

Gli Steroidi Anabolizzanti

Indicazioni Muscolari degli steroidi anabolizzanti.

L'azione anabolizzante consiste nella stimolazione della sintesi delle proteine mediante attivazione dell'RNA cellulare e inibizione del catabolismo (Kochakian CD. *History, chemistry and pharmacodynamics of anabolic-androgenic steroids*. *Wien Med Wochenschr* 1993;143:359-362). La principale indicazione terapeutica degli steroidi androgeni-anabolizzanti pur essendo rappresentata dalle disfunzioni endocrine del testicolo e le alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo, come l'ipogonadismo e i ritardi di sviluppo, trova ampio impiego terapeutico negli stati di catabolismo muscolare, deperimento organico e malattie muscolari come la sindrome di Duchenne (Fenichel GM. *Et al A randomized efficacy and safety trial of oxandrolone in the treatment of Duchenne dystrophy*. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1075-9).

Questi farmaci sono usati per curare i disturbi del bilancio azotato e alcune altre malattie non endocrine come l'osteoporosi, l'anemia, l'edema angioneurotico e il cancro della mammella (Creutzber EC, Schols AM. *Anabolic Steroids*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:243-53).

Gli Androgeni Anabolizzanti aumentano la massa muscolare e la sintesi delle proteine. Per questo effetto sulla sintesi proteica questi farmaci trovano anche impiego nella debilitazione cronica, catabolismo muscolare, malattie croniche degenerative, fratture, tendinopatie, traumi muscolari da stress fisico o accidentali. Gli steroidi androgeni anabolizzanti, in particolare l'oxandrolone, abisce terapeutamente anche nelle miositi dove si riscontra un significativo effetto terapeutico. (Rutkove SB. *Et al A pilot randomized trial of oxandrolone in inclusion body myositis*. *Neurology*. 2002 Apr 9;58(7):1081-7).

Questi effetti aumentano significativamente quando è associato un programma di esercizi di resistenza. Gli steroidi Anabolizzanti hanno l'effetto principale di aumentare la tolleranza fisica all'esercizio (Tamaki T et al. *Anabolic steroids increase exercise tolerance*. *Am J PhysiolEndocrinol Metab* 280:E973-E981;2001). Le fibre muscolari scheletriche sono multinucleate e la ipertrofia è accompagnata da un aumento del numero dei mionuclei. Esistono delle ricerche che dimostrano che una relazione tra la sintesi di proteine muscolari e l'attività mitotica in seguito a trattamento con steroidi anabolizzanti. In aggiunta gli steroidi anabolizzanti hanno un effetto stabilizzante la membrana che diminuisce l'aumento di CPK dopo un danno muscolare (Spath JJ et al. *Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardial ischemia in the cat*. *Circ Res* 35:44-51; 1974)

La severità dell'allenamento induce un danno muscolare che è associate con l'aumento plasmatico di CPK. Inoltre è stato dimostrato che la somministrazione di leucina e timidina marcate è un metodo utile per verificare l'attività mitotica cellulare, la proliferazione delle cellule e la captazione degli aminoacidi nel muscolo dopo l'esercizio (Tamaki T et al. *Morphological and biochemical evidence of muscle hyperplasia following weight-lifting exercise in rats*. *Am J Physiol Cell Physiol* 273:C246-C256;1997).

Varie ricerche hanno dimostrato che gli steroidi anabolizzanti aumentano l'assunzione di timidina e altri aminoacidi e aumentano l'adattamento del muscolo al carico di lavoro. Ci sono inoltre evidenze che il trattamento con steroidi anabolizzanti possono migliorare direttamente la capacità di endurance del muscolo e la resistenza alla fatica nel ratto (Egginton S. *Effects of an anabolic hormone on striated muscle growth and performance*. *Pflugers Arch* 410:349-355;1987).

In seguito ai danni muscolari indotti dall'allenamento ad alta intensità, le fibre muscolari scheletriche possono rigenerare con le cellule satelliti che giocano un ruolo primario nello sviluppo muscolare. I danni alle fibre muscolari attivano normalmente le cellule satelliti, normalmente a riposo, che iniziano a proliferare (Albrook D. *Skeletal muscle regeneration*. *Muscle Nerve* 4:234-245; 1981, Grounds MD. *Toiwards understanding skelatal muscle regeneration*. *Pathol Res Pract* 187:1-22;1991). Su questi principi si basa il processo di rigenerazione muscolare e recupero delle caratteristiche fisiologiche della forza e del tono muscolare.

