STANAZOLOLO

Farmacologia

Lo stanazololo è il 17β-metil-2 H-5α-androstano-2-eno (3-2-c) pirazol-17β-ol, uno steroide di sintesi che esiste sotto forma di cristalli solidi, praticamente insolubili in acqua, ma solubile in solventi oleosi. La sua conservazione deve avvenire in fiale per somministrazione parenterale, protette dalla luce, a temperature tra 15 e 30°C.

Dal punto di vista chimico, lo stanazololo è una molecola assai interessante perché è caratterizzato dalla presenza di un anello eterociclico pirazolico, fuso nelle posizioni 2 e 3 dell'anello A, una modificazione che, analogamente all'inserimento nello stesso anello di un anello isoxaxolico (androisoxaxolo), dà origine ad una spiccata amplificazione dell'effetto anabolizzante. **Come l'oxandrolone non va incontro ad aromatizzazione, essendo quindi privo dei potenziali effetti epatotossici di metaboliti estrogenici (Brueggemeier 2005).**

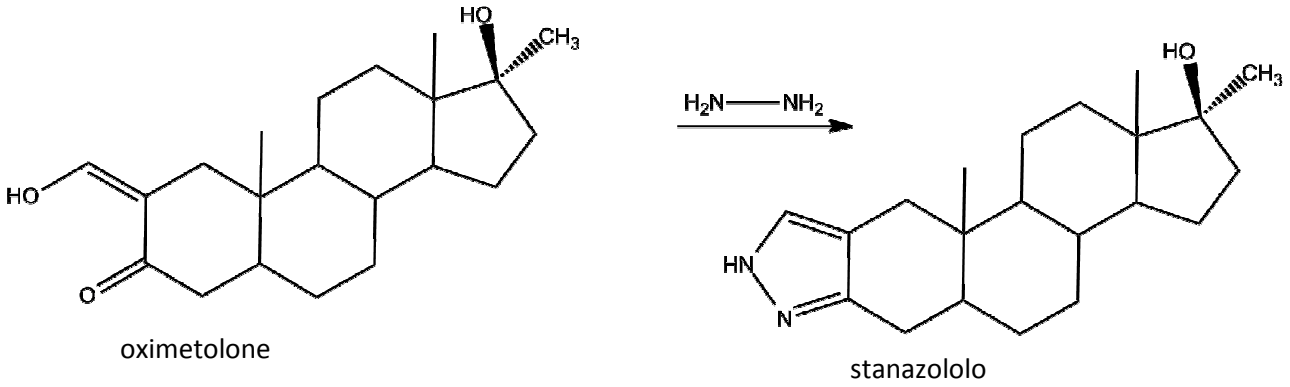

Figura 1. L'anello pirazolico dello stanazololo si ottiene dall'oximetolone mediante la condensazione di una chetoaldeide con l'idralazina. *Clinton, R. O.; Manson, A. J.; Stonner, F. W.; Beyler, A. L.; Potts, G. O.; Arnold, A. (1959). J. Amer. Chem. Soc.* ***81*** *(6): 1513*

Lo stanazololo, inizialmente utilizzato solo in medicina veterinaria, possiede una spiccata attività anabolizzante, ed una minore attività androgena. **L'attività anabolizzante dello stanazololo è intesa soprattutto come aggiuntiva a una specifica terapia, inclusa quella nutrizionale**.

Esistono due forme somministrabili di questo composto: una sospensione iniettabile per via sottocutanea o intramuscolare profonda (50 mg/ml, in fiale da 10 e 30 ml) e una forma orale in compresse da 2 mg. La dose della sospensione iniettabile nell'animale (gatto, cane, cavallo) è dell'ordine di 0,5 mg/kg, che può essere ripetuta settimanalmente sino a 4 settimane. Nell'uomo la dose giornaliera orale è dell'ordine di 5-10 mg. Lo stanazololo può essere usato anche per la donna con il dosaggio di 2mg/due volte al giorno, ed è raccomandato di non superare i 6 mg al dì in giovani donne che possono essere particolarmente sensibili agli effetti virilizzanti dell'ormone. In caso di trattamento cronico, la dose di stanazololo, dopo il manifestarsi della risposta positiva, dovrebbe essere progressivamente ridotta, con attento monitoraggio a intervalli di 1-3 giorni, sino al raggiungimento della dose di mantenimento di 2mg/giorno o a giorni alterni. Lo stanazololo è inserito nella lista WADA dei farmaci dopanti.

