

APPUNTI

I seguenti appunti sono stati presi durante le lezioni del docente indicato in prima pagina o nell'area riservata all'intestazione. Sono sicuramente uno strumento, se letti prima della lezione, per meglio seguire la spiegazione del docente e riuscire quindi a produrre degli appunti personali sicuramente più efficaci per se stessi. Come altrove specificato, non sostituiscono assolutamente i libri consigliati, fonti di maggior approfondimento e quindi di maggior professionalità.

Le figure e i grafici citati all'interno del testo sono stati rimossi per problemi di CopyRight, ma sono facilmente rintracciabili sul web.

Sono ben accette correzioni e integrazioni da parte di colleghi e docenti.

A cura di:

Antonio Gualtieri

(Dicembre 2011)

FARMACOLOGIA

Prof. Muccioli Giampiero – giampiero.muccioli@unito.it

Frequenza consigliata non inferiore al 60% delle 12 lezioni dalle 11 alle 13

Libri di testo (qualsiasi manuale) + fotocopie slide consegnate alla fine di ogni lezione

Libri: Annunziato, Di Renzo – *Trattato di farmacologia* – Idelsca-Gnocchi

Mottram – *Farmaci e sport* – Casa editrice Ambrosiana

Programma (quello completo è sul sito suism.unito.it): farmacologia generale; farmacologia dei sistemi biologici coinvolti nella regolazione dell'attività motoria, psicomotoria, del bilancio energetico e della composizione corporea; farmaco-tossicologia delle sostanze d'abuso psicotrope e dei farmaci proibiti nello sport (doping sociale e sportivo).

Introduzione: **farmaco e farmacologia.** Il farmaco è una sostanza chimica biologicamente attiva che provoca una o più variazioni funzionali dell'organismo vivente. Secondo L'OMS è *qualsiasi sostanza o prodotto che si usa o si intende usare per modificare o esplorare* (può quindi essere usato anche a fine diagnostico) *uno stato fisiologico o patologico con beneficio di chi lo riceve.* L'alterazione dell'organismo provocata può essere vantaggiosa o meno. Il farmaco può essere prescritto soltanto dal medico, dispensato esclusivamente dal farmacista e deve avere un effetto benefico per il paziente. In tutti gli altri casi si tratta di abuso e illecito.

Le indagini farmacologiche possono essere:

- farmacodinamiche → determinazione delle attività farmacologiche e dei meccanismi d'azione. Efficacia terapeutica ed effetti collaterali (= satelliti). Questa è la forza del farmaco.
- Farmacocinetiche → caratterizzazione dei processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del principio attivo e della sua biodisponibilità alle diverse preparazioni farmaceutiche e vie di somministrazione. È il movimento del farmaco.
- Tossicologiche → valutazione della tossicità per singola somministrazione e determinazione delle dosi letali. Determinazione degli effetti tossici del farmaco a breve e lungo termine.

La farmacologia studia l'azione dei farmaci sull'organismo vivente, le biotrasformazioni che l'organismo determina sul farmaco e le modalità di eliminazione, il loro meccanismo d'azione e gli effetti indesiderati, l'impiego terapeutico e diagnostico, effetti e manifestazioni tossiche.

I farmaci nascono come veleni e col tempo, con la scoperta dei principi attivi, sono diventati curanti. L'origine dei farmaci può essere naturale (estratti da batteri, alghe, animali, miceti, vegetali o prodotti per via biotecnologica → biosimili), semisintetica, sintetica. I semisintetici sono composti naturali prodotti (o meglio, modificati) per sintesi chimica o biochimica a partire da prodotti naturali (analoghi semisintetici). I sintetici sono prodotti per sintesi chimica o con biotecnologie.

Le forme farmaceutiche sono il vestito del farmaco: gocce e sciroppi sono le forme più assumibili. Se si vuole avere un'azione locale bisognerà avere una applicazione locale: creme, gel. Quelli assunti per via parenterale sono quelli iniettati tramite siringa, mentre per via enterale si intende via orale e rettale. Riassumendo, la somministrazione può avvenire per:

- Via orale: con ingestione
- Via buccale: senza ingestione (pastiglie da succhiare).
- Via parenterale (senza coinvolgere il sistema digerente: iniezioni, unguenti, pomate)
- Topica: distribuzione locale (senza coinvolgere tutto l'organismo).

La classe di appartenenza è attribuita in base all'azione principale. Il nome generico è sostituito da quello commerciale che può rimanere per 20 anni, dopo i quali viene sostituito dai bio-equivalenti.

Secondo la modalità d'azione i farmaci possono essere divisi in farmaci sintomatici (eliminano il sintomo) come gli analgesici, farmaci causali (eliminano la causa) come la chemioterapia e gli antibiotici, e farmaci per la terapia sostitutiva come integratori di ormoni e vitamine.

Si distinguono poi prodotti medicinali da banco (OTC → over the counter e OTS → over the shelf) e prodotti medicinali controllati. C'è poi una sottocategoria di farmaci controllati speciali il cui abuso costituisce reato penale.

Doping. Il doping sportivo si divide in farmacologico e genico, che si fa comunque con farmaci. Quello farmacologico è controllato tramite analisi medico-legali, sanzioni, ma anche prevenzione da parte dei para-sanitari quali i dottori in Scienze Motorie. Le repressioni hanno dimostrato di aver incoraggiato l'abuso di farmaci più che scoraggiarlo; l'approccio educativo funziona meglio. A quello sportivo si aggiunge il doping sociale, che può avere fine edonistico e cosmetico.

La parola doping deriva probabilmente dal verbo inglese *to dope* = drogare cavalli, che a sua volta origina dalla parola olandese *doop* = salsa che deriva da *dope*, antica bevanda alcolica stimolante usata in sud Africa durante danze tribali. Ecco che si comprende come il doping sia una "salsa" di sostanze mescolate tra loro per non renderle identificabili.

Il farmaco può essere usato come doping positivo → aumenta le capacità, o come doping negativo → diminuisce le prestazioni dell'avversario a sua insaputa.

Le droghe nello sport si usano per: migliorare la capacità del sangue di trasportare o l'ossigeno (EPO), dilatare i bronchi, migliorare la forza → aumentare la % di massa magra, cambiare la struttura muscolare o il tipo di fibre, aumentare le prestazioni aerobiche o anaerobiche, diminuire il tempo di recupero o ridurre la fatica (l'ormone GH non aumenta la massa ma migliora il recupero), combattere la ritenzione idrica e ridurre il peso, migliorare la mobilità degli acidi grassi, ridurre ansia e tremore, migliorare i tempi di reazione, mascherare il doping.

La legge 376 del 2000 disciplina la lotta al doping: sono proibite non solo sostanze dopanti, ma anche quelle mascheranti, che se presenti confermano il dolo. Si è positivi ai controlli in presenza di sostanze proibite o dei suoi markers; anche il tentativo di uso, il rifiuto a sottoporsi ai controlli, la detenzione, tentativi di falsificazione, possesso, traffico e istigazione costituiscono reato.

Tra le sostanze d'abuso sono comprese quelle caffeiche (> 10-12 tazze) e alcoliche, cannabis e suoi preparati, oppio e suoi derivati, anfetamine, cocaina e ecstasy, smart drugs e solventi organici inalati. L'assunzione di anfetamine associata all'assunzione di alcool è devastante per la guida, in quanto viene meno la coordinazione motoria. Dal 24 settembre 2003 le preparazioni farmaceutiche considerate dopanti devono avere il simbolo di doping. Sul sito ministerosalute.it è disponibile tutto l'elenco dei farmaci proibiti.



Il CIO raggruppa le classi sottostanti di sostanze proibite in categorie, le categorie CIO:

- Stimolanti → categorie S3 e S6.
- Depressivi o narcotici → S7-S8-P1 e P2.
- Antireazionali → S7 e S9.
- Anabolizzanti → S1, S2, S3 e S4.
- Diuretici e mascheranti → S5

Anche i metodi proibiti sono divisi in categorie CIO:

- trasferimento di O₂ → M1
- manipolazioni chimiche e fisiche → M2
- doping genetico → M3

La liceità dei farmaci nello sport si ha nei seguenti casi: uso legittimato dal medico, infezioni locali e sistemiche, asma bronchiale, diabete, ipertensione, epilessia (4% degli sportivi), trattamento degli infortuni, analgesici, trattamento basse temperature, problemi di stomaco, traumi a muscoli, legamenti o tendini.

Storia del doping. Del doping se ne trova traccia già nel 668AC durante le olimpiadi, poi con Galeno nel 200DC che descrive cosa assumono i lottatori romani, con la scoperta dell'America dalla quale si importa la Coca, fino ad arrivare al XVIII secolo quando inizia l'assunzione di cocaina e altri eccitanti da parte dei ciclisti europei. Nel 1865 appare per la prima volta su una

rivista scientifica un caso di doping che smascherava un nuotatore. Nel 1886 si conosce la prima morte per doping di un ciclista alla Parigi-Bordeaux. Nel 1904 il vincitore della maratona assunse stricnina e brandy durante la gara. Nel 1967 si assiste alla prima morte da doping anfetaminico in diretta TV del ciclista Simpson.

Dal 1952 probabilmente inizia l'impiego di anabolizzanti. Nel 1958 l'URSS incomincia a somministrare ormoni maschili ai propri atleti e gli USA rispondono con l'applicazione di steroidi anabolizzanti (più potenti del testosterone) probabilmente dal 1966.

La DDR, la cui chimica era all'avanguardia, applicò un controllo diretto governativo → piano segreto governativo di somministrazione di sostanze dopanti.

Ferro, folati e vitamine non sono vietate ma sono fondamentali per avere una buona eritropoiesi e quindi buone prestazioni aerobiche.

Il doping amatoriale è più pericoloso di quello professionistico, in quanto non ci sono controlli, il bacino è maggiore e non c'è l'assistenza medica.

Un altro tipo di doping è il **doping cosmetico**, utilizzato per il fenotipo del soggetto: è un doping adolescenziale causato da dismorfofobia → fobia che nasce da una visione distorta che si ha del proprio aspetto esteriore, causata da un'eccessiva preoccupazione della propria immagine corporea. Dismorfofobia muscolare → maschi che hanno paura di non avere una sufficiente massa muscolare e quindi dedicano molto tempo alla cura del fisico in palestra.

Il **doping sociale** ha un serbatoio ancor più grande in quanto interessa tutta la società: siamo diventati una società farmaco-centrica, convinta che i farmaci possano rappresentare la soluzione a tutti i problemi che vengono rimossi temporaneamente con particolari sostanze piacevoli (farmaci edonistici). Gli incentivi al doping sociale e sportivo sono prevalentemente dati dai media con l'enfaticizzazione della vittoria, la fiducia nell'infalibilità del farmaco, l'egocentrismo, le ricompense in denaro per le vittorie, l'evoluzione verso lo sport-spettacolo e la necessità di avere successo. Tutto ciò è la causa del desiderio di essere il migliore, delle pressioni dell'allenatore a vincere, del carattere competitivo, delle competizioni troppo frequenti e delle pressioni della società sull'individuo.