Steroidi Androgeni-Anabolizzanti e invecchiamento.

In generale gli steroidi androgeni-anabolizzanti trovano una applicazione nella terapia dell'invecchiamento (Valenti G. *Neuroendocrine hypothesis of aging: the role of corticoadrenal steroids. J Endocrinol Invest.* 2004;27 Suppl(6):62-3. Bhasin S. *Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Nov;58(11):1002-8), e dell'applicazione in associazione all'estradiolo nella malattia di Alzheimer (38-48). Questa recente applicazione si basa sulla ipotesi neuroendocrina dell'invecchiamento e pertanto il mantenimento di un buon livello steroideo rallenta i danni sulla struttura nervosa. Dell'aspetto neurotrofico abbiamo già descritto gli effetti ed sono questi meccanismi che più di altri spiegano il rallentamento del processo di invecchiamento indotto dagli steroidi androgeni-anabolizzanti. Ci riferiamo alle interessanti ricerche effettuate da Jones (28) che ha studiato gli effetti dei danni sul nervo periferico. Poiché il SNC e il midollo spinale contengono i recettori per gli androgeni, gli steroidi (estrogeni e androgeni) agiscono aumentando il livello di RNA e l'aumento della sintesi proteica favorendo così la sopravvivenza della cellula nervosa, della sinapsogenesi, nel mantenimento delle cellule dendritiche e dei processi assonali e della neurotrasmissione. Una ulteriore ricerca (Jones KJ et al. *Androgenic regulation of the central glia response following nerve damage. J Neurobiol.* 1999 Sep 15;40(4):560-73) dimostra gli effetti sulla glia e di rigenerazione del motoneurone. Sulla neurogenesi e sinapsogenesi altre interessanti ricerche sono molto esplicative (30,31). Molto interessante e ben documentato è l'effetto degli steroidi androgeni sul trofismo del motoneurone spinale e sulla reinnervazione (53-61). Altro importante campo di impiego degli steroidi è nel recupero psicofisico dell'anziano, dove associato all'esercizio fisico, tali farmaci consentono il recupero della forza, della massa magra, dello stato dei tendini e della condizione mentale (Schroeder ET. et al. *Effects of an oral androgen on muscle and metabolism in older, community-dwelling men. Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E120-E128:200)

McArdle A et al. Exercise and skeletal muscle ageing: cellular and molecular mechanisms. Ageing Res Rev. 2002 Feb;1(1):79-93

Cloze GL, Kavanagh A, Yasilaki A, McArdle A. Skeletal muscle damage with exercise and ageing. Sports Med. 2005;35(5):413-27. Review.

Effetto degli steroidi Androgeni Anabolizzanti sull'osso.

L'effetto degli steroidi androgeni sul rimodellamento osseo rimane uno degli aspetti clinici principali ed ampiamente documentati. Questi farmaci aumentano l'osteosintesi e la rigenerazione della matrice cellulare ossea con una netta riduzione dei tempi di guarigione in pazienti traumatizzate operati (62-65). Questo effetto è importante clinicamente per ridurre i tempi di guarigione dei malati traumatizzati e cronici di tipo osteoarticolare e favorire l'osteosintesi.

Oxandrolone.

L'oxandrolone è l'unico steroide anabolizzante registrato negli USA, approvato dalla FDA. È impiegato per perdita di peso dopo traumi gravi, grande chirurgia, malnutrizione, distrofia muscolare di Duchenne e Becker. È generalmente ben tollerato. In Italia è registrato nella tabella VIII.

- Tossicità: Il Valore DL nel topo è >5000mg/kg per os.
- Indicazioni terapeutiche: ritardi di crescita e puberali, osteoporosi, catabolismo
- Posologia: da 2,5 a 20 mg al dì.
- Effetti collaterali: Gli effetti collaterali sono simili a quelli degli altri androgeni. I più frequenti sono ginecomastia e edema. Dosaggi troppo alti e prolungati possono determinare atrofia testicolare, oligospermia. Eccessiva stimolazione sessuale.