Metabolismo

Lo stanazololo è prevalentemente metabolizzato a livello epatico, dove subisce reazioni di idrossilazione di fase I; come altri 17β idrossi- 17α-metil anabolizzanti, viene successivamente β-solfato e glucoronato. Lo stanazololo pur essendo un efficace anabolizzante lega anche il recettore per il progesterone e i siti di legame a bassa affinità per i glucocorticoidi nel fegato (Fernandez, Chirino et al. 1994). Lo stanazololo viene metabolizzato dal fegato ed eliminato nelle urine in tre metaboliti principali: il 3-idrossistanazololo, il 4β-idrossistanazololo, il 16β-idrossistanazololo (Schanzer, Delahaut et al. 1996). Questi metaboliti sono rintracciati nelle urine degli atleti anche dopo molto tempo con la metodica della spettometria di massa ad alta risoluzione (HRMS).

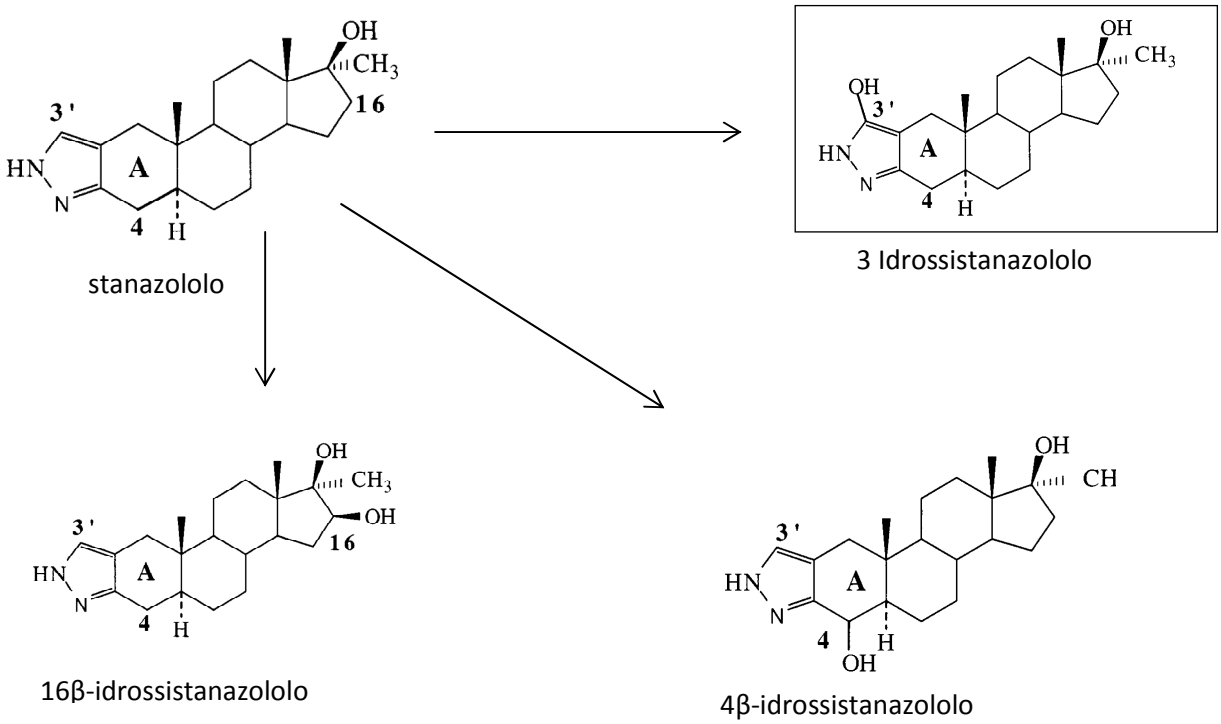

Figura 2. Struttura dello stanazololo e dei sui tre principali metaboliti identificati nelle urine dell'uomo (Schanzer, Delahaut et al. 1996).

