RW, Reardon JP. Effects of methandrostenolone (Dianabol) on strength development and aerobic capacity [abstract]. *Med Sci Sports* 1972; 4: 5443.
145. Fahey TD, Brown CH. The effects of an anabolic steroid on the strength, body composition, endurance of college males when accompanied by a weight training program. *Med Sci Sports* 1973; 5: 272-6
146. Strømme SB, Meen HD, Aakvaag A. Effects of an androgenic- anabolic steroid on strength development and plasma testoster- one levels in normal males. *Med Sci Sports* 1974; 6: 203-8
147. Win-May M, Mya-Tu M. The effect of anabolic steroids on physical fitness. *J Sports Med Phys Fitness* 1975; 15: 266-71
148. Swerdloff RS, Dudley RE. A new oral testosterone undecanoate therapy comes of age for the treatment of hypogonadal men. *Ther Adv Urol.* 2020 Jun 30;12:1756287220937232. doi: 10.1177/1756287220937232. Erratum in: *Ther Adv Urol.* 2021 Aug 20;13:17562872211036391
149. Clinton R.O., Manson A.J., Stonner F.W., Beyler A.L., Potts G.O., Arnold A. STEROIDAL [3,2-c]PYRAZOLES. *J. Am. Chem. Soc.* 1959;81:1513–1514. doi: 10.1021/ja01515a060.
150. Poelmans S., De Wasch K., De Brabander H., Van De Wiele M., Courtheyn D., Van Ginkel L., Sterk S., Delahaut P., Dubois M., Schilt R., et al. Analytical possibilities for the detection of stanozolol and its metabolites. *Anal. Chim. Acta.* 2002;473:39–47. doi: 10.1016/S0003-2670(02)00672-4.
151. Yesalis C.E., Bahrke M.S. Anabolic-androgenic steroids. Current issues. *Sports Med.* 1995;19:326–340. doi: 10.2165/00007256-199519050-00003.
152. Rubegni P., Flori M.L., Fimiani M., Andreassi L. A case of cryofibrinogenaemia responsive to stanozolol. *Br. J. Haematol.* 1996;93:217–219. doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.4791016.x.
153. Berger J.R., Pall L., Winfield D. Effect of anabolic steroids on HIV-related wasting myopathy. *South. Med. J.* 1993;86:865–866. doi: 10.1097/00007611-199308000-00003
154. Sheffer A., Fearon D., Frankausten K. Hereditary angioedema: A decade of management with stanozolol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987;80:855–860. doi: 10.1016/S0091-6749(87)80277-4.
155. Graham M.R., Ryan P., Baker J.S., Davies B., Thomas N.-E., Cooper S.-M., Evans P., Easmon S., Walker C.J., Cowan D., et al. Counterfeiting in performance- and image-enhancing drugs. *Drug Test. Anal.* 2009;1:135–142. doi: 10.1002/dta.30.
156. Hengge UR, Stocks K, Wiehler H, Faulkner S, Esser S, Lorenz C, Jentzen W, Hengge D, Goos M, Dudley RE, Ringham G: Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial of oxymetholone for the treatment of HIV wasting. *AIDS* 28: 699–710, 2003
157. Hosseinimehr SJ, Zakaryae V, Froughzadeh M. Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells. *Mol Cell Biochem.* 2006 Jul;287(1-2):193-9. doi: 10.1007/s11010-005-9111-5. Epub 2006 Mar 11.
158. Basile, J.R.; Binmadi, N.O.; Zhou, H.; Yang, Y.; Paoli, A.; Proia, P. Supraphysiological doses of performance enhancing anabolic-androgenic steroids exert direct toxic effects on neuron-like cells. *Front. Cell Neurosci.* 2013, 7, 69
159. Joukar, S.; Vahidi, R.; Farsinejad, A.; Asadi-Shekaari, M.; Shahouzehi, B. Ameliorative effects of endurance exercise with two different intensities on nandrolone decanoate-induced neurodegeneration in rats: Involving redox and apoptotic systems. *Neurotox. Res.* 2017, 32, 41–49
160. Turillazzi, E.; Perilli, G.; Di Paolo, M.; Neri, M.; Riezzo, I.; Fineschi, V. Side effects of AAS abuse: An overview. *Mini Rev. Med. Chem.* 2011, 11, 374–389
161. Karimooy, F.N.; Bideskan, A.E.; Pour, A.M.; Hoseini, S.M. Neurotoxic Effects of Stanozolol on Male Rats' Hippocampi: Does Stanozolol cause apoptosis? *Biomol. Concepts* 2019, 10, 73–81.

