

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**DOPING SDOGANATO NEI SOCIAL: ANALISI DEI RISCHI DELL'USO DI  
STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI NELL'AMBIENTE BODYBUILDING**

Relatore: Prof. Stefano Comai

Laureando: Davide Squizzato

N° di matricola: 2011729

Anno Accademico 2023/2024

## Sommario

ABSTRACT.....	3
INTRODUZIONE.....	4
1. INTRODUZIONE TEORICA ALLE SOSTANZE DOPANTI .....	6
1.1 COS'È IL DOPING .....	6
1.1.1 Tipologie di doping.....	6
1.1.2 La lista delle sostanze proibite .....	7
1.2 LE SOSTANZE DOPANTI LEGATE ALL'AMBIENTE BODYBUILDING .....	7
1.2.1 AAS.....	8
1.2.1.1 Anabolismo e androgenismo .....	8
1.2.1.2 Classificazione degli AAS .....	8
1.2.1.3 Farmacocinetica e farmacodinamica.....	9
1.2.1.4 Modalità di utilizzo .....	12
1.2.1.5 Trenbolone .....	13
2. EFFETTI COLLATERALI DEGLI AAS SULL'ORGANISMO .....	16
2.1 Sistema cardiovascolare.....	16
2.1.1 Pressione sanguigna .....	17
2.1.2 Dislipidemia.....	18
2.1.3 Eritrocitosi.....	18
2.1.4 Funzione cardiaca e aterosclerosi .....	19
2.2 Fegato.....	24
2.3 Reni .....	26
2.4 Funzione testicolare .....	27
2.5 Acne .....	29
2.6 Effetti collaterali del trenbolone .....	29

3. EFFETTI COLLATERALI DELLE SOSTANZE DOPANTI A LIVELLO PSICOLOGICO .....	34
3.1 Effetti collaterali del trenbolone sullo stato psicologico e sociale.....	37
4. DISCUSSIONE.....	39
CONCLUSIONE .....	45
BIBLIOGRAFIA .....	46

## **ABSTRACT**

Questa tesi si prefigge di esplorare il fenomeno del doping, con particolare attenzione al suo rapporto con il bodybuilding, nell'ambito dei contesti sociali contemporanei. La crescente diffusione del tema attraverso i canali dei social media ha generato un notevole interesse mediatico; tuttavia, ha anche alimentato una diffusa disinformazione, contribuendo alla sottovalutazione dei rischi da parte di coloro che si avvicinano a tali contenuti. Il lavoro si apre con un'introduzione teorica approfondita sul concetto di doping, contestualizzandolo nel mondo del bodybuilding. Il focus dell'analisi è rivolto alla principale categoria di sostanze utilizzate per fini prestazionali ed estetici, gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS) e alle pratiche comunemente impiegate in quest'ambito, analizzandone gli effetti sul corpo. Successivamente, l'attenzione si sposta sui molteplici effetti collaterali associati all'uso non regolamentato di tali sostanze, sia a livello fisiologico che psicologico. Si esaminano gli impatti sul sistema cardiovascolare, sul sistema endocrino, sui reni, sul fegato e sulla pelle nonché sulle conseguenze per l'equilibrio ormonale e sulla salute mentale degli individui. I risultati raccolti sono stati discussi sulla base delle abitudini e dei metodi applicati dagli utilizzatori di AAS, dando una chiave di lettura che non si fermi al singolo utilizzo ma cerchi di analizzare le conseguenze sul lungo periodo, in modo da avere una visione più chiara dei possibili pericoli a cui si può essere esposti. In conclusione, il presente lavoro si propone di contribuire alla sensibilizzazione e alla comprensione dei rischi associati al doping nel bodybuilding, incoraggiando una riflessione critica che miri a promuovere una cultura dello sport sana e responsabile e affronti in modo efficace il problema della disinformazione e della sottovalutazione dei rischi annessi a queste pratiche illecite.

## INTRODUZIONE

L'uso di sostanze dopanti, in particolar modo nel mondo del bodybuilding, è una pratica molto diffusa soprattutto tra gli atleti professionisti e amatoriali, ma talvolta anche nei dilettanti che praticano questa disciplina con obiettivi in termini di attività fisica ed estetica corporea, senza alcun fine competitivo. In Italia, questa pratica è molto più limitata all'ambito competitivo, grazie anche alla maggior difficoltà nel reperire determinati tipi di sostanze. Non è raro vedere in altri paesi casi di dilettanti, anche di giovane età, fare uso di sostanze dopanti, in particolare negli Stati Uniti, la patria del bodybuilding. Si trovano spesso video online di trasformazioni fisiche incredibili di ragazzi statunitensi, che partendo anche da una condizione di neofiti, costruiscono masse muscolari importanti nel giro di pochi mesi utilizzando quantità di sostanze eccessive che possono creare dei gravi rischi per la salute, in particolar modo se assunte da giovani. Una costante di questi video sono sempre gli effetti collaterali devastanti che ne derivano: ragazzi con età inferiore ai vent'anni in stato di perfetta salute che si ritrovano con valori delle analisi del sangue totalmente anomali ed imperfezioni cutanee e acne spropositati. L'aspetto, però, che deve maggiormente preoccupare è la viralità che questo tipo di pratiche sta riscontrando: negli Stati Uniti sono molti gli influencer che sono evidenti utilizzatori di sostanze e nonostante siano degli ottimi atleti con stili di vita impeccabili, non riusciranno mai a dare un buon esempio in quanto la loro immagine verrà sempre associata a quelle pratiche. Con l'avvento dei social e in particolar modo negli ultimi anni con l'esplosione del fitness e del bodybuilding, l'argomento doping legato a questo ambiente è stato ampiamente sdoganato andando a porre sotto i riflettori del pubblico molto giovane, specifico di questi canali di comunicazione, un tema decisamente sensibile che, se sottovalutato, può portare a risvolti davvero negativi. È necessario sottolineare come fitness e bodybuilding siano discipline accomunate dall'allenamento con pesi e macchinari isotonici ma siano sostanzialmente differenti nelle metodologie di allenamento applicate e in molte altre pratiche che le contornano quali alimentazione, integrazione e soprattutto il doping. In particolare, ciò che le distingue è il fine ultimo dell'attività: il fitness mira ad un miglioramento dello stato di salute della persona, mentre il bodybuilding si avvicina maggiormente ad una disciplina sportiva con una prestazione da raggiungere, ovvero la condizione estetica migliore in termini di massa e definizione muscolare. Confondere le due attività può sembrare banale, ma è il problema principale che porta molti frequentatori delle palestre ad avvicinarsi proprio al mondo del doping. In Italia esistono numerose pagine social che fanno informazione di qualità sul fitness e sul bodybuilding caricando contenuti interessanti ed educativi su tutte le varie dinamiche legate a questi ambienti. Esistono tuttavia,

pagine che “cavalcano” l’onda della viralità portata dal tema doping, ironizzando sull’argomento e utilizzandolo a puro scopo di intrattenimento senza dare la minima istruzione o avvertimento riguardo i possibili rischi o effetti derivanti dall’utilizzo di determinate sostanze. Nel mondo del fitness odierno i principali frequentatori delle palestre sono ragazzi, anche giovanissimi, che possono non avere la totale consapevolezza di quale sia la scelta migliore per la loro salute. Vista la tendenza crescente nel ricercare risultati rapidi, che necessitano invece di molto tempo, quanto può essere pericoloso consegnare nelle mani di questi stessi ragazzi un argomento di tale delicatezza quali sono le sostanze dopanti? Il lavoro di analisi proposto vuole sottolineare gli effetti nocivi che l’uso improprio di sostanze dopanti può determinare, per contribuire ad una migliore comprensione del tema doping e dare maggior consapevolezza a chi si avvicina al mondo del fitness e bodybuilding.

## **1. INTRODUZIONE TEORICA ALLE SOSTANZE DOPANTI**

### **1.1 COS'È IL DOPING**

Per dare una definizione di doping si fa riferimento alla fonte principale che legifera in materia e ha controllo in campo internazionale riguardo all'utilizzo di sostanze dopanti: la WADA, World Anti-Doping Agency. Tramite il Codice Mondiale Anti-Doping, un regolamento adottato dalla maggioranza delle organizzazioni sportive tra cui si ritrovano federazioni sportive internazionali, organizzazioni nazionali antidoping, CIO e CPI, la WADA definisce la pratica di doping stabilendo una serie di regole che non devono essere violate. Nell'articolo 2 del codice, vengono specificate le circostanze e i comportamenti che determinano la violazione delle norme antidoping e i successivi undici paragrafi chiariscono quali sono le possibili situazioni di trasgressione. In ordine dal primo all'undicesimo paragrafo si trovano le seguenti violazioni: “la presenza di sostanza proibita o dei suoi metaboliti o Marker nel campione di un'atleta” [1], l'uso o il tentato uso di una sostanza o di un metodo proibito, evitare o rifiutare la raccolta del campione per il test, fallimento nel test, manomissione o tentativo di manomissione del controllo da parte dell'atleta o di un esterno, detenzione di una sostanza o di un metodo proibito da parte dell'atleta o di un esterno, commercio o tentativo di commercio di una sostanza o metodo proibito da parte dell'atleta o di un esterno, somministrazione o tentata somministrazione da parte di un atleta o un esterno di sostanze o metodi proibiti durante le competizioni o fuori dalle competizioni rispettivamente ad atleti in competizione o fuori dalle competizioni, qualsiasi forma di complicità di un'atleta o di un esterno a pratiche di doping, associazione proibita di un atleta o un esterno ad un'organizzazione antidoping, azioni compiute da un'atleta o un esterno atte ad evitare la segnalazione alle autorità di una pratica vietata. Ciascun paragrafo viene completato con altri sottoparagrafi che distinguono le varie possibili situazioni legate a ciascuna infrazione [1].

#### **1.1.1 Tipologie di doping**

Nelle pratiche legate al doping, si distinguono due diverse modalità d'azione: il doping farmacologico e non farmacologico. Nel doping farmacologico, con utilizzo di sostanze biologicamente e farmacologicamente attive, distinguiamo due categorie principali: i farmaci non vietati per doping ma utilizzati al di fuori delle indicazioni per i quali sono stati sintetizzati e i farmaci vietati per doping. Nella prima categoria i più utilizzati sono i FANS, o farmaci antinfiammatori non steroidei, nella seconda si distinguono tra i principali farmaci eritropoietici, ormoni anabolici e stimolanti, oltre ad altri che verranno successivamente elencati [1].

Con doping non farmacologico si intendono invece i metodi proibiti, ovvero pratiche che non coinvolgono l'uso di sostanze chimiche, ma che possono comunque influenzare le prestazioni atletiche. A questa categoria appartengono il doping ematico, che vede la pratica di autotrasfusione con fine l'aumento di globuli rossi circolanti e le manipolazioni chimiche e fisiche dei campioni di urina che hanno come scopo l'alterazione dei campioni di urina utilizzati nei test antidoping [1].

### **1.1.2 La lista delle sostanze proibite**

La WADA redige una lista con cadenza annuale delle sostanze proibite, fornendo uno standard internazionale per le organizzazioni impegnate nei controlli antidoping. La lista divide le sostanze illecite in tre categorie: sostanze proibite sempre, sostanze proibite durante la competizione e sostanze proibite in sport specifici. Nella categoria delle sostanze proibite sempre si trovano gli agenti anabolizzanti, ormoni peptidici e fattori di crescita con sostanze correlate, beta-2 agonisti, modulatori ormonali e metabolici, diuretici e agenti mascheranti. Nelle sostanze proibite durante la competizione sono presenti stimolanti, narcotici, cannabinoidi e glucocorticoidi. Fanno parte della categoria delle sostanze proibite solo per particolari sport i beta-bloccanti, che sono proibiti durante la competizione per tutti gli sport indicati e per alcuni di essi anche al di fuori [2].

## **1.2 LE SOSTANZE DOPANTI LEGATE ALL'AMBIENTE BODYBUILDING**

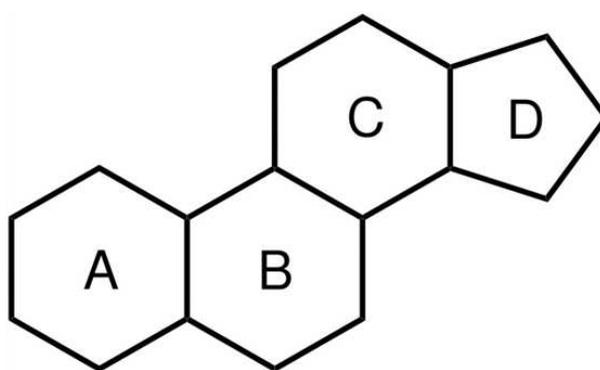
Nel mondo del bodybuilding, l'utilizzo, se non l'abuso, di sostanze dopanti è una pratica piuttosto affermata tra gli atleti agonisti, favorita dal fatto che alcune fra le principali federazioni internazionali portabandiera di questa disciplina, non prevedono i controlli antidoping nelle competizioni dei loro circuiti. È il caso della IFBB, International Federation of BodyBuilding & Fitness, l'organizzazione più importante a livello mondiale, che organizza i principali eventi di culturismo, tra cui il Mr Olympia, la massima competizione di questo sport. I fini competitivi di questa disciplina sono di carattere puramente estetico e di conseguenza le sostanze maggiormente utilizzate avranno come comune denominatore lo scopo di migliorare quanto più l'estetica corporea, mantenendo delle masse muscolari importanti e tralasciando il lato prestazionale. Vengono quindi alternati farmaci con effetto anabolico per il miglioramento ed implemento della massa muscolare a molecole che ricercano il secondo aspetto fondamentale valutato nelle competizioni di bodybuilding, la definizione muscolare, ovvero la chiara visibilità e il dettaglio dei muscoli. L'analisi focalizzerà l'attenzione sulla classe principale di farmaci utilizzata da tutti i bodybuilder che fanno utilizzo di sostanze dopanti: gli steroidi androgeni anabolizzanti o AAS.

Nei paragrafi successivi, l'utilizzo di sostanze dopanti sarà sempre da intendere come abuso.

### 1.2.1 AAS

Gli steroidi androgeni anabolizzanti, anche conosciuti come AAS, sono una classe di ormoni naturali e sintetici caratterizzati dalla presenza di un nucleo steroideo nella struttura chimica (figura 1) e con effetto biologico androgeno e anabolizzante. Fanno parte di questa classe diversi ormoni tra cui, fra i principali il testosterone, che trova ampio impiego terapeutico per la cura dell'ipogonadismo maschile.

Gli AAS vedono però un maggiore utilizzo per le loro proprietà favorevoli alla costruzione di massa muscolare e aumento della forza, raggiunte utilizzando dosi massicce di queste sostanze [4].



*Figura 1: Struttura chimica del nucleo steroideo costituito da tre anelli di cicloesano (A-C) e un anello di ciclopentano (D) [4].*

#### 1.2.1.1 Anabolismo e androgenismo

L'anabolismo si descrive come l'accumulo differenziale di azoto nella massa corporea magra grazie alla stimolazione della sintesi proteica e/o alla corrispettiva diminuzione della degradazione proteica. Favorisce la promozione della crescita, la sintesi di proteine e collagene, l'ipertrofia muscolare e l'aumento del metabolismo osseo. L'androgenismo consiste nei cambiamenti fisiologici del corpo maschile, tra cui si riconoscono la comparsa di caratteristiche maschili secondarie, la modalità di crescita dei peli, l'attività delle ghiandole sebacee, la maturazione degli spermatozoi e la libido [3].

#### 1.2.1.2 Classificazione degli AAS

Partendo dalla molecola di testosterone, sono state create nuove molecole con differente struttura per favorire gli effetti anabolici rispetto a quelli androgenici. Gli AAS sono divisi in due categorie sulla base della via di somministrazione e del solvente nel quale sono disciolti: gli AAS orali o steroidi 17- $\alpha$ -esterificati e gli AAS parenterali o steroidi 17- $\beta$ -esterificati.