La determinazione dei metaboliti dello stanazololo sono utili in veterinaria negli animali di allevamento per uso alimentare, si nell'uomo per la valutazione antidoping per finalità sportive agonistiche.

Il metabolita 16-idrossistanazololo può essere rintracciato nelle urine anche 14 giorni dopo la iniezione di 200 mg di stanazololo (Schanzer, Delahaut et al. 1996), mentre i metaboliti 4β-idrossistanazololo e 3β-idrossistanazololo sono rintracciabili dopo molto tempo. Una iniezione intramuscolare di stanazololo determina la rintracciabilità dei metaboliti 4β e 3β anche 52 giorni dopo (VÂJIALÂ I 2009). La concentrazione di 3β-idrossistanazololo nelle urine dopo assunzione orale di 20 mg

di stanazololo si riduce da 17,9 a 4,2 µgr/ml in 72 ore in quanto la emivita è lunga, di 15 ore, mentre ad esempio per l'oxandrolone è di 0,5 ore (Choo, Kwon et al. 1990). Il 3β-idrossistanazololo può essere trovato nelle urine anche dopo 10 giorni dall'assunzione di 2 mg di stanazololo orale, più del 50% rispetto ad altri metaboliti (Tudela, Deventer et al. 2013).

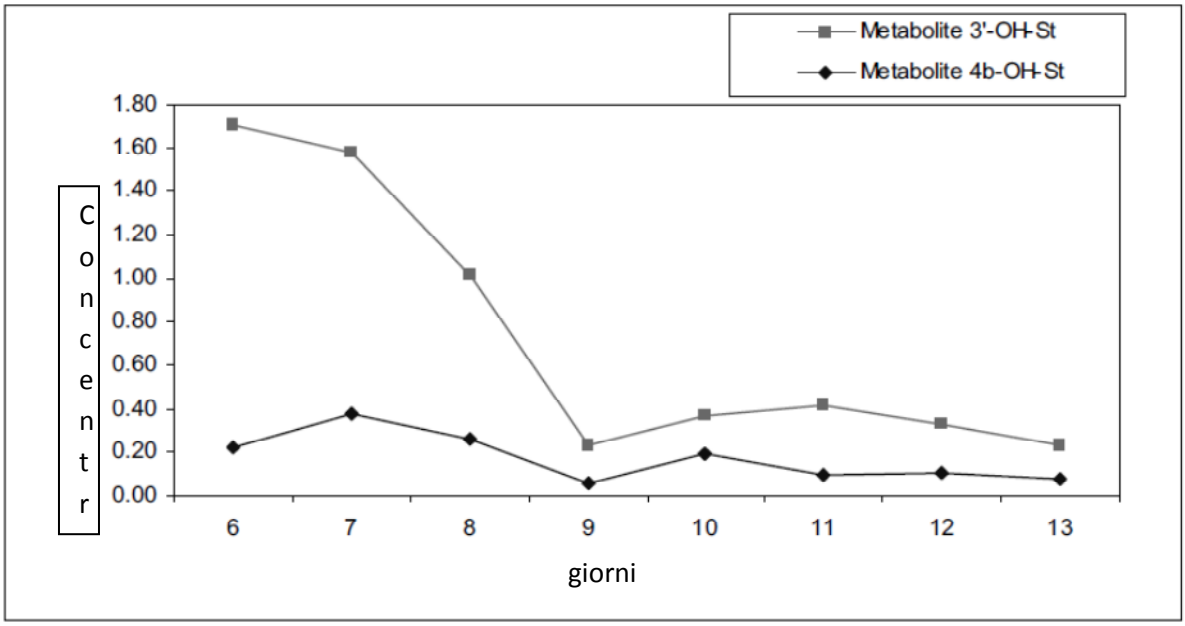

Figura 3 Andamento della concentrazione dei metaboliti 4β-idrossistanazololo e 3β-idrossistanazololo dal giorno 6 al 13 dopo l'assunzione di 40 mg di stanazololo orale (VÂJIALÂ I 2009).