162. Gomes, F.G.; Fernandes, J.; Campos, D.V.; Cassilhas, R.C.; Viana, G.M.; D'Almeida, V.; de Moraes Rego, M.K.; Buainain, P.I.; Cavalheiro, E.A.; Arida, R.M. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids. *Psychoneuroendocrinology* 2014, *50*, 106–117
163. Legros JJ, Meuleman EJ, Elbers JM, et al. Oral testosterone replacement in symptomatic late-onset hypogonadism: effects on rating scales and general safety in a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2009; *160*: 821–831
164. Yin AY, Htun M, Swerdloff RS, et al. Reexamination of pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate in hypogonadal men with a new self-emulsifying formulation. *J Androl* 2012; *33*: 190–201.
165. Shackelford DM, Faassen WA, Houwing N, et al. Contribution of lymphatically transported testosterone undecanoate to the systemic exposure of testosterone after oral administration of two Andriol formulations in conscious lymph duct-cannulated dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; *306*: 925–933.
166. Horst HJ, Holtje WJ, Dennis M, et al. Lymphatic absorption and metabolism of orally administered testosterone undecanoate in man. *Klin Wochenschr* 1976; *54*: 875–879.
167. NIDA. 2022, May 31. What are the different types of APEDs?. Retrieved from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/steroids-other-appearance-performance-enhancing-drugs-aped/what-are-different-types-aped>
168. Trenton AJ, Currier GW. Behavioural manifestations of anabolic steroid use. *CNS Drugs*. 2005;19(7):571-595.
169. Evans NA. Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med*. 1997;31(1):54-58.
170. Wilson JD. Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev*. 1988;9(2):181-199. doi:10.1210/edrv-9-2-181.
171. Tauchen J, Jurášek M, Huml L, Rimpelová S. Medicinal Use of Testosterone and Related Steroids Revisited. *Molecules*. 2021 Feb 15;26(4):1032. doi: 10.3390/molecules26041032
172. Piacentino, D.; Kotzalidis, G.D.; Del Casale, A.; Aromatario, M.R.; Pomara, C.; Girardi, P.; Sani, G. Anabolic-androgenic steroid use and psychopathology in athletes. A systematic review. *Curr. Neuropharmacol*. 2015, *13*, 101–121.
173. Almeida, O.P.; Yeap, B.B.; Hankey, G.J.; Jamrozik, K.; Flicker, L. *Low Free Testosterone Concentration as a Potentially Treatable Cause of Depressive Symptoms in Older Men*; Arch. Gen. Psychiatry: Chicago, IL, USA, 2008; Volume 12, pp. 283–289. ISSN 0003-990X.
174. Bueno, A.; Carvalho, F.B.; Gutierrez, J.M.; Lhamas, C.; Andrade, C.M. A comparative study of the effect of the dose and exposure duration of anabolic androgenic steroids on behavior, cholinergic regulation, and oxidative stress in rats. *PLoS ONE* 2017, *12*, e0177623
175. Joksimovic, J.; Selakovic, D.; Jovicic, N.; Mitrovic, S.; Mihailovic, V.; Katanic, J.; Milovanovic, D.; Rosic, G. Exercise Attenuates Anabolic Steroids-Induced Anxiety via Hippocampal NPY and MC4 Receptor in Rats. *Front. Neurosci*. 2019, *13*, 172.
176. Basaria, S. Androgen abuse in athletes: Detection and consequences. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010, *95*, 1533–1543
177. Van Amsterdam, J.; Opperhuizen, A.; Hartgens, F. Adverse health effects of anabolic–androgenic steroids. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2010, *57*, 117–123.