Problematiche della lotta al doping sono: sostanze sintetizzate ad hoc di cui non se ne conosce la composizione chimica, la mancanza di fondi per l'anti-doping.

Nel tempo il doping ha subito un'evoluzione: dagli anni '50 amfetamine e steroidi, dal '90 eritropoietina, GH, emotrasfusioni e continuano steroidi.

Nel '83 il testosterone viene considerato dopante, nel '89 si inseriscono i test fuori-gara. Nel 2004 viene pubblicata la prima lista WADA. La lotta al doping è fatta da CIO, CONI, federazioni sportive e WADA, grazie all'intervento di polizia di stato, carabinieri (NAS), guardia di finanza e magistratura.



Farmacodinamica. L'effetto terapeutico è l'effetto principale del farmaco, ad esempio l'effetto analgesico, quelli concomitanti (detti anche collaterali) possono invece essere un effetto antipiretico o antiinfiammatorio (non servono se non c'è ipertermia o infiammazione), quelli tossici un bruciore di stomaco.

Biofarmaceutica: preparazione del farmaco. La biofarmaceutica prepara il farmaco in modo che sia in una forma biodisponibile. La prima tappa del viaggio del farmaco è il sangue, poi raggiunge il fegato.

La biofarmaceutica produce i farmaci ufficiali, quelli registrati, approvati e che hanno un foglietto illustrativo → farmaci convenzionali. Tutto il resto costituisce il gruppo dei farmaci non convenzionali, spesso usati per doping.

I preparati farmaceutici possono essere medicinali (prescritti dal medico), integratori dietetici (non servono a curare, ma solo a integrare), fitoterapici (prodotti di erboristeria non a fini terapeutici). Per 20 anni il brevetto permette l'uso di un nome commerciale (inventato): dopo tale periodo diventano farmaci generici (producibili da chiunque) che devono essere equivalenti → hanno stessa farmacodinamica e cinetica, devono essere approvati.

I preparati non convenzionali non hanno invece il foglietto illustrativo e contengono spesso sostanze d'abuso (street drugs).

Le **forme farmaceutiche** determinano la **via di somministrazione** del farmaco:

- preparati per vie enterali: assunti per vie orali, sublinguale e rettale.
- Preparati iniettabili per via parenterale: fiale iniettabili per via intramuscolare, sottocutanea, intra-articolare, intra-tecale.
- Preparati non iniettabili per uso topico: creme, cerotti, gel da applicare sulla cute.

Gli integratori sono preparati finalizzati ad una integrazione: ne fanno parte i nutrienti (glucosio, fruttosio, saccarosio, maltodestrine), le vitamine (solo per integrazione e non per supplementazione, quindi non si supera il fabbisogno giornaliero) e le sostanze vitamin-like. Solitamente commercializzate in forma di barrette.

Le preparazioni erboristiche non convenzionali possono contenere principi attivi proibiti in attività sportive, quindi oltre a causare problemi di salute possono causarne anche a livello legale. Non si riesce a sapere infatti con certezza quale è il reale contenuto delle preparazioni in termini di principi attivi e di dosaggi. Inoltre ci sono pochi dati a sostegno della loro efficacia così come sulla mancanza di eventi avversi.

Le sostanze non convenzionali di contrabbando contengono sostanze pericolose in quanto non c'è prescrizione medica e inoltre vengono tagliate (= diluite) non si sa con che cosa.

Schema posologico: l'azione di un farmaco è legata alla quantità assunta dello stesso. La via di somministrazione modifica il tempo di latenza che varia da pochi secondi → vena, a 30-40min → via orale. Il tempo di azione dipende però dalla farmacocinetica, il cui obiettivo è quello di raggiungere una concentrazione del farmaco nel sistema tale da raggiungere il bersaglio farmacologico. La durata del farmaco dipende soprattutto dalla sua velocità di eliminazione.

Tutte le sostanze somministrate per vie orale passano dal fegato, in cui avvengono forti reazioni di metabolismo; i farmaci somministrati per via rettale passano in parte dal fegato, mentre quelli assunti per via sublinguale, parenterale e iniettiva non raggiungono il fegato.

Farmacocinetica. Ha come obiettivo il raggiungere una concentrazione del farmaco nel sistema tale da raggiungere il bersaglio farmacologico. Assunto il farmaco, inizia il suo **assorbimento**: come già detto il primo obiettivo è il circolo ematico, quindi si può misurare la quantità del farmaco nel sangue. L'assorbimento è un processo cinetico tempo-dipendente: più tempo passa, più sarà la sua concentrazione, fino a raggiungere il punto massimo (Concentrazione massima = C_{max}), che indica la fine del processo di assorbimento. Da qui infatti inizia la fase di escrezione del farmaco. L'azione del farmaco inizia quando viene superata una concentrazione soglia (CMA = concentrazione minima attiva), oltre la quale se ne può osservare l'effetto: l'effetto massimale si ha in corrispondenza della concentrazione massima. Se il farmaco si inietta, si raggiunge C_{max} al momento della somministrazione, mentre per le altre vie bisogna considerare un tempo di latenza che corrisponde al tempo di assorbimento.

Assorbimento → modalità di passaggio dei soluti attraverso le membrane biologiche: le sostanze devono attraversare la membrana e lo possono fare in diversi modi:

- per diffusione: possibile per farmaci lipofili.
- Per diffusione attraverso un canale acquoso: possibile per farmaci idrofili.
- Mediante trasportatori: ognuno ha i suoi carrier (= trasportatori), quindi ognuno assorbe o meno un farmaco. Richiede il consumo di energia → diffusione attiva.

Fenomeni passivi sono la diffusione passiva e la filtrazione; fenomeni attivi sono meccanismi di trasporto, endocitosi in fase fluida, endocitosi regolata da recettori.

La legge di Fick regola l'80% dell'assorbimento dei farmaci attraverso le membrane biologiche (si tratta di diffusione passiva).

$(c_1 - c_2)$ = differenza di concentrazione

D = coefficiente di ripartizione

A = estensione superficie di contatto

d = spessore della barriera/membrana

$$\text{flusso.molare} = \frac{c_1 - c_2 \cdot A \cdot D}{d}$$

I primi tre fattori sono direttamente proporzionali al flusso di farmaco, mentre lo spessore della membrana è inversamente proporzionale.

Altri fattori che influenzano l'assorbimento sono le proprietà chimiche del farmaco (natura chimica, peso molecolare, solubilità, coefficiente di ripartizione) e le variabili fisiologiche (mobilità gastrica, presenza di cibo nello stomaco, pH nel sito di assorbimento, area della superficie assorbente, flusso ematico, eliminazione pre-sistemica). Infatti più è estesa la superficie di assorbimento (es. intestino) più il farmaco è assorbibile, più il farmaco è lipofilo e più è assorbibile, più la zona è vascolarizzata tanto più la sostanza è assorbita (es. sfregare il muscolo prima e dopo un'iniezione per vascolarizzare la zona e favorire l'assorbimento) [l'attività fisica migliora la circolazione sanguigna e quindi migliora anche la veicolazione del farmaco il cui effetto diventa superiore], più è spessa la membrana, minore è l'assorbimento (la cute è spessa, le mucose sono sottili). Farmaci molto liposolubili e con basso peso molecolare vengono assorbiti meglio e più in fretta. Se si ha mobilità intestinale (diarrea) il farmaco viene assorbito di meno in quanto transita più rapidamente e quindi rimane per un tempo inferiore a contatto con le mucose.

Le forme idrosolubili dissociate (cationi e anioni) non vengono assorbite se somministrate per via orale, ma esclusivamente per via iniettiva: in questo caso è infatti possibile perché si supera la barriera della cute e si inserisce la sostanza direttamente nel circolo ematico. Altra barriera è quella emato-encefalica: il farmaco infatti non coinvolge il cervello se non nel caso in cui sia somministrato in loco (iniezione intratecale); se lo è, ha anche effetti periferici → quindi l'azione del farmaco è correlata con la distribuzione.

Distribuzione del farmaco: passaggio dal torrente ematico ai liquidi interstiziali ed alle cellule dei tessuti. Il farmaco se legato a proteine rimane nel sistema circolatorio e non può essere né metabolizzato, né escreto. Il legame con le proteine (specialmente le albumine) è reversibile.

Il 60% del corpo umano è costituito da acqua: il 40% è intracellulare e il 20% extracellulare. Altri compartimenti sono quello minerale (ossa), adiposo e muscolare. Durante la distribuzione dobbiamo sapere se il farmaco compie una distribuzione generale o compartimentale.

Il volume apparente di distribuzione (VAD) indica la penetrazione tissutale di un farmaco in rapporto alla sua concentrazione plasmatica: minore è il VAD, minore è la sua capacità di diffusione.

$$\text{VAD (litri/Kg)} = \frac{\text{quantità di farmaco nell'organismo } (\mu\text{g})}{\text{concentrazione plasmatica } (\mu\text{g/litro)}}$$

Il VAD è misurato in litri/kg: se somministro 20 e nel sangue rimane 2, $20/2 = 10 \rightarrow$ VAD elevato = assorbibile.

Il VAD permette di calcolare la dose x da somministrare/somministrata tenendo conto del suo noto VAD per ottenere una determinata concentrazione plasmatica = $X_t = \text{VAD} \times C_p$
 C_p . Su questo principio si basa l'etilometro: conoscendo il VAD dell'alcol e la sua concentrazione plasmatica si risale alla quantità di alcol presente nell'organismo.

Permette anche di sapere quale C_p si ottiene dopo una determinata dose di x conoscendo il suo VAD.

$$C_p = X_t/\text{VAD}$$

La distribuzione dei farmaci nell'organismo dipende da variabili quali le proprietà chimiche e chimico-fisiche del farmaco, il flusso ematico, la permeabilità capillare, il legame con le proteine plasmatiche. Inoltre la velocità di distribuzione nei vari organi dipende da lipofilia (aumenta la velocità), grado di ionizzazione (maggiore è più rallenta), caratteristiche istologiche, perfusione tissutale e dalla capacità del farmaco di legarsi alle proteine plasmatiche (più si legano, meno sono assorbiti).

Le albumine hanno la funzione di mantenere una tonicità e un volume appropriato: se riduco le albumine (\rightarrow ipoalbuminemia \rightarrow i globuli rossi sono su una piscina più piccola \rightarrow sangue più spesso \rightarrow aumenta ematocrito), riduco il volume plasmatico \rightarrow riduco la pressione oncotica. Legandosi alle albumine il farmaco forma dei complessi: l'azione è dovuta solo alla forma libera, che solitamente non supera il 10% del totale assorbito. Fattori che influenzano il legame farmaco-proteico sono l'età, patologie come la cirrosi epatica o le sindromi nefroniche o la competizione tra farmaci. Una competizione tra più farmaci può portare infatti ad un aumento della quota libera del farmaco, financo a livelli tossici.