Controindicazioni assolute; carcinoma prostatico, disfunzioni epatiche, renali, emicrania, epilessia. Stanhope R, CDG B Rook. *Arch Dis Child* 60;379:1985; Karin A. et al. *Clin Pharmacol Ther* 14:862;1973

L'Oxandrolone è stato usato da oltre 30 anni in medicina per:

1. deperimento organico,
2. catabolismo muscolare da HIV e altre malattie croniche,
3. malattie neuromuscolari,
4. ustioni gravi,
5. epatite alcolica,
6. trauma da grande chirurgia (Orr. R. et al. *Drugs* 64(7):725-750;2004)

L'efficacia clinica dell'oxandrolone è stata documentata da un numero imponente di ricerche cliniche da oltre 30 anni. Pubblicazioni **43**; Pazienti studiati **1859**; 85% maschi, 15% femmine
Media di età dei pazienti: **7-81** anni; Durata del trattamento: **4,5** mesi; Dose: **5-20** mg/giornalieri, fino a 80 mg al dì.

Effetti dell'Oxandrolone sullo sviluppo fisico e tissutale

Autore	n°	età	Dose mg/kg	Durata mesi	Indicazioni cliniche	Effetti coll.
Murphy KD. 2004			0,1	6-12	ustioni	nessuno
Thomas S. 2004	35	10,8	0,2	12	ustioni	nessuno
Church JA. 2004	1	6	0,1	12	angioedem	nessuno
Wheeler SF. 1999	9	4-14	0,1	3	HIV-malnut	nessuno
Papadimitriou A. 2001	14	11,6	0,1	3-6	CDGP	nessuno
De Luca F. 2001	15	12,3	0,1	6	CDGP	nessuno
Wilson DM. 1995	40	11-14,1	0,1	12	CDGP	nessuno
Schroor EJ. 1995	18		0,1	30-57	CDGP	nessuno
Papadimitriou A. 1991	46	9-14,1	0,05	10	CDGP	nessuno
Loche S, 1991	16	13,7	0,07	6	CDGP	nessuno
Bassi F. 1993	11	10,6-14,1	0,1	6-12	CDGP	nessuno
Clayton PE. 1988	13	7,6-16	2,5 mg/gg	3	CDGP	nessuno
Joss EE. 1989	27		0,22	12	CDGP	nessuno
Stanhope R. 1985	24	11,7	2,5 mg/gg	3-6	CDGP	nessuno
Martin-Henneberg C. 1975	17		0,1		CDGP	nessuno

STEROIDI ANABOLIZZANTI E PUBERTA' RITARDATA –

Effetto su asse ipotalamo-ipofisi-testicolo

autore	Num	farm	dose	durata mesi	Effetti orm	Eff. HPGA
Crowne EC 1997	16	oxa	2,5 mg/gg	6-12	↑ IGF1, ↑ svil.	Matur.
Crowne EC 1997		testo	50 mg/mese		↑ GH, ↑ svil.	Matur.
Crowne EC 1995						Matur.
Malhotra A. 1993	10	oxa	2,5 mg	6	↑ vel. crescita	
Lampit M. 2003	30	Oxa	0,1 mg/kg	6	↑ vel. Cres. ↑ GH	↑ Altezz
		testo	50 mg/mese	6	↑ vel. Cres.	Invar.
			25 mg/mese	6	Invariato	Invar.
Keenan BS. 1993	9	testo DHT	50 mg/mese	2,5	↑ GH invariato	
Schmitt K 1997	13	Oxa testo	0,065 mg/kg 5 mg/14 gg	6	↑ IGF1, TBG↓ ↑ IGF1	
Hopwood NJ 1979	14	Oxa	2,5 mg/gg	6	↑ vel. Crescita ↑ psicosociale	Invar.

Efficacia clinica ed effetti collaterali

studio	N°	età	mg/dì	Effetti clin	Indicaz.	Eff. coll
Demling R. 2003	50	70	20	↓ t. hosp. 30% ↓ t. guarig. 35%	ustioni	no
Demling R. 2001	22	35	20	↓ t. Hospit (-7gg)	ustioni	no
Hart 2001	14	8	0,1mg/kg	↓ bilancio prot	Rit.svil.	no
Demling R.2001	25	34	10	↓ Hosp (-8gg)	ustioni	no
Mendenhall 1995	27 1	50	80-40	↑ funzion. Epatica	Epatite alcol	no
Mendenhall 1993	27 3	50	80-40	Sopravv +17%	Malnutr.alcol	no
Bonkowsky 1991	39	42	20	↑ prealbum +70%	Epatite alcol	no
Mendenhall 1984	26 3	51	80	↑ sopravv. +16%	Epatite alcol	no
Aleem 1999	49	42	10	↑ guarig, ↓ riabil.	ustioni	no
Demling 1997	25	36	10	↑ terapia fis 26%	ustioni	no
Demling 1999	60	46	20	↑ guarigione	ustioni	no