178. Quaglio, G.; Fornasiero, A.; Mezzelani, P.; Moreschini, S.; Lugoboni, F.; Lechi, A. Anabolic steroids: Dependence and complications of chronic use. *Intern. Emerg. Med*. 2009, *4*, 289–296.
179. Pereira-Junior, P.P.; Chaves, E.A.; Costa-e-Sousa, R.H.; Masuda, M.O.; de Carvalho, A.C.; Nascimento, J.H. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2006, *96*, 487–494.
180. Riezzo, I.; Di Paolo, M.; Neri, M.; Bello, S.; Cantatore, S.; D'Errico, S.; Dinucci, D.; Parente, R.; Pomara, C.; Rabozzi, R.; et al. Anabolic steroid-and exercise-induced cardio-depressant cytokines and myocardial  $\beta$ 1 receptor expression in CD1 mice. *Curr. Pharm. Biotechnol*. 2011, *12*, 275–284

181. Chrostowski, K.; Kwiatkowska, D.; Pokrywka, A.; Stanczyk, D.; Wójcikowska-Wójcik, B.; Grucza, R. Renin-angiotensin-aldosterone system in bodybuilders using supraphysiological doses of anabolic-androgenic steroids. *Biol. Sport* 2011, *28*, 11.
182. Baggish, A.L.; Weiner, R.B.; Kanayama, G.; Hudson, J.I.; Picard, M.H.; Hutter, A.M., Jr.; Pope, H.G., Jr. Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. *Circ. Heart Fail.* 2010, *3*, 472–476.
183. Nottin, S.; Nguyen, L.D.; Terbah, M.; Obert, P. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue Doppler imaging. *Am. J. Cardiol.* 2006, *97*, 912–915.
184. Rocha, F.L.; Carmo, E.C.; Roque, F.R.; Hashimoto, N.Y.; Rossoni, L.V.; Frimm, C.; Aneas, I.; Negrao, C.E.; Krieger, J.E.; Oliveira, E.M. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007, *293*, H3575–H3583.
185. Golestani, R.; Slart, R.H.; Dullaart, R.P.; Glaudemans, A.W.; Zeebregts, C.J.; Boersma, H.H.; Tio, R.A.; Dierckx, R.A. Adverse cardiovascular effects of anabolic steroids: Pathophysiology imaging. *Eur. J. Clin. Investig.* 2012, *42*, 795.
186. Akçakoyun, M.; Alizade, E.; Gündoğdu, R.; Bulut, M.; Tabakci, M.M.; Açar, G.; Avcı, A.; Simsek, Z.; Fidan, S.; Demir, S. et al. Long-term anabolic androgenic steroid use is associated with increased atrial electromechanical delay in male bodybuilders. *Biomed. Res. Int.* 2014.
187. Marocolo, M.; Silva-Neto, J.A.; Neto, O.B. Acute interruption of treatment with nandrolone decanoate is not sufficient to reverse cardiac autonomic dysfunction and ventricular repolarization disturbances in rats. *Steroids* 2018, *132*, 12–17
188. Esperón, C.G.; Lopez-Cancio, E.; Bermejo, P.G.; Dávalos, A. Anabolic Androgenic Steroids and Stroke. In *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 2nd ed.; Preedy, V.R., Ed.; Academic Press: London, UK, 2016; pp. 981–990. ISBN 978-0-12-800212-4.
189. Kiraly CL, Collan Y, Alen M. Effect of testosterone and anabolic steroids on the size of sebaceous glands in power athletes. *Am J Dermatopathol* 1987; *9*: 515-9
190. Baggish, A.L.; Weiner, R.B.; Kanayama, G.; Hudson, J.I.; Lu, M.T.; Hoffmann, U.; Pope, H.G., Jr. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation* 2017, *135*, 1991–2002.
191. Liu, J.D.; Wu, Y.Q. Anabolic-androgenic steroids and cardiovascular risk. *Chin. Med. J.* 2019, *132*, 2229.
192. Casavant, M.J.; Blake, K.; Griffith, J.; Yates, A.; Copley, L.M. Consequences of use of anabolic androgenic steroids. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2007, *54*, 677–690.
193. Anawalt, B.D. Diagnosis and management of anabolic androgenic steroid use. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019, *104*, 2490–2500.