La prima categoria, detta anche 17- $\alpha$ -alchilato, nasce dalla sostituzione alchilica dell'idrogeno 17 $\alpha$  del nucleo steroideo, con un gruppo metile o etile. Questo processo contrasta il metabolismo epatico di primo passaggio, tipico della via orale, che disattiverebbe lo steroide. Questo gruppo è caratterizzato da emivita breve, che rende necessaria una somministrazione giornaliera per il mantenimento dei livelli ematici appropriati. Sono inclusi in questa classe i comuni stanozololo, oxandrolone e metiltestosterone [3].

Nella seconda categoria, il gruppo 17- $\beta$ -ossidrilico viene esterificato con un gruppo acido che impedisce il rilascio rapido dal veicolo oleoso. In via approssimativa, la maggior lunghezza della catena del gruppo acido determina un rallentamento del rilascio nel flusso sanguigno. Al momento del rilascio nel circolo, avviene l'idrolisi del composto che lo attiva. Questo gruppo di farmaci è caratterizzato da un'emivita più lunga, favorita dal rilascio più lento. La base oleosa determina comunemente dolore nel sito di iniezione [3].

I composti attivi alla base di questi farmaci sono 4: il testosterone, solitamente nella forma esterificata come undecanoato, cipionato, propionato e altri; il 19-nortestosterone conosciuto come nandrolone, anch'esso legato ad esteri, che è tra i prodotti più utilizzati grazie al suo rapporto anabolico:androgenico molto elevato; il boldenone, legato all'estere undecilenato; infine, il trenbolone, legato all'estere acetato o enantato [3].

Un'altra classificazione degli AAS può avvenire basandosi sugli effetti principali che producono, distinguendo così tre categorie principali. La prima vede un effetto definito "testosterone-simile" che consente grandi guadagni di forza muscolare, con rapporto anabolico:androgenico di 1:1 ed elevati tassi di aromatizzazione, fattori che lo rendono simile all'effetto del testosterone.

Appartengono a questa categoria tutti gli esteri del testosterone, il metiltestosterone ed altri.

La seconda categoria si compone di sostanze con effetto "diidrotestosterone-simile (DHT)", caratterizzato da un'elevata componente androgenica rispetto a quella anabolica; questi composti non subiscono il processo di aromatizzazione in estrogeni e sono contrassegnati da bassa ritenzione di acqua e sale. Rientrano in questo gruppo lo stanozololo e l'oxandrolone. Infine, la classe con effetto "nandrolone-simile" che vede il rapporto anabolico:androgenico più alto [3].

### **1.2.1.3 Farmacocinetica e farmacodinamica**

Come anticipato, gli AAS vedono due vie principali di somministrazione, quella intramuscolare e quella orale. Analizzando il primo metodo, si osserva che i farmaci sono solitamente disciolti in oli

vegetali, con aggiunta di eccipienti come il benzoil benzoato (BB) o l'alcool benzilico (BA), composti aromatici con proprietà batteriostatiche che favoriscono la solubilità in olio dell'AAS. Successivamente all'iniezione, si forma un deposito di olio che diffonde gradualmente il composto nel fluido interstiziale. La velocità di questo processo dipende dal gruppo di acido carbossilico legato al carbonio in posizione 17 dello steroide, che nel gruppo di steroidi intramuscolari è solitamente il 17- $\beta$ -ossidrilico. Quest'ultimo, come descritto nel paragrafo precedente, ritarda il rilascio del composto grazie al legame di esterificazione con lo steroide. Si confrontano, ad esempio, una molecola di testosterone non modificato, una di testosterone propionato e una di testosterone enantato. Nella seconda e nella terza il gruppo 17- $\beta$ -ossidrilico è esterificato rispettivamente con un acido carbossilico a tre atomi di carbonio e a sette atomi. Confrontando le emivite dei tre composti, si nota una differenza sostanziale: 10 minuti per il testosterone non modificato, contro 1,0 e 4,2 giorni rispettivamente per il testosterone propionato ed enantato. Altri due fattori che possono influenzare la farmacocinetica sono il sito ed il volume di iniezione. Quando la molecola esterificata raggiunge la circolazione sistemica specifici enzimi detti esterasi scindono il legame con il gruppo estere, rilasciando il composto nel torrente sanguigno [4].

Nel secondo metodo, gli AAS somministrati oralmente vengono rapidamente assorbiti nel tratto gastrointestinale e raggiungono il fegato attraverso la vena porta. La biodisponibilità di questa categoria è molto sensibile al metabolismo di primo passaggio: ad esempio, dopo la somministrazione di 25 mg di testosterone, per l'effetto di primo passaggio, la disponibilità a livello sistemico si riduce a 1 mg, circa il 4%. Come sottolineato in precedenza, anche gli AAS per via orale vengono modificati attraverso un processo di esterificazione, che consente un impatto minore dell'effetto di primo passaggio sulla biodisponibilità, anche se non così sostanziale: nel testosterone undecanoato, dove lo steroide viene esterificato con un acido carbossilico a 11 atomi di carbonio, la biodisponibilità aumenta al 6,8%. Una tecnica alternativa che aumenta notevolmente la disponibilità del composto si basa sul rallentamento del suo metabolismo, attraverso la 17- $\alpha$ -metilazione della molecola, comportando, però, epatotossicità [4].

Raggiunta la circolazione sistemica, gli AAS si dirigono ai tessuti target mediante il trasporto di specifiche proteine: albumina, globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), globulina legante i corticosteroidi (CBG) e orosomucoide, conosciuta anche come  $\alpha$ -1-glicoproteina acida. In condizioni fisiologiche il testosterone lega principalmente con le prime due. In particolare, l'albumina vede una bassa affinità, ma con capacità legante praticamente illimitata; mentre l'SHBG ha alta affinità ma capacità legante limitata. Dosaggi sovralfisiologici di testosterone, propri

dell'abuso di AAS, saturano rapidamente i siti di legame dell'SHBG, oltre a ridurlo fortemente i livelli circolanti, determinando una frazione maggiore di testosterone legato all'albumina (figura 2).

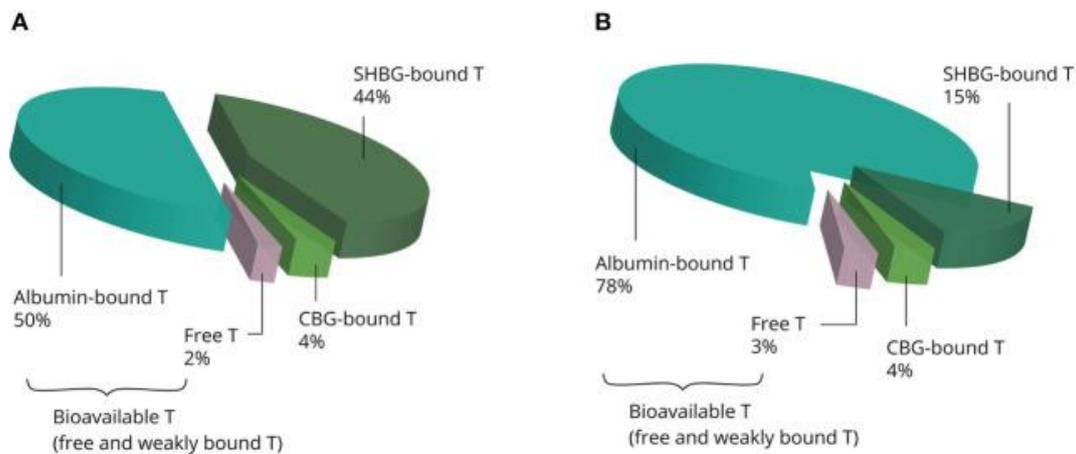


Figura 2: Esempi della distribuzione stimata del testosterone legato alle proteine leganti a concentrazioni fisiologiche (A) e concentrazioni sovrafisiologiche (B) [4].

Mediante il flusso sanguigno, gli AAS raggiungono il compartimento extravascolare e si diffondono nelle cellule bersaglio per esercitare i loro effetti. Superata la membrana plasmatica (figura 3), possono subire due processi: legano con lo specifico recettore degli androgeni AR oppure vengono biotrasformati in un androgeno più potente, in un metabolita meno potente e inattivo o in un estrogeno. Il testosterone viene bioattivato in un androgeno più potente, il diidrotestosterone (DHT), per mezzo della famiglia delle 5- $\alpha$ -reduttasi, che catalizzano una riduzione sul carbonio 5, aggiungendo un atomo di idrogeno con orientamento  $\alpha$  (figura 3) [4].

Bisogna sottolineare che il DHT non è ritenuto come fattore chiave nella costruzione di massa muscolare, vista la sua bassa presenza nel muscolo scheletrico, a differenza dei tessuti che meglio esprimono questa molecola, quali ad esempio il fegato, la pelle, la prostata, l'epididimo, i testicoli, i reni, il pancreas e il cervello. Inoltre, nel tessuto muscolare, il DHT sembra essere scomposto mediante inattivazione in 3- $\alpha$ -androstenediolo per mezzo dell'enzima 3- $\alpha$ -idrossisteroide-deidrogenasi (figura 3). Gli AAS subiscono bio-inattivazione prevalentemente nel fegato, ma anche nei reni e in altri tessuti sensibili agli androgeni [4].

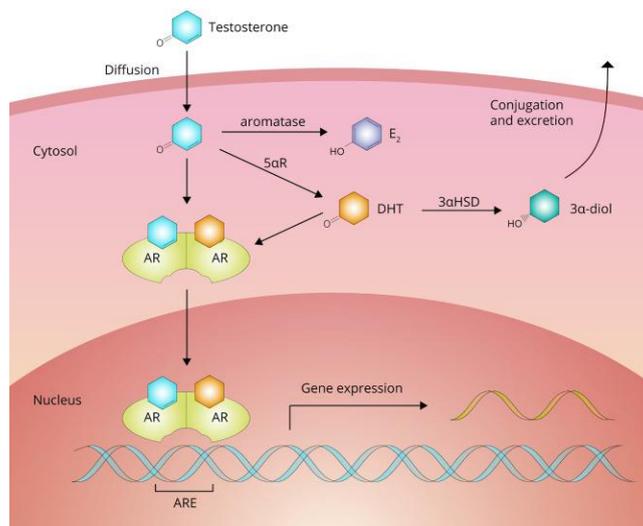


Figura 3: Il testosterone attraversa la membrana plasmatica per diffusione passiva. Nell'immagine sono descritti i processi che può subire il testosterone. Vengono utilizzate le seguenti abbreviazioni: AR, recettore degli androgeni; DHT, diidrotestosterone; 5αR, famiglia 5-α-reduttasi; E<sub>2</sub>, estradiolo; 3α-diol, 3-α-androstenediolo; 3αHSD, 3-α-idrossisteroide-deidrogenasi [4].

Alcuni AAS, in particolare il testosterone che produce 17-β-estradiolo, possono fungere da substrato per l'enzima aromatasi con la produzione di estrogeno. Questo prodotto si lega successivamente ai recettori degli estrogeni α e β diversificando gli effetti biologici del composto originario. Due effetti di particolare rilevanza sono lo sviluppo della ginecomastia e il feedback endocrino negativo a sfavore dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPGA) [4].

I recettori degli androgeni, nel loro stato non legato, sono localizzati prevalentemente nel citoplasma, associati a specifiche proteine chiamate chaperone. Il legame con il ligando avvia una cascata di eventi che determinano lo spostamento del complesso al nucleo, con successiva dissociazione delle proteine chaperone e formazione di un omodimero favorevole al legame con gli elementi di risposta degli androgeni (ARE) presenti nelle regioni regolatrici dei geni bersaglio (figura 3) [4].

#### 1.2.1.4 Modalità di utilizzo

Le varie sostanze utilizzate vengono gestite secondo uno schema ben preciso: si effettuano dei cicli di durata variabile tra le 4-12 settimane, nelle quali si utilizzano diversi composti orali e iniettabili, combinati fra loro con una tecnica che prende il nome di "stacking". Questo metodo nasce dal presupposto di combinare dosaggi minori di molteplici farmaci evitando possibili complicanze rispetto a dosaggi elevati di un singolo farmaco. Questa metodologia può anche facilitare la somministrazione di più AAS riducendo al minimo l'effetto plateau.

Lo scopo dello stacking è quello di combinare razionalmente diverse caratteristiche evitando la sovrapposizione di benefici o effetti collaterali. Sono presenti molecole più adatte ai periodi lontani dalle competizioni, dove è necessario costruire la maggior quantità di massa muscolare e aumentare al massimo la forza; per questa fase verranno combinati testosterone e nandrolone o farmaci simili. In vicinanza alle gare, in cui sarà necessario migliorare al massimo la definizione muscolare, si utilizzeranno invece i “cutting stack”, composti da potenti androgeni, preferiti per la loro mancanza di attività estrogenica che riduce la ritenzione di acqua, sale e grasso. Per terminare, può essere intrapresa una “terapia post-ciclo” che include anti-estrogeni o gonadotropina corionica umana (hCG), per cercare di riavviare la produzione di androgeni da parte dei testicoli [3].

### 1.2.1.5 Trenbolone

Rispetto alle dinamiche social che si sono create con il tempo attorno al mondo delle sostanze dopanti legate al bodybuilding, il trenbolone è la sostanza più nominata e sfruttata medialmente in questo ambito. Questa molecola ha la fama di essere tra le più potenti negli effetti anabolizzanti e di aumento di forza a detta di molti bodybuilder che gareggiano nelle maggiori competizioni mondiali. Il trenbolone è un composto derivato dal gruppo del nandrolone, con l’aggiunta di un doppio legame tra C9-C10 e C11-C12. Questo steroide viene utilizzato nelle sue forme esterificate per prolungarne l’emivita: si distinguono trenbolone acetato, esaidrobenzilcarbonato (HEXA) ed enantato. Quest’ultima forma è quella maggiormente utilizzata nel bodybuilding per la sua lunga emivita, fino a 11 giorni, ed è nota per avere un effetto fino a 5 volte più potente rispetto al testosterone [5].

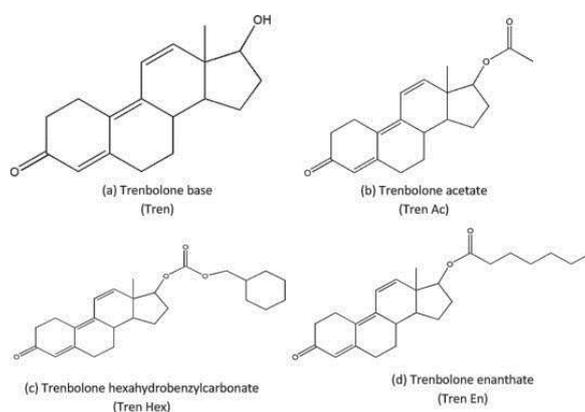


Figura 4: Strutture chimiche degli steroidi a base di trenbolone [5].

Storicamente, il trenbolone nasce come sostanza con scopi veterinari per la promozione della crescita nei bovini da carne e l'inizio del suo utilizzo si riscontra attorno agli anni '70 in diversi paesi come Australia, Nuova Zelanda, Stati Uniti, Giappone e vari paesi sudamericani. La somministrazione è vietata da decenni in molte parti del mondo. Per un periodo di tempo, alcune aziende farmaceutiche hanno iniziato la produzione del suo estere più lungo, l'HEXA, per l'utilizzo umano con lo scopo di trattare l'atrofia muscolare, la malnutrizione e l'osteoporosi. Si ricorda in particolare l'azienda francese Negma che dal 1980 al 1997 produsse il farmaco Parabolan, contenente per l'appunto questa molecola. Risulta utile conoscere la provenienza veterinaria del trenbolone, in quanto la maggioranza degli studi a riguardo sono condotti per l'appunto su animali e non sull'essere umano [7].