studio	N°	età	mg/dì	Effetti clin	Indicaz.	Eff. coll
Gervascio 2000	60	46	20	↓ t. hosp. 30% ↓ t. guarig. 35%	Trauma mult	no
Yeh 2002	128	69	10	↑ capacità fisica	COPD	no
Bowen 1998	17		0,2mg/kg	↑ VO ₂ max 14% ↑ forza +32%	COPD	no
Kravetz 1997	1	29	10	↑ peso corporeo	M. Chron	no
Earthman 2002	25	24	20	↑ funzion. Fisica e peso corporeo	HIV	no
Romeyn 2000	13		10	↑ peso corporeo	HIV	no
Fox-Wheeler 1999	9	10	0,1mg/kg	↑ peso e BIA	HIV	no
Strawford 1999	22	40	20	↑ peso e BIA	HIV	no
Fisher 1998	22	40	20	↑ peso e BIA	HIV	no
Poles 1997	21	38	20	↑ peso e BIA	HIV	no
Pharo 1997			20	↑ peso e BIA	HIV	no

L'**Oxandrolone** è uno steroide androgeno-anabolizzante sicuro dal punto di vista clinico perché non sono mai stati riscontrati effetti collaterali. Ha trovato impiego come anabolizzante per favorire la crescita e lo sviluppo dei tessuti. Infatti lo steroide androgeno-anabolizzante ha un effetto anticatabolico e rigenerante nei tessuti. Il principale impiego di tale farmaco è stato nelle ustioni dove necessita una rapida rigenerazione dei tessuti, nei ritardi di sviluppo dei bambini, nell'astenia psichica e sessuale, nelle malattie muscolari. L'oxandrolone nelle malattie croniche riduce significativamente il tempo di guarigione del paziente e nelle epatiti alcoliche aumenta il tempo di sopravvivenza.

Nei bambini l'uso dell'oxandrolone è finalizzato ai problemi di crescita e rigenerazione dei tessuti. Molto impiegato e nelle ustioni (Murphy KD. *Et al. Effects of long-term oxandrolone administration in severely burned children. Surgery. 2004 Aug;136(2):219-24*). Il dosaggio di impiego nella letteratura è di 1 mg/kg di peso corporeo al dì per 6 mesi un anno nei bambini, negli adulti fino a 80-160 mg al dì. L'oxandrolone trova impiego nell'angioedema dei bambini (3), catabolismo e il bilancio proteico (4,5), nelle ustioni (5,7,12), aumentando l'espressione genetica (7,9), nel recupero della forza nell'anziano (6), nella malattia di Duchenne (11), nella COPD (13). La terapia con oxandrolone trova impiego nei ritardi di crescita e di sviluppo puberale, di ritardata maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisi (14, 34-37).

Stanazololo.

Per quanto riguarda lo stanazololo sono simili gli effetti metabolici e esistono ulteriori ricerche che dimostrano gli effetti sul collagene, sulla sintesi trasecolare ossea e rimineralizzazione ossea. Un impiego clinico di primaria importanza degli steroidi androgeni anabolizzanti è la rimineralizzazione ossea e la rigenerazione tendinea.

Effetti collaterali.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali non è stato mai dimostrato un effetto cardiotossico. Le morti di atleti che assumevano steroidi anabolizzanti sono state messe in relazione unicamente ad

una cardiomiopatia ipertrofica (20-22). L'uso di steroidi anabolizzanti è stato messo in relazione al epatoma solo in pazienti affetti dall'anemia di Fanconi (49-50). Nonostante sia stato riscontrato un aumento di mortalità precoce tra i bodybuilders, l'uso di steroidi anabolizzanti e altri farmaci sono una probabile causa, ma ancora da dimostrare e da mettere in relazione ai dosaggi assunti e alla durata di assunzione

L'uso del testosterone ad alte può portare a disturbi psichiatrici della personalità associati a delirio di grandezza, mania, schizofrenia. L'uso prolungato e ad alte dosi può portare ad infertilità e sterilità temporanea, reversibile se la durata della terapia è limitata. Esistono casi giunti alla mia osservazione di sterilità da steroidi per assunzione cronica continuata di tre-cinque anni.