194. Riezzo, I.; Turillazzi, E.; Bello, S.; Cantatore, S.; Cerretani, D.; Di Paolo, M.; Fiaschi, A.I.; Frati, P.; Neri, M.; Pedretti, M.; et al. Chronic nandrolone administration promotes oxidative stress, induction of pro-inflammatory cytokine and TNF- $\alpha$  mediated apoptosis in the kidneys of CD1 treated mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014, *280*, 97–106.
195. Brasil, G.A.; de Lima, E.M.; do Nascimento, A.M.; Caliman, I.F.; de Medeiros, A.R.; Silva, M.S.; de Abreu, G.R.; dos Reis, A.M.; de Andrade, T.U.; Bissoli, N.S. Nandrolone decanoate induces cardiac and renal remodeling in female rats, without modification in physiological parameters: The role of ANP system. *Life Sci.* 2015, *137*, 65–73.
196. Josiak, K.; Jankowska, E.A.; Piepoli, M.F.; Banasiak, W.; Ponikowski, P. Skeletal myopathy in patients with chronic heart failure: Significance of anabolic-androgenic hormones. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014, *5*, 287–296
197. Hoseini, L.; Roozbeh, J.; Sagheb, M.; Karbalay-Doust, S.; Noorafshan, A. Nandrolone decanoate increases the volume but not the length of the proximal and distal convoluted tubules of the mouse kidney. *Micron* 2009, *40*, 226–230.
198. Chang, S.; Münster, A.B.; Gram, J.; Sidelmann, J.J. Anabolic androgenic steroid abuse: The effects on thrombosis risk, coagulation, and fibrinolysis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2018, *44*, 734–746.

199. Chaves, E.A.; Pereira, P.P., Jr.; Fortunato, R.S.; Masuda, M.O.; de Carvalho, A.C.; de Carvalho, D.P.; Oliveira, M.F.; Nascimento, J.H. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006, *99*, 223–230.
200. Elfverson, M.; Johansson, T.; Zhou, Q.; Le Grevès, P.; Nyberg, F. Chronic administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone alters neurosteroid action at the sigma-1 receptor but not at the sigma-2 or NMDA receptors. *Neuropharmacology* 2011, *61*, 1172–1181
201. Liow, R.Y.; Tavares, S. Bilateral rupture of the quadriceps tendon associated with anabolic steroids. *Br. J. Sports Med.* 1995, *29*, 77–79.
202. Stannard, J.P.; Bucknell, A.L. Rupture of the triceps tendon associated with steroid injections. *Am. J. Sports Med.* 1993, *21*, 482–485.
203. D'Errico, S.; Di Battista, B.; Di Paolo, M.; Fiore, C.; Pomara, C. Renal heat shock proteins over-expression due to anabolic androgenic steroids abuse. *Mini Rev. Med. Chem.* 2011, *11*, 446–450.
204. Miles, J.W.; Agrana, W.; Egle, D.; Min, K.W.; Chitwood, J. The effect of anabolic steroids on the biomechanical and histological properties of rat tendon. *J. Bone Jt. Surg. Am. Vol.* 1992, *74*, 411–422.
205. Liu, P.Y.; Death, A.K.; Handelsman, D.J. Androgens and Cardiovascular Disease. *Endocr. Rev.* 2003, *24*, 313–340.
206. Tsitsimpikou, C.; Vasilaki, F.; Tsarouhas, K.; Fragkiadaki, P.; Tzardi, M.; Goutzourelas, N.; Nepka, C.; Kalogeraki, A.; Heretis, I.; Epitropaki, Z.; et al. Nephrotoxicity in rabbits after long-term nandrolone decanoate administration. *Toxicol. Lett.* 2016, *259*, 21–27.
207. Frankenfeld, S.P.; Oliveira, L.P.; Ortenzi, V.H.; Rego-Monteiro, I.C.; Chaves, E.A.; Ferreira, A.C.; Leitão, A.C.; Carvalho, D.P.; Fortunato, R.S. The Anabolic Androgenic Steroid Nandrolone Decanoate Disrupts Redox Homeostasis in Liver, Heart and Kidney of Male Wistar Rats. *PLoS ONE* 2014, *9*, e102699.