Il trenbolone non subisce una riduzione per mezzo della 5- $\alpha$ -reduttasi, sebbene a livello strutturale sia molto simile al testosterone, ma viene biotrasformato in androgeni biologicamente meno attivi. Inoltre, rispetto al testosterone, esercita effetti meno pronunciati nei tessuti sensibili agli androgeni che esprimono l'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi, tra cui prostata e organi sessuali, sebbene si leghi ai recettori degli androgeni con un'affinità tre volte maggiore rispetto al testosterone. Nonostante questa caratteristica il trenbolone rimane una molecola altamente anabolica e in grado di esercitare effetti uguali sia nei tessuti che esprimono l'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi, sia nei tessuti che non lo esprimono, come il muscolo scheletrico, a differenza del testosterone che vede un potenziamento del suo effetto solo nella prima categoria. Questo è dimostrato da studi condotti sul muscolo elevatore dell'ano, un tessuto responsivo agli androgeni privo dell'enzima precedentemente citato [6].

Saggi biologici in vitro ed esperimenti su colture cellulari, hanno dimostrato che il trenbolone e i suoi metaboliti non fungono da substrati per l'enzima aromatasi, con un'affinità di legame molto bassa per i recettori degli estrogeni e un'attività estrogenica di efficacia del 20% rispetto all'estradiolo [6].

Il trenbolone esercita gli effetti di crescita corporea e di aumento della massa muscolare scheletrica in vari roditori o bestiame, in particolare il suo estere acetato. È interessante sottolineare che esprime un maggiore effetto anabolico nella somministrazione combinata all'estradiolo rispetto ai singoli steroidi [6].

Considerando che la crescita della massa corporea dipende dalla variazione della massa magra, composta prevalentemente da muscoli e ossa, e della massa grassa, verranno analizzati i singoli processi di sviluppo di ciascun tessuto [6].

Diversi studi condotti sui ruminanti hanno dimostrato che il trenbolone, da solo o combinato con estradiolo, aumenta l'area della sezione trasversale delle fibre muscolari scheletriche di tipo I, ma non di tipo II, e favorisce la modificazione delle fibre glicolitiche in fibre ossidative. Inoltre, preserva o aumenta la massa magra attraverso gli effetti anti-catabolici legati alla riduzione dell'attività dei glucocorticoidi endogeni, riducendo le concentrazioni di corticosterone nei roditori e il cortisolo a riposo nei bovini o mediante la soppressione della degradazione degli aminoacidi nel fegato. Nello specifico, il trenbolone agisce nelle ghiandole surrenali per sopprimere la sintesi e il rilascio di cortisolo, oltre a ridurre la capacità di legame con i recettori. Ne deriva una maggiore ritenzione di azoto corporeo totale oltre ad una minore degradazione proteica che unite creano un ambiente altamente anabolico [6].

Per quanto riguarda il tessuto osseo, risultati di laboratorio non pubblicati, hanno segnalato che il trenbolone, in particolare l'estere enantato, protegge dalla perdita di osso spongioso indotta da una condizione di ipogonadismo nella stessa misura del testosterone sovrafisiologico, sebbene i meccanismi alla base di questo processo non siano ancora completamente chiariti [6].

Gli androgeni esercitano effetti lipolitici consistenti in modo diretto, grazie ai recettori degli androgeni presenti nel tessuto adiposo. La somministrazione di trenbolone in varie specie di bestiame, da sola o in combinazione con estradiolo, riduce il grasso sottocutaneo, il grasso intramuscolare e la marmorizzazione muscolare, che da una misura lorda della quantità di grasso presente nel muscolo [6].

## **2. EFFETTI COLLATERALI DEGLI AAS SULL'ORGANISMO**

In questo capitolo verranno trattati gli effetti collaterali a livello fisico degli steroidi androgeni anabolizzanti. Gli effetti saranno raggruppati e categorizzati secondo l'apparato o sistema di appartenenza dell'organo o tessuto colpito. Gli studi svolti per riscontrare tali effetti sono ridotti, considerando l'argomento sul quale si concentrano. Sarebbe infatti poco etico somministrare volontariamente dosi molto elevate di AAS per studiarne gli effetti. Gran parte degli studi condotti che si trovano in letteratura si basano su una popolazione che auto-dichiara l'utilizzo di sostanze dopanti per il miglioramento delle prestazioni e dell'immagine. Ne deriva che sarà molto difficile riscontrare un rapporto di causalità preciso tra una specifica sostanza e il suo effetto, valutando inoltre il fatto che i consumatori di sostanze dopanti acquistano solitamente i farmaci dal mercato nero e spesso questi possono non contenere le molecole effettive dichiarate.

### **2.1 Sistema cardiovascolare**

Uno studio recente denominato HAARLEM, acronimo di “rischi per la salute correlati all'uso di steroidi androgeni anabolizzanti da parte di atleti maschi amatoriali”, ha valutato una coorte di 100 uomini di età media di 31 anni (range tra 19-67), mediante un follow-up svolto tra Ottobre 2015 e Maggio 2018. Tutti i soggetti erano intenzionati ad iniziare un ciclo di AAS, non si erano sottoposti ad altri cicli nei 3 mesi precedenti all'inclusione nello studio e 79 di questi avevano una storia di utilizzo di AAS. I soggetti hanno eseguito un ciclo AAS della durata media di 13 settimane (range 2-52) e 4 tipologie differenti di AAS (range 1-11), con una dose media di 898mg a settimana (range 250-3382). 80 soggetti hanno effettuato inoltre una terapia post-ciclo. Il periodo mediano di follow-up di 11,9 mesi (range 8-17) è stato ultimato da 98 soggetti. Sono stati eseguiti i controlli clinici in quattro momenti differenti del periodo di studio: si è svolta un'analisi generale iniziale a due settimane dall'inizio del ciclo ( $T_0$ ) che comprendeva la storia clinica, un'esaminazione fisica, le analisi di laboratorio e dei questionari psicologici; le stesse analisi sono state ripetute successivamente nell'ultima settimana di utilizzo delle sostanze ( $T_1$ ), tre mesi dopo la fine del ciclo ( $T_2$ ) e un anno dopo la data di inclusione nello studio ( $T_3$ ). Il  $T_1$  è stato svolto dopo una media di 3,5 mesi dall'inclusione, mentre il  $T_2$  ha avuto luogo dopo una media di 3,2 mesi da  $T_1$  e riflette il recupero dopo il ciclo [8].

Nella tabella 1 viene descritta una panoramica del periodo di follow-up dei 100 soggetti coinvolti nello studio HAARLEM [9].

Subjects	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
76	◆	◆	◆	◆
10*	◆	◆	◆	◇
5**	◆	◆	◇	◇
3	◆	◆	◆	◇
2	◆	◇	◆	◆
2	◆	◆	Consent withdrawn	
1	◆	◆	◇	◆
1	◆	◆	◇	◇
<b>100</b>	<b>100</b>	<b>98</b>	<b>91</b>	<b>79</b>

*Tabella 1: Panoramica dei 100 soggetti di studio durante il periodo di follow-up. Le linee rosse e blu corrispondono rispettivamente ai soggetti che hanno utilizzato e non hanno utilizzato AAS durante i vari periodi T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>; i rombi colorati si riferiscono alle visite cliniche eseguite, mentre i rombi bianchi sono visite cliniche saltate o visite cliniche superflue dovute ad un abuso di AAS in disaccordo con i protocolli dello studio [9].*

### 2.1.1 Pressione sanguigna

In T<sub>0</sub> i valori medi di pressione sistolica e diastolica erano rispettivamente 129 e 79 mmHg. 16 e 13 soggetti avevano rispettivamente una pressione sistolica e diastolica di 140 o 90 mmHg e non sono state riscontrate differenze statistiche significative tra soggetti con o senza abuso storico di AAS.

Alla fine del ciclo (T<sub>1</sub>) la pressione sistolica e diastolica media era rispettivamente più alta di 6.87 e 3.17 mmHg rispetto al T<sub>0</sub> e i soggetti con valori di 140 o 90 mmHg hanno avuto un incremento rispettivamente di 35 e 23 mmHg. I valori medi di pressione sistolica e diastolica misurati alla fine del periodo di recupero T<sub>2</sub> non erano significativamente differenti dai valori basali in T<sub>0</sub> [9].

Durante il ciclo il 41% dei soggetti è risultato iperteso, facendo riferimento alle linee guida correnti. [9] È importante specificare che la pressione sanguigna è stata misurata con un'accurata misura del bracciale, in quanto studi precedenti hanno dimostrato che questa può invalidare la corretta misurazione per l'eccessiva massa muscolare delle braccia, sovrastimandola [10].

### **2.1.2 Dislipidemia**

I soggetti con una storia di abuso di androgeni avevano valori basali ( $T_0$ ) più alti per quanto riguarda il colesterolo totale e LDL rispettivamente di 0.54 e 0.67 mmol/L, e valori più bassi per il colesterolo HDL di 0.15 mmol/L. Il colesterolo totale e LDL era associato positivamente al BMI, assieme alla ApoB, componente proteica delle LDL. Alla fine del ciclo ( $T_1$ ) i valori medi di LDL e ApoB sono aumentati rispettivamente di 0.45 mmol/L e 18.2 mg/dl, mentre i valori medi di colesterolo HDL e ApoA1, apo-proteina delle HDL, sono diminuiti rispettivamente di 0.40 mmol/L e 36.6 mg/dl. In particolare, l'uso di AAS orali è stato associato ad un maggiore aumento di LDL e ApoB e una maggiore diminuzione di ApoA1, rispetto ai soggetti non utilizzatori di AAS orali. Inoltre, è stato osservato un piccolo ma significativo aumento del valore medio di trigliceridi di 0.18 mmol/L e del valore ANGPTL3 del 20.3%, un importante regolatore del metabolismo dei lipidi grazie all'azione di inibizione sulla lipasi lipoproteica ed endoteliale. Alla fine del ciclo ( $T_2$ ) i parametri lipidici hanno mostrato un recupero completo [9].

La variazione delle concentrazioni sieriche di LDL e HDL considerata a sé non ha un rapporto certo con l'aumento dei rischi cardiovascolari. Un innalzamento contemporaneo di ApoB e una diminuzione di ApoA1, parametri che correlano maggiormente con i rischi cardiovascolari, determinano invece un maggior rischio di possibili complicanze [11]. Va considerato che l'aumento e la diminuzione di questi fattori si è riequilibrato velocemente dopo l'interruzione dell'uso di AAS ed è quindi maggiormente probabile che ad influire sull'aumento dei rischi cardiovascolari non sia l'entità dell'effetto del ciclo, quanto piuttosto la durata dell'abuso di sostanze. L'aumento osservato di ANGPTL3 può essere considerato svantaggioso e può spiegare l'aumento della presenza di LDL. Studi precedenti hanno infatti dimostrato che un'espressione ridotta di questa proteina è stata correlata a livelli minori di LDL, trigliceridi e un minor rischio di aterosclerosi [12].

### **2.1.3 Eritrocitosi**

Il valore medio al basale ( $T_0$ ) per l'ematocrito era di 0.46 L/L e solo 5 soggetti della coorte di studio, caratterizzati da una storia di abuso di AAS, presentavano valori oltre il range di riferimento di 0.50 L/L. Alla fine del ciclo ( $T_1$ ) l'ematocrito ha subito un incremento di 0.03 L/L e il numero di soggetti con ematocrito sopra il valore di riferimento di 0.50 L/L è aumentato a 32. L'incremento dell'ematocrito non è stato associato a cicli più prolungati o dosi di farmaci più elevate. I valori sono ritornati stabili nei range di riferimento in  $T_2$  [9].

Studi precedenti hanno già chiaramente stabilito l'associazione tra un ematocrito elevato e il rischio di problemi cardiovascolari [13]. Non è stato osservato un effetto dose-dipendente sull'eritropoiesi e si stima che il suo andamento sia curvilineo con un plateau oltre ad una certa dose sopra fisiologica di AAS [9].

In conclusione, si può affermare che lo studio abbia evidenziato l'aumento del rischio di problemi cardiovascolari, correlato all'abuso di AAS. La coorte di studio è stata relativamente ampia e il follow-up molto accurato e questi due fattori garantiscono un'ottima veridicità dei risultati. Il principale esito evidenziato è stato il recupero in tempi abbastanza veloci dei valori analizzati, indicando che il rischio di problemi cardiovascolari è fortemente legato alla durata dell'abuso. Analizzando il comportamento dei soggetti aderenti alla coorte di studio, i settantanove utilizzatori storici di AAS prima dell'inclusione hanno dimostrato una media di diciassette mesi di utilizzo, aumentando così considerevolmente l'esposizione ai farmaci. Inoltre, il 77% dei soggetti ha pianificato l'inizio di un nuovo ciclo alla fine del follow-up aumentando ulteriormente l'ipotetico tempo di esposizione [9]. Il vero parametro per valutare il rischio di problemi cardiovascolari sembrerebbe essere dunque la durata cumulativa di utilizzo di AAS, ma non sono stati condotti studi di durata più ampia per supportare ciò.

#### **2.1.4 Funzione cardiaca e aterosclerosi**

Uno studio del 2017 ha reclutato una coorte di 140 uomini, di cui 86 utilizzatori di AAS e 54 non utilizzatori, selezionando gli individui da una popolazione di sollevatori di pesi nelle palestre. Uno studio ausiliario condotto parallelamente ha confrontato due gruppi di non utilizzatori di AAS, rispettivamente uno di sollevatori di pesi e l'altro non, con il fine di comprendere se il sollevamento pesi e lo stile di vita ad esso associato potessero essere correlati a specifiche caratteristiche cardiovascolari. Non sono emerse differenze sostanziali tra i due sottogruppi, evidenziando che il sollevamento pesi di per sé è associato ad un adattamento minimo o quasi impercettibile del sistema cardiovascolare e a sue patologie. Una volta stabilita questa premessa, i soggetti idonei allo studio hanno ricevuto valutazioni cardiovascolari riguardo la struttura del ventricolo sinistro, la funzione del ventricolo sinistro e l'aterosclerosi coronarica. Nella funzione del ventricolo sinistro sono state valutate la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e la velocità di rilassamento iniziale del ventricolo sinistro ( $E'$ ), rispettivamente per la funzione sistolica e diastolica. Per valutare l'aterosclerosi è stata utilizzata l'angiografia tomografica coronarica computerizzata (CTA) con la quale si è misurato il volume totale della placca coronarica e il numero di segmenti coronarici aterosclerotici [14].

Il gruppo di utilizzatori di AAS ha evidenziato un valore medio di pressione sanguigna più elevata (sistolica, 118 contro 115 mmHg; diastolica, 76 contro 72) e una maggiore prevalenza di dislipidemia, in particolare per il colesterolo LDL con valori superiori a 160 mg/dl. [14] Questi risultati rafforzano quanto sottolineato dallo studio HAARLEEM [9].

Analizzando le variabili primarie di funzione cardiaca LVEF ed  $E'$ , gli utilizzatori di AAS hanno mostrato deficit significativi. In particolare, 41 dei 58 consumatori di AAS (descritti come “on-drug” in figura 5) avevano una LVEF inferiore al limite minimo di soglia normale del 52%, mentre gli utilizzatori che non erano sotto ciclo al momento delle analisi (“off-drug” in figura 5) presentavano una LVEF ampiamente normale (figura 5) [14].

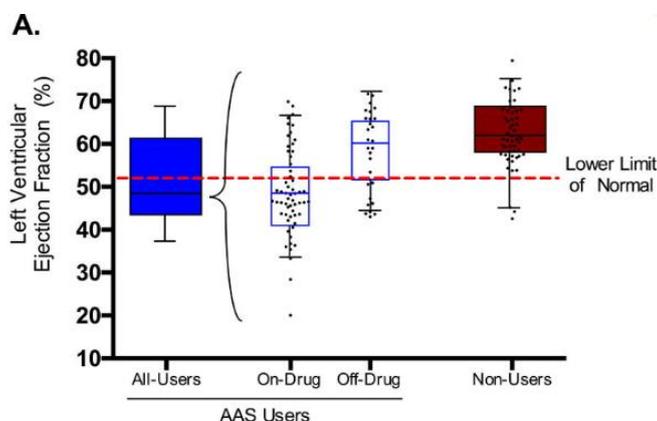


Figura 5: Boxplot dei valori di LVEF per utilizzatori di AAS, distinti in utilizzatori totali (N=86), in utilizzo (N=58) e fuori utilizzo (N=28); non utilizzatori di AAS (N=54). La linea rossa a tratti indica il limite minimo di soglia normale [14].

Riguardo alla velocità di rilassamento iniziale del ventricolo sinistro  $E'$ , 29 consumatori (50%) sono scesi sotto la soglia normale di 8.5 cm/s, mentre gli utenti off-drug hanno evidenziato una  $E'$  parzialmente normalizzata (figura 6) [14].

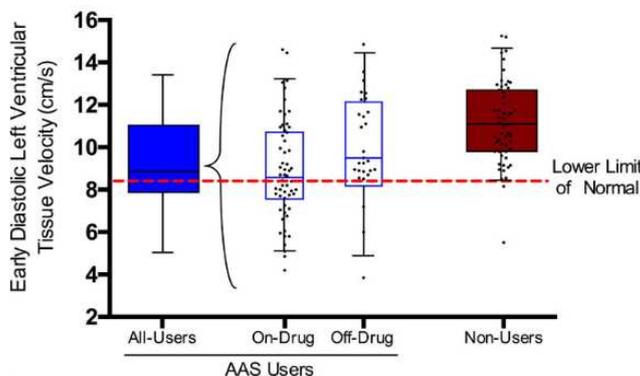


Figura 6: Boxplot dei valori di velocità di rilassamento iniziale del ventricolo sinistro [14].

Un'ulteriore analisi tra gli utilizzatori di AAS ha riscontrato un'associazione significativa tra l'aumento dell'indice di massa del ventricolo sinistro e la diminuzione di LVEF ed E': ogni aumento di 10g dell'indice di massa comportava rispettivamente una diminuzione del 1.6% e 0.31 cm/s. Riguardo ai non utilizzatori l'associazione con LVEF non è risultata significativa, mentre per E' è stato individuato un aumento di 0.36 cm/s per ogni 10 g [14].

Nel valutare le variabili indicanti la presenza di aterosclerosi, è risultato che gli utilizzatori di AAS avevano un volume di placca coronarica significativamente più elevato rispetto ai non utilizzatori, oltre a gradi di stenosi più gravi, maggior numero di segmenti coronarici malati e maggior presenza di calcio nell'arteria coronarica (figura 7) [14].

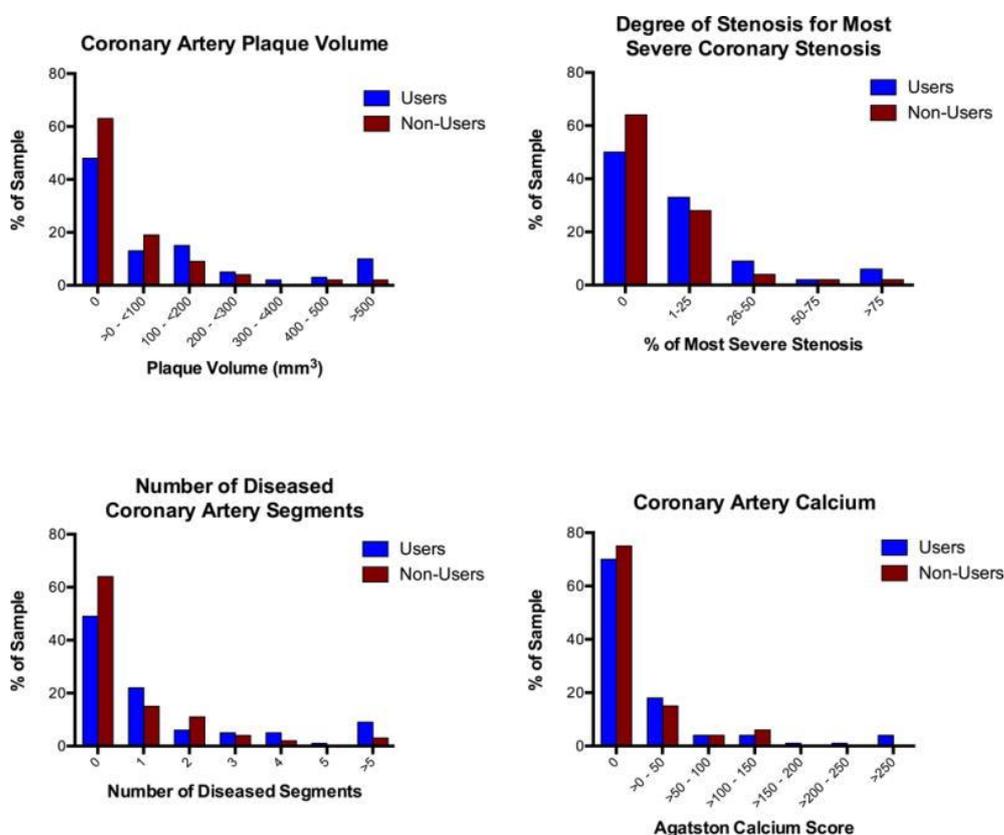


Figura 7: Istogrammi che mostrano la distribuzione del volume della placca coronarica, il grado di stenosi per la stenosi più grave, il numero di segmenti coronarici malati e il calcio nell'arteria coronarica [14].

Inoltre, è stata individuata un'associazione forte tra la durata dell'uso nell'arco della vita e tutte le misure angiografiche della patologia coronarica elencate in precedenza. La figura 8 mostra la correlazione fra il volume della placca coronarica e gli anni cumulativi di esposizione agli AAS.

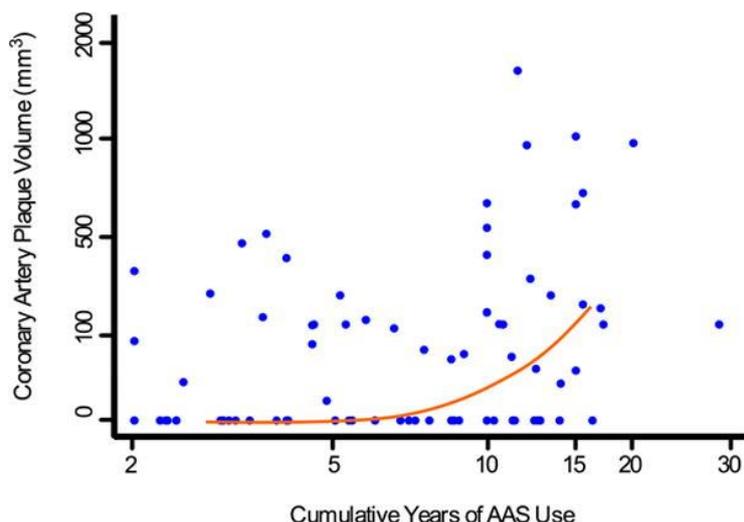


Figura 8: Grafico a dispersione con spline mediana (linea rossa) adattata ai dati per visualizzare la relazione fra le variabili [14].

Lo studio ha dimostrato una compromissione sostanziale della funzione sistolica del ventricolo sinistro, valutata mediante LVEF, per gli utilizzatori di AAS che hanno avuto un peggioramento anche nella funzione diastolica. Un aspetto interessante riguarda gli utilizzatori di AAS che al momento delle analisi non facevano uso di sostanze: la funzione sistolica appariva in una condizione di normalità, ma la funzione diastolica risultava compromessa, suggerendo una forma più permanente di patologia acquisita. Inoltre, gli utilizzatori di AAS hanno dimostrato un'ipertrofia del ventricolo sinistro maggiore rispetto ai non utilizzatori, che è stata anche correlata con il grado di funzione sistolica e diastolica. Infine, l'utilizzo di AAS è stato collegato ad un aumento del rischio di aterosclerosi coronarica, con una particolare associazione alla durata cumulativa dell'uso. I risultati ottenuti dimostrano una possibile correlazione fra l'uso a lungo termine degli AAS e una compromissione della funzionalità cardiaca. È importante sottolineare che i soggetti della coorte di studio non erano atleti agonisti o professionisti, ma un campione di uomini di mezza età con una distribuzione socioeconomica e razziale/etnica ragionevolmente ampia, un aspetto che dà rilevanza clinica allo studio [14].

Durante lo studio HAARLEM, più precisamente nel 2017 dopo 2 anni dall'inizio dello studio, i ricercatori hanno aggiunto alle analisi un'ecocardiografia alla quale si sono sottoposti gli ultimi 31 soggetti inclusi. I 31 soggetti avevano un'età media di 33 anni e praticavano in modo costante gli sport di forza con una media di 307 minuti a settimana al basale, che aumentavano fino a 390 minuti durante il ciclo. I soggetti sono stati esposti a un ciclo con durata media di 16 settimane e dose settimanale media di 904 mg, simile in quantità e durata al ciclo medio dei soggetti che hanno partecipato allo studio senza essere inclusi per l'ecocardiografia. Le analisi sono state svolte in T<sub>0</sub> e T<sub>1</sub> per tutti i soggetti, però alla fine del primo ciclo 4 soggetti hanno iniziato un nuovo ciclo e 2 si sono ritirati dallo studio, con un totale di 25 soggetti che hanno ricevuto l'ecocardiografia in T<sub>2</sub> per valutare il recupero post-ciclo, con una media di 8 mesi di intervallo dall'interruzione dell'uso di AAS. Lo scopo di questo studio parallelo era valutare la funzionalità cardiaca mediante analisi della funzione sistolica, della funzione diastolica e dello stato dei ventricoli [15].

I risultati hanno evidenziato in primo luogo un aumento della massa ventricolare sinistra di 28,3g, correlata positivamente alla dose media settimanale. La variazione è stata collegata ad un aumento del setto interventricolare e dello spessore della parete posteriore. I valori della massa sono tornati al basale in T<sub>2</sub>. È stata riscontrata una riduzione della LVEF di circa il 5%, con un ripristino quasi completo dei valori verso il basale dopo il recupero. Inoltre, è stata analizzato il rapporto E/A che descrive il riempimento ventricolare rapido e lento. Questo ha subito una riduzione durante il ciclo che può indicare una maggiore rigidità ventricolare, fatta eccezione per possibili variazioni nelle pressioni di riempimento. Anche in questo caso i valori sono tornati al basale in T<sub>2</sub> [15]. Questi risultati sono concordanti con quelli raccolti dal precedente studio analizzato e dimostrano una sostanziale ma reversibile compromissione della funzionalità cardiaca [14].

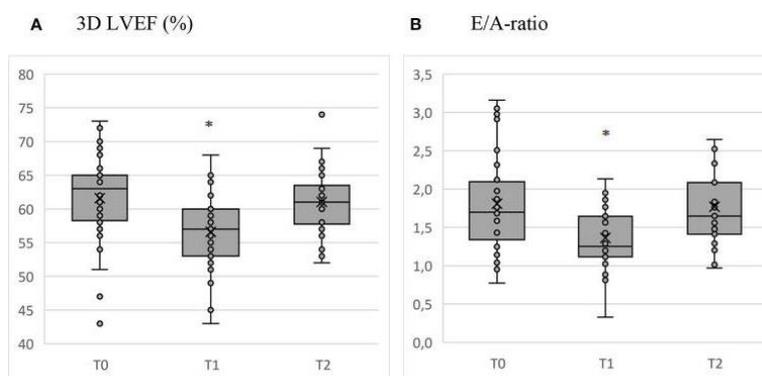


Figura 9: Boxplot dei valori di frazione di eiezione ventricolare sinistra e rapporto E/A in T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> [15].

## 2.2 Fegato

In uno studio prospettico del 2019, 44 soggetti di età media di 31.5 anni (range 21-59), già precedentemente coinvolti in un progetto per l'analisi di danni al fegato correlata all'uso di integratori a base di erbe e dietetici, sono stati richiamati perché associati all'utilizzo di integratori per il bodybuilding, tra cui steroidi androgeni anabolizzanti. Inizialmente sono state valutate le possibili eziologie del danno epatico differenti dagli AAS, in modo da avere la certezza che le cause del danno epatico fossero specifiche per lo scopo dello studio. Una particolare attenzione è stata data al consumo di alcolici: l'80% dei partecipanti ha ammesso di aver consumato alcool almeno una volta nell'ultimo anno e, di questi, cinque erano forti bevitori definiti da un consumo di almeno tre drink giornalieri. Nonostante queste differenze nel consumo non sono state riscontrate discrepanze nelle analisi di laboratorio e cliniche fra i vari soggetti. Inoltre, nessuno riportava diabete persistente o condizione medica cronica, solo tre soffrivano di ipertensione, un paziente era positivo all'HIV e tre avevano un'infezione cronica da HCV. Sono stati eseguiti ulteriori esami per escludere altre potenziali eziologie [16].

L'insorgenza del danno epatico è stata definita come il primo giorno di danno documentato dopo aver utilizzato integratori per il bodybuilding. Inoltre, sono stati raccolti due campioni di sangue ad almeno 24 ore di distanza per valutare 3 possibili marker che avrebbero segnalato la presenza di danno epatico: un livello sierico di aspartato aminotransferasi (AST) o alanina aminotransferasi (ALT) 5 volte maggiori al limite superiore della norma (ULN) o al valore elevato al basale se noto; un livello sierico di fosfatasi alcalina (Alk Phos) almeno doppio all'ULN; una bilirubina totale sierica pari o superiore a 2,5 mg/dl o un rapporto internazionale normalizzato (INR) superiore a 1,5. Tutti i pazienti presentavano ittero e l'84% prurito, sintomi che suggeriscono fortemente un danno epatico colestatico. Il 98% dei soggetti aveva assunto un agente orale e uno ha utilizzato iniezioni intramuscolari di testosterone propionato. I test di laboratorio iniziali sono stati svolti in media 96 giorni dopo l'inizio dell'assunzione di integratori per il bodybuilding e i risultati hanno segnalato: un valore mediano dell'ALT abbastanza elevato, di 169 U/L con range molto ampio (61-1254 U/L). Più del 50% dei soggetti aveva valori di ALT > 3 ULN. L'ittero è stato individuato in tutti i pazienti e la bilirubina sierica totale media era di 9,8 mg/dl (range 4,1-45,7 mg/dl). Nonostante questi due marker segnalassero la presenza di un pattern colestatico di danno epatico, il valore mediano di Alk Phos era di 111 U/L (range 53-461 U/L), con il 70% dei soggetti che presentava valori entro l'ULN.

Il pattern di danno epatico è stato definito da  $R = [ALT/ULN] \div [Alk Phos/ULN]$ , in base al quale i casi sono stati definiti come epatocellulari ( $R > 5$ ), colestatici ( $R < 2$ ) o misti ( $R = 2 - 5$ ): il valore mediano di R era di 3,9 indicando una presenza di danni epatici misti, il 29% presentava un pattern di danno colestatico con  $R < 2$  mentre il 40% presentava un pattern epatocellulare definito da  $R > 5$  [16].

L'ittero era tipicamente prolungato e i valori di bilirubina sierica sono rientrati nei valori di norma di 2,5 mg/dl in media dopo 94 giorni. Il valore mediano di ALT ha raggiunto un picco di 189 U/L, poco superiore rispetto al valore iniziale di 169 U/L, ma la diminuzione durante il decorso è stata decisamente rapida. Invece, i livelli sierici di Alk Phos tendevano ad aumentare, con un valore mediano di picco di 257 U/L contro le iniziali 111 U/L, spiegando così la diminuzione rapida del valore R che in due settimane ha raggiunto una media inferiore a 2 (colestasi). Molti pazienti hanno sviluppato insufficienza renale, di cui 6 con livelli di creatinina sierica superiore a 1,5 mg/dl e 3 superiore a 2,5 mg/dl. In questi 3 pazienti i livelli di picco di bilirubina erano molto elevati (46,7, 46,8 e 50,9 mg/dl) e tutti i pazienti hanno avuto una risoluzione dell'insufficienza renale con il recupero della lesione epatica [16].

Sono state svolte analisi istologiche del fegato tramite biopsia epatica su 26 pazienti. Nel 77% dei casi è stato rilevato un danno misto epatocellulare e colestatico tipicamente discontinuo e di entità lieve, mentre solo 4 soggetti (18%) hanno presentato colestasi acuta. In tutte le biopsie era riconoscibile un certo grado di colestasi ma solo nel 14% è stata riscontrata una lesione del dotto biliare che non ha comunque comportato la perdita del dotto. La steatosi era rara (10%) e nessun paziente presentava una fibrosi portale di entità preoccupante [16].

La gravità media della malattia era 3 con un range 2-4, dove 2 rappresentava la presenza di ittero, 3 l'ittero con ricovero ospedaliero e 4 il danno grave con evidenza di insufficienza epatica o di altro organo. 31 soggetti (71%) sono stati ricoverati in ospedale per danno epatico acuto ma nessuno è morto o ha subito un trapianto del fegato. Dei 44 soggetti con danno epatico indotto da AAS, solo 16 (36%) sono tornati per la visita di follow-up programmata a 6 mesi, di cui la metà aveva ALT maggiore di ULN. Dodici soggetti sono tornati dopo 12 mesi e 2 di essi presentavano ALT superiore all'ULN. In tutti i casi, gli aumenti degli enzimi sierici sono stati lievi e nessun paziente presentava ittero persistente o sintomatico [16].

In conclusione, i pazienti presentavano un modello uniforme e distintivo di marcato danno epatico colestatico con prurito spesso intrattabile e prolungato e la biopsia epatica ne ha dato conferma non

riscontrando altre possibili cause. Oltre alla presentazione clinica, l'esposizione agli steroidi anabolizzanti può essere confermata anche dal rilevamento dei composti nelle analisi chimiche, tipicamente nelle urine o di farmaci correlati all'uso di AAS come gli inibitori dell'aromatasi C-19, nonché dalla risposta fisiologica agli steroidi esogeni [16].

Nella coorte dello studio HAARLEM, il 67% dei soggetti aveva segnalato l'utilizzo di steroidi orali che sono la categoria di AAS principalmente associata alla tossicità epatica. [17] Nonostante questo largo utilizzo di AAS orali, i livelli medi di bilirubina sono diminuiti leggermente ma non significativamente durante la fase di utilizzo del ciclo di steroidi tornando ai valori basali entro i 3 mesi dalla conclusione del ciclo. È stato segnalato un aumento dei valori di ALT e AST, ma sono stati associati ai frequenti allenamenti pesanti, anche in correlazione ai forti aumenti dei valori di creatin-chinasi. Non è stato quindi possibile associare in modo preciso l'utilizzo di AAS con il danno epatico riscontrato [8].

Dai due studi analizzati non risulta quindi chiaro se e come l'utilizzo di steroidi androgeni anabolizzanti caratterizzi il danno epatico. L'effettiva presenza di danno epatico riscontrata nel primo studio ha comunque trovato risoluzione mediante l'interruzione del ciclo, sottolineando nuovamente la correlazione tra gli effetti collaterali degli AAS e il tempo di utilizzo.

### **2.3 Reni**

Uno studio del 2020 ha concentrato la sua attenzione sullo studio di coorte trasversale svolto nel 2017 che analizzava la funzione cardiaca in 140 sollevatori di pesi. [14] Sono stati ottenuti i parametri chimici standard, l'ematologia, la cistatina C e le misurazioni endocrine, grazie ai quali è stato possibile calcolare il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) in base ai livelli sierici di creatinina e cistatina C (eGFR<sub>cr-cys</sub>), una misura importante per conoscere la funzionalità e la salute del rene [18].

In primis è stata segnalata una differenza nella eGFR<sub>cr-cys</sub> media tra utilizzatori attuali, utilizzatori passati e non utilizzatori: quest'ultimi avevano il valore medio più alto dei 3 gruppi, nello specifico di 104,8, seguiti dagli utilizzatori passati con 97,4 e infine dagli utilizzatori attuali con 88,5, misura inferiore di poco rispetto al valore soglia di 90, sotto il quale viene definito il rischio relativo di eGFR<sub>cr-cys</sub>. Analizzando nello specifico il numero di utilizzatori di AAS, correlato ai valori di eGFR<sub>cr-cys</sub>, si può notare che il 44% aveva valori sopra la soglia di sicurezza di 90, mentre il 51% rientrava nell'intervallo 60-89. Solamente 3 soggetti avevano valori inferiori a 60. Riguardo agli utilizzatori passati, il 68% aveva valori superiori a 90 mentre il 32% rientrava nell'intervallo 60-89.

Non è stato possibile individuare un'associazione significativa tra l'eGFR<sub>cr-cys</sub> e ne la durata dell'astinenza dall'ultima esposizione ad AAS tra gli ex utilizzatori, ne la durata dell'uso di AAS tra gli utilizzatori complessivi [18].

Questi risultati possono riflettere un effetto tossico diretto sul rene causato dall'utilizzo di AAS. Ciò è avvalorato da un case report di dieci utilizzatori di AAS a lungo termine ai quali è stata diagnosticata glomerulosclerosi focale segmentale [19], oltre ad altri due case reports che associano l'uso di AAS con danno renale acuto episodico [20][21].

Le analisi di laboratorio condotte sui soggetti dello studio HAARLEM hanno sottolineato un piccolo aumento ma reversibile delle concentrazioni medie di creatinina oltre ad una nuova o progressiva proteinuria nel 16% dei soggetti. Sapendo che la creatinina è un prodotto della degradazione muscolare, la stima della funzionalità renale mediante questo parametro può essere inaffidabile, dato il sostanziale aumento della massa muscolare per l'uso di AAS. Alla fine del periodo di follow-up, tutti i parametri renali erano uguali o leggermente migliorati rispetto al basale suggerendo che l'abuso di androgeni, anche a dosi elevate non provoca danni renali acuti [8].

Considerando nel complesso gli studi analizzati è difficile trovare una correlazione certa tra l'uso di AAS e il danno renale: il primo studio ha evidenziato un tasso di filtrazione glomerulare minore nei soggetti che facevano uso di AAS rispetto ai non utilizzatori, con valori che scendevano sotto la soglia di sicurezza per più di metà dei soggetti, indicando possibili complicanze a livello renale. I case reports hanno rafforzato questa possibile correlazione. Al contrario lo studio HAARLEM sembrerebbe non aver individuato alcun collegamento tra l'uso di AAS e problematiche renali, anche se i marker utilizzati nell'analisi possono non essere i più adatti allo scopo.

## **2.4 Funzione testicolare**

Lo studio HAARLEM ha analizzato come varia la funzione testicolare con l'utilizzo di AAS e più nello specifico qual è la velocità e l'entità con cui la produzione di testosterone endogeno e la spermatogenesi si riprendono dopo l'abuso di androgeni. Nelle analisi al basale, 37 soggetti soffrivano di disfunzione gonadica con una bassa concentrazione totale di testosterone (< 9,0 nmol/l) o con un conteggio totale di spermatozoi basso (TSC < 40 milioni). È stato segnalato che l'esposizione totale agli AAS di questi 37 soggetti era maggiore rispetto a quelli che non presentavano disfunzione con una differenza di 91 settimane rispetto a 46. Dei 37 soggetti con disfunzione gonadica, 25 hanno segnalato un abuso di AAS dai 3-6 mesi prima dell'inclusione allo studio, 6 soggetti un abuso dai 6-12 mesi e 4 soggetti oltre i 12 mesi. Inoltre, è stato possibile

individuare un gruppo di controllo di 25 soggetti che nelle visite al basale hanno dichiarato di non aver mai utilizzato steroidi androgeni anabolizzanti. L'età media di questo gruppo era di 30 anni e tutti i componenti praticavano sport di forza. Il testosterone medio totale era di 18,5 nmol/l e il TSC medio era di 189 milioni [22].

Durante il periodo di abuso di AAS il testosterone totale sierico era estremamente elevato grazie alla presenza di testosterone esogeno. I cicli utilizzati dai soggetti coprivano molti mesi e veniva utilizzata un'ampia varietà di sostanze e di dosi. Indipendentemente da questi fattori, l'esposizione agli androgeni ha comportato la completa soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in quasi tutti i soggetti. Ciò è stato dimostrato dalle concentrazioni non rilevabili di LH e FSH. Inoltre, il volume testicolare e la spermatogenesi sono diminuiti comportando l'insorgere di oligospermia o azoospermia nel 67% dei soggetti [22].

Le analisi svolte a 3 mesi dalla fine del ciclo hanno evidenziato un ritorno ai livelli basali delle concentrazioni medie di testosterone per l'intera coorte. Nei soggetti in cui la funzione gonadica si presentava normale prima dell'inizio del ciclo, c'era la probabilità del 90% che dopo 3 mesi di recupero le concentrazioni di testosterone totale fossero normali e del 100% dopo la fine del follow-up a 12 mesi. Questi dati suggeriscono che, nella gran parte dei soggetti che abusano di AAS, avviene il pieno recupero della produzione di testosterone endogeno a prescindere dalla dose cumulativa o dalla durata del ciclo, purché la condizione gonadica pre-esposizione sia normale [22].

Va sottolineato che un sottogruppo di 9 soggetti ha presentato bassi livelli di testosterone anche dopo la fine del follow-up. Questi soggetti avevano tutti un'elevata storia cumulativa di esposizione agli androgeni e questo fattore sembrerebbe essere la chiave del loro ipogonadismo prolungato. C'è la possibilità che questi soggetti abbiano riutilizzato AAS dopo la visita clinica alla fine del ciclo dato che altri 15 soggetti lo hanno segnalato in anticipo. Tuttavia, l'uso ulteriore di androgeni sarebbe stato rilevato nelle analisi del sangue per la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Inoltre, in tutti i casi la concentrazione di testosterone risultava bassa o normale ma mai superiore al range di riferimento, fattore discriminante in quanto un ciclo di androgeni contiene quasi sempre un estere del testosterone che avrebbe aumentato i valori nelle analisi [22].

I tempi di recupero della spermatogenesi sono stati più ampi rispetto a quelli della produzione di testosterone. Il valore medio di TSC a 3 mesi dalla fine del ciclo era ancora significativamente inferiore rispetto al basale, probabilmente per un effetto di trascinarsi dell'uso di androgeni in passato, fattore riscontrato in molti soggetti della coorte. Il tempo di recupero stimato per tornare ai

valori basali era compreso tra i 12 e i 17 mesi, fatta eccezione per il sottogruppo con funzione gonadica normale al basale, nel quale il tempo stimato è stato dai 12 ai 14 mesi [22].

## **2.5 Acne**

L'acne è una condizione infiammatoria cronica comune della pelle, con una patogenesi non ancora del tutto chiara ma attribuibile a quattro fattori, tra cui la produzione di sebo da parte della ghiandola sebacea [23]. Questa condizione risulta fondamentale negli utilizzatori di AAS, in quanto è stato dimostrato che la produzione di sebo è totalmente dipendente dagli androgeni. Infatti, uno studio nel quale sono stati somministrati diversi androgeni quali metil-testosterone, testosterone in sospensione acquosa, testosterone propionato, androstenedione e DHEA in varie dosi, ha permesso di osservare un aumento della produzione di sebo effettiva per ogni composto testato, anche per l'androstenedione e DHEA che sono androgeni deboli [24]. L'acne è un effetto collaterale comunemente segnalato dagli utilizzatori di AAS ma l'esame visivo del medico ha dato risultati differenti. Nello studio HAARLEM la presenza di acne auto-riportato dai soggetti partecipanti ha visto un aumento dal 10% al 52% tra l'inizio e la fine del ciclo ma l'esame visivo ha indicato un aumento minore, dal 13% al 29%. Nonostante, quindi, l'effettiva presenza di acne, questo risultato suggerisce che molti utilizzatori di AAS confondono questa patologia con imperfezioni minori della cute, anche se gli elevati valori di acne auto-riferito alla fine del ciclo potrebbero dipendere da un'effettiva presenza di acne durante il ciclo che non è giunta al medico dell'analisi visiva [8]. Inoltre, alcuni utilizzatori di AAS decidono di trattare questo effetto collaterale con l'utilizzo di isotretinoina, un farmaco specializzato nella cura dell'acne che comporta però a sua volta degli effetti collaterali [25].

## **2.6 Effetti collaterali del trenbolone**

È difficile conoscere con precisione gli effetti collaterali del trenbolone sull'organismo, in quanto la letteratura scientifica specifica di questo composto è molto carente, in particolare gli studi sull'essere umano. Per comprendere le problematiche relative all'abuso di trenbolone si possono analizzare gli effetti del composto da cui deriva, il nandrolone, che ha ricevuto maggiori analisi.

Innanzitutto, sembrerebbe che l'abuso di nandrolone comporti problematiche a livello cardiovascolare. Sono state condotte analisi su ratti ai quali è stata somministrata una dose sovralfisiologica di nandrolone, paragonabile ad un ciclo sull'essere umano di 700 mg a settimana e si è cercata una possibile correlazione anche con l'allenamento [30]. Secondo studi precedenti, il

nandrolone combinato all'allenamento fisico provocava un aumento della concentrazione di collagene cardiaco e un'ipertrofia cardiaca associata all'attivazione del sistema cardiaco renina-angiotensina. Questi risultati erano stati rafforzati dal tentativo di utilizzo dell'antagonista del recettore AT1, specifico dell'angiotensina, che aveva annullato gli effetti collaterali del nandrolone [31]. Tuttavia, gli effetti sul sistema cardiaco dell'angiotensina II, componente fondamentale del sistema renina-angiotensina, sono stati associati all'azione dell'aldosterone. Infatti, un aumento del gene dell'aldosterone sintasi, il CYP11B2, è stato correlato a disturbi cardiovascolari quali insufficienza cardiaca e infarto del miocardio. Risulta necessario comprendere se e come l'aldosterone cardiaco possa essere coinvolto negli effetti collaterali determinati dall'abuso di nandrolone con o senza allenamento fisico [30].

L'uso di nandrolone a dosi sovrafisiologiche non ha aumentato le variabili emodinamiche, in particolare la pressione sanguigna. Anche la funzione cardiaca non ha subito variazioni nel gruppo che ha solo fatto uso di nandrolone, mentre nel gruppo che ha abbinato il farmaco con l'allenamento è stata rilevata una disfunzione diastolica determinata da un rallentamento della velocità di picco dell'onda E e da un rapporto E/A inferiore. L'uso di nandrolone con e senza allenamento ha inoltre determinato: ipertrofia cardiaca, particolarmente esacerbata per il gruppo con allenamento; un aumento del diametro dei cardiomiociti; un aumento della frazione volumetrica di collagene (CFV) nel tessuto cardiaco con un particolare incremento dell'espressione genica per il collagene di tipo III [30].

Nel valutare gli effetti del nandrolone sul sistema renina-angiotensina è stato rilevato un aumento dell'attività dell'enzima ACE, che nel surrene promuove la produzione di aldosterone, oltre ad un aumento dell'espressione della proteina del recettore AT1, accompagnato o meno dall'allenamento. L'espressione genica di CYP11B2 è significativamente aumentata in entrambi i gruppi precedentemente citati, ed è stata correlata positivamente con l'aumento dell'espressione di collagene di tipo III [30].

L'aumento della presenza di collagene nel tessuto cardiaco, ed in particolare la sua origine, sembrerebbe essere la chiave per comprendere le problematiche cardiovascolari relative all'uso di nandrolone. Innanzitutto, è stata rilevata la presenza di ipertrofia cardiaca e aumento del diametro dei cardiomiociti negli utilizzatori di nandrolone, in particolare modo se abbinato all'allenamento. Il gruppo di studio che ha sperimentato solo l'allenamento, ha anch'esso evidenziato ipertrofia cardiaca e aumento delle dimensioni dei cardiomiociti, ma non è stato rilevato l'aumento della CFV,

come nel gruppo di utilizzatori di nandrolone. Questi due processi di crescita negli utilizzatori, accompagnati dalla maggior presenza di collagene, suggeriscono un'ipertrofia cardiaca di tipo patologico, che si distacca dai normali adattamenti fisiologici del tessuto cardiaco che derivano dall'allenamento. Questa condizione patologica è stata evidenziata dal fatto che l'uso di nandrolone associato all'allenamento ha determinato disfunzione diastolica. Il trattamento con nandrolone ha evidenziato un aumento dell'espressione del gene dell'aldosterone sintasi CYP11B2, che è stato correlato positivamente con l'espressione del collagene di tipo III [30].

Per rafforzare questi risultati è stata eseguita una controprova somministrando due farmaci, il losartan che è un'antagonista del recettore AT1, strettamente coinvolto nell'espressione di CYP11B2, e lo spironolattone, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi quale l'aldosterone. Analizzando i risultati del trattamento farmacologico, il losartan ha efficacemente ridotto l'espressione di CYP11B2, diminuendo di conseguenza la produzione di aldosterone cardiaco e di collagene ad esso associato. Anche lo spironolattone ha agito in modo efficace, prevenendo l'aumento della CFV negli utilizzatori di nandrolone con allenamento e impedendo l'aumento dell'espressione di collagene di tipo I e III, confermando così il coinvolgimento dei recettori dei mineralcorticoidi e dell'aldosterone nell'aumento del collagene cardiaco indotto dal nandrolone e spiegando il riscontro minore di fibrosi cardiaca nei soggetti che hanno ricevuto lo spironolattone [30].

Il nandrolone sembrerebbe provocare, inoltre, effetti sulle funzioni cognitive con una particolare correlazione con l'ippocampo nel cervello limbico. Questa regione è implicata in molteplici funzioni di apprendimento e memoria ed è caratterizzata da una densità relativamente alta di recettori degli androgeni nel ratto, suggerendo una possibile relazione tra l'abuso di androgeni e la compromissione del funzionamento cognitivo [32].

È stato valutato il funzionamento cognitivo di ratti maschi che ricevevano un'iniezione sottocutanea di nandrolone decanoato, somministrato con una dose di 15 mg/kg ogni tre giorni per 2 settimane. I ratti sono stati sottoposti al test del labirinto d'acqua di Morris, che valuta l'apprendimento spaziale, una delle molteplici funzioni svolte dall'ippocampo. I risultati del test hanno dimostrato una compromissione della funzione della memoria spaziale in seguito alla somministrazione di nandrolone, sebbene i meccanismi alla base non siano chiaramente compresi [33]. Altri studi hanno riportato lo stesso risultato negativo [38].

Vista la scarsa letteratura riguardo gli effetti collaterali derivati dall'uso di trenbolone, può quantomeno risultare utile conoscere gli effetti riportati da molteplici bodybuilder che ne hanno abusato. Gli effetti che verranno successivamente elencati non sono stati riscontrati mediante studi randomizzati e non possono quindi dare una certezza statistica, ma possono essere un primo segnale di allarme per chi tenta l'approccio con questa sostanza. Uno studio ha raccolto le testimonianze dirette di bodybuilder professionisti e amatoriali che hanno fatto uso di trenbolone, mediante dei profili sui social media e nei forum online dove è possibile trovare numerosi gruppi di utilizzatori di AAS che discutono fra loro di queste pratiche. Sono state condotte delle interviste approfondite con 38 bodybuilder dopati che hanno descritto gli effetti auto-risportati del consumo di trenbolone. Tutti i partecipanti allo studio hanno sottolineato gli effetti incredibili derivanti da questo composto sulla massa muscolare e sulla qualità estetica del fisico. Nonostante ciò, sono molti i bodybuilder che temono questo farmaco descrivendo i suoi effetti collaterali come estremamente tossici. Verranno riportate le frasi pronunciate dai bodybuilder durante le interviste riguardo gli effetti collaterali provati. Vengono descritti principalmente danni al sistema cardiovascolare e agli organi. Viene riportato durante le interviste: "Hai picchi di pressione sanguigna, naso che sanguina... è tutto un altro livello sopra ogni altra cosa"; "Il trenbolone provoca danni al fegato, blocca il dotto biliare, può causare reflusso acido ed altera la pressione sanguigna. Ho dovuto smettere perché la mia pressione sanguigna era diventata pericolosamente alta e ho avuto effetti collaterali che non erano molto favorevoli alla sopravvivenza, per così dire". Questi effetti si distaccano da quelli analizzati per il nandrolone, dove le variabili emodinamiche come la pressione sanguigna non avevano subito particolari variazioni [30]. Al contrario, il trenbolone condivide degli effetti collaterali con la classe di steroidi derivati dal nandrolone, tra cui in particolare la neurotossicità, con un forte impatto sul sistema cognitivo, come riportato da diversi bodybuilder: "Giuro che il Tren mi ha reso più stupido mentre lo usavo. Come se il mio quoziente intellettivo fosse sceso della metà." [7]

Ci sono alcuni effetti collaterali descritti come specifici del composto e uno di questi è la "Tosse da tren". Si tratta di una tosse secca e persistente che compare dopo l'iniezione. Inoltre, il trenbolone ha effetti sia di aumento che diminuzione sui livelli di energia descrivendo due differenti stati denominati "Trenenergy" e "Tren lethargy". Un commento su un forum descrive questi due stati come totalmente opposti, caratterizzati rispettivamente da una stanchezza opprimente e da un'eccitazione eccessiva, che non permette di rilassarsi o di "staccare la spina". Infine, il trenbolone influisce sulla qualità e sulla quantità del sonno descrivendo lo stato di "Trensomnia", per il quale molti bodybuilder riferiscono disturbi del sonno: "Una volta ho avuto incubi riguardo al fatto di essere

stato attaccato e mi sono svegliato con la mia fidanzata che in quel momento mi graffiava la faccia perché la stavo strangolando nel sonno.” [7]

### 3. EFFETTI COLLATERALI DELLE SOSTANZE DOPANTI A LIVELLO PSICOLOGICO

Come per gli effetti collaterali sull'organismo, gli studi riguardo gli effetti psicologici degli AAS derivano da sondaggi e raccolte dati svolte in anonimato come studi prospettici. Il primo studio posto in analisi proviene dal servizio nazionale di informazione norvegese che per un periodo di 4 anni, dal 2015 al 2019, ha raccolto dati da 292 sessioni informative con utilizzatori di AAS o parenti stretti che hanno chiesto consulenza riguardo problemi di salute legati all'utilizzo di queste sostanze. Sono stati segnalati vari problemi legati alla salute mentale che, mediante le figure professionali quali medico, psichiatra e infermiere, sono stati classificati come ansia, depressione, dipendenza da AAS, problemi di sonno, esperienza di ridotta empatia, rabbia/aggressività, gelosia/paranoia e cambiamento comportamentale. I cambiamenti comportamentali includevano: isolamento sociale, ossessione per il cibo e l'attività fisica, megaressia, riduzione della capacità di lavoro, livello di attività ridotto o aumentato, egocentrismo, perdita di responsabilità, sentimenti di vergogna/imbarazzo, bassa autostima. Analizzando il gruppo di 232 utilizzatori di AAS, l'età media era di 31,4 anni (range 16-67), con un'età media di primo utilizzo di 21,2 anni (range 12-51) e una durata media di utilizzo di 10,2 anni. È interessante sottolineare che 110 soggetti (47,4%) hanno segnalato l'uso attuale o passato di uno o più farmaci e sostanze che determinano dipendenza oltre agli AAS. Le condizioni mentali più comunemente segnalate erano depressione, ansia e cambiamento comportamentale [26].

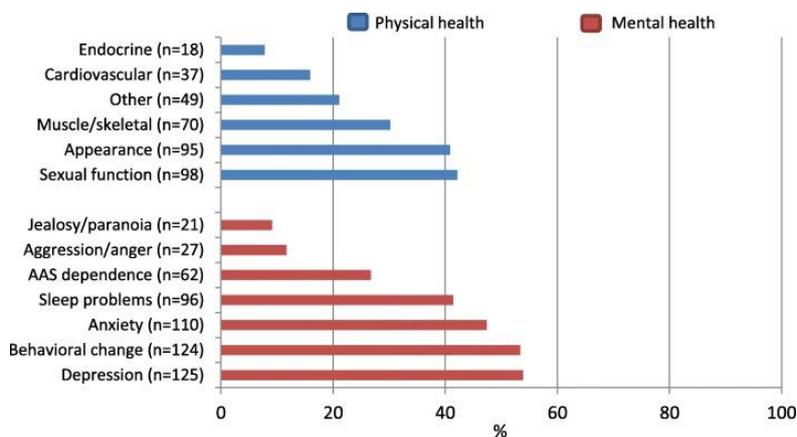


Figura 10: In rosso, problemi di salute mentale segnalati dagli utilizzatori di AAS (n=232) [26]

I 110 soggetti che avevano riportato l'uso di sostanze illecite avevano un numero medio di problemi di salute mentale di 2,8, valore maggiore rispetto ai 2,3 per i 28 soggetti che non hanno segnalato questo utilizzo. 94 soggetti non hanno dichiarato nulla a riguardo [26].

È interessante conoscere anche le segnalazioni dei 58 parenti stretti, che possono dare un'analisi più oggettiva dei problemi di salute mentale rispetto all'utilizzatore di AAS stesso: l'80% ha segnalato cambiamento comportamentale, il 43,3% rabbia/aggressività, il 38,3% depressione, il 28,3% diminuzione dell'empatia e il 16,7% ansia oltre ad altri effetti riportati minormente [26].

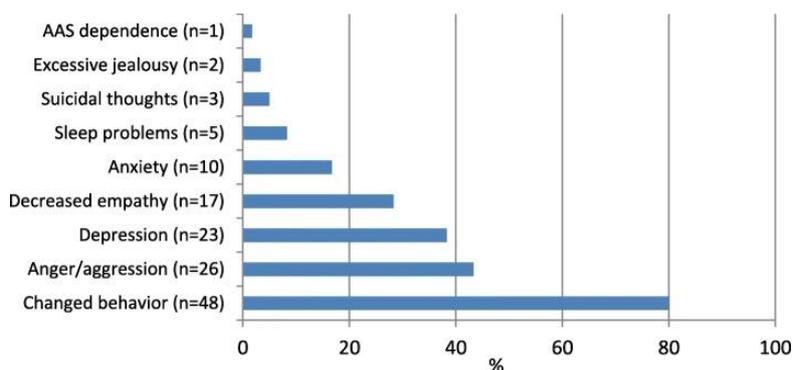


Figura 11: Cambiamenti osservati dai parenti stretti nell'utente AAS [26].

Dei 232 utilizzatori di AAS, 226 volevano smettere o avevano già smesso di utilizzare AAS. Va sottolineato che la motivazione maggiormente indicata per la cessazione dell'utilizzo di AAS erano i problemi di salute mentale, segnalata da 108 soggetti (47,8%) [26].

Un altro studio ha reclutato una coorte di 492 bodybuilder online con età media di 22,9 anni, ai quali sono state poste domande sull'utilizzo di AAS, se presente, sullo stato psicologico e se avessero intrapreso comportamenti a rischio. Come comportamenti a rischio sono stati valutati: sesso non protetto o sesso con più partner e malattie correlate; condivisione e riutilizzo di aghi; utilizzo di sostanze senza prescrizione come stimolanti, oppiacei, allucinogeni, depressivi; consumo di alcolici, tabacco e marijuana. Sono stati individuati 154 soggetti che utilizzavano o avevano utilizzato in passato AAS, in maggioranza utilizzatori attuali (78,6%), e di questi il 56,5 % aveva un'età inferiore ai 25 anni. L'utilizzo di AAS era iniziato tra i 20 e i 24 anni, con in media 2 cicli completati (intervallo 1-3) e 4 (intervallo 2-5) differenti tipi di farmaci per migliorare l'aspetto e le prestazioni (APED) utilizzati, tra cui AAS. Tra i 338 non utilizzatori di AAS, il 59,2% aveva comunque considerato l'utilizzo [27].

L'uso di AAS era associato positivamente con problemi di salute mentale e con la probabilità di assumere comportamenti a rischio. Infatti, gli utenti AAS avevano più del doppio della probabilità di mostrare tratti psicopatici, più del triplo delle probabilità di impegnarsi in comportamenti a

rischio legati all'uso di sostanze, quasi il doppio delle probabilità di intraprendere comportamenti sessuali legati a rischio, quasi il doppio delle probabilità di sperimentare problemi di rabbia [27].

Gli stessi tratti di interesse e comportamenti a rischio sono stati valutati in correlazione al numero di diversi APED utilizzati e al numero di cicli di AAS. È stato evidenziato che ogni ulteriore tipo di APED assunto determinava un aumento del 19% delle probabilità di tratti psicopatici, del 24% per l'assunzione di rischi legati all'uso di sostanze, del 18% per l'assunzione di rischi sessuali, del 15% per problemi di stabilità emotiva. Per ogni aumento unitario nel numero di cicli è stato riscontrato un aumento del 26% nella probabilità di assunzione di rischi legati all'uso di sostanze e del 85% di probabilità di aggressione fisica. Questo secondo studio rafforza l'idea già evidenziata nel primo che gli AAS determinino problemi di salute mentale, visto quanto segnalato sia dagli utenti direttamente coinvolti che dai parenti stretti [26]. Riguardo l'associazione tra l'uso di AAS e l'assunzione di comportamenti a rischio, non è facile trovare una correlazione causale certa, vista anche la mancanza di studi sperimentali specifici. Va anche considerato che l'assunzione di AAS è di per sé un comportamento a rischio e una forma di uso di sostanze. Potrebbe quindi accadere che gli utenti AAS intraprendano comportamenti a rischio prima dell'effettivo utilizzo. Questo comportamento preesistente può essere considerato abbastanza veritiero in base ai risultati dei vari test dove i non utilizzatori di sostanze che consideravano l'utilizzo futuro avevano probabilità più che triplicate sia di uso di sostanze che di comportamenti a rischio sessuale rispetto al sottogruppo di non utilizzatori che non hanno mai considerato l'assunzione di AAS [27].

Anche nello studio HAARLEM è stata valutata la salute mentale dei soggetti coinvolti mediante appositi questionari psicologici. La salute psicologica, valutata mediante il WHOQOL-BREF, questionario sulla qualità della vita proposto dall'organizzazione mondiale della salute, ha visto un miglioramento di 2,0 punti dopo i tre mesi dalla fine del ciclo e 2,8 punti alla fine del follow-up di un anno. È stata anche valutata la depressione lieve o moderata, mediante questionario BDI (Beck Depression Inventory), che era del 10% al basale e non ha subito eccessive variazioni durante il completo follow-up, suggerendo una presenza limitata di depressione negli utilizzatori di AAS. In compenso, questo punteggio ha sottolineato un'associazione positiva con la dose settimanale di AAS indicando una maggiore probabilità di essere depressi negli utenti con un consumo più elevato. Sebbene una percentuale significativa di soggetti avesse riferito un aumento dell'aggressività e dell'agitazione durante l'utilizzo i risultati dei questionari sull'aggressività non hanno rilevato un indice elevato. Inoltre, anche se singolo, c'è stato un caso di un soggetto che ha interrotto l'uso di AAS per ideazione suicidaria [8].

Il questionario BDD-YBOCS specifico per il disturbo di dismorfismo corporeo ha rilevato un dismorfismo da moderato a grave nel 32% dei pazienti al basale. I punteggi sono rimasti invariati durante il ciclo di AAS nonostante gli effetti di aumento della massa muscolare e della forza, indicando una disgregazione tra l'immagine corporea reale e l'aspettativa di chi usa AAS. Inaspettatamente i punteggi del test sono diminuiti alla fine del follow-up, sebbene con la fine e il recupero dal ciclo tutti gli effetti di aumento della massa e della forza fossero già svaniti da tempo. Ciò potrebbe suggerire che gli utilizzatori di AAS hanno una grande concentrazione sulla propria immagine durante il ciclo che declina con la conclusione dello stesso [8].

### **3.1 Effetti collaterali del trenbolone sullo stato psicologico e sociale**

Come per gli effetti collaterali sull'organismo, verranno inizialmente analizzati gli effetti collaterali sullo stato psicologico derivati dall'abuso di nandrolone. Gli effetti maggiormente riscontrati dai vari studi condotti sono quelli tipici degli AAS già evidenziati in precedenza [26][27]. Innanzitutto, la somministrazione di nandrolone sembrerebbe aumentare i comportamenti di tipo aggressivo [34], sebbene altri studi condotti sul composto non abbiano rilevato la stessa correlazione [35][36].

Il nandrolone influisce in modo ambiguo anche sullo stato d'ansia: gli studi a riguardo si dividono tra effetti ansiogeni [37][39] e ansiolitici, accompagnati tuttavia da una compromissione della memoria sociale. La correlazione con la diminuzione dello stato d'ansia è stata evidenziata dalla somministrazione dell'antagonista del nandrolone, che ha annullato gli effetti ansiolitici [38].

L'abuso di nandrolone è stato correlato anche con comportamenti di tipo depressivo: uno studio, in particolare, ha somministrato nandrolone decanoato su ratti adolescenti per studiarne gli effetti in età adulta, in dosi paragonabili a quelle utilizzate come abuso sull'essere umano. Sono stati evidenziati comportamenti di tipo depressivo con specifica presenza di anedonia. Sono state riscontrate contemporaneamente una diminuzione dell'attività serotoninergica e un aumento della neurotrasmissione noradrenergica, fattori che hanno probabilmente influito sul profilo emotivo alterato [39].

Gli effetti psicologici del trenbolone vengono solitamente descritti dai bodybuilder che ne fanno uso in termini di impatto sociale. Questi effetti sono soggettivi e nello stesso individuo possono essere differenti in base al tempo di utilizzo del composto. In pochi rari casi il trenbolone viene associato a degli effetti positivi sullo stato mentale, definendolo come "euforico", che aumenta la calma, la fiducia e la concentrazione. Al contrario, sono molte le testimonianze che associano questa sostanza a stati d'ansia, paranoia e aggressività: "Sto bene con il Tren finché qualcuno non inizia a

infastidirmi, poi il Tren prende il sopravvento sulla conversazione”; “Incline a litigare, fare sesso, discutere, magari non cercare il conflitto ma quasi percepire tutto come un potenziale conflitto”. Per alcuni bodybuilder l’aggressività è controllabile mentre per altri determina la totale perdita del controllo sulle proprie azioni: “Penso che il Tren vada bene fino all’ottava settimana, poi perdi completamente il controllo e capitano scenate di rabbia per strada che mi fanno stare davvero male.” Inoltre, viene descritto uno stato di distacco emotivo: “... mi ha reso emotivamente distante da tutto e da tutti, e anche da mia moglie e dai miei figli e questo è stato orribile” [7].

Gli effetti psicologici del trenbolone influenzano in particolar modo la sessualità dei bodybuilder. Questo stato viene descritto come “Tren dick”, che determina perversione e sesso “simile allo stupro.” L’aggressività descritta in precedenza viene canalizzata da molti nell’ambito sessuale, determinando comportamenti e pensieri terribili: “Quando sei sottoutilizzo di Tren il tuo cervello è letteralmente in modalità uccidi/fai sesso. Ogni interazione sociale ha solo questi due risultati”; “Quando ero sotto uso di Tren mi sono trasformato in uno stupratore... nessun contatto emotivo, si trattava solo di entrare lì e fare più danni possibile e poi il lavoro era finito e basta... è una dissociazione totalmente emotiva dalla donna e ti trasforma in uno stupratore, semplicemente così.” L’aggressività e la paranoia determinate dall’utilizzo di trenbolone gli hanno dato la fama di “Killer delle relazioni”, in quanto può determinare possessività sessuale o al contrario infedeltà, fattori che in molte testimonianze hanno determinato l’interruzione di relazioni lunghe anni con poche settimane di ciclo [7].

#### 4. DISCUSSIONE

Riepilogando gli effetti collaterali degli AAS sull'organismo e sulla salute mentale, l'analisi ha evidenziato innanzitutto un aumento dei rischi cardiovascolari legato a più fattori. In primis è avvenuto un aumento della pressione sanguigna durante il ciclo di AAS, che ha determinato uno stato di ipertensione nel 41% dei soggetti analizzati. C'è stato un aumento dei valori di LDL e ApoB e contemporaneamente una diminuzione dei valori di HDL e ApoA1 [9] e in particolare il rapporto inverso di crescita e diminuzione di ApoB e ApoA1 è stato correlato con un maggior rischio di eventi cardiovascolari avversi [11]. A questi parametri va aggiunto ANGPTL3 che ha subito un aumento del 20,3% [9], fattore non favorevole alla salute cardiovascolare in quanto valori più elevati determinano maggiori livelli di LDL, trigliceridi e rischio di aterosclerosi [12]. Inoltre, è stata sottolineata una crescita dei valori dell'ematocrito [9], alla quale è correlato il rischio di problemi cardiovascolari [13]. Anche la funzione cardiaca ha subito dei notevoli effetti in negativo, in quanto c'è stata una diminuzione dei valori di LVEF e di E' che in molti casi hanno superato la soglia di sicurezza, in concomitanza ad un aumento della massa ventricolare sinistra che ha ulteriormente compromesso la funzione cardiaca. Il rischio di aterosclerosi negli utilizzatori di AAS era più elevato, con volumi maggiori di placca coronarica, gradi di stenosi più gravi, maggior numero di segmenti coronarici malati e maggior presenza di calcio nell'arteria coronarica, con una particolare associazione tra le misure angiografiche precedentemente elencate e la durata dell'uso di AAS nell'arco della vita [14]. Nonostante il peggioramento generale dell'intero sistema cardiovascolare, il lungo periodo di follow-up proposto dallo studio HAARLEM ha dimostrato un ritorno di tutti i valori al basale dopo la fine e il recupero dal ciclo, suggerendo che l'uso di AAS possa comportare dei rischi nel breve periodo con una rapida risoluzione [9][15].

Riguardo ai danni al fegato indotti dall'uso di AAS non è stato completamente chiarito se ci sia o meno una correlazione certa. Il primo studio analizzato ha evidenziato un marcato danno epatico colestatico con sintomi quali prurito spesso intrattabile e ittero che è migliorato durante il decorso della malattia. Solo una parte dei soggetti coinvolti nello studio sono tornati per le visite dopo il periodo di recupero mostrando un netto miglioramento. Non è quindi possibile sapere con certezza se l'uso di AAS determini danno epatico, ma dai dati a disposizione sembrerebbe esserci un recupero nel tempo dato dall'allontanamento dalle sostanze [16]. Il secondo studio analizzato si rifaceva alla coorte dello studio HAARLEM, nella quale peraltro era stata segnalata una grossa percentuale di utilizzatori di AAS orali [8], classe di steroidi principalmente collegata alla tossicità epatica [17]. Nonostante questa caratteristica, nemmeno questo studio ha associato in modo preciso

l'utilizzo di AAS con il danno epatico riscontrato, sebbene sia comunque evidente la presenza di casi di problematiche al fegato nelle popolazioni di bodybuilder e sollevatori di pesi che fanno uso di AAS.

Come per il fegato, anche per i reni non è chiaro se l'utilizzo di AAS determini danno renale. Nel primo studio analizzato, gli utilizzatori di AAS hanno subito una diminuzione della funzione renale valutata mediante eGFR. È interessante sottolineare che in questo studio sono stati valutati anche gli utilizzatori passati, dei quali una buona percentuale aveva dei valori simili agli utilizzatori attuali [18]. La coorte di studio HAARLEM non ha evidenziato sostanziali problematiche nella salute renale e alla fine del periodo di follow-up tutti i parametri erano ripristinati o leggermente migliorati, suggerendo che l'abuso di androgeni non provoca danni renali acuti nel breve periodo. Bisogna sottolineare che le analisi svolte nella coorte HAARLEM non erano propriamente adatte per lo scopo perseguito [8].

La funzione testicolare è stata fortemente compromessa in termini di concentrazioni medie di testosterone e spermatogenesi, comportando seri casi di disfunzione gonadica che hanno necessitato di lunghi tempi di recupero. Lo studio analizzato ha sottolineato che il recupero delle funzionalità era sfavorito nei soggetti con un'esposizione prolungata durante l'arco della vita agli steroidi androgeni anabolizzanti [22].

L'acne è un effetto collaterale strettamente collegato all'uso di AAS vista la forte correlazione evidenziata con la produzione di sebo che dipende totalmente dagli androgeni [24]. Nei soggetti dello studio HAARLEM l'acne auto-riportata era molto frequente anche se le analisi visive del medico hanno diminuito fortemente la percentuale di presenza effettiva che va comunque considerata [8]. Risulta interessante sottolineare che alcuni utenti AAS decidevano di trattare l'acne mediante il farmaco isotretinoina [25]. Questo approccio poli-farmaceutico è un aspetto comune a molti utilizzatori di AAS e verrà trattato maggiormente in seguito.

Infine, sono stati trattati gli effetti del trenbolone, che meritava un focus particolare per la sua importanza mediatica nelle dinamiche social legate all'utilizzo di AAS. Sono stati inizialmente esposti gli effetti collaterali del nandrolone, composto da cui il trenbolone deriva. Questa sostanza determina fibrosi cardiaca agendo sul sistema renina-angiotensina ed in particolare sulla produzione di aldosterone che comporta un aumento della presenza di collagene nel tessuto cardiaco [30]. Inoltre, il nandrolone esercita effetti negativi sul sistema nervoso, limitando alcune funzioni cognitive, tra cui particolarmente l'apprendimento spaziale [33]. Spostando successivamente

l'attenzione sul trenbolone, oltre agli effetti tipici degli AAS già precedentemente elencati sono stati evidenziati degli effetti collaterali specifici di questo composto, quali il decadimento cognitivo dovuto alla sua neurotossicità, gli scompensi dei livelli di energia e lo stato di "Trensomnia" [7].

Gli studi analizzati riguardo gli effetti collaterali a livello psicologico degli AAS hanno evidenziato un forte impatto sulla salute mentale degli utilizzatori. Sono state segnalate varie complicazioni, tra cui ansia, depressione, dipendenza da AAS, problemi di sonno, ridotta empatia, rabbia/aggressività, gelosia/paranoia e cambiamenti comportamentali [8][26]. Molti dei soggetti analizzati dichiaravano l'uso di ulteriori sostanze che creano dipendenza oltre agli AAS come varie classi di droghe e correlato a ciò era presente un numero medio di problemi di salute mentale superiore rispetto agli altri soggetti [26]. Inoltre, l'utilizzo di AAS è stato correlato con l'assunzione di comportamenti a rischio quali sesso non protetto o sesso con più partner e malattie correlate, condivisione e riutilizzo di aghi, utilizzo di sostanze senza prescrizione come stimolanti, oppiacei, allucinogeni, depressivi; consumo di alcolici, tabacco e marijuana. È stata dimostrata la presenza di una correlazione fra l'aumento delle probabilità di presenza di comportamenti a rischio e il numero di APED, tra cui AAS, utilizzati. Per ciascuna unità aggiuntiva di APED era presente un forte incremento e il numero medio di APED utilizzati era di 4 [27].

Sono stati analizzati gli effetti del nandrolone a livello psicologico per comprendere più chiaramente gli effetti del trenbolone riportati nelle interviste dai bodybuilder che ne dichiaravano l'uso e le esperienze provate. L'abuso di nandrolone ha determinato risultati opposti per molti effetti tipici degli AAS già citati: la letteratura a riguardo ha evidenziato effetti sia ansiolitici sia ansiogeni oltre ad una correlazione con l'aumento e la diminuzione dell'aggressività [34-39]. Oltre a questi effetti è stata riscontrata depressione con particolare presenza di anedonia [39]. Infine, si è focalizzata l'attenzione sugli effetti psicologici del trenbolone che sono risultati essere simili a quelli tipici citati in precedenza con una particolare inclinazione dell'aggressività nell'ambito sessuale, ma con un'intensità dell'effetto molto più elevata e preoccupante, in particolare modo analizzando le testimonianze degli utilizzatori [7].

Considerando gli studi analizzati sugli effetti psicologici, non è stato possibile individuare una correlazione temporale tra la comparsa degli effetti collaterali e l'utilizzo di AAS con tutte le sue varianti quali dosi settimanali, numero di cicli e tempo di esposizione totale agli androgeni. Al contrario, per gli effetti collaterali sull'organismo è possibile tracciare uno schema temporale del funzionamento degli AAS: in generale è possibile notare come gli effetti collaterali tendano a

svanire con l'interruzione dell'uso di androgeni e ciò è stato evidenziato in particolar modo negli effetti del sistema cardiovascolare e della funzione testicolare. Per quanto riguarda fegato, reni e acne non è stato chiaro se la comparsa degli effetti collaterali sia tipica per l'uso di AAS ma si è comunque conclusa con un recupero delle funzioni e dello stato di salute dopo l'interruzione dell'uso. Questi due aspetti considerati di per sé, potrebbero porre in buona luce l'utilizzo di sostanze dopanti dando l'idea di una pratica con rischi ridotti e invogliando un bodybuilder o in generale un sollevatore di pesi ad utilizzare AAS, visti comunque i numerosi effetti "positivi" sulla massa muscolare e sulla forza, oltre al miglioramento dell'aspetto fisico.

Tuttavia, è necessario considerare più fattori rispetto al solo rapporto benefici/effetti collaterali per valutare la positività di tali pratiche. Innanzitutto, va sottolineato che difficilmente un utilizzatore di AAS si limiti ad un singolo ciclo durante tutta la sua vita. Questo aspetto è evidenziato da più studi che analizzano le abitudini di comportamento dei bodybuilder che fanno utilizzo di AAS. È il caso dell'Anabolic 500, un sondaggio online che ha raccolto molte informazioni e caratteristiche riguardo a uomini impegnati nell'allenamento di forza. Sono stati individuati 1277 soggetti, di cui 506 utilizzatori dichiarati di AAS con un'età media di 29,3 anni. Tra le molteplici domande effettuate è stato chiesto se fosse pianificato l'utilizzo di AAS in futuro e la risposta è stata positiva per il 93,3% degli attuali utilizzatori. Lo studio ha inoltre analizzato se nei soggetti coinvolti fosse presente il disturbo da dipendenza da sostanze, valutato mediante DSM-IV-TR. Tra i sintomi più riportati per il disturbo da dipendenza erano presenti la necessità di utilizzare un quantitativo maggiore di sostanze (29,7%), un effetto diminuito a parità di dose (29,4%), problemi di astinenza (22,3%), un uso intensificato e prolungato rispetto alle intenzioni di partenza (19,4%). Per soddisfare i criteri di dipendenza del DSM-IV-TR erano necessari almeno tre dei vari sintomi, criteri rispettati nel 23,4% degli utilizzatori di AAS [28]. In concordanza con questi risultati, anche nei soggetti dello studio HAARLEM è stato riscontrato un pregresso uso di sostanze rispetto al periodo di follow-up: l'uso ripetuto di AAS è stato associato alla scomparsa degli effetti positivi nel giro di tre mesi dall'interruzione del ciclo. Infatti, il 79% dei soggetti erano utilizzatori passati e il 48% degli utilizzatori si considerava dipendente [8]. Considerando queste caratteristiche si può concludere che il tempo di esposizione agli androgeni potrebbe diventare discretamente elevato nell'arco della vita di un bodybuilder che utilizza AAS, portando ad un'esposizione maggiore ai rischi dovuti agli effetti collaterali che, sebbene il rapido decorso di circa tre mesi, potrebbero ripresentarsi visto l'uso ripetuto di AAS comportando elevati rischi per la salute.

Un altro fattore da considerare è l'utilizzo di molteplici tipologie di sostanze che è stato riscontrato nei bodybuilder che fanno uso di AAS. Questi soggetti, infatti, non si limitano al solo uso di AAS, ma sfruttano altri APED per migliorare al massimo l'aspetto fisico e la prestazione durante l'allenamento quali ormone della crescita, insulina, inibitori dell'aromatasi, efedrina, tamoxifene e clenbuterolo [15][28]. Queste sostanze insieme ad altre non citate sono tutte presenti nelle liste delle sostanze proibite dalla WADA [2]. Chiaramente anche questi composti sono accompagnati da effetti collaterali che andranno a sommarsi a quelli già presenti degli AAS. Inoltre, come già sottolineato in precedenza, è stato dimostrato che ogni singolo APED aggiuntivo determina un aumento delle probabilità di compiere comportamenti a rischio e il numero medio di APED utilizzati dagli utenti AAS era di 4 (intervallo 2-5), con un conseguente aumento notevole dei rischi per la salute [27]. In aggiunta, va sommato anche l'utilizzo di droghe che è stato segnalato come una costante che accompagna chi utilizza AAS [15][27][29].

Un ultimo fattore da considerare che rende la pratica dell'uso di AAS per niente sicura è la provenienza degli steroidi: in più studi sono stati analizzati i prodotti utilizzati dai bodybuilder e in molti casi non c'era corrispondenza tra le sostanze dichiarate sulle etichette e gli effettivi prodotti contenuti [16][29]. Questo non stupisce se consideriamo i dati raccolti dall'Anabolic 500 sulle fonti di provenienza degli AAS: solitamente gli utilizzatori recuperano le loro sostanze da fonti locali quali amici, compagni di allenamento, membri delle palestre o spacciatori; acquistano le sostanze da fornitori in internet che sono perlopiù farmacie non registrate; ottengono gli AAS mediante ordini e-mail dall'estero, in particolare da Messico, Cina, Romania, Thailandia, Grecia o Iran [28]. Questo può essere un grosso limite per la validità degli studi, anche se va sottolineato che nelle analisi dei prodotti, sebbene in molti casi non venisse individuato lo specifico AAS dichiarato, erano comunque presenti AAS all'interno dei composti utilizzati, determinandone comunque l'esposizione. Se consideriamo invece l'aspetto della salute, conoscendo già gli effetti collaterali pericolosi degli AAS, quanto può essere più dannoso iniettarsi sostanze senza la certezza di conoscerne la composizione.

Considerando tutte le problematiche elencate associate all'abuso di AAS, la nuova tendenza social che sta sdoganando in modo effimero e sottovalutato questo argomento potrebbe divenire in futuro un grave problema per la salute pubblica. Come abbiamo osservato dalle diverse fonti di approvvigionamento elencate, l'accesso a queste sostanze illegali sembrerebbe essere piuttosto facile e alla portata di tutti, in particolare tramite internet. Un altro dato da non sottovalutare è l'età media di 30 anni riscontrata nei vari studi analizzati, con intervalli che partivano fino ai 16,

suggerendo che le pratiche di doping sono già presenti tra i bodybuilder o frequentatori delle palestre più giovani [8][26]. Sebbene non siano ancora presenti studi specifici che abbiano dimostrato la correlazione fra i contenuti postati sui social sull'argomento doping e l'effettivo coinvolgimento in queste pratiche di chi ne fruisce, l'eccessiva espansione a livello mediatico nel tempo potrebbe trasformarsi in una vera e propria epidemia che comporterebbe danni non trascurabili per la salute. Peraltro, sono proprio le fasce d'età più giovani che rischiano maggiormente di subire questi processi, in quanto principali utilizzatori dei social. Proprio per il forte meccanismo di dipendenza determinato dall'utilizzo di AAS, nemmeno l'utilizzo estemporaneo di queste sostanze può essere considerato. Il ruolo del chinesologo potrebbe essere centrale in queste dinamiche: sfruttando gli stessi canali mediatici potrebbe condividere la letteratura scientifica riguardante il doping e favorire un'informazione di qualità mirata a prevenire e tutelare.

## CONCLUSIONE

Il lavoro di analisi proposto intende sottolineare la pericolosità degli AAS riscontrabile a lungo termine, un aspetto troppo spesso trascurato nelle analisi degli effetti collaterali da chi intende fare uso di queste sostanze. Sebbene gli studi analizzati abbiano dimostrato un rapido decorso degli effetti collaterali derivati dall'abuso di queste sostanze, è stato evidenziato che l'esposizione prolungata nel tempo determina il vero fattore di danno comportando complicazioni a livello cronico che perdurano e compromettono la salute dell'organismo.

L'uso di AAS comporta gravi conseguenze sia per la salute fisica che per quella mentale degli individui. Tra i vari effetti negativi, si riscontrano danni al sistema cardiovascolare, disfunzioni epatiche e renali, alterazioni ormonali e problemi psicologici come depressione, aggressività e comportamenti a rischio.

Gli AAS non solo causano danni fisici e psicologici significativi, ma instaurano anche un pericoloso meccanismo di dipendenza. L'uso di questi steroidi può inizialmente portare a miglioramenti fisici e un incremento della fiducia in sé stessi, creando un ciclo vizioso che spinge l'individuo a riutilizzarli. Questa dinamica è alla base della loro pericolosità: gli AAS devono essere considerati a tutti gli effetti come una droga capace di creare una forte dipendenza. Oltre a questo, vanno sommati gli altri fattori di pericolo che ne derivano, quali l'utilizzo di ulteriori composti e farmaci per ampliare e completare gli effetti ricercati, oltre alla provenienza e composizione dubbia delle sostanze utilizzate.

In conclusione, è fondamentale che si riconosca la natura insidiosa e non salubre degli steroidi androgeni anabolizzanti. Solo attraverso una maggiore consapevolezza dei rischi a lungo termine e delle dinamiche di dipendenza che essi instaurano, sarà possibile affrontare efficacemente questa problematica, proteggendo la salute e il benessere degli individui, in particolare modo dei frequentatori delle palestre più giovani che attirati tramite i social dai "benefici" che queste sostanze possono donare, rischiano di acquisire dei comportamenti dannosi per loro e per chi li circonda. Per questo fine il ruolo del chinesiologo e i canali social possono essere un fattore chiave: è necessario informare e tutelare chi si avvicina al mondo del bodybuilding riguardo queste pratiche dannose, in modo da prevenirle e combatterle.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021\\_wada\\_code.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021_wada_code.pdf)
- [2] [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list\\_en\\_final\\_22\\_september\\_2023.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf)
- [3] El Osta, R., Almont, T., Diligent, C. *et al.* Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin. Androl.* **26**, 2 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0029-4>
- [4] Bond P, Smit DL, de Ronde W. Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 19;13:1059473. doi: 10.3389/fendo.2022.1059473
- [5] Gheorghe Borodi, Alexandru Turza, Paula Alexandra Camarasan, Adelina Ulici, Structural studies of Trenbolone, Trenbolone Acetate, Hexahydrobenzylcarbonate and Enanthate esters, *Journal of Molecular Structure*, Volume 1212, 2020, 128127, ISSN 0022-2860, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128127>
- [6] Joshua F. Yarrow, Sean C. McCoy, Stephen E. Borst, Tissue selectivity and potential clinical applications of trenbolone (17 $\beta$ -hydroxyestra-4,9,11-trien-3-one): A potent anabolic steroid with reduced androgenic and estrogenic activity, *Steroids*, Volume 75, Issue 6, 2010, Pages 377-389, ISSN 0039-128X, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.01.019>
- [7] Underwood, M. (2022), "Taking 'the God of all Steroids' and 'Making a Pact With the Devil': Online Bodybuilding Communities and the Negotiation of Trenbolone Risk", Henning, A. and Andreasson, J. (Ed.) *Doping in Sport and Fitness (Research in the Sociology of Sport, Vol. 16)*, Emerald Publishing Limited, Leeds, pp. 111-136. <https://doi.org/10.1108/S1476-285420220000016007>
- [8] Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Positive and negative side effects of androgen abuse. The HAARLEM study: A one-year prospective cohort study in 100 men. *Scand J Med Sci Sports*. 2021 Feb;31(2):427-438. doi: 10.1111/sms.13843. Epub 2020 Nov 4.
- [9] Smit DL, Grefhorst A, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Prospective study on blood pressure, lipid metabolism and erythrocytosis during and after androgen abuse. *Andrologia*. 2022 May;54(4):e14372. doi: 10.1111/and.14372. Epub 2022 Jan 11.

- [10] Fonseca-Reyes, Salvadora; Fajardo-Flores, Ismaela; Montes-Casillas, Mayraa; Forsyth-MacQuarrie, Avrilb. Differences and effects of medium and large adult cuffs on blood pressure readings in individuals with muscular arms. *Blood Pressure Monitoring* 14(4):p 166-171, August 2009. | DOI: 10.1097/MBP.0b013e32832ea9f0
- [11] Emerging Risk Factors Collaboration; Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundström J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'Agostino RB Sr, Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gómez-de-la-Cámara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2499-506. doi: 10.1001/jama.2012.6571.
- [12] Su, X., Peng, Dq. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis* 17, 12 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0659-y>
- [13] Gagnon, D.R. Zhang, T.J. Brand, F.N., & Kannel, W.B. (1994). Haematocrit and the risk of cardiovascular disease – The Framingham study: A 34- year follow- up. *American Heart Journal*, 127(3), 674–682
- [14] Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, Pope HG Jr. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation*. 2017 May 23;135(21):1991-2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945.
- [15] Smit DL, Voogel AJ, den Heijer M, de Ronde W. Anabolic Androgenic Steroids Induce Reversible Left Ventricular Hypertrophy and Cardiac Dysfunction. *Echocardiography Results of the HAARLEM Study*. *Front Reprod Health*. 2021 Sep 1;3:732318. doi: 10.3389/frph.2021.732318.

- [16] Stolz A, Navarro V, Hayashi PH, Fontana RJ, Barnhart HX, Gu J, Chalasani NP, Vega MM, Bonkovsky HL, Seeff LB, Serrano J, Avula B, Khan IA, Cirulli ET, Kleiner DE, Hoofnagle JH; DILIN Investigators. Severe and protracted cholestasis in 44 young men taking bodybuilding supplements: assessment of genetic, clinical and chemical risk factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 May;49(9):1195-1204. doi: 10.1111/apt.15211. Epub 2019 Apr 1.
- [17] Bond P, Llewellyn W, Van Mol P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity. *Med Hypotheses.* 2016 Aug;93:150-3. doi: 10.1016/j.mehy.2016.06.004. Epub 2016 Jun 5.
- [18] Hudson JI, Kanayama G, Pope HG Jr, Muse S, Kaufman MJ, Baggish A, Waikar SS. Glomerular Filtration Rate and Supraphysiologic-Dose Anabolic-Androgenic Steroid Use: A Cross-sectional Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jul;76(1):152-155. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.01.012. Epub 2020 Apr 30.
- [19] Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, Colvin RB, D'Agati VD. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Jan;21(1):163-72. doi: 10.1681/ASN.2009040450. Epub 2009 Nov 16.
- [20] Daher EF, Silva Júnior GB, Queiroz AL, Ramos LM, Santos SQ, Barreto DM, Guimarães AA, Barbosa CA, Franco LM, Patrocínio RM. Acute kidney injury due to anabolic steroid and vitamin supplement abuse: report of two cases and a literature review. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):717-23. doi: 10.1007/s11255-009-9571-8. Epub 2009 Apr 23.
- [21] Almukhtar SE, Abbas AA, Muhealdeen DN, Hughson MD. Acute kidney injury associated with androgenic steroids and nutritional supplements in bodybuilders(†). *Clin Kidney J.* 2015 Aug;8(4):415-9. doi: 10.1093/ckj/sfv032. Epub 2015 May 26.
- [22] Smit DL, Buijs MM, de Hon O, den Heijer M, de Ronde W. Disruption and recovery of testicular function during and after androgen abuse: the HAARLEM study. *Hum Reprod.* 2021 Mar 18;36(4):880-890. doi: 10.1093/humrep/deaa366.
- [23] Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Aug;11(4):1129-1139. doi: 10.1007/s13555-021-00552-6. Epub 2021 Jun 11.
- [24] Pochi PE, Strauss JS. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol.* 1969 Jan;52(1):32-6. doi: 10.1038/jid.1969.4.
- [25] de Ronde W, Smit DL. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. *Endocr Connect.* 2020 Apr;9(4):R102-R111. doi: 10.1530/EC-19-0557.

- [26] Havnes IA, Jørstad ML, Wisløff C. Anabolic-androgenic steroid users receiving health-related information; health problems, motivations to quit and treatment desires. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2019 May 16;14(1):20. doi: 10.1186/s13011-019-0206-5.
- [27] Nelson BS, Hildebrandt T, Wallisch P. Anabolic-androgenic steroid use is associated with psychopathy, risk-taking, anger, and physical problems. *Sci Rep*. 2022 Jun 1;12(1):9133. doi: 10.1038/s41598-022-13048-w.
- [28] Ip EJ, Barnett MJ, Tenerowicz MJ, Perry PJ. The Anabolic 500 survey: characteristics of male users versus nonusers of anabolic-androgenic steroids for strength training. *Pharmacotherapy*. 2011 Aug;31(8):757-66. doi: 10.1592/phco.31.8.757.
- [29] Smit DL, de Hon O, Venhuis BJ, den Heijer M, de Ronde W. Baseline characteristics of the HAARLEM study: 100 male amateur athletes using anabolic androgenic steroids. *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30: 531–539. <https://doi.org/10.1111/sms.13592>
- [30] Do Carmo EC, Fernandes T, Koike D, Da Silva ND Jr, Mattos KC, Rosa KT, Barretti D, Melo SF, Wichi RB, Irigoyen MC, de Oliveira EM. Anabolic steroid associated to physical training induces deleterious cardiac effects. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Oct;43(10):1836-48. doi: 10.1249/MSS.0b013e318217e8b6.
- [31] Rocha FL, Carmo EC, Roque FR, Hashimoto NY, Rossoni LV, Frimm C, Anéas I, Negrão CE, Krieger JE, Oliveira EM. Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Dec;293(6):H3575-83. doi: 10.1152/ajpheart.01251.2006. Epub 2007 Sep 28.
- [32] Kerr JE, Allore RJ, Beck SG, Handa RJ. Distribution and hormonal regulation of androgen receptor (AR) and AR messenger ribonucleic acid in the rat hippocampus. *Endocrinology*. 1995 Aug;136(8):3213-21. doi: 10.1210/endo.136.8.7628354.
- [33] Magnusson K, Hånell A, Bazov I, Clausen F, Zhou Q, Nyberg F. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats. *Neurosci Lett*. 2009 Dec 31;467(3):189-93. doi: 10.1016/j.neulet.2009.09.041. Epub 2009 Sep 26.
- [34] Long SF, Wilson MC, Sufka KJ, Davis WM. The effects of cocaine and nandrolone co-administration on aggression in male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1996 Jul;20(5):839-56. doi: 10.1016/0278-5846(96)00063-2.

- [35] Farrell SF, McGinnis MY. Long-term effects of pubertal anabolic-androgenic steroid exposure on reproductive and aggressive behaviors in male rats. *Horm Behav.* 2004 Aug;46(2):193-203. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.03.012.
- [36] Wesson DW, McGinnis MY. Stacking anabolic androgenic steroids (AAS) during puberty in rats: a neuroendocrine and behavioral assessment. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006 Mar;83(3):410-9. doi: 10.1016/j.pbb.2006.03.001. Epub 2006 Apr 17.
- [37] Minkin DM, Meyer ME, van Haaren F. Behavioral effects of long-term administration of an anabolic steroid in intact and castrated male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993 Apr;44(4):959-63. doi: 10.1016/0091-3057(93)90031-n.
- [38] Kouvelas D, Pourzitaki C, Papazisis G, Dagklis T, Dimou K, Kraus MM. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Nov;11(7):925-34. doi: 10.1017/S1461145708008754. Epub 2008 Apr 14.
- [39] Rainer Q, Speziali S, Rubino T, Dominguez-Lopez S, Bambico FR, Gobbi G, Parolaro D. Chronic nandrolone decanoate exposure during adolescence affects emotional behavior and monoaminergic neurotransmission in adulthood. *Neuropharmacology.* 2014 Aug;83:79-88. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.03.015. Epub 2014 Apr 8.