

GLI STEROIDI ANDROGENI

Effetti clinici, Classificazione e Meccanismo d'azione

Introduzione.

Gli androgeni sono una famiglia di farmaci derivati dal testosterone ed esercitano i loro effetti su molti organi e tessuti del corpo umano come i caratteri sessuali e delle riproduzione, il muscolo, l'osso, la pelle ed i capelli, il fegato, il rene il tessuto emopoietico, il sistema immunitario ed il sistema nervoso centrale e periferico (Mooradian, Morley et al. 1987). L'effetto principale di questi ormoni è la mascolinizzazione, cioè l'accentuazione delle caratteristiche fisiche maschili. Nel feto maschile, gli androgeni stimolano lo sviluppo dell'epididimo, delle vie deferenti, delle vescicole seminali e del dotto eiaculatori (derivati dal dotto Wolffiano) e dai genitali maschile esterni (pene, uretra, scroto) (Wilson, Griffin et al. 1981). Durante la pubertà i testicoli aumentano la produzione di androgeni, in particolare del testosterone che stimola la formazione dei *caratteri sessuali primari* come l'aumento di volume dei testicoli, dei genitali esterni e dei tessuti accessori della riproduzione come la prostata, le vescicole seminali e bulbo uretrale. Inoltre, gli androgeni stimolano la formazione dei caratteri sessuali secondari che comprendono gli effetti anabolici, come lo sviluppo fisico, la crescita lineare e muscolare, sia quelli androgeni, come l'allargamento della laringe e abbassamento del tono della voce, la crescita del pelo in regione facciale, ascellare e pubica, un aumento delle ghiandole sebacee ad aumento di secrezione del grasso della pelle (formazione di acne) e dei capelli, sul sistema nervoso centrale aumentando la libido e l'aggressività.

Gli Androgeni.

Gli androgeni nel corpo umano comprendono il testosterone, il diidrotestosterone (DHT), l'androstenedione ed il deidroepiandrosterone (DHEA). Il più importante androgeno è il testosterone, secreto dal testicolo nell'uomo è prodotto dalle cellule di Leydig del testicolo e rappresenta il 95% del testosterone circolante. Le ovaie e le ghiandole surrenali producono una modesta quantità di testosterone, ma secernono prevalentemente androgeni deboli come il deidroepiandrosterone (DEA) ed il suo derivato androstenedione. Questi androgeni sono importanti nella donna perché possono essere fisiologicamente trasformati in testosterone e 5 α -diidrotestosterone. Circa il 5% del testosterone prodotto dal testicolo viene trasformato in DHT, un androgeno più potente da un enzima, la 5 α reduttasi. Il DHT è da 15 a 30 volte più potente del testosterone. Il DHEA e DHEA-S, che sono gli androgeni prodotti dalla surrene, sono precursori intracellulari di androgeni ed estrogeni nei tessuti. La maggior parte del testosterone è trasportato nel plasma per il 40-50% dall'albumina ed il 50-60% dalla SHBG (sex hormone-binding-globulin), mentre l'1-2% è in forma libera (Dunn, Nisula et al. 1981).

Parte del testosterone è convertito dall'enzima aromatasi in estradiolo, cosicché il testosterone è attivo sui tessuti mediante tre vie: direttamente attivando i recettori androgeni (AR) e indirettamente attraverso la trasformazione in DHT e attraverso la conversione in estrogeno attivando così i recettori estrogenici α e β (ER α e ER β).

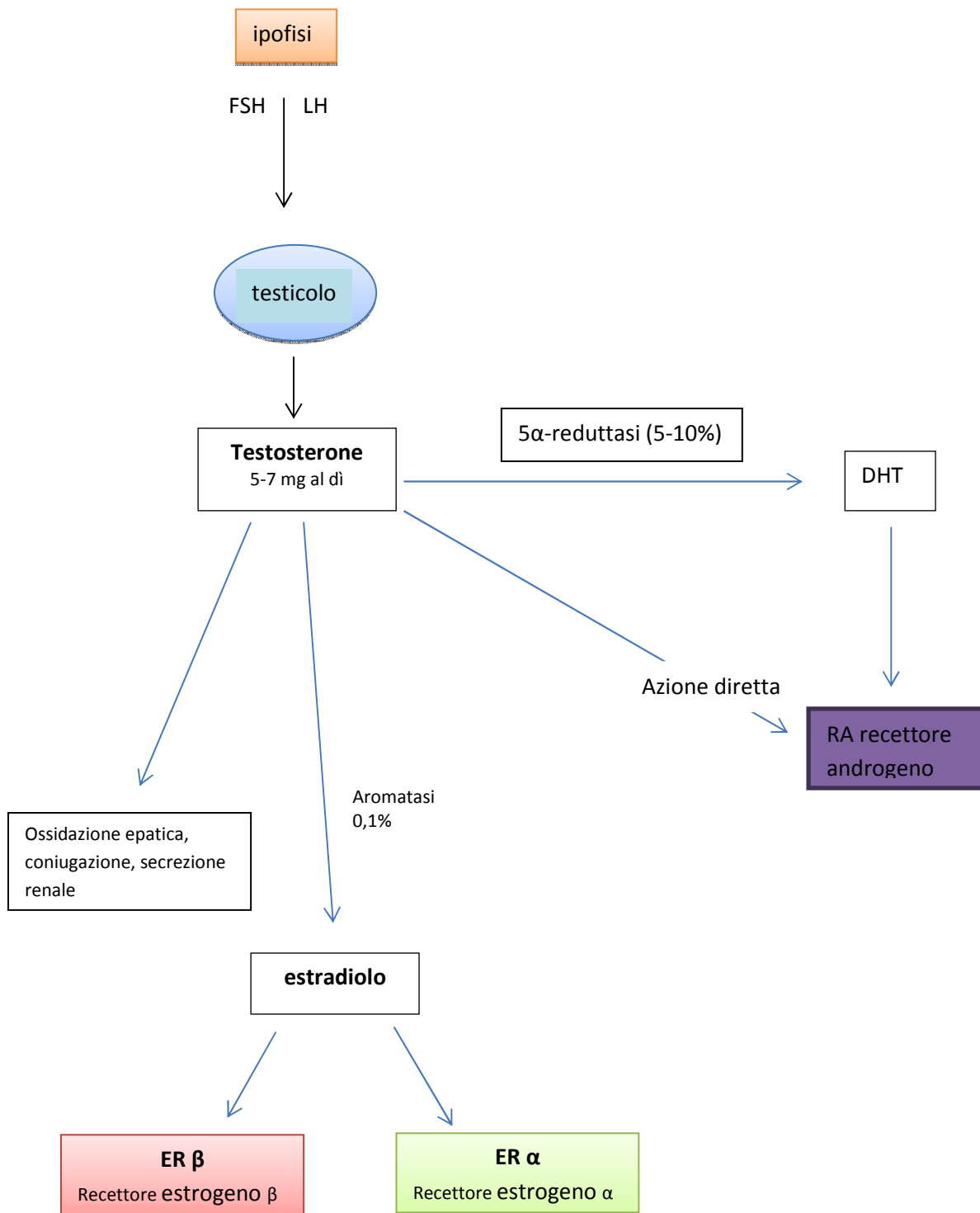


Figure 1. Meccanismi di azione del testosterone nell'uomo. L'azione diretta del testosterone attiva il recettore AR. L'azione del testosterone è amplificata dalla formazione di DHT (in particolare a livello della prostata e dei follicoli piliferi dove è presente una alta concentrazione dell'enzima 5- α -reduttasi. L'altra via di azione del testosterone è dopo la sua trasformazione in estrogeno sui recettori ER α e ER β .

L'azione anabolica del testosterone e degli androgeni in generale, è importante quindi non solo per la loro azione diretta sui tessuti, ma anche in seguito alla sua trasformazione in estradiolo (Orwoll 1996). La presenza di aromatasi nel muscolo scheletrico umano è evidente, ma gli effetti degli estrogeni sullo sviluppo muscolare non sono ancora chiariti, mentre sono stati dimostrati gli effetti dell'estradiolo nell'uomo sull'osso e sul cervello.

Con la modifica della molecola del testosterone sono stati ottenuti dei derivati, gli steroidi anabolizzanti, con l'intento di aumentare l'effetto anabolizzante e ridurre al minimo l'effetto androgeno. In realtà l'effetto anabolizzante non è mai completamente separato dall'effetto androgeno, pertanto la definizione giusta di questa categoria di farmaci è "steroidi androgeni anabolizzanti". È stata sviluppata recentemente una nuova classe di farmaci "modulatori selettivi dei recettori androgeni non steroidei" (SARMs) che possono offrire il vantaggio di una migliore separazione degli effetti biologici rispetto ad uno steroide anabolizzante avendo un target terapeutico più specifico per tessuti e organi. Le potenzialità terapeutiche di questi farmaci sono specifiche per la stimolazione della massa magra e la forza in pazienti con malattie croniche come i portatori di HIV e per il trattamento dei pazienti con cancro della prostata e irsutismo nella donna (Bhasin, Calof et al. 2006). Questi farmaci sono stati trattati più avanti.

Il controllo dei farmaci anabolizzanti steroidei.

Gli steroidi anabolizzanti sono farmaci controllati in vari Paesi, comprendenti l'Australia, l'Argentina, il Brasile, il Canada, gli Stati Uniti, l'Inghilterra e altri Paesi Europei compreso l'Italia. In Italia, in particolare, questi farmaci non sono più in commercio da anni, per rinuncia della commercializzazione delle aziende farmaceutiche. L'unico androgeno reperibile è il testosterone. Questo determina un largo commercio abusivo di steroidi androgeni, specie in Italia, perché nella maggioranza dei Paesi sono venduti legalmente e senza prescrizione medica (Cramer 2005). Così, molti distributori non violano la legge del loro Paese quando vendono queste sostanze a clienti stranieri o direttamente o via internet. La maggioranza dei farmaci steroidi androgeni che circolano nella Unione Europea derivano dalla Russia in prevalenza, ma anche dalla Thailandia, Turchia, Egitto, India e Pakistan.

In Italia la vendita di testosterone è controllata e può essere acquistato solo con ricetta medica. Non c'è alcuna restrizione al possesso di questi farmaci qualora essi siano prescritti come prodotto medicinale e sono per uso personale. Tuttavia, rimane il grande problema legato all'approvvigionamento di farmaci anabolizzanti per via internet, essendo farmaci non controllati e tra questi farmaci esiste una grande percentuale di prodotti falsi, cioè non contenenti la molecola dichiarata, né la dose indicata.

Per il controllo antidoping nello sport questi farmaci sono proibiti. Il Comitato Olimpico Internazionale (CIO) ha bandito questi prodotti nel 1974 (Kicman and Gower 2003).

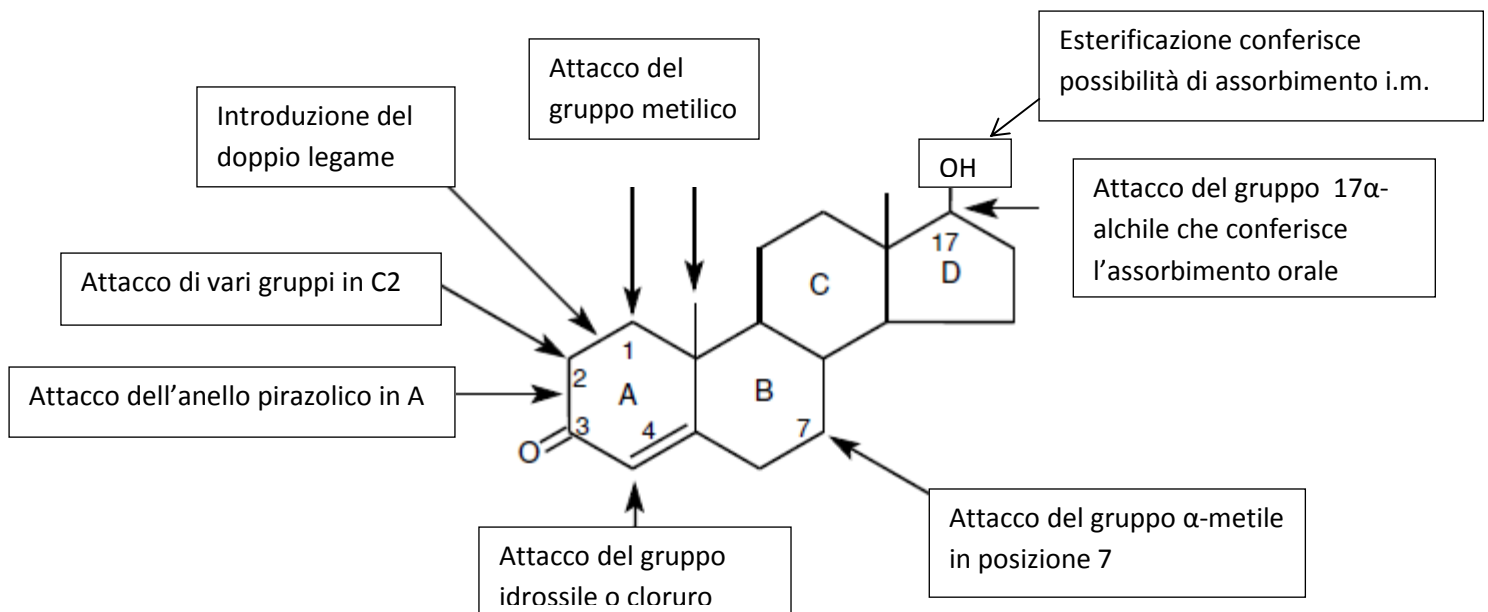
Abuso di steroidi androgeni.

L'abuso di steroidi androgeni riguarda i benefici che determinano sullo sviluppo della massa muscolare e del benessere psico-fisico. Nella società moderna sono usati in maniera indiscriminata per migliorare la forma fisica e in particolare dai body-builders. Dagli atleti sono usati per migliorare la prestazione agonistica. In passato, mediante una intervista anonima è stato riscontrato che tra i ginnasti il 5% aveva dichiarato di aver usato steroidi androgeni, mentre tra le persone che frequentano le palestre finalizzate al body building, la percentuale di coloro che usavano steroidi variava dal 25% al 50% (Korkia and Stimson 1997). Simili indagini indicarono una percentuale ancora maggiore nelle palestre degli Stati Uniti (Yesalis

and Bahrke 2000). Per il controllo antidoping nello sport agonistico su 198.143 campioni di urine analizzati nel 2006 da 34 laboratori analisi accreditati dalla WADA (World Antidoping Association), 4332 (il 2%) è stato riscontrato positivo per sostanze proibite e di questi circa il 45% avevano una positività per gli steroidi androgeni. I più comuni steroidi rintracciati erano il testosterone, il nandrolone, lo stanazololo ed il metandienone. Comunque, molti pensano che le statistiche offerte dalla WADA non rispecchiano la reale estensione del fenomeno doping mediante steroidi anabolizzanti e che in realtà sia molto più diffuso. Anche tra gli adolescenti il consumo di steroidi androgeni negli ultimi anni è aumentato in maniera esponenziale mediante il prevalente approvvigionamento sul web, aumentando così significativamente i rischi per la salute dell'auto prescrizione e della qualità del prodotto, spesso contraffatto (Mulcahey, Schiller et al. 2010). Gli adolescenti che utilizzano steroidi androgeni sono spesso soggetti ad altri comportamenti a rischio, come l'uso contemporaneo di più droghe, il fumo, tendenze suicide, attività sessuale promiscua, condivisione di aghi (Huag and Birkeland, 2001).

Struttura chimica ed attività

Le varie modifiche apportate alla molecola del testosterone sono state introdotte per aumentare l'effetto anabolico della molecola e ridurre l'effetto androgeno e sono state riportate nella figura



Numerosi prodotti sono stati sospesi come licenza di commercializzazione in molti Paesi, ma continuano ad essere disponibili come preparazioni farmaceutiche in altri. In Italia, come in Inghilterra, i prodotti commercializzati sono il testosterone ed il nandrolone (Deca Durabolin), ma quest'ultimo è stato inserito nella categoria dei farmaci stupefacenti con un decreto del Ministero della salute 11 giugno 2010, pubblicato nella G.U. n. 145 del 24 giugno 2010, la sostanza **NANDROLONE** (denominazione comune), **17-IDROSSI-4-ESTREN-3-ONE** (denominazione chimica), **19-NORTESTOSTERONE** (altra denominazione):

è stata inserita, con effetto dal 9 luglio 2010, nella tabella I e nella tabella II, sez. A delle sostanze stupefacenti e psicotrope. Tra le motivazioni si legge che tale sostanza è stata inserita tra gli stupefacenti su richiesta della "Commissione per la vigilanza ed il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle

attività sportive" e su parere positivo dei competenti organi consultivi del Ministero della salute. Per tale sostanza infatti sono stati accertati concreti pericoli di indurre grave dipendenza psichica. Il *boldenone* ed il *trembolone* sono stati limitati alla prescrizione per uso veterinario, ma nello sport e nei praticanti body building sono di largo uso.

Gli steroidi androgeni da punto di vista farmacologico si dividono in due categorie: 1 17α -alchilati, con prevalente attività orale e i 17β -alchilati, con prevalente attività intramuscolare.

I 17α alchilati

L'attività orale è conferita alla molecola con la sostituzione del 17α -H della molecola con un gruppo metile o etile per formare gli steroidi 17α -alchilati. Questo gruppo di steroidi viene assimilato per via orale (*oxandrolone*, *stanazololo*) e possiedono una spiccata attività anabolica, superiore al testosterone. L'attacco di un gruppo metilico in posizione C-1 può conferire assorbimento orale e intramuscolare come ad esempio il *metenolone* (Primobolan), o il *mesterolone*, ma questi due steroidi anabolici sono considerati ben tollerati, ma relativamente deboli come attività farmacologica.

I 17β -alchilati.

La seconda modificazione è la esterificazione del testosterone e del nor-testosterone (testosterone demetilato) nella posizione 17β , che permette la somministrazione parenterale (intramuscolare, i.m.) e una più lunga durata di azione. Sono composti iniettati in veicoli oleosi e possono permanere nell'organismo per diversi mesi. Le modifiche nella struttura ad anello del testosterone sono state apportate non solo per formare composti orali o parenterali, ma anche per aumentare l'attività anabolica di queste sostanze (Kuhn, 2004; Brueggemeier, 2005).

Le preparazioni per iniezione intramuscolare non richiedono un gruppo 17α -alchilato, ma in genere il gruppo 17β -idrossile è esterificato con un acido (van der Vies 1993), associato ad un olio come veicolo, tipo olio di arachidi, per ritardarne l'assorbimento. Una volta in circolo la molecola viene rapidamente idrolizzata mediante l'azione di enzimi plasmatici (esterasi) e si libera il prodotto attivo. Gli esteri impiegati sono il decanoato o il fenilpropionato per il nandrolone, il cipionato, l'enantato, l'isocaproato per il testosterone; l'undecilato per il boldenone; l'acetato per il trembolone. La durata di azione del singolo steroide esterificato dipende dalla sede di iniezione e dalla quota di assorbimento che per ogni estere è variabile. Più è lunga la catena dell'estere e più lento è il rilascio nella circolazione sanguigna.

Integratori dietetici steroidei.

Esistono in commercio una serie di prodotti definiti pro-ormoni, cioè sostanze che stimolano la formazione del testosterone. Queste sostanze come l'androstenedione, l'androstendiolo, ed il DHEA, sono degli androgeni deboli che rappresentano un beneficio modesto o nulla sul fisico e sulla prestazione muscolare, soprattutto in coloro che si aspettano un aumento della muscolatura. L'assunzione di DHEA può determinare un aumento del DHEA circolante e dell'androstenedione, ma non determina certo un aumento del testosterone. Nella donna la somministrazione di questi prodotti può determinare un aumento della prestazione fisica, anche se di modesta entità. Questo argomento dei pro-ormoni è stato ampiamente studiato da Brown (Brown, Vukovich et al. 2006).

I recettori androgeni.

Gli androgeni svolgono un ruolo principale per il mantenimento degli organi per la riproduzione e fertilità nell'uomo. Inoltre gli androgeni possiedono un effetto anabolico su vari altri tessuti compreso il muscolo e l'osso (Yin *et al.* 2003), il fegato (Wang, Rijk *et al.* 2010), il sistema nervoso periferico (Isaacs, Loveland *et al.* 2011) e centrale (Morris, Weil *et al.* 2013). Il testosterone, che è il principale androgeno circolante e nel muscolo scheletrico c'è un basso livello di 5 α -reduttasi e quindi solo una minima parte viene convertita in DHT (diidrotosterone) (Bhasin, Woodhouse *et al.* 2003).

La somministrazione di androgeni aumenta la espressione di RA a livello della fibra muscolare (Kadi, Bonnerud *et al.* 2000). In seguito alla somministrazione di androgeni si osserva una aumentata attività di recettori androgeni nel muscolo scheletrico sia nel ratto che nell'uomo (Lee, Thompson *et al.* 2003) che avviene mediante la sintesi di nuovi recettori RA (Kadi, Bonnerud *et al.* 2000) e questo spiega uno dei principali meccanismi di azione degli androgeni sui muscoli. Studi immunocitochimici hanno dimostrato che i RA sono situati nel nucleo della cellula muscolare e l'aumento del numero dei nuclei può causare un aumento dei siti di trasporto per gli androgeni (Kadi, Eriksson *et al.* 1999). Questi dati suggeriscono che gli androgeni possono agire sulle cellule satelliti mediante un aumento il loro numero di RA aumentando la sensibilità delle cellule nei confronti degli androgeni.

Attività miotrofica e attività anabolica.

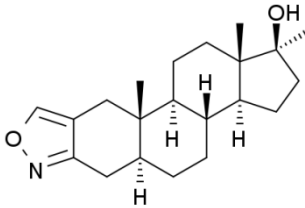
Per attività mio trofica si intende la potenzialità del farmaco a fare sviluppare la fibra muscolare, mentre l'attività anabolica esprime la capacità di aumentare la sintesi proteica. Ogni androgeno possiede una attività mio trofica e anabolica specifica e di diversa entità. I valori di queste proprietà per singoli steroidi androgeni sono riportati nella tabella 1. Come si vede nella tabella, la attività mio trofica più alta corrisponde al nandrolone, mentre la più bassa al testosterone. L'attività anabolica maggiore si riscontra per il nandrolone e l'oximetolone, mentre la più bassa per il metenolone e noretandrolone.

steroidi	Att. miotrofica	Att. anabolica	Indice valore
methandienone	0,6	0,20	3
Metenolone acetato	0,86	0,12	7
Nandrolone decanoato	3,2-4,9	0,41-0,31	12,1-10,6
Norbolethone	3,44	0,15-0,17	20
Noretandrolone	0,77-1,0	0,06-0,38	2-16
Oxandrolone	3,22	0,24	13
Oximetolone	1,34	0,42-0,61	2,2-3,2
Oximesterone	3,2	0,45	7,1
Stanazololo	2,0-2,7	0,33-0,52	6-10
Testosterone	0,36	0,28-0,50	0,7-1,3

Tabella 1. Confronto dell'attività miotrofica e androgenica tra differenti steroidi androgeni da Potts *et al.*, 1976 (Potts GO 1976).

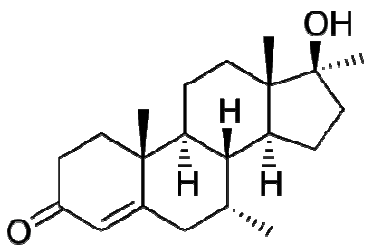
Elenco degli steroidi anabolizzanti in commercio

Struttura degli steroidi androgeni anabolizzanti con il corrispondente nome farmacologico e commerciale registrato (ickman AT. British Journal of Pharmacology, 2008).



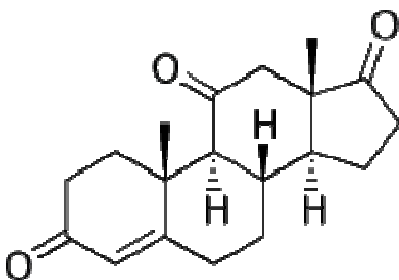
Androisoxazolo è uno steroide con caratteristiche simili allo stanazololo, sia per formula che per effetti.

Androisoxazolo



Bolasterone (Myagen) è uno steroide anabolizzante 17 α -alchilato, simile come struttura al testosterone e al metil-testosterone, con il gruppo in C17 che aumenta la biodisponibilità. Inoltre, è anche metilato in posizione 7 α ed è simile al suo isomero 7 β -metilato, il calusterone.

Bolasterone



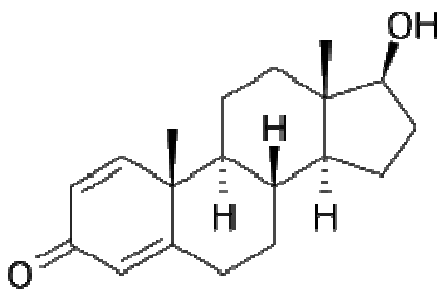
Adrenosterone

Adrenosterone è uno steroide con effetti androgeni deboli. È stato isolato dalla corteccia surrenalica.

L'adrenosterone è presente in tracce nell'uomo e nei mammiferi ed in larga quantità nei pesci dove è precursore dell'androgeno 11-ketotestosterone (Blasco, Carriquiriborde et al. 2009), convertito in quest'ultimo ormone da un'alga.

Adrenosterone è venduto come integratore dietetico dal 2007 per perdere grasso e acquistare massa muscolare.

Si pensa che sia un competitor selettivo dell'inibitore del 11 β HSD1, responsabile dell'attivazione del cortisolo dal cortisone (Brooker, Parr et al. 2009)

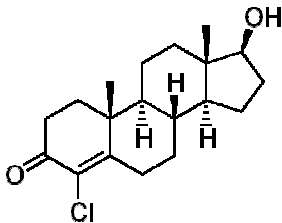


Boldenone (Equipose)

Boldenone (1,4-androstadiene-3-one-17 β -ol, conosciuto con nome di **Equipose, Ganabol, Equigan e Ultragan**, è uno steroide anabolico sviluppato per uso veterinario, soprattutto per i cavalli. Negli USA non è indicato per uso umano ed è disponibile solo tramite prescrizione veterinaria.

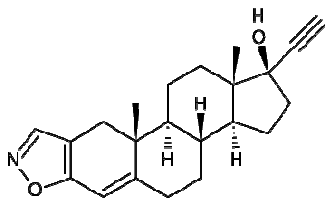
L'attività del boldenone è prevalentemente anabolico con bassa androgenicità; stimola la sintesi proteica, aumenta l'appetito e stimola il rilascio di eritropoietina nel rene (Tousson, El-Moghazy et al. 2013). Il Boldenone ha una emivita molto lunga e può essere trovato con il test antidoping anche un anno e mezzo dalla sospensione del farmaco.

Benché paragonato al nandrolone, il boldenone non interferisce con i recettori del progesterone e non ha tutti gli effetti collaterali dei progestinici.



Clostebol

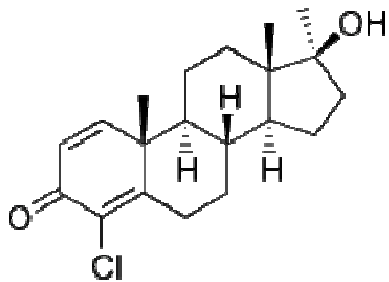
Clostebol è generalmente l'estere del clobesolo acetato o enantato. È uno steroide androgeno 4-cloro derivato del testosterone naturale. È uno steroide debole usato in passato dagli atleti della Germania Est. La molecola non può essere convertita in DHT e non viene convertita in estrogeno.



Danazolo

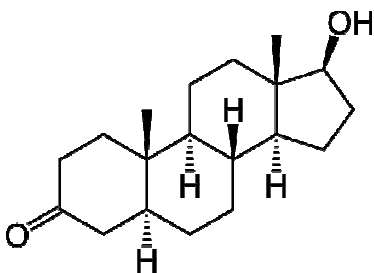
Danazolo è un derivato sintetico dello steroide etisterone. Sopprime la produzione di gonadotropine e ha gli effetti di un androgeno debole. È stato il primo farmaco ad essere approvato dalla FDA come farmaco per la cura dell'endometriosi dal 1970 (Dmowski, Scholer et al. 1971).

Benché efficace nell'endometriosi, ha un impiego limitato per gli effetti di mascolinizzazione. Il suo ruolo terapeutico è stato sostituito dagli agonisti del GnRH.



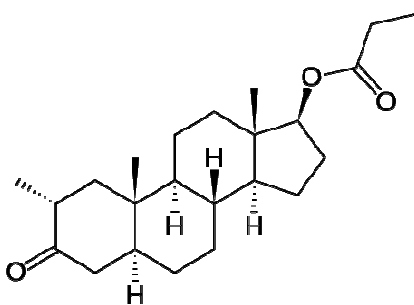
4-Chlorodehydromethyltestosterone
(TURINABOL)

4-Chlorodehydromethyltestosterone, conosciuto col nome commerciale di **Turinabol**, ed è una versione clor-sostituita del metandrostenolone (Dianabol). Turinabol nasce dalla combinazione di due strutture molecolari: il 4-clorotestosterone con il metandrostenolone e attualmente rappresenta l'unico prodotto che dopo la somministrazione orale possiede la dissociazione tra effetto anabolico ed effetto androgeno (Schwarz, Onken et al. 1999). Il prodotto è stato sintetizzato nel 1961 e introdotto nell'uso clinico nel 1965. Il Turinabol ha rappresentato l'androgeno di base utilizzato nel programma di formazione degli atleti nella Germania Est ed è stato somministrato ad almeno 10.000 atleti. Questi dadi furono scoperti nel 1990 dopo la caduta del muro di Berlino ed emersi dagli archivi segreti della Stasi, la polizia segreta (Franke and Berendonk 1997).



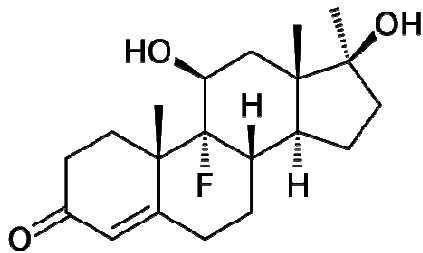
DHT (diidrotestosterone)

Diidrotestosterone (comunemente abbreviato a **DHT**), o **5 α -diidrotestosterone (5 α -DHT)**, è uno steroide sessuale e un ormone androgeno. L'enzima 5 α -reduttasi sintetizza il DHT nella prostata, nel testicolo, nei follicoli dei capelli e nella ghiandola surrenale e agisce mediante la riduzione della molecola del testosterone. Il DHT è 30 volte più potente del testosterone.



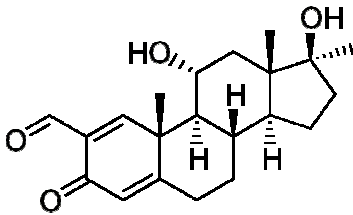
Drostanolone propionato

Drostanolone propionato (nome commerciale **Masteron**) è uno steroide androgeno anabolizzante che mantiene caratteristiche sia androgeniche, che anabolizzanti. E' soggetto ad aromatizzazione ed ha proprietà simili al DHT. E' stato usato con successo come farmaco antitumore della mammella, ma l'impiego è stato limitato per le sue caratteristiche virilizzanti (Chowdhury, Banks et al. 1976)



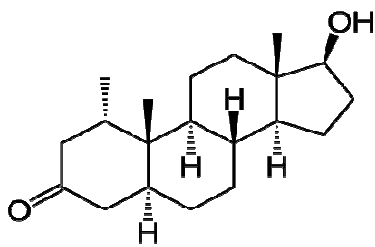
Fluoximesterone

Fluoximesterone (nome commerciale **Halotestin**) è uno steroide anabolizzante con forte proprietà androgena e anabolizzante (Leinonen, Kuuranne et al. 2004), per questo è stato usato molto nell'ipogonadismo maschile e nei ritardi dello sviluppo e anche nei tumori della mammella (Sastry 2008). E' un 17α -alchilato e può avere una certa tossicità ad alte dosi. E' circa 5 volte più potente del testosterone .



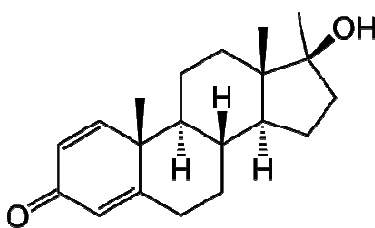
Formebolone

Il **Formebolone** è uno steroide anabolizzante che appartiene al gruppo dei 17α -alchilati. Usato come anticatabolico e anabolizzante in varie malattie croniche come l'anemia e l'insufficienza renale (Esposito, Pluvio et al. 1975) e anche ritardi di crescita per la sua buona tollerabilità (Cuatrecasas Membrado and Bosch Banyeres 1985).



Mesterolone

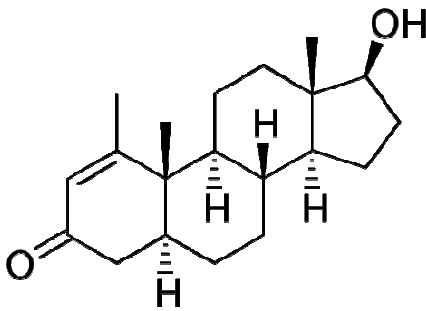
Mesterolone (nome commerciale Proviron) è un derivato del DHT . E' un androgeno debole non usato per terapie sostitutive, ma in associazione (Itil, Michael et al. 1984). E' stato usato nei casi di deperimento organico e di depressione, per inibire l'enzima aromatasi e mantenere la libido (Gahr, Kollé et al. 2012).



Metandrostenolone

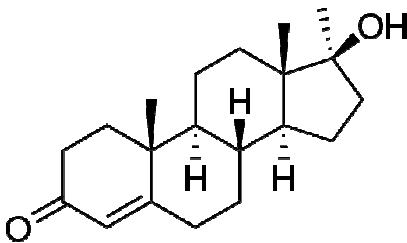
Metandrostenolone

(nomi commerciali **Averbol**, **Dianabol**, **Danabol**), conosciuto anche come **metandienone**, è un androgeno orale noto fin dal 1960 creato in Germania e poi commercializzato negli USA. E' un 17α -alchilato, uno degli androgeni più popolari tra i bodybuilders e di abuso tra gli adolescenti (Kanayama, Boynes et al. 2007). Esiste in forma orale e iniettabile. Sono stati descritti casi di trombosi coronarica (Ment and Ludman 2002) e di nefropatia (Luciano, Castano et al. 2014).



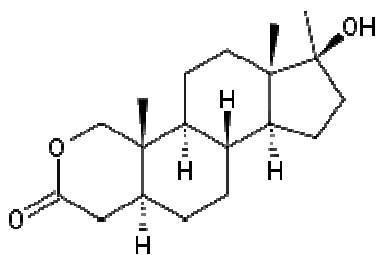
Metenolone

Metenolone (o **Primobolan**) è un androgeno anabolizzante 17 α -alchilato, con debole azione androgena e spiccata attività anabolizzante. Il metenolone si trova naturalmente anche nella ghiandola surrenale di animali in gravidanza. La forma acetato è stata creata per l'assunzione orale e la forma enantato per uso intramuscolare. La dose per adulti è di 1-3 mg/kg/dì e come indicazione principale sono il deperimento organico (Litchfield 1965) e l'anemia aplastica (Mori, Chiba et al. 1974)



Metiltestosterone

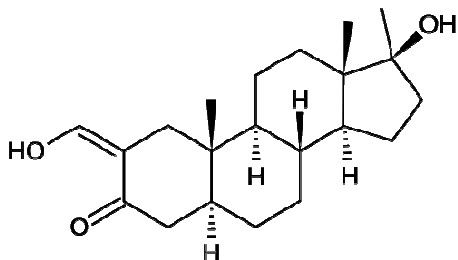
Methyltestosterone (nomi Commerciali: **Android, Androral, Oraviron, Testred, Virilon, Testovis**) è uno steroide androgeno 17 α -alchilato ed è simile come effetti al testosterone ed usato nell'uomo affetto da carenza di testosterone. Rispetto al testosterone ha una maggiore biodisponibilità orale per il gruppo metilico in C17. E' disponibile per via orale che iniettabile. E' stato usato nella donna in menopausa e nel cancro della mammella (Kabat, Kamensky et al. 2014)



Oxandrolone

L'Oxandrolone, anche conosciuto come **oxandrin**, è un farmaco di sintesi sintetizzato per primo da Raphael Pappo prima nei laboratori della Searle, oggi Pfizer Inc. Commercializzato col nome **Anavar**, è stato introdotto negli Stati Uniti nel 1964. E' uno steroide anabolico derivato dal diidrotestosterone con un atomo di ossigeno che sostituisce in posizione 2 il carbonio e con la metilazione in posizione 17. E' stato approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per la cura dell'epatite alcolica, la sindrome di Turner, dimagrimento da malattie infettive, anemia e angioedema. Per il rischio potenziale di abuso è stato incluso nella categoria III delle sostanze controllate negli USA.

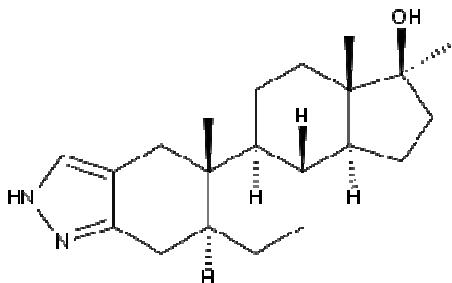
Questo farmaco è trattato specificamente in un capitolo a parte.



Oximetolone

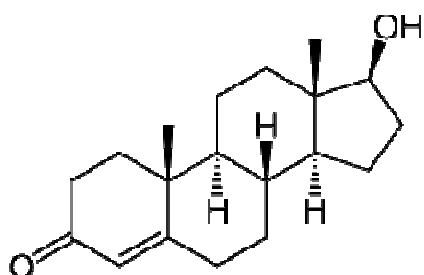
Oximetolone, nome commerciale **Anadrol**, **Anapolon**, è uno steroide androgeno sintetizzato nel 1960 è un 17 α -alchilato e la sua assunzione è orale. E' disponibile in compresse da 50 mg. L'oximetolone è il più potente steroide anabolizzante in commercio. Le sue principali indicazioni comprendevano l'osteoporosi, l'anemia (Zhang, Benedetti et al. 2015) e il deperimento organico con perdita della massa muscolare. L'uso umano è stato approvato dalla FDA. L'impiego clinico è stato limitato perché l'assunzione per lunghi periodi può determinare epatomi (Program. 2011). Il Farmaco rimane disponibile per le gravi forme di catabolismo cronico come nell'HIV. Per il suo effetto sullo sviluppo della massa e forza muscolare è stato l'anabolizzante preferito dei bodybuilders e atleti di altre discipline.

Per informazioni più complete consultare il sito:
<http://www.drugs.com/pro/anadrol.html>



Stanozololo

Stanozololo, il nome commerciale è **Winstrol** (orale) e **Winstrol Depot** (intramuscolare), è uno steroide sintetico derivato dal diidrotosterone. E' stato sintetizzato nel 1962 (dal gruppo Sterling Drug) ed è stato approvato dalla FDA per uso umano. Diversamente dagli altri androgeni iniettabili, lo stanozololo è insolubile e quindi si presenta nella fiala come una sospensione bianca in acqua ed è disponibile anche in compresse orali. Ha una alta biodisponibilità dovuta alla 17 α -alchilazione che consente di superare il fegato inalterato (Levin, Trafford et al. 1962). Lo stanozololo ha un impiego per l'umano e per animali. Nell'uomo è efficace nella terapia dell'anemia, nell'angioedema ereditario, nel deperimento organico. Stimola l'appetito e lo sviluppo muscolare e osseo. Lo stanozololo è una delle sostanze androgene più usate per aumentare la prestazione sportiva ed è proibito come sostanza dopante dalla IAAF (International Association of Athletic Federations). E' molto usato nei cavalli da corsa. Lo stanozololo è trattato in un capitolo a parte.



Testosterone

Testosterone è l'ormone androgeno per eccellenza prodotto dal testicolo nell'uomo e nei mammiferi. Nella femmina in piccole quantità può essere prodotto dall'ovaio. Il testosterone nell'uomo ha un ruolo fondamentale nello sviluppo e mantenimento dei caratteri sessuali primari e secondari. Le sue caratteristiche sono già state descritte in altra parte del capitolo. Comunque è indispensabile nel mantenimento della fertilità e sessualità, della massa muscolare e ossea e della crescita dei capelli (Mooradian, Morley et al. 1987). Il testosterone è essenziale per il mantenimento del benessere e della salute (Bassil, Alkaade et al. 2009). I livelli di testosterone nel maschio sono 7-8 volte più alti rispetto alla donna adulta e la femmina è più sensibile agli effetti del testosterone (Southren, Gordon et al. 1967). Anche nei pesci è presente il testosterone in forma leggermente diversa l'11-ketotestosterone e negli insetti è presente sotto un'altra forma: l'*ecdisione* (De Loof oct 2006). Questo spiega che gli ormoni sessuali sono presenti dall'inizio della storia

(Wilson and Griffin 1980)

Analoghi del Testosterone approvati negli USA

Nome generico	nome commerciale	somministraz.	Indicazioni	dose
T propionato	Testex	im	ipogonadismo	10-25 mg 2/3 volte/sett.
T enantato	Delatestryl	im	"	50-400 mg ogni 2/4 sett.
T cipionato	Virilon, Depotest	im	"	50-400 mg/ogni 2/4 sett.
T cerotti	Androderm, Testoderm	cute	"	5 mg al dì
T Gel	Androgel	cute	"	5 gr al dì
Nandrolone decanoato	Deca Durabolin	im	insuff. renale Anemia	50-200 mg /settimana
Metiltestosterone	Testred, Android	os	sostit., endomet	10-50 mg al dì
Danazolo	Danocrine	os	Anemia, endometr	400-600 mg al dì
Fluoximesterone	Halotestinn	os	ipogonadismo	5-20 mg al dì
Metandrostenolone	Methandienone	os	ipogonadismo	
Oxandrolone	Anavar	os	perdita di peso	5-10 mg al dì

Oximetolone	Anadrol	os	anemia	1-5 mg per kg di peso/dì
Stanazololo	Winstrol	os	anemia, perdita di peso	6 mg al dì

Analoghi del Testosterone approvati in Italia

Nome generico	nome commerciale	somministr.az.	Indicazioni	dose
T propinato+				
Enantata+	Sustanon depot		ipogonadismo	1 fiala al mese
T enantato	Testoviron depot	im	ipogonadismo	1 fiala ogni 2/4 sett.
Metil-testosterone	Testovis 100 mg	im	ipogonadismo	1-2 fiala/settimana
T cerotti	Androderm, Testoderm	cute	"	5 mg al dì
T Gel	Androgel	cute	"	5 gr al dì
Nandrolone decanoato *	Deca Durabolin	im	insuff. renale Anemia	50-200 mg /settimana
Stanazololo	Winstrol	os	anemia, perdita di peso	6 mg al dì
Danazolo	Danocrine	os	Anemia, endometr	400-600 mg al dì
Fluoximesterone	Halotestinn	os	sospeso	
Oxandrolone	oxandrolone	os	sospeso	

Bibliografia.

Bassil, N., S. Alkaade and J. E. Morley (2009). "The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review." Ther Clin Risk Manag **5**(3): 427-448.

Bhasin, S., O. M. Calof, T. W. Storer, M. L. Lee, N. A. Mazer, R. Jasuja, V. M. Montori, W. Gao and J. T. Dalton (2006). "Drug insight: Testosterone and selective androgen receptor modulators as anabolic therapies for chronic illness and aging." Nat Clin Pract Endocrinol Metab **2**(3): 146-159.

Bhasin, S., L. Woodhouse and T. W. Storer (2003). "Androgen effects on body composition." Growth Horm IGF Res **13 Suppl A**: S63-71.

Blasco, M., P. Carriquiriborde, D. Marino, A. E. Ronco and G. M. Somoza (2009). "A quantitative HPLC-MS method for the simultaneous determination of testosterone, 11-ketotestosterone and 11-beta hydroxyandrostenedione in fish serum." J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci **877**(14-15): 1509-1515.

Brooker, L., M. K. Parr, A. Cawley, U. Flenker, C. Howe, R. Kazlauskas, W. Schanzer and A. George (2009). "Development of criteria for the detection of adrenosterone administration by gas chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-combustion-isotope ratio mass spectrometry for doping control." Drug Test Anal **1**(11-12): 587-595.

Brown, G. A., M. Vukovich and D. S. King (2006). "Testosterone prohormone supplements." Med Sci Sports Exerc **38**(8): 1451-1461.

Chowdhury, M. S., A. J. Banks, W. H. Bond, W. G. Jones and H. W. Ward (1976). "A comparison of drostanolone propionate (Masteril) and nandrolone decanoate (Deca-durabolin) in the treatment of breast carcinoma." Clin Oncol **2**(3): 203-206.

Cramer, R. (2005). "Anabolic steroids are easily purchased without a prescription and present significant challenges to law enforcement officials."

Cuatrecasas Membrado, J. M. and J. M. Bosch Banyeres (1985). "[Study of non-hypophysiary growth retardation treated with formebolone]." An Esp Pediatr **22**(1): 27-32.

De Loof, A. (oct 2006). ""Ecdysteroids: the overlooked sex steroids of insects? Males: the black box"." Insect Science. **13**(5): 325-338.

Dmowski, W. P., H. F. Scholer, V. B. Mahesh and R. B. Greenblatt (1971). "Danazol--a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties." Fertil Steril **22**(1): 9-18.

Dunn, J. F., B. C. Nisula and D. Rodbard (1981). "Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma." J Clin Endocrinol Metab **53**(1): 58-68.

Esposito, R., M. Pluvio and D. Giordano (1975). "Anabolic agents in kidney disease: the effect of formebolone on protein synthesis in patients with renal insufficiency or nephrosis." Curr Med Res Opin **3**(1): 43-45.

Franke, W. W. and B. Berendonk (1997). "Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government." Clin Chem **43**(7): 1262-1279.

Gahr, M., M. A. Kollé, E. Baumgarten and R. W. Freudemann (2012). "Mania related to mesterolone in a previously mentally healthy person." J Clin Psychopharmacol **32**(5): 734-735.

Isaacs, J., K. Loveland, S. Mallu, S. Adams and R. Wodicka (2011). "The use of anabolic steroids as a strategy in reversing denervation atrophy after delayed nerve repair." Hand (N Y) **6**(2): 142-148.

Itil, T. M., S. T. Michael, D. M. Shapiro and K. Z. Itil (1984). "The effects of mesterolone, a male sex hormone in depressed patients (a double blind controlled study)." Methods Find Exp Clin Pharmacol **6**(6): 331-337.

Kabat, G. C., V. Kamensky, M. Heo, J. W. Bea, L. Hou, D. S. Lane, S. Liu, L. Qi, M. S. Simon, J. Wactawski-Wende and T. E. Rohan (2014). "Combined conjugated esterified estrogen plus methyltestosterone supplementation and risk of breast cancer in postmenopausal women." Maturitas **79**(1): 70-76.

Kadi, F., P. Bonnerud, A. Eriksson and L. E. Thornell (2000). "The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids." Histochem Cell Biol **113**(1): 25-29.

Kadi, F., A. Eriksson, S. Holmner and L. E. Thornell (1999). "Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes." Med Sci Sports Exerc **31**(11): 1528-1534.

Kanayama, G., M. Boynes, J. I. Hudson, A. E. Field and H. G. Pope, Jr. (2007). "Anabolic steroid abuse among teenage girls: an illusory problem?" Drug Alcohol Depend **88**(2-3): 156-162.

Kicman, A. T. and D. B. Gower (2003). "Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives." Ann Clin Biochem **40**(Pt 4): 321-356.

Korkia, P. and G. V. Stimson (1997). "Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain." Int J Sports Med **18**(7): 557-562.

Lee, W. J., R. W. Thompson, J. M. McClung and J. A. Carson (2003). "Regulation of androgen receptor expression at the onset of functional overload in rat plantaris muscle." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol **285**(5): R1076-1085.

Leinonen, A., T. Kuuranne, T. Kotiaho and R. Kostianen (2004). "Screening of free 17-alkyl-substituted anabolic steroids in human urine by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry." Steroids **69**(2): 101-109.

Levin, J., J. A. Trafford and P. M. Bishop (1962). "Stanozolol, a new anabolic steroid." J New Drugs **2**: 50-55.

Litchfield, H. R. (1965). "Anabolic Effects of Methenolone Enanthate and Methenolone Acetate in Underweight Premature Infants and Children." N Y State J Med **65**: 645-648.

Luciano, R. L., E. Castano, G. Moeckel and M. A. Perazella (2014). "Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid." Am J Kidney Dis **64**(3): 473-476.

Ment, J. and P. F. Ludman (2002). "Coronary thrombus in a 23 year old anabolic steroid user." Heart **88**(4): 342.

Mooradian, A. D., J. E. Morley and S. G. Korenman (1987). "Biological actions of androgens." Endocr Rev **8**(1): 1-28.

Mori, M., S. Chiba, S. Suzuki, K. Kosaka and Y. Miura (1974). "Effect of methenolone acetate on erythropoietin responsive cells in rat bone marrow." Biochem Biophys Res Commun **60**(1): 281-287.

Morris, J. S., Z. M. Weil and R. J. Nelson (2013). "Sexual experience and testosterone during adolescence alter adult neuronal morphology and behavior." Horm Behav **64**(3): 454-460.

Mulcahey, M. K., J. R. Schiller and M. J. Hulstyn (2010). "Anabolic steroid use in adolescents: identification of those at risk and strategies for prevention." Phys Sportsmed **38**(3): 105-113.

Orwoll, E. S. (1996). "Androgens as anabolic agents for bone." Trends Endocrinol Metab **7**(3): 77-84.

Potts GO, A. A., Bayler AL. (1976). "Dissociation of the androgenic and other hormonal activities from the protein anabolic effect of steroids." Handbook of experimental Pharmacology **43**(in Kochakian CD.): 361-401.

Program., N. T. (2011). "Oxymetholone." Rep Carcinog. **12**: 338-340. .

Sastry, K. V. (2008). "Endocrinology and Reproductive Biology. ." 150.

Schwarz, S., D. Onken and A. Schubert (1999). "The steroid story of Jenapharm: from the late 1940s to the early 1970s." Steroids **64**(7): 439-445.

Southren, A. L., G. G. Gordon, S. Tochimoto, G. Pinzon, D. R. Lane and W. Stypulkowski (1967). "Mean plasma concentration, metabolic clearance and basal plasma production rates of testosterone in normal young men and women using a constant infusion procedure: effect of time of day and plasma concentration on the metabolic clearance rate of testosterone." J Clin Endocrinol Metab **27**(5): 686-694.

Tousson, E., M. El-Moghazy, A. Massoud, E. El-Atrash, O. Sweef and A. Akel (2013). "Physiological and biochemical changes after boldenone injection in adult rabbits." Toxicol Ind Health.

van der Vies, J. (1993). "Pharmacokinetics of anabolic steroids." Wien Med Wochenschr **143**(14-15): 366-368.

Wang, S., J. C. Rijk, J. H. Riethoff-Poortman, S. Van Kuijk, A. A. Peijnenburg and T. F. Bovee (2010). "Bovine liver slices combined with an androgen transcriptional activation assay: an in-vitro model to study the metabolism and bioactivity of steroids." Anal Bioanal Chem **397**(2): 631-641.

Wilson, J. D. and J. E. Griffin (1980). "The use and misuse of androgens." Metabolism **29**(12): 1278-1295.

Wilson, J. D., J. E. Griffin, F. W. George and M. Leshin (1981). "The role of gonadal steroids in sexual differentiation." Recent Prog Horm Res **37**: 1-39.

Yesalis, C. E. and M. S. Bahrke (2000). "Doping among adolescent athletes." Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab **14**(1): 25-35.

Zhang, Q. S., E. Benedetti, M. Deater, K. Schubert, A. Major, C. Pelz, S. Impey, L. Marquez-Loza, R. K. Rathbun, S. Kato, G. C. Bagby and M. Grompe (2015). "Oxymetholone therapy of fanconi anemia

suppresses osteopontin transcription and induces hematopoietic stem cell cycling." Stem Cell Reports **4**(1): 90-102.