208. Achar, S.; Rostamian, A.; Narayan, S.M. Cardiac and Metabolic Effects of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse on Lipids, Blood Pressure, Left Ventricular Dimensions, and Rhythm. *Am. J. Cardiol.* 2010, *106*, 893–901.
209. Bond, P.; Llewellyn, W.; Van Mol, P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity. *Med. Hypotheses* 2016, *93*, 150–153.
210. Neri, M.; Bello, S.; Bonsignore, A.; Cantatore, S.; Riezzo, I.; Turillazzi, E.; Fineschi, V. Anabolic androgenic steroids abuse and liver toxicity. *Mini Rev. Med. Chem.* 2011, *11*, 430–437.
211. Solimini, R.; Rotolo, M.C.; Mastrobattista, L.; Mortali, C.; Minutillo, A.; Pichini, S.; Pacifici, I.; Palmi, I. Hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids in doping. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017, *21*, 7–16.
212. Vieira, R.P.; Franca, R.F.; Damasceno-Rodrigues, N.R.; Dolhnikoff, M.; Caldini, E.G.; Carvalho, C.R.; Ribeiro, W. Dose-dependent hepatic response to subchronic administration of nandrolone decanoate. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008, *40*, 842.
213. Calabrese, L.H.; Kleiner, S.M.; Barna, B.P.; Skibinski, C.I.; Kirkendall, D.T.; Lahita, R.G.; Lombardo, J.A. The effects of anabolic steroids and strength training on the human immune response. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1989, *21*, 386–392.
214. Kanda, N.; Tsuchida, T.; Tamaki, K. Testosterone inhibits immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *Clin. Exp. Immunol.* 1996, *106*, 410–415.
215. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl.* 2012;33(4):515–28.
216. Nieschlag E, Vorona E. Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47–58.
217. Kersey RD, Elliot DL, Goldberg L, et al. National Athletic Trainers' Association position statement: anabolic-androgenic steroids. *J Athl Train.* 2012;47(5):567–88
218. Kiraly CL. Androgenic-anabolic steroid effects on serum and skin surface lipids, on red cells, on liver enzymes. *Int J Sports Med* 1988; *9*: 249-52



219. Kiraly CL, Alen M, Korvola J, et al. The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of Propionibacteria acnes in young postpubertal men. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 21-6
220. Bjørnebekk, A.; Walhovd, K.B.; Jørstad, M.L.; Due-Tønnessen, P.; Hullstein, I.R.; Fjell, A.M. Structural brain imaging of long-term anabolic-androgenic steroid users and nonusing weightlifters. *Biol. Psychiatry* 2017, 82, 294–302.
221. Ye L, Su ZJ, Ge RS. Inhibitors of testosterone biosynthetic and metabolic activation enzymes. *Molecules*. 2011 Dec 2;16(12):9983-10001. doi: 10.3390/molecules16129983
222. Michmerhuizen, A.R., Spratt, D.E., Pierce, L.J. *et al.* Are we there yet? Understanding androgen receptor signaling in breast cancer. *npj Breast Cancer* 6, 47 (2020)
223. Basualto-Alarcón C, Varela D, Duran J, Maass R, Estrada M. Sarcopenia and Androgens: A Link between Pathology and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec 18;5:217. doi: 10.3389/fendo.2014.00217
224. Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development*. 2012 Aug;139(16):2845-56. doi: 10.1242/dev.069088
225. Swerdloff RS, Dudley RE. A new oral testosterone undecanoate therapy comes of age for the treatment of hypogonadal men. *Ther Adv Urol*. 2020 Jun 30;12:1756287220937232. doi: 10.1177/1756287220937232. Erratum in: *Ther Adv Urol*. 2021 Aug 20;13:17562872211036391
226. <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list?item-id=5028>

Figura AAS infografica: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Testosterone\\_molecule\\_ball.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Testosterone_molecule_ball.png)

Figura S. urinario infografica: <https://www.freseniusmedicalcare.com/en/how-kidneys-work>

Figura S. endocrino infografica: <https://www.my-personaltrainer.it/salute-benessere/ghiandole-endocrine.html>