Iniettando albumine si hanno 2 effetti: riduzione dell'ematocrito e trattenimento dei farmaci che così non vengono eliminati nelle urine e quindi non vengono rilevati dall'anti-doping: questi i motivi per cui le albumine sono le sostanze tra le più proibite in ambito sportivo. Negli anziani si possono trovare albuminemie e quindi alterazione del quadro farmacologico. Farmaci con un elevato legame ad albumina possono durare più giorni.

È biodisponibile (biodisponibilità sistemica) la quota libera di farmaco somministrato che raggiunge la circolazione sanguigna in forma chimicamente imm modificata. Una fiala è più biodisponibile di una compressa perché questa deve essere disgregata prima di raggiungere la circolazione. La concentrazione plasmatica è fondamentale per calcolare la biodisponibilità: per fare ciò bisogna calcolare la AUC (area under the curve). Il 100% della biodisponibilità si ha per via iniettiva: si può poi calcolare la % della biodisponibilità per via orale dello stesso farmaco. La biodisponibilità locale è la quantità di farmaco disponibile ad un determinato livello di un apparato. Ad esempio per l'apparato respiratorio si può definire come la profondità di penetrazione della soluzione nebulizzata di farmaco e inalata (es. cavità orofaringea = $100\mu\text{m}$, trachea-bronchi = $10\mu\text{m}$, alveoli = $1\mu\text{m}$).

Il cibo rallenta la biodisponibilità (stomaco pieno), così come il metabolismo epatico di primo passaggio, la solubilità e l'instabilità chimica del farmaco. Altri fattori sono l'età, l'attività fisica, il pH gastrointestinale, la motilità gastrointestinale, lo svuotamento gastrico, la flora batterica intestinale, lo stato della secrezione biliare, l'alimentazione, la funzionalità epatica, la funzionalità cardiovascolare, la gravidanza e anche fattori climatici come il grado di umidità.

Bio-equivalenza. I prodotti generici sono equivalenti al prodotto di marca e non bisogna diffidarne solo perché costano di meno. Devono avere lo stesso effetto e la stessa cinetica (quando inizia e quanto dura l'effetto, C_{max}), quindi la stessa biodisponibilità.

Si dicono bio-equivalenti due preparazioni farmaceutiche simili aventi lo stesso principio attivo con biodisponibilità confrontabile.

La bio-equivalenza o biodisponibilità relativa si riferisce al confronto della biodisponibilità di due forme farmaceutiche diverse dello stesso principio attivo.

Due preparati bio-equivalenti sono anche terapeuticamente equivalenti; per essere tali presenteranno stessa AUC, stessa Cmax e stessa Tmax. Gli eccipienti possono modificare i parametri elencati.

Metabolismo. È la trasformazione dei farmaci nell'organismo, farmaci che sono trasformati in metaboliti (derivati della biotrasformazione). L'organismo "può" metabolizzare e non "deve", perché ci sono sostanze che non possono essere metabolizzate. Quelle non metabolizzate vengono eliminate tal quali, quelle metabolizzate rilasciano nei liquidi di escrezione i metaboliti.

I farmaci vengono metabolizzati al fine di aumentarne l'idrosolubilità: l'acqua è infatti uno dei più importanti costituenti dei tessuti e quindi il farmaco liposolubile subisce modifiche in modo da essere più facilmente eliminabile.

Le fasi e reazioni di bio-trasformazione possono essere diverse, ma tutte sono citocromo P450 dipendenti. Il citocromo è deputato alla biotrasformazione delle sostanze esogene. Attraverso la fase 1 si può avere come risultato un metabolita reattivo, dannoso per l'organismo. Durante la fase 2 avviene la coniugazione con sostanze che comporta la formazione di metaboliti coniugati inattivi, eliminati tramite urine o feci. Dopo la fase 1 il farmaco può risultare attivato, immodificato o, nella maggior parte dei casi, inattivato; alcuni farmaci però subiscono direttamente il metabolismo di fase 2, dopo il quale si ha un farmaco solitamente inattivo.

Tutti i tessuti e i batteri della flora intestinale (superfici, mucose e cute) possono concorrere al metabolismo dei farmaci → la biotrasformazione può iniziare già all'esterno e può essere dovuta anche ad enzimi non umani come i batteri.

La maggior parte dei farmaci è metabolizzata dal fegato, nel quale arrivano tramite la vena porta. È sede di biotrasformazione per tutti i farmaci assunti per via intestinale e rettale perché possiede un sistema microsomiale (reticolo endoplasmatico) ad elevata attività enzimatica.

Il citocromo facilita le reazioni di ossidazione, mediate quindi soltanto in presenza di ossigeno e se nel citocromo vi è un atomo di Fe → reazioni ossigeno e ferro-dipendenti. Sono reazioni cicliche di ossido-riduzione in cui servono O, Fe e NAD ridotti: se manca il NAD ridotto vengono alterati i processi di metabolizzazione. Si conoscono almeno 1000 isoforme del citocromo, di cui 50 sono funzionanti nell'uomo: nel metabolismo dei farmaci sono state studiate le famiglie (CYP 1, CYP 2, CYP 3) di 8-10 isoenzimi. Ogni isoforma è deputata a metabolizzare alcuni gruppi di farmaci.

I farmaci possono quindi generare metaboliti attivi o tossici: ad esempio il paracetamolo può generare N-ac-benzochinone (tossico). Un individuo che non può metabolizzare un farmaco, non può godere del suo effetto farmacologico.

Il funzionamento del citocromo (quindi la capacità di metabolizzazione) è influenzato dall'età, dal sesso, dalle condizioni fisiologiche e fisio-patologiche, da terapie farmacologiche concomitanti e dal polimorfismo genetico: ogni individuo ha quindi capacità metaboliche singolari. Nei neonati/anziani si possono riscontrare immaturità dei processi metabolici, come nel caso dei neonati che non sono in grado di metabolizzare correttamente il paracetamolo. Negli anziani il fegato si riduce di dimensioni, ha un apporto di sangue più modesto ed una attività enzimatica meno intensa. Le donne hanno capacità metaboliche inferiori per l'alcool etilico e per gli ormoni steroidei (estradiolo e testosterone), in quanto gli androgeni favoriscono la metabolizzazione del farmaco. Tutto ciò per dire che bisogna considerare chi assume il farmaco.

Polimorfismo genetico → si distinguono almeno due macro-gruppi: individui metabolizzatori rapidi e lenti. Se il fegato funziona meno (metabolizzatori lenti), può essere necessaria una riduzione del dosaggio (controllato dal medico → mai auto-somministrazione). Ci sono inoltre farmaci che inibiscono o rallentano la metabolizzazione di altri farmaci. Se il fegato funziona di più (metabolizzatori rapidi) bisogna aumentare la dose. In base a queste caratteristiche la dose deve essere personalizzata. Gli induttori (non per forza farmaci: es. alcool e sostanze organiche derivate dalla combustione del tabacco) accelerano l'attività di certi tipi di enzimi: ad esempio nei bevitori e fumatori va aumentata la dose di farmaco in quanto diventano metabolizzatori ultra-rapidi.

Tolleranza metabolica: l'individuo diventa più tollerante al farmaco perché è aumentato il metabolismo dello stesso e quindi il soggetto necessita di una dose maggiore. Intolleranza metabolica: può portare effetti tossici.

Escrezione → processo di eliminazione/allontanamento del farmaco dall'organismo. Anch'esso ha riscontri sugli aspetti medico legali dell'anti-doping. Il farmaco liposolubile viene escreto tramite sangue → fegato → bile → intestino → feci (sostanze liposolubili emulsionate con il nostro sapone, la bile, ed eliminate). Quello prevalentemente idrosolubile invece tramite sangue → rene → urine (2 litri/giorno). L'eliminazione concerne solo la fase libera, non quella legata alle albumine. Altre vie di eliminazione sono le secrezioni delle ghiandole esocrine (sudore, saliva, capelli) e l'aria espirata (etilometro → misura quantità di metaboliti gassosi). Dopo essere stato iniettato, un farmaco viene distribuito (fase di distribuzione) e poi eliminato (fase di eliminazione) secondo una curva esponenziale. Se la concentrazione plasmatica si riduce, vuol dire che è stato eliminato del farmaco → cinetica del processo di eliminazione dei farmaci: quantità di farmaco eliminata in una frazione di tempo → curva esponenziale opposta alla curva di prima. La velocità di eliminazione (V_e) è data proprio da dX/dT (quantità di farmaco nell'organismo/tempo) → metodo diretto: $V_e = dX/dT$.

Tramite un metodo indiretto si otterrà invece la clearance (Cl) = $(dX/dT)/C_p = K_e V_d$ (K_e = costante di eliminazione) → volume di plasma depurato nell'unità di tempo (ml/min); significa che per ogni minuto viene depurato x plasma: clearance alta = velocità di depurazione alta.

$Cl_{\text{sistemica}} = Cl_{\text{renale}} + Cl_{\text{epatica}} + Cl_{\text{altri organi}}$. In realtà ogni farmaco ha una via principale di eliminazione (es. alcool → via respiratoria).

L'eliminazione renale dei farmaci (idrosolubili) può avvenire per:

- filtrazione glomerulare (capsula di Bowman → fa passare farmaci di peso inferiore ai 7000 daltons: se si eliminano sostanze più pesanti o se nelle urine sono presenti emazie, vuol dire che c'è una sofferenza di filtrazione glomerulare). Fattori che influenzano la filtrazione glomerulare sono la porosità della membrana glomerulare, peso e polarità dei soluti, $P_{\text{effettiva}}$ di filtrazione e dalla velocità di filtrazione glomerulare (VFG), quest'ultima a sua volta dipende dal flusso plasmatico renale (FPR), che in condizioni fisiologiche è di 850 litri/24 ore; la VFG è normalmente di 170 litri/24 ore cioè 120-130 ml/min. Soltanto l'1% dell'ultra-filtrato verrà escreto nelle 24 ore (1,7 litri di urina al giorno).
- Secrezione tubulare → farmaco immesso direttamente nel nefrone tramite carrier dal sangue. Viene utilizzata per anioni e cationi. Nel riassorbimento tubulare vengono riassorbite solo sostanze idrofile e lipofile non dissociate; se l'organismo deve riassorbire il sodio, lo fa tramite i carrier.
- Secrezione attiva per farmaci anionici e cationici. Il probenecid impedisce la secrezione attiva inibendo i carrier, quindi è un mascherante, ma non modifica il pH, bensì inibisce i trasportatori di anioni e cationi.

pH e dissociazione dei farmaci: alcalinizzanti e acidificanti. Se si ha una molecola che ha una sua capacità di dissociarsi = 6 ($P_{ka} = 6$), significa che a pH = 6 la molecola è 50% dissociata e 50% no. Se varia il pH, cambiano le percentuali → modificando il pH delle urine (fisiologicamente = 5 in cui le molecole acide si trovano in forma non dissociata) con del bicarbonato (pH aumenta a 9) le molecole acide si trovano tutte nella forma dissociata e quindi vengono eliminate → si alcalinizzano le urine per allontanare l'intossicazione provocata da un farmaco/sostanza.

Questo meccanismo si può usare al contrario, ovvero rendere basico/acido il pH per trattenere (e quindi nascondere) le sostanze basiche/acide: acidifico per trattenere sostanze acide; alcalinizzo per trattenere sostanze basiche. Se le sostanze sono riassorbite non sono presenti, e quindi rintracciabili, nelle urine.

Le basi deboli (es. amfetamine) possono essere riassorbite grazie all'assunzione di alcalinizzanti come bicarbonato di sodio e citrato di potassio. Gli acidi deboli sono riassorbiti invece con

acidificanti come l'acido ascorbico e il cloruro di ammonio. Alcalinizzanti e acidificanti sono mascheranti → aggravante della frode.

Per valutare la clearance renale si usa la clearance della creatinina, conosciuta essere di 130 ml/min ed eliminata solo tramite filtrazione. Se è inferiore ai 130 ml/min, significa che il rene non funziona bene. Un farmaco con $Cl > 130 \text{ ml/min}$ è tale perché è sottoposto non soltanto a filtrazione glomerulare passiva, ma anche a secrezione tubulare attiva; quelli con $Cl < 130 \text{ ml/min}$ sono tali perché vengono in parte riassorbiti a livello tubulare. In sintesi, nel primo passaggio dopo una somministrazione orale accade questo: dalla vena porta arriva 100, 20 sfugge all'estrazione epatica e va alla circolazione sistemica, e il restante 80 (clearance) viene estratto e metabolizzato. Ormoni come il testosterone hanno una clearance del 100%, quindi non possono essere presi così come sono, ma devono essere modificati.

Fattori modificanti la clearance sono la variazione del volume di distribuzione (aumento della massa magra e riduzione della massa grassa negli atleti), variazioni del flusso ematico (il flusso ematico renale ed epatico si riduce durante l'esercizio fisico), variazioni fisiologiche e/o patologiche della funzionalità degli emuntori (nefropatie ed epatopatie), Variazioni del legame farmaco-proteico (la concentrazione di albumine plasmatiche aumenta durante l'esercizio fisico), interazioni tra farmaci in sede di eliminazione (modificanti il pH urinario, inibenti i trasportatori per acidi e basi, alteranti la motilità intestinale → motilità intestinale accelera l'eliminazione).

L'eliminazione cinetica (quanto tempo il farmaco rimane nell'organismo) di primo ordine può essere:

- a 1 compartimento → lineare
- a 2 compartimenti → curva esponenziale

Emivita ($t_{1/2}$): tempo necessario a dimezzare la concentrazione di farmaco nel sangue. È possibile calcolarla conoscendo volume di distribuzione e clearance: $t_{1/2} = 0.693 V_d/Cl$.

Più del 90% del farmaco viene eliminato tra il 3° e il 4° tempo di emivita ($3,3 t_{1/2}$) su un totale di 5 tempi di emivita ognuno di egual durata. Ipotizzando che l'emivita sia di 2 ore (ogni farmaco ha la sua), sarà pulito dopo 6 ore ($2h \times 3t_{1/2}$).

L'azione farmacologica varia in funzione della concentrazione ed è massima in corrispondenza di C_{max} . Come raggiungere lo steady state (stato di concentrazione stazionaria) per avere un effetto costante? Con somministrazioni ripetute, quindi dopo 4-5 multipli di emivita e dopo 4-5 somministrazioni. Funziona come l'aereo: motori al massimo per il decollo, per poi mantenersi in quota. Le terapie infusive permettono di raggiungere lo steady state senza scossoni: il 50% della concentrazione del farmaco allo stato stazionario viene raggiunto in $t_{1/2}$, il 90% in $3,3 t_{1/2}$.



Farmacodinamica. Studia gli affetti dei farmaci e i loro meccanismi di azione. L'effetto biologico del farmaco aumenta all'aumentare della dose secondo una curva sigmoideale, con una fase centrale lineare e un plateau finale.

L'efficacia massimale (E_{\max} = *risposta massima di un farmaco*) rappresenta l'intensità del farmaco. La dose efficace 50 (ED_{50}) rappresenta invece la potenza (una *misura di quanto farmaco è necessario per indurre una risposta farmacologica*), cade nella parte lineare della curva ed è definibile come dose che provoca il 50% della risposta massima.

Due farmaci possono avere la stessa efficacia, ma potenza diversa: nella figura a lato il farmaco A raggiunge la dose ED_{50} a concentrazione inferiore rispetto al farmaco B, ma entrambi raggiungono la stessa E_{\max} .

Le valutazioni delle azioni/risposte farmacologiche possono essere:

- graduali: misurabili in continuo con apparecchi differenti, come la forza di contrazione muscolare, l'aumento della pressione arteriosa, la riduzione della temperatura corporea.
- Quantali: misurano risposte o tutto o nulla come sonno o veglia, remissione o non di una malattia, morte o sopravvivenza. Bisogna misurare il numero dei soggetti che muore, ad esempio, in seguito all'assunzione di un farmaco.
- A punteggio: valutabili con un punteggio o con uno stadio. Difficili da misurare perché i criteri sono soggettivi, ad esempio il dolore.

Il farmaco che entri nell'organismo può dare risposte farmacologiche generali o sistemiche, regionali (es. capsula articolare), locali (es. anestetici locali sulla cute) o topiche, monofasiche (azione unidirezionale che poi scompare) o bifasiche (es.¹ alcool → azione eccitante seguita da azione deprimente/sedante; es.² eucaina → usata per anestesia locale, aumenta la sensibilità gustativa per l'amaro in un primo momento e la riduce notevolmente, sotto i livelli di normalità, nella sua seconda fase di azione).

Se si vogliono classificare le risposte in base alla dose, si distinguono azioni terapeutiche, tossiche e letali. Se l'azione terapeutica (es. anti-infiammatoria) viene superata può portare ad azioni tossiche e infine letali. Se invece la dose è scarsa non si raggiunge l'effetto terapeutico: si parla di dosi inattive. La dose scelta dal medico deve rimanere distante da quella tossica e nella fascia mediana della dose medicamentosa (= terapeutica): tutti i farmaci commercializzati contengono una dose mediana, che però non funziona per tutti.

L'indice terapeutico (IT) di un farmaco è un indice della sicurezza di un farmaco. È il rapporto tra la dose che provoca tossicità e la dose che provoca una risposta efficace pertanto si ottiene dividendo la dose Letale₅₀ (DL_{50}) per la dose Efficace₅₀ (ED_{50}): se questo valore è basso, significa che è facile, in caso di sovradosaggio, ottenere un'azione letale (porta alla morte), viceversa significa che è difficile che in caso di sovradosaggio il farmaco possa avere azione letale.

La farmacodinamica non studia solo l'effetto (es. antidepressivo), ma anche il meccanismo di azione: il farmaco ha dei bersagli molecolari, interagendo con i quali causa effetti farmacologici specifici. Se colpisce più di un bersaglio, è relativamente specifico.

Da non trascurare sono i fenomeni psicologici (es. segnali coscienti o meno come parole, mimiche facciali e gesti del medico o aspettative coscienti o meno del paziente) che determinano delle modificazioni endogene adattative differenti → effetto farmacologico aspecifico [placebo, futuro di *placere* = mi piacerà; o *nocebo* = non mi piacerà]. L'effetto placebo (presenza del medico che dice "si metta comodo e prenda il farmaco") coadiuva l'effetto farmacologico (che si avvererà solo quando prenderà il farmaco), mentre quello nocebo lo deprime (es. uomo delle pompe funebri). Quella che ci interessa è l'azione farmacologica specifica, l'unica scientifica.

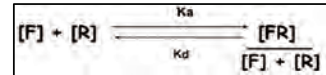
I bersagli macro-molecolari sono proteine funzionali (quindi non strutturali) che costituiscono i recettori (dell'acetilcolina o della noradrenalina), i canali ionici gli enzimi, le pompe e i trasportatori. Ma cosa succede se il farmaco li colpisce? (vedi slide a fianco). Altri bersagli sono quelli biologici, ovvero membrane nucleari, proteine contrattili, basi azotate e acidi nucleici, liquidi e ioni.

Recettori. Legano in modo specifico il farmaco e mediano la sua azione farmacologica. La formazione di un complesso farmaco-recettore attiva un meccanismo di risposta biologica.

Ci sono recettori di membrana con diversi sistemi di trasduzione: intercalati nella membrana, altri con un poro per ioni, ecc.

- Recettori ionotropi o a canale che legano l'acetilcolina.
- Recettori metabotropi accoppiati a proteine G: devono attivare altri processi per funzionare.
- Recettori con attività enzimatica intrinseca che legano GF, insulina e citochine.
- recettori con DNA-binding domains (ormoni steroidei e vitamina D): sono recettori intracellulari presenti nel nucleo (a differenza dei precedenti che sono localizzati sulla membrana plasmatica) che hanno il compito di andare direttamente nella centrale nucleare per attivare determinati processi.

Interazione farmaco-recettore: F = farmaco; R = recettore; K = costante di associazione/dissociazione. Effetto agonista o mimetico →



azione stimolante su un determinato recettore. Se il recettore è colinergico, si dirà agonistico colinergico: l'acetilcolina ha più recettori, quindi serve sapere se il farmaco agisce su tutti i recettori colinergici o no, e se no, bisogna sapere su quali agisce e su quali no. Effetto antagonista o litico (= che scioglie) → blocco del sito di legame della trasduzione biochimica del segnale.

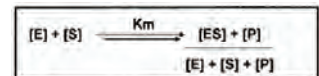
Gli agonisti si dividono in pieni, parziali, neutri (= antagonista), inversi parziali, inversi pieni (recettori bifasici: se prima causava contrazione, ora può causare paralisi).

Gli agonisti e gli antagonisti possono inoltre essere selettivi (suonano solo un tasto del pianoforte): se l'agonista/antagonista è selettivo, attiverà/bloccherà solo i siti di legame di un determinato recettore, aumentando/diminuendo parzialmente la risposta. Se invece l'agonista/antagonista non è selettivo attiverà/bloccherà tutti i recettori del farmaco, rendendo massima/nulla l'azione farmacologica.

L'eccesso di segnale (sovradosaggio, somministrazione prolungata, prolungata esposizione ad agonista) viene controllato attraverso una riduzione della capacità di risposta dei recettori (desensibilizzazione): questa si attua mediante una minore attività del farmaco nel tempo, oppure una riduzione dei suoi recettori → ipo-regolazione (= down-regulation). La desensibilizzazione è una delle cause principali dello sviluppo della tolleranza farmacodinamica (= assuefazione), cioè della graduale scomparsa dell'effetto di un farmaco dopo somministrazione ripetuta che presuppone una riduzione dei recettori. Ciò accade con l'eroina: col tempo l'effetto della dose originaria diminuisce, quindi bisogna aumentarla, in quanto i recettori (tasti della tastiera) sono diminuiti. Quando vi è una sospensione brusca del trattamento (bisogna sospendere a giorni alterni) oppure viene usato un antagonista che blocca i recettori, la cellula reagisce aumentando i recettori → up-regulation → ipersensibilità farmacodinamica al farmaco.

Gli anestetici locali bloccano i canali per il sodio. La cocaina blocca invece i trasportatori per la noradrenalina e la dopamina, che quindi rimangono di più nelle sinapsi: effetto della cocaina → eccitamento.

Interazione farmaco-enzima: E = enzima; S = substrato; P = prodotto; Km = costante di Michaelis-Menten.



Esiste una variabilità nella risposta ai farmaci, ma grossolanamente un 65% della popolazione (normo-sensibile) ha una risposta medio-normale (normo-sensibilità), che corrisponde alla dose mediana. Si distinguono poi gli ipersensibili (rispondono a dosi inferiori), ipo-sensibili, farmaco-resistenti (= insensibili). I fattori di questa variabilità possono essere:

- legati all'individuo: sesso, età, polimorfismo genetico (corredo individuale), stati fisiologici e fisio-patologici;
- legati al farmaco: preparazione farmaceutica, via di somministrazione (per via orale c'è maggior variabilità; quelle liquide danno minor varietà delle solide), schema posologico.
- Legati all'ambiente: umidità, temperatura, regime dietetico, sedentarietà.

Risposte ai farmaci dopo reintroduzione. Tutto ciò dopo una sola somministrazione, ma dopo la reintroduzione del farmaco, cosa succede?

- Costanza dell'azione ripetuta → l'azione resta quantitativamente costante nel tempo.
- Azione aumenta di intensità e di durata (farmaco-iper-sensibilità) per farmaco-accumulo o up-regulation recettoriali con antagonisti → medico riduce la dose.

- Azione decresce per intensità e durata → farmaco-tolleranza → medico aumenta la dose. Si distingue una farmaco-tolleranza falsa (ad es. per formazione di anticorpi) e una vera; quest'ultima può essere una farmaco-tolleranza farmacocinetica (per riduzione dell'assorbimento, per aumento del metabolismo, per aumento dell'eliminazione del farmaco) o farmacodinamica (per down-regulation recettoriale con agonisti).

Per avere un effetto terapeutico bisogna avere una dose terapeutica; una dose sovra-terapeutica porta sicuramente ad effetti tossici, ma anche la dose terapeutica può portare a reazioni tossiche di tipo A (augmented) → effetti indesiderati (conosciuti e riportati sul bugiardinio, es. bruciore di stomaco) o di tipo B (bizzarre) che comporta farmaco-intolleranze. Queste si dividono, in base al meccanismo patogenetico, in:

- Farmaco-idiosincrasia: dovuta a difetti genetici → mancano recettori o sono mutati → azione non più terapeutica, ma tossica.
- Farmaco-allergia: è coinvolto il sistema immunitario. Per scatenare una reazione allergica il farmaco deve essere un antigene (sostanza estranea), che quando entra per la prima volta viene "fotografato", si creano gli anticorpi, e in seguito ad un nuovo arrivo viene bombardato creando la reazione allergica. Inoltre il farmaco può creare degli apteni che rendono le proteine self delle proteine non-self scatenando così alla reintroduzione la reazione allergica.

Reazioni allergiche secondo Gell e Coombs: I → anafilattiche; II → di citotossicità; III → da immuno-complessi; IV → cellulo-mediate.

Tutte le proteine eterologhe, i coloranti vitali (liquidi di contrasto), antibiotici, anestetici locali e chemioterapici possono scatenare reazioni allergiche.

Farmaco-abuso: ogni somministrazione di un farmaco che avvenga al di fuori della normale prescrizione medica. L'abuso di un farmaco è fonte di detrimento individuale che, in particolari situazioni dipendenti sia dalla dose assunta che dalla durata del trattamento, può concludersi in quadri di patologie identificabili come malattie da farmaco (malattie iatrogene).

Tossico-filico → soggetto che prova piacere a intossicarsi.

Secondo l'O.M.S. la tossico-dipendenza è: *"Una condizione psicologica e/o fisica che risulta dall'interazione di una sostanza chimica psicotropa con l'organismo e che è caratterizzata dall'impulso di assumere la sostanza continuamente o periodicamente in maniera compulsiva (Tossico-dipendenza fisica e/o psichica) per ottenere effetti psichici desiderati o per evitare disturbi spiacevoli di astinenza"*. L'individuo diventa dipendente e tende ad avere quotidianamente una certa abitudine: la dipendenza può essere leggera o pesante. L'individuo che assume tali sostanze si dice tossicodipendente, che se non trova le sostanze ha problemi. Una sostanza è tossica se ha effetti chimici psicotropi. Ancora più gravi sono le tossicomanie (quadro psicotico – distimie, psicosi, manie etc. – e/o allucinatorio causato dal consumo cronico di alcune sostanze psicotrope), che creano un aspetto psichiatrico: è causato solo da alcune sostanze definite appunto tossicomaniogene:

- sedativo-ipnotici e disinibenti: alcool etilico, barbiturici, droghe della cannabis (marijuana, hashish);
- oppiacei narcotici : derivati narcotico-stupefacenti dell'oppio (morfina, codeina, tebaina);
- psicostimolanti: amfetamine e loro derivati, metilendiosilati (ecstasy), cocaina;
- allucinogeni: psilocibina, mescolino e derivati, dietilamidici dell'acido lisergico (LSD).

Trasmissione del segnale nervoso. L'impulso nervoso si propaga da un neurone pre-sinaptico ad uno post-sinaptico, attraversando una sinapsi axo-somatica. Terminata l'azione di propagazione del segnale, si arriva alla giunzione neuro-effettrice, quella tra neurone ed organo effettore. Il neuro-trasportatore trasporta i neurotrasmettitori che passano al neuro-recettore. La propagazione del sistema nervoso si può registrare evidenziando i processi di depolarizzazione e ri-polarizzazione delle membrane cellulari. Si distinguono sinapsi axo-somatiche (assone-corpo) e giunzioni neuro-effettrici (assone-muscolo).

Meccanismo fisiologico della neurotrasmissione. Il neurotrasmettitore viene prodotto dal neurone, che converte un precursore immagazzinandolo in vescicole in modo tale che non venga degradato (un neurotrasmettitore non può stare libero nella cellula). Gli autorecettori (presenti sul primo neurone) regolano la liberazione dei neuro-trasmettitori: non si devono confondere con i recettori post-sinaptici. Gli enzimi intra-sinaptici sono deputati alla distruzione o ricaptazione dei neuro-trasmettitori. La ricaptazione avviene tramite pompe che riportano i neuro-trasmettitori nel neurone pre-sinaptico, rimmagazzinandoli o inattivandoli.

I neuro-trasmettitori si dividono in eccitatori (aumentano firing neuronale) e inibitori. Entrambi sono influenzati dai neuroni modulatori che possono modulare l'attività dei due precedenti.

Tra gli eccitatori ci sono i noradrenergici, serotonergici, glutammatergici, colinergici. Tra gli inibitori ci sono invece quelli ad azione gabaenergica (derivato del glutammato), purinergica, oppioide, glicinergica (amminoacido). Tra i modulatori, infine, possiamo ricordare quelli ad azione dopaminergica e quelli ad azione cannabica.

La neurotrasmissione centrale ha funzioni in ambiti diversi: movimento, coordinazione volontaria e non, vista, ricordo, benessere psichico (ippocampo).

Altresì, la neurotrasmissione periferica ha funzioni a diversi livelli: parasimpatico → colinergici; simpatico → noradrenergici.

Effetti dei farmaci sulla neurotrasmissione. Si distinguono neurostimolanti e neuro-depressivi. I primi possono agire sia aumentando il firing neuronale, sia inibendo la neurotrasmissione inibitoria → disinibizione.



Neurostimolanti (= neuroanalettici → analessi = stimolo). Uno dei meccanismi usati è l'amplificazione della neurotrasmissione eccitatoria (aumento firing neuronale). Questi farmaci possono aumentare la sintesi dei neurotrasmettitori (pochissimi) o aumentarne la liberazione. Quest'ultima può realizzarsi attraverso diverse vie: aumento della degranolazione delle vescicole, inibizione degli autorecettori, inibizione del metabolismo extra neuronale o della ricaptazione. A livello post sinaptico può diventare un agonista del recettore post-sinaptico.

I neuostimolanti periferici sono attivi a livello periferico (sistema vegetativo), il che significa che non superano la barriera ematoencefalica: si distinguono in noradrenomimetici periferici (simpaticomimetici) e in colinomimetici periferici (parasimpaticomimetici).

Se hanno effetti sul SNC, sono detti neuostimolanti centrali (noradrenomimetici e dopaminomimetici centrali, caffeinici, colinomimetici centrali, analettici spinali, analettici bulbari). Farmaci appartenenti a queste due categorie (centrali e periferici) sono usati illecitamente nello sport in quanto sono euforizzanti (timoanalettici = antidepressivi) e psicostimolanti motori, ergogenici, miotonostimolanti, broncodilatatori e antibroncospastici, lipolitici e dimagranti, termogenici e stimolanti respiratori: costituiscono appunto la classe dei (neuro)-stimolanti che sono racchiusi nelle categorie S3 e S6 del CIO-WADA.

Noradrenomimetici periferici (simpaticomimetici) → azione diretta. La noradrenalina (NA) fa parte delle catecolamine, di cui fanno parte anche adrenalina e dopamina (DA); l'adrenalina funge da ormone in quanto prodotta dalla midollare del surrene e si distingue dalla noradrenalina (NA o NE → *ad-rene* → *sopra il rene*) per un gruppo metile sull'azoto.

Enzimi che inattivano la NA sono:

- MAO-A = monoaminossidasi tipo A;
- COMT = Catecol-O- etiltransferasi.

L'enzima che inattiva la DA è:

- MAO-B = monoaminossidasi tipo B.

La NA ha diversi recettori a livello post sinaptico: α_1 , β_1 , β_2 e β_3 . Il recettore α_2 è l'autorecettore. Solo il 25% della NA viene inattivato (l'inattivazione avviene nei mitocondri), il resto viene ricaptato.

La quantità dei cataboliti urinari è indice della funzionalità dell'attività noradrenergica.

Funzioni dei recettori (slide): β_1 → recettori cardiaci; β_2/β_3 → vasodilatazione muscolare; lipolisi → diminuzione della massa grassa.

I simpaticomimetici possono agire con meccanismo indiretto o diretto (stimolano i recettori post-sinaptici) → *slide*. Molti di quelli ad azione indiretta superano la barriera emato-encefalica, mentre quelli diretti agiscono prevalentemente a livello periferico → la NA pura eccita tutto, ma se si usa NA modificata (ossia il farmaco) si può stimolare il singolo recettore, del quale va conosciuta la funzione: conoscere le funzioni dei recettori per capire le funzioni del farmaco.

Gli agonisti α -adrenergici (**α -stimolanti**) hanno affinità relativa molto maggiore (>>) da parte dei recettori alfa rispetto ai recettori beta.

Gli alfa-1 stimolanti (vasocostrittori) riducono la rinorrea se vengono applicati sulla mucosa nasale raffreddata e causano midriasi se applicati sulla mucosa oculare: se però uno fa sport e applica alfa-1 stimolanti sulla cute, impedisce la traspirazione della stessa → colpo di calore. Alcuni composti e relativi impieghi clinici sono riportati qui sotto.

Gli agonisti β -adrenergici (**β -stimolanti**) più vecchi non sono selettivi ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3$), somministrabili soltanto per via parenterale, degradati da MAO e COMT, con breve durata d'azione (1-2h), e riproducono gli effetti β_1 e β_2 dell'adrenalina.

La dobutamina (**β_1 -stimolante**, quindi $\beta_1 > \beta_2/\beta_3$) è estremamente valida nel trattamento dello shock cardiogeno per il suo effetto stimolante la contrattilità miocardica e per la perfusione renale: serve infatti per far ripartire il cuore in cardio chirurgia al termine di un intervento o in caso di infarto durante attività sportiva (iniezione intra-cardiaca di A, NA o dobutamina).

β_2 stimolanti: struttura non catecolica; sono bronco-dilatatori. Trovano impiego per la loro rapidità

di azione. Si possono somministrare, oltre che per via orale o parenterale (→ azione sistemica), anche per via inalatoria (→ azione locale; es. fondista che inala dietro il pino!). Non sono degradati da MAO e COMT. Hanno durata d'azione maggiore dei β -stimolanti non selettivi. Quelli a più lunga durata d'azione possono servire per una terapia di fondo, ossia di mantenimento: il principale impiego clinico è infatti quello del trattamento dell'attacco acuto e nella terapia di mantenimento dell'asma bronchiale. Altro effetto è l'aumento della vascolarizzazione dei muscoli striati, ad esempio il diaframma (aumenta ulteriormente la capacità respiratoria) e tutti i respiratori accessori → effetto ergogenico dei β_2 stimolanti. Una piccola quantità di β_2 è presente anche nel cuore essendo esso un muscolo striato → occhio al sovradosaggio. L'aumento della vascolarizzazione comporta anche, associato ad allenamento, ad ipertrofia muscolare: clenbuterolo → stimola i recettori del testosterone e aumenta i GF così da incrementare le masse muscolari più di ogni altro β_2 → anabolizzante non androgenico, ovvero non comporta la comparsa di caratteristiche maschili; è usato in zootecnia per aumentare la massa dei bovini e dare alle loro carni un colore più rosso, conferitogli dalla maggior vascolarizzazione. Il clenbuterolo si distingue per una lunga durata d'azione; rispetto agli altri β_2 -stimolanti, ha intensa attività anabolizzante con forte aumento delle masse muscolari in quanto si lega e stimola, oltre i recettori β_2 , anche quelli per il testosterone presenti nel tessuto muscolare. Rappresenta il prototipo di molecole definite S.A.R.M. (Steroidal Androgen Receptor Modulator).

Le dosi come doping sono generalmente 4-5 volte superiori a quelle utilizzate nel trattamento dell'asma bronchiale.

I β_2 portano ad effetti termogenetici, utili in condizioni climatiche estreme.

I β_2 stimolanti possono avere effetti locali (es. bronco-polmonare) se inalati: effetto immediato e durata di almeno 1 ora ed effetti sistemici pressoché assenti. Ha l'idoneità sportiva il soggetto asmatico (e la possibilità di uso di questi farmaci) da parte del medico dello sport: guarda caso molti atleti di endurance dichiarano di soffrire d'asma → i β_2 sono al quarto posto delle sostanze dopanti più usate; sono consentiti soltanto se somministrati per via inalatoria allo scopo di prevenire o curare la broncocostrizione nei soggetti asmatici. La patologia deve essere documentata dal Responsabile della Sezione Medica e comunicata agli organi competenti in materia.

Effetti indesiderati dei β_2 stimolanti sono insonnia, nervosismo, cefalea, crampi, tremori, acidosi lattica, iperglicemia, ipoinsulinemia, aumento degli acidi grassi non esterificati (NEFA), ma soprattutto ipotensione e tachicardia riflessa → responsabili delle morti improvvise da sport. Somministrazioni ripetute a brevi intervalli di tempo (1-5 min) o trattamenti protratti per 1-2 settimane con β_2 -stimolanti inducono rispettivamente una rapida desensibilizzazione (tachifilassi) e riduzione del numero dei β_2 -recettori (down-regulation) e conseguente tolleranza agli effetti di questi farmaci. L'instaurarsi della tolleranza spesso induce ad aumentare la dose, il che determina, per sovradosaggio, la perdita di selettività recettoriale e la co-attivazione dei recettori β_1 -cardiaci facilitando la comparsa di effetti di iperstimolazione cardiaca che possono portare a morte improvvisa per infarto del miocardio. La somministrazione ripetuta a brevi intervalli di tempo porta a tolleranza: non bisogna, per quel che riguarda gli spray anti-asmatici, dare 3 spruzzi al posto di 2 → adattamento.

Noradrenomimetici e dopaminomimetici centrali → azione indiretta. NA e DA costituiscono il gruppo catecolaminergico. Sono sostanze con attività psicostimolante motoria (→ aumentano le concentrazioni sinaptiche centrali di NA e DA ed amplificano le funzioni del sistema noradrenergico e dopaminergico cerebrale, motivo del loro effetto psicoanalettico e psicomotorio); sono NA e DA-mimetici centrali ad azione indiretta; NA e DA liberatori (efedrine, amfetamine, solventi organici inalanti) o inibitori della ricaptazione di NA e DA (cocaina).

Efedrine e amfetamine sono molto simili alla struttura delle catecolamine (quindi sono liposolubili): differiscono solo per due gruppi ossidrilici, la mancanza dei quali non permette il passaggio della barriera emato-encefalica; la somiglianza permette però l'ingresso nel neurone, nel quale si accumulano in vescicole. L'efedrina ha anche la capacità di legarsi ai recettori (amfetamine no) →

ottimo beta-stimolante. La cocaina è troppo grande per entrare nel neurone, quindi rimane nella sinapsi.

La NA riduce il senso di fatica, aumenta l'attenzione e l'aggressività, innalza il tono dell'umore.

La DA permette ideazione, creatività, determina gli stati emozionali, regola i centri della felicità e del piacere. Gli psicostimolanti motori aumentano le concentrazioni di DA alterando le aree cerebrali che mediano le sensazioni di motivazione e di piacere. È presente anche nella sostanza nera del tronco encefalico e viene liberata a livello dei nuclei della base, dove si controllano i movimenti involontari: una sua carenza provoca bradicinesia e tremore → Parkinson. Un eccesso di dopamina, di contro, causa gesti ripetitivi e stereotipati. Serve anche a regolare l'ormone ipofisario → aumenta secrezione di prolattina.

Quando viene liberata dopamina nel *nucleus accumbens* si ha un senso di gratificazione, motivazione e piacere. Se viene rilasciata DA, si ha dipendenza, creata dai farmaci che stimolano la liberazione di dopamina come efedrine, solventi organici, ma soprattutto amfetamine e cocaina. Anche l'innamoramento sprema il sistema dopaminergico creando dipendenza dal partner.

Effetti assunzione psicostimolanti. L'aumento di NA e DA dovuto all'assunzione di psicostimolanti genera diversi effetti: aumento del tono dell'umore e dell'autostima; riduzione del senso di fatica (attenzione: mancano i segni di stop!); aumenta lo stato di veglia e vigilanza, la capacità di reazione, la forza di volontà; viene ridotto l'appetito e quindi hanno effetti anoressizzanti; mascherano l'abuso di farmaci anti-depressivi; aumenta il tono agonistico, l'aggressività e l'attività locomotoria sia basale che stimolata; aumentano il tono, la forza e la resistenza muscolare; mascherano il senso di fatica. Da ricordare che l'intensità degli effetti dipende dal tipo di psicostimolante, dal suo gruppo di appartenenza, dal meccanismo di azione e dalla modalità di somministrazione.

Le concentrazioni sinaptiche di NA aumentano anche a livello periferico → effetti simpaticomimetici: cardio stimolanti, vasocostrittori, broncodilatatori, glicogenolitici e lipolitici. Questi psicostimolanti sono quindi completi: gli effetti che vediamo sono una somma degli effetti a livello centrale e di quelli a livello periferico.

Efedrine. Sostanze con una minor potenza rispetto a cocaina e amfetamine. Fanno parte di questo insieme l'efedrina e la pseudo-efedrina (sostanze naturali) e i suoi derivati, modificati chimicamente (semi-sintesi) → *slide*. Le catine, naturali, sono più potenti ancora delle efedrine e vengono ricavate da una pianta che cresce bene in alcune regioni dell'Africa. L'*efedra vulgaris* è un prodotto erboristico ad azione eccitante ed anoressizzante; l'efedrina è presente anche in farmaci ad azione broncodilatatrice, antistaminica, decongestionante, anoressizzante (termogenici).

L'*efedra vulgaris* è una pianta diffusa anche in Cina, India, Europa ed America. Le specie commerciali sono generalmente asiatiche. Si utilizzano i ramoscelli che contengono alcaloidi (1%) dei quali il 60-80% è costituito da efedrina. Principi attivi, oltre all'alcaloide efedrina, sono pseudoefedrina, norefedrina e norpseudoefedrina.

Altre piante contenenti efedrine sono la *Sida Cordifolia* e l'*Arancio Amaro*. La *Sida Cordifolia* è una pianta utilizzata nella medicina tradizionale indiana per trattare infezioni della mucosa orale, bronchiti asmatiche e congestioni nasali. Si utilizzano le foglie, la radice e i semi. Il principio attivo principale è l'efedrina. L'estratto di *cordifolia* contiene dallo 0.8 al 2% dell'alcaloide. L'arancio amaro in un certo stadio di maturità contiene alcune amine bioattive tra le quali la più importante è la sinefrina (estratti secchi ottenuti dalla buccia del frutto immaturo). Per la presenza delle amine bioattive (in particolare la sinefrina) l'arancio amaro è inserito in prodotti consigliati per il dimagrimento. Le amine agirebbero sui recettori beta-3 stimolando la termogenesi e la lipolisi.

Le efedrine hanno effetti noradrenomimetici periferici (simpaticomimetici) e centrali (passano la barriera emato-encefalica → psicostimolanti motori). Più è incisiva l'attività psicostimolante motoria, più è alto il rischio di dipendenza. Gli effetti a livello centrale sono di debole o moderata intensità rispetto a quelli generati da amfetamine o cocaina. L'efedrina ed i congeneri hanno attività simpaticomimetica sia diretta che indiretta.

Uno dei vantaggi è la possibilità di assunzione per via orale: dovrebbe essere assunta solo per brevi periodi. 10 µg/ml di efedrina, 5mg/l di catine e 25/l di pseudo-efedrine sono i valori soglia di

concentrazione nelle urine per non essere punibili dall'anti-doping. La Pseudoefedrina, insieme a sinefrina e fenilefrina, è inserita nella lista WADA dei composti da monitorare in competizione.

Le efedrine hanno una efficacia che non supera le 4 ore. Gli effetti tossici si manifestano con ansia, nervosismo, tremori, insonnia, agitazione psicomotoria, logorrea, aggressività, tachicardia, aritmie e ipertensione: gli effetti a livello cardiaco sono da sommare al fisiologico aumento dei valori di pressione e frequenza determinati dall'attività fisica. Altro effetto è la vasocostrizione cutanea → pallore cutaneo e impedimento della dispersione di calore → colpo di calore → ipertermia (50% delle cause di morte da psicostimolanti).

Amfetamine. Sono sostanze artificiali e non naturali. Hanno struttura simile all'efedrina, ma sovrapponibile a quella delle catecolamine. Viene sintetizzata dal 1887 e negli anni '30 ne vennero sintetizzate molte negli USA a fini militari → permettono di rimanere svegli per 24-36 ore, aumentano aggressività, attenzione, pressione arteriosa, FC, velocità e forza di contrazione, resistenza muscolare, intensificano la glicogenolisi epatica e muscolare e la lipolisi (aumentano gli acidi grassi non esterificati = NEFA), stimolano la frequenza respiratoria e della ventilazione polmonare, riducono i tempi di reazione e diminuiscono l'appetito.

Negli anni '50 negli USA vengono addirittura pubblicizzate per sconfiggere la fatica. Gli effetti sono più intensi e duraturi (fino a 24 ore) di quelli delle efedrine. Gli effetti centrali sono il cardine delle amfetamine. Il primo sport in cui vennero usate fu il ciclismo: aumento FC → tachicardia ventricolare → infarto; aumento vasocostrizione → colpo di calore; aumento resistenza vasi → ictus. Segni patognomonic dell'assunzione di amfetamine sono una motricità basale (non sta fermo) e la midriasi (dilatazione pupillare).

Al termine dell'effetto si registrerà sonno profondo, letargia, dolori muscolari e depressione dell'umore: il completo recupero richiede un tempo pari alla stimolazione goduta (alcuni giorni). Altra problematica è la tolleranza, che porta ad un continuo aumento della dose. Inoltre chi assume amfetamine è portato al consumo di altre sostanze psicotrope. Le più potenti sono più liposolubili.

Tipi di amfetamine:

- Con effetti psicostimolanti più potenti dell'amfetamina: etilamfetamina, benzfetamina, metamfetamina (forma non salificata o *ice* da fumare e salificata o *speed*), mefenorex ed analoghi (clobezorex, mefenorex, furfenorex).
- Con effetti psicostimolanti di moderata intensità: prolintano, mesocarbo, metilfenidato, pemolina (privo di effetti cardiovascolari).
- Con marcata attività anoressizzante: fentermina, fendimetrazina, dietilpropione o amfepramone, fenfluramina.
- Con deboli effetti psicostimolanti ed attività agonista: sui recettori adrenergici, idrossiamfetamina (con effetti α_1), idrossimetamfetamina o foledrina (β), mefentermina (α e β), metossifenamina (β), propilexdrina (α_1).
- Con effetti psichedelici, gratificanti e timoanalettici (aumento dell'umore): metilenediossimetamfetamina (MDMA), volgarmente chiamata ecstasy, che contiene il gruppo metilen-diossi, lo stesso presente nelle diossine. L'ecstasy inibisce la ricaptazione, e quindi ne aumenta la concentrazione a livello sinaptico, di serotonina (neurotrasmissione serotoninergica), coinvolta nella regolazione dell'umore, ma anche nell'attività onirica e della visione (v. tabella) → allucinogeni.

Tossicità amfetamine: sono le sostanze che hanno causato più morti nello sport. Vengono utilizzate dagli atleti poco prima della competizione (quindi non si tratta di uso cronico) in quanto gli effetti ricercati si evidenziano a breve termine. Il gruppo metilen-diossi diventa reattivo danneggiando i neuroni → tossicità chimica: l'ecstasy è l'amfetamina più tossica. Le porzioni di cervello che nell'EEG sono colorate in giallo, sono le parti che stanno lavorando; se si fa un EEG ad un individuo che abbia assunto amfetamine, queste parti saranno notevolmente ridotte.

Cocaina. John Stith Pemberton fu l'inventore della formula della Coca Cola, che vide la luce nel 1885: si ispirò al vino Mariani (dott. Angelo Mariani, Corsica), che era preparato macerando 60

grammi delle "migliori foglie di coca" provenienti dal Perù, per 10 ore, in un litro di "fine Bordeaux"; poteva contenere da 150 a 300 milligrammi per litro di cocaina, cosicché un bicchiere non ne poteva accogliere più di 25-50 milligrammi. A queste dosi, la cocaina ingerita per bocca ha un'azione assai modesta, anche perché viene rapidamente idrolizzata in composti non psicoattivi. Si recentemente scoperto che associando alcool e cocaina si forma un prodotto, il coca-etilene, che mantiene le caratteristiche psicostimolanti della cocaina. Pertanto - a parte qualche timore d'una maggiore tossicità - l'assunzione della cocaina in soluzione nel vino potenzia di molto l'effetto di una stessa dose di alcaloide presa per bocca da sola.

La coca si estrae dalle foglie della *Erythroxylon coca*, pianta molto diffusa nel Sud America a latitudini andine. E' un potente e rapido psicostimolante motorio e provoca euforia, fiducia in se stessi, gratificazione, non fa sentire la fatica, mantiene svegli, aumenta l'attenzione e lo stato di veglia. Questa pianta cresce bene sull'altipiano andino (4.000m) e serviva originariamente agli indigeni come prodotto ergogenico per far fronte al lavoro pesante → bevande tipiche e *acullico* (= masticazione delle foglie).

È un potente stimolante psicomotorio, e in più è rapido: ciò grazie alla modalità di assunzione. Gli andini masticano le foglie (via orale = os) assumendo una piccola quantità con effetto lento e prolungato; assumendo invece la cocaina attraverso la mucosa nasale, il cervello viene inondato da coca e rilascia in gran quantità NA e DA. L'assunzione per naso porta a ischemia della mucosa e quindi perdita dell'olfatto.

La durata si attesta all'ora e mezza, ma un suo metabolita (benzoil-ecgonina) si trova nelle urine anche dopo un paio di giorni dall'assunzione. Il C_{max} della cocaina cambia in base alla modalità di assunzione. Alcalinizzare le urine maschera l'assunzione di cocaina. Più è veloce la via di assunzione, maggiore sarà la dipendenza: la stessa cosa vale per la nicotina (via inalatoria → maggiore liberazione di NA e DA → elevata dipendenza → maggiore sindrome da astinenza).

L'aumento delle concentrazioni sinaptiche centrali di NA e DA e periferiche di NA indotte dalla cocaina è alla base dei suoi effetti psicoanalitici, psicomotori e simpaticomimetici, che per le sue peculiari caratteristiche farmacocinetiche e di modalità di assunzione sono: più rapidi ed intensi delle amfetamine. La cocaina ha anche un'attività farmacologica di anestesia locale: blocca i canali del sodio, impedisce la depolarizzazione delle fibre motorie e quindi blocca la conduzione nervosa di qualsiasi tipo (tattile, termico, ecc.); è l'unico anestetico locale naturale, l'unica possibilità prima della scoperta degli anestetici sintetici. Freud passò della coca a un chirurgo che la utilizzò in sala operatoria.

La cocaina ha effetti tossici acuti: aritmie cardiache, infarto del miocardio, ipertensione, ansia, depressione, attacchi di panico, aggressività, irritabilità, tremori, convulsioni, alterazione dei riflessi, mancata coordinazione motoria, respirazione irregolare, colpo di calore. La cardio-tossicità (che porta ad edema polmonare) acuta aumenta all'aumentare della velocità della via di assunzione (Pantani è morto per intossicazione da cocaina, Maradona si è salvato).

Ci sono poi gli effetti di tossicità cronica: psicosi (paranoia, schizofrenia), alterazioni del giudizio critico e dipendenza psichica. Come per le amfetamine, l'attività cerebrale dopo l'assunzione di cocaina è notevolmente ridotta.

Solventi organici da inalazione. Sono sostanze inebrianti per i poveretti: si prendono vernici e mastici, ci si insacchetta come se si dovessero fare dei fumenti e si inala → tipico nei paesi dell'est. Presenti nella benzina, nei solventi per vernici, nelle colle, nei mastici, nei lucidi per scarpe. Sono facilmente reperibili e largamente diffusi. L'effetto inebriante è rapido e di breve durata (5-15 min); si manifesta con innalzamento del tono dell'umore, accompagnato da un senso di rilassamento, seguito da disorientamento, alterazioni percettive, allucinazioni. I meccanismi di azione sono molteplici e numerose sono le interferenze con le neurotrasmissioni catecolaminergiche e serotoninergiche. Inducono dipendenza psichica. L'abuso è frequente negli adolescenti, spesso appartenenti a ceti meno abbienti. Sono soggetti con gravi problemi familiari e scarso rendimento scolastico. Esempi sono il benzene, il toluene e il tricloroetilene.

Abuso di psicostimolanti motori nello sport (doping sportivo). Tutte le sostanze elencate fanno parte della categoria S6, stimolanti, che sono al terzo posto nell'elenco delle sostanze d'abuso.

Efedrine, norefedrine e norpseudofedrine sono vietate in ambito sportivo soltanto durante la competizione e sono inserite nella classe S6 che comprende gli psicostimolanti. Per le efedrine, le concentrazioni nelle urine non devono superare i: 10 microgrammi/ml per l'efedrina e metilefedrina; 150 microgrammi/ml per la pseudofedrina. Per le norefedrine, le concentrazioni nelle urine non devono superare i: 25 microgrammi/ml per la fenilpropanolamina. Per le norpseudofedrine, le concentrazioni nelle urine non devono superare i: 5 microgrammi/ml per la catina. Nota bene: le efedrine e le norefedrine possono essere assunte senza prescrizione medica in quanto fanno parte (insieme alla caffeina) di molte preparazioni medicinali da banco per combattere i sintomi del raffreddore o dell'influenza. L'efedrina come sostanza dimagrante, se usato in associazione con caffeina e aspirina, potenzia il rilascio di noradrenalina dai terminali nervosi.

I timoanalettici vengono usati per curare la depressione: sono inibitori del metabolismo della NA, DA e serotonina (IMAO-A) e inibitori del reuptake della NA (imipramina ed altri triciclici) e della serotonina (Fluoxetina ed altri SERT).

Il farmaco contro il Parkinson (a base di DA) viene usato a fini psicostimolanti.

La sibutramina (utilizzata da Mutu) è un potente anoressizzante e può dare effetti psicostimolanti: è un inibitore della ricaptazione di NA e serotonina

Colinomimetici centrali (nooanalettici). L'ACh ha due tipi di recettori colinergici: uno di tipo nicotino-mimetico (stimolato dalla nicotina) ed uno muscarino-mimetico (stimolato ad esempio da funghi velenosi). Nella neurotrasmissione colinergica non esistono recettori ricaptatori. L'ACh è il neurotrasmettitore del sistema parasimpatico (oltre che di quello somatico), e gli organi innervati da questo hanno recettori muscarinici.

Le azioni centrali dell'ACh mediate da recettori muscarinici sono: controllo della postura e dei movimenti involontari, aumento della memoria e dell'apprendimento, nonché dei comportamenti aggressivi e delle allucinazioni. Le azioni mediate invece da recettori nicotinici sono l'aumento dell'attenzione e dello stato di veglia, nonché della regolazione della temperatura corporea, dell'appetito, della pressione arteriosa, della liberazione di vasopressina o ormone antidiuretico (ADH). Entrambi i recettori innalzano il livello dell'umore e l'emotività.

Nicotina → colinomimetico ad attività nicotinica centrale. La nicotina è l'alcaloide, contenuto nella pianta *Nicotiana tabacum*, che costituisce il principio attivo che arriva rapidamente al cervello se inalato (fumo di pipa, sigaro o sigaretta).

La nicotina determina effetti:

- noradrenomimetici centrali (mima l'azione dell'ACh sui recettori della nicotina e attiva il rilascio di NA) → causano uno stato di attivazione, veglia e aggressività; altri effetti sono un aumento della FC e della pressione arteriosa.
- GABA-ergici (mima l'azione dell'ACh sui recettori della nicotina e attiva il rilascio di cellule GABA) → effetto ansiolitico: la nicotina inattiva il sistema GABA (deprimente) e quindi elimina la depressione.
- Dopaminomimetici (mima l'azione dell'ACh sui recettori della nicotina e attiva il rilascio di DA) → la liberazione di DA è, per quantità, quasi pari a quella causata dalla cocaina → effetto di gratificazione, ma anche di dipendenza psichica (quindi in caso di privazione si può avere una crisi di astinenza, anche se di minor entità rispetto a quella della cocaina). L'abuso di nicotina è il primo step che porta a provare anche altre sostanze. La dipendenza psichica funziona secondo il seguente circolo vizioso: il cervello genera desiderio → viene inalata nuova nicotina → viene rilasciata DA → abbassamento di quantità di nicotina nel sangue → il cervello genera desiderio.

Problematiche: la tolleranza alla nicotina si sviluppa rapidamente ed è sia metabolica che farmacodinamica; ha un effetto di massimo 30min, quindi induce l'individuo ad autosomministrarsi la nicotina continuamente. La nicotina viene metabolizzata principalmente nel fegato, entro 1-2 ore. Il prodotto inattivo, la cotinina, ha una lunga emivita plasmatica, e può essere utilizzata per valutare l'abitudine al fumo: la cotinina è infatti il metabolita che ritroviamo un po' ovunque (sangue, urine e

saliva) nel fumatore. È prevista una terapia sostitutiva per non avere crisi di astinenza: questo per eliminare l'elemento più pericoloso, che non è la nicotina, ma il prodotto della combustione, cancerogeno. La terapia sostitutiva con gomme da masticare o cerotti contenenti nicotina attenua infatti i sintomi di astinenza ed evita l'introduzione del composto con il fumo di tabacco.

Colinomimetici ad attività muscarinica centrale e parasimpatica → causano tremore, allucinazioni ed eccitazione. Alcaloidi naturali sono la muscarina (fungo amanita muscarina), l'arecolina, la pilocarpina. Analoghi sintetici sono l'aceclidina e l'oxotremorina.

Attivatori colinergici centrali → nootropi: studiati e prodotti per il trattamento dei deficit mnemonici, ma usati anche nello sport per ridurre i tempi di reazione e aumentare la vigilanza. Un esempio è il Provigil. Fanno parte della classe S6 della lista WADA.

Caffeinici: caffeina ed altri analoghi metilxantinici. Sono tutte sostanze facenti parte delle metilxantine, che hanno la stessa struttura dell'adenosina. Esempi, oltre la caffeina (= 1,3,7 trimetilxantina), sono la Xantina, ancora più potente della caffeina, e la Teobromina (nel cacao), la quale ha effetti modulatori sul sistema della serotonina che regola l'umore. Bevande caffeiche preparate con piante naturali sono il caffè, la Kola (Pepsi Cola, Coca Cola), Matè, The e Guaranà.

Farmacocinetica: la caffeina si assume per via orale (biodisponibilità orale = 99%), viene assorbita rapidamente (elevato Volume di distribuzione e penetrazione cerebrale), il picco (C_{max} plasmatica) si ha tra i 15 e i 45 minuti dall'assunzione, viene metabolizzata dal fegato. Il 90% della caffeina è demetilata dal CYP-450 e trasformata in metaboliti attivi e meno liposolubili dimetil-xantinici (Paraxantina ed in minor quantità Teofillina e Teobromina). I metaboliti sono trasformati in acidi dimetilurici, coniugati ed eliminati con le urine. Il metabolismo dipende dal flusso emato-portale ed è personale in quanto dipende dal CYP-450 (metabolizzatori rapidi o lenti); è saturabile a dosi tra 3 e 5 mg/kg (200-350 mg), ma col tempo aumenta la capacità di metabolizzazione, quindi aumenta la quantità assunta; il 10% della caffeina è escreta immodificata per via renale. L'emivita varia tra le 3 e le 7 ore. La quantità da non superare è di 300mg di caffeina al giorno. Gli sportivi eliminano la caffeina molto più rapidamente rispetto agli obesi (clearance renale): la sua clearance è infatti influenzata da: esercizio fisico, composizione corporea, sesso. Negli obesi (per farmaco accumulo nel tessuto adiposo) si osserva una riduzione significativa della sua clearance. Dopo un'intensa attività fisica la sua clearance si riduce di 5 volte nelle donne e di 2 volte negli uomini. In soggetti normali a riposo, dopo 2-3 ore dall'ingestione di 100 mg di caffeina, si ritrovano nelle urine circa 1,5 µg/ml della sostanza immodificata.

Farmacodinamica → gli effetti a livello centrale sono di tipo eccitante: riduce la sonnolenza, aumenta l'attenzione e diminuisce il tempo di reazione, aumenta il tempo di latenza all'addormentamento e riduce la durata del sonno, stimola i centri cardio respiratori, ma non ha effetti psicostimolanti. La qualità del sonno influenza la prestazione dell'atleta.

Effetti cardio-vascolari sono: cardio-stimolazione, vasocostrizione cerebrale (→ riduce il mal di testa, causato da vasodilatazione cerebrale), vasodilatazione splancnica, vasodilatazione renale, vasodilatazione cutanea (→ blocca traspirazione), vasodilatazione muscolare (→ miglio ossigenazione del muscolo). La vasocostrizione cerebrale. È controindicata a cardiopatici (aumenta pressione e FC) e bambini (facilita situazioni convulsivanti).

Effetti sulla prestazione sportiva: è una sostanza protoergogena → mette a disposizione più glucosio (effetto glicogenolitico epatico e muscolare) e acidi grassi non esterificati (NEFA, effetto lipolitico) → aumento della velocità di contrazione e della resistenza muscolare → effetto metabolico, punito dall'antidoping se la sostanza è rintracciata in dosi eccessive. Facilita la trasmissione colinergica neuromuscolare, aumenta liberazione di Ca^{2+} dal reticolo sarcoplasmatico, aumenta la β -ossidazione dei trigliceridi muscolari, stimola il recupero di K^+ muscolare aumentando l'attività della pompa Na/K ATPasi dipendente.

Effetti gastrici, renali (e bronchiali): aumenta la secrezione acido-gastrica (facilita digestione) e causa vasodilatazione gastrica che permette un più veloce assorbimento a livello gastrico. Il caffè contrasta la sonnolenza post pranziale, causata da richiamo di sangue nello stomaco a discapito del

cervello. Se il caffè è preso a digiuno, causa mal di stomaco perché facilita la secrezione acido-gastrica. Ha effetti diuretici e infine broncodilatatori (no per caffeina; soltanto teofillina, (Aminomal), enprofillina e bamifillina → trattamento dell'asma bronchiale). La teofillina (analogo della caffeina, vietata nello sport) è un potente broncodilatatore (terapia asma bronchiale), mentre la caffeina non ha alcun effetto sui bronchi.

Gli effetti compaiono dopo l'assunzione di 50-200mg; quando si supera 1g di caffeina, si entra nell'abuso.

La caffeina ha analogia strutturale con l'adenosina (neurotrasmettitore inibitorio oltre che base per l'ATP) ed interferisce con le sue azioni, ovvero quelle di ridurre la secrezione di NA (ruolo fisiologico dell'adenosina è riduzione dell'attività cerebrale e del lavoro muscolare per far recuperare ATP). L'adenosina modula in senso inibitorio la liberazione di noradrenalina e del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato. La caffeina inibisce i recettori dell'adenosina che quindi non inibisce più la liberazione di NA e glutammato. La caffeina blocca anche i recettori periferici dell'adenosina: aumenta la liberazione di noradrenalina dalle terminazioni simpatiche e di adrenalina surrenalica ad effetti simpaticomimetici; determina la scomparsa degli effetti inibitori dell'adenosina a livello cardiaco, bronchiale e renale.

La caffeina non è però uno psicostimolante, ma solo un eccitatorio, in quanto non agisce sul sistema dopaminergico → non causa dipendenza. Se aumenta la NA, è facile nei bambini che ci sia convulsione.

Non vi è una proibizione da parte della WADA (prima il limite era di 12µg/ml di urina), ma solo un monitoraggio (sopra ai 12µg/ml): se i livelli in un atleta sono alti, verrà sottoposto ad altri accertamenti, perché potrebbe sommare l'effetto della caffeina a quello di altre sostanze psicostimolanti vietate assunte in dosi basse e non eccedenti i valori. La caffeina non è psicotossica, quindi non causa dipendenza psichica; inoltre è di facile approvvigionamento, ha effetti ergogenici modesti ma significativi, ha effetto additivo con altri neurostimolanti proibiti e la possibilità di ridurre la dose e la soglia di positività di quest'ultimi, ha effetto lipolitico e dimagrante, effetto diuretico e antiemicranico (vasocostrittore).

Tossicità della caffeina → tra 1 e 2g: ansia, insonnia, irrequietezza, tremori, tachicardia, ipertensione arteriosa, dolori epigastrici (caffeinismo).

Dosi tra i 5 e 10g causano convulsioni e possono portare alla morte.

Stimolanti bulbari → analettici cardio-respiratori: aumentano la frequenza del respiro e quindi la resistenza nelle ultime fasi di una competizione. Tramite vie sconosciute stimolano i centri bulbari del respiro. Sono sostanze ormai superate, ma trovano ancora nicchie di utilizzo. Sono sostanze con effetti convulsivanti → si rischia grosso, ma alcuni disperati le usano come ultima cartuccia da sparare. Fanno parte della categoria S6. Se ne distinguono tre tipi:

- Ad azione centrale con effetti convulsivanti: Pentametilentetrazolo o Leptazolo (Cardiazolo), Niketamide, Ethamivan, Pretcamide o Cropropamide, Dimeflina, Mipexantone (per via orale).
- Ad azione centrale e periferica (sui chemorecettori del giorno carotideo) con minor attività convulsivante e dotati di un buon rapporto efficacia/tollerabilità: Doxapram (stimola anche la liberazione di adrenalina), Amifenazolo.
- Ad azione periferica (privi di