Per dichiarare un soggetto positivo al test antidoping per stanazololo devono essere identificati uno o più metaboliti dello stesso composto.

Muscolo scheletrico

Lo stanazololo, come gli altri androgeni, se somministrato a dosi soprafisiologiche determina l'ipertrofia delle fibre muscolari di tipo I e di tipo II (Kadi 2008), aumenta la massa muscolare, e la forza anche nel maschio eugonadico (con normali livelli di testosterone) (Kicman 2008). Come gli altri androgeni aumenta la resistenza alla fatica, aumentando le capacità ossidative del muscolo (Guzman, Saborido et al. 1991). E' stato recentemente dimostrato che lo stanazololo protegge contro lo stress ossidativo indotto da un esercizio fisico eccessivo riducendo i radicali liberi (ROS) prodotti dai mitocondri e preservando le proprietà delle membrane mitocondriali (Saborido, Naudi et al. 2011). Nel muscolo, lo stanazolo stimola l'espressione degli *immediate-early genes* mediante meccanismi indipendenti dal recettore degli androgeni, e inibisce la sintesi del DNA stimolata da un fattore di crescita, e i fibroblasti.

Sistema immunitario.

Lo stanazololo è utile nel trattamento delle malattie immunitarie come l'angiodema ereditario influenzando alcuni processi immunologici: aumenta il numero di linfociti e il numero delle cellule

CD8+ e diminuisce i CD4+ e i CD3+ in donne in periodo post-menopausale, quando viene usato per il trattamento dell'osteoporosi. Questo effetto dovrebbe essere presumibilmente utile nel trattamento delle malattie autoimmuni, come dimostrato dalla sua efficacia nella terapia aggiuntiva dell'artrite reumatoide (Bork 2012)(Roberts, 2006). Negli animali è stato dimostrato che lo stanazololo aumenta significativamente la percentuale dei mielociti, dei metamielociti e dei neutrofili stimola la granulopoiesi mediante la accelerazione della maturazione dei precursori dei neutrofili nel midollo osseo. La analisi flouorocitometriche delle sottopopolazioni linfocitarie, CD3 e CD4 hanno rivelato che lo stanazololo a dosi fisiologiche ha un effetto di stimolo, ma a dosi sopra-fisiologiche ha un effetto immunosoppressivo (Inamdar Doddamani and Jayamma 2012).

Cartilagini.

Lo stanazololo stimola la proliferazione dei condrociti delle cartilagini della zona di crescita prelevata in ratti adolescenti. L'effetto proliferazione dipende dalla dose e dal tempo di somministrazione. Lo stanazololo agisce sulla cartilagine mediante l' attivazione dei recettori estrogenici α (ERα), ma non dei recettori androgeni (AR) (Zhu, Li et al. 2011).

Dermatologia.

Il farmaco ha sostanziali proprietà fibrinolitiche e si dimostra efficace nel trattamento dell'orticaria, del fenomeno di Raynaud (Jayson, Holland et al. 1991), della criptofibrinogenemia (Revenga, Aguilar et al. 2000), della lipodermatosclerosi, del lichen scleroso atrofico ed è stato approvato per l'uso terapeutico dell'angioedema ereditario (Sloane, Lee et al. 2007), della urticaria, del morbo di Raynaud, della criofibrinogenemia e lipodermosclerosi (Helfman and Falanga 1995). Anche nella lipodermatosclerosi acuta, una patologia dolorosa che deriva da insufficienza venosa, la terapia con 2 mg al di di stanazololo per 8 settimane ha dato risultati di significativo miglioramento (Vesic, Vukovic et al. 2008).

Angioedema ereditario: è una rara malattia ereditaria; si stima che, in tutto il mondo sia colpita una persona su 10.000 - 50.000. E' caratterizzata dalla comparsa di gonfiori (edemi) della cute, delle mucose e degli organi interni, che tendono a ripetersi e che a volte possono essere fatali. Generalmente i sintomi compaiono nei primi due decenni di vita, La malattia ha la stessa frequenza sia gli uomini che le donne.

L'orticaria è una reazione della pelle che presenta con chiazze rosse o bianche pruriginose e lividi. I lividi variano di dimensioni e compaiono e svaniscono ripetutamente secondo l'andamento della malattia. L'orticaria cronica è una condizione nella quale i lividi durano almeno 6 settimane e ricompaiono dopo qualche mese o anno. L'orticaria non crea pericolo di vita, ma è una disturbo molto fastidioso, altera il sonno, e le attività giornaliere. Le cause non sono chiare.

La sindrome di Raynaud è una malattia rara che colpisce le arterie, causando brevi episodi di restringimento dei vasi sanguigni. Il vasospasmo delle arterie fa diminuire il flusso di sangue diretto verso le dita delle mani e dei piedi. La sindrome di Raynaud si localizza prevalentemente alle dita delle mani e nel 40 alle dita dei piedi. In rari casi, colpisce il naso, le orecchie, i capezzoli e le labbra. il freddo o lo stress possono provocare un attacco, durante il quale la circolazione diretta alle zone colpite si interrompe completamente o parzialmente. La pelle diventa bluastra per un breve periodo di tempo. Quando la circolazione ritorna alla normalità, le zone colpite possono diventare rosse, e iniziano a pulsare, a formicolare, a bruciare o a intorpidirsi.

Stanazololo e Doping.

Lo stanazololo è uno degli steroidi androgeni più comunemente usato per aumentare la prestazione fisica ed è stato proibito dalla IAAF (International Association of Athletics Federaton) ed è la sostanza che ha determinato il numero maggiore di casi di positività al test antidoping. Ben Johnson, che rimane tra i casi più famosi, fu privato della medaglio d'oro vinta nei 100 metri nelle Olimpiadi del 1988 dopo essere stato trovato positivo al test per lo stanazololo.

Vita Pavlysh medaglia d'oro nei campionati mondiali indoor di atletica leggera nel 1999, fu trovata positiva alla stanazololo in Giappone successivamente e sospesa per due anni. Cinque anni dopo, nel 2004 vince il campionato mondiale indoor a Budapest e trovata di nuovo positiva al test antidoping per lo stanazololo e sospesa a vita. La lista di atleti caduti al test antidoping per questa molecola sono tanti, ma basta ricordare alcuni nomi: Liudmyla Blonska, eptatleta, Rafael Palmeiro baseball, Salvador Carmona, football, Magnus Hedman football, svedese era anche "ambasciatore per l'organizzazione svedese anti-steroidi, Sylvain Grenier, Phil Baroni, Chris Leben e Kirill Sidelnikov entrambi nelle arti marziali. E tanti altri.

Effetti collaterali.

Lo stanazololo può causare gli effetti collaterali classici degli androgeni . Aggressività e comportamenti violenti, infertilità, impotenza, effetti epatotossici possono comparire o in caso di dosi soprafisiologiche e se assunti per lunghi periodi ininterrottamente (sopra i sei mesi). La assunzione di alte dosi di stanazololo e di nandrolone possono indurre la formazione di un tumore nelle cellule di Leydig, meccanismo che coinvolge anche alti livelli di IGF1, ma questa osservazione è stata fatta solo nel ratto (Chimento, Sirianni et al. 2012).

Bibbliografia

Bork, K. (2012). "Current management options for hereditary angioedema." Curr Allergy Asthma Rep **12**(4): 273-280.

Brueggemeier, R. (2005). "Sex hormones (male): analogs and antagonist. ." Encyclopedia of Molecular Cell biology and Molecular Medicine, 2nd ed. **Wiley-VCH Verlag**(13): 1-70.

Chimento, A., R. Sirianni, F. Zolea, A. De Luca, M. Lanzino, S. Catalano, S. Ando and V. Pezzi (2012). "Nandrolone and stanozolol induce Leydig cell tumor proliferation through an estrogen-dependent mechanism involving IGF-I system." J Cell Physiol **227**(5): 2079-2088.

Choo, H. Y., O. S. Kwon and J. Park (1990). "Quantitative determination of stanozolol and its metabolite in urine by gas chromatography/mass spectrometry." J Anal Toxicol **14**(2): 109-112.

Fernandez, L., R. Chirino, L. D. Boada, D. Navarro, N. Cabrera, I. del Rio and B. N. Diaz-Chico (1994). "Stanozolol and danazol, unlike natural androgens, interact with the low affinity glucocorticoid-binding sites from male rat liver microsomes." Endocrinology **134**(3): 1401-1408.

Guzman, M., A. Saborido, J. Castro, F. Molano and A. Megias (1991). "Treatment with anabolic steroids increases the activity of the mitochondrial outer carnitine palmitoyltransferase in rat liver and fast-twitch muscle." Biochem Pharmacol **41**(5): 833-835.

Helfman, T. and V. Falanga (1995). "Stanozolol as a novel therapeutic agent in dermatology." J Am Acad Dermatol **33**(2 Pt 1): 254-258.

Inamdar Doddamani, L. S. and Y. Jayamma (2012). "Acceleration of neutrophil precursors' maturation and immunostimulation of CD3+, CD4+ lymphocytes by stanozolol in mice." J Steroid Biochem Mol Biol **129**(3-5): 172-178.

Jayson, M. I., C. D. Holland, A. Keegan, K. Illingworth and L. Taylor (1991). "A controlled study of stanozolol in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis." Ann Rheum Dis **50**(1): 41-47.

Kadi, F. (2008). "Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement." Br J Pharmacol **154**(3): 522-528.
Kicman, A. T. (2008). "Pharmacology of anabolic steroids." Br J Pharmacol **154**(3): 502-521.
Revenga, F., C. Aguilar, R. Gonzalez, J. F. Paricio, P. Sanz and I. Santos (2000). "Cryofibrinogenaemia with a good response to stanozolol." Clin Exp Dermatol **25**(8): 621-623.
Saborido, A., A. Naudi, M. Portero-Otin, R. Pamplona and A. Megias (2011). "Stanozolol treatment decreases the mitochondrial ROS generation and oxidative stress induced by acute exercise in rat skeletal muscle." J Appl Physiol (1985) **110**(3): 661-669.
Schanzer, W., P. Delahaut, H. Geyer, M. Machnik and S. Horning (1996). "Long-term detection and identification of metandienone and stanozolol abuse in athletes by gas chromatography-high-resolution mass spectrometry." J Chromatogr B Biomed Appl **687**(1): 93-108.
Sloane, D. E., C. W. Lee and A. L. Sheffer (2007). "Hereditary angioedema: Safety of long-term stanozolol therapy." J Allergy Clin Immunol **120**(3): 654-658.
Tudela, E., K. Deventer and P. Van Eenoo (2013). "Sensitive detection of 3'-hydroxy-stanozolol glucuronide by liquid chromatography-tandem mass spectrometry." J Chromatogr A **1292**: 195-200.
VÂJIALÂ I, Z. M. (2009). "The restropective detection of stanazolol abuse in doping control." Romanian Biotechnological letters. **14**(4): 4538-4544.
Vesic, S., J. Vukovic, L. J. Medenica and M. D. Pavlovic (2008). "Acute lipodermatosclerosis: an open clinical trial of stanozolol in patients unable to sustain compression therapy." Dermatol Online J **14**(2): 1.
Zhu, S. Y., Y. H. Li, H. M. Ma, T. T. Huang, H. B. Luo, J. Dou and M. L. Du (2011). "Stanozolol regulates proliferation of growth plate chondrocytes via activation of ERalpha in GnRHa-treated adolescent rats." J Pediatr Endocrinol Metab **24**(5-6): 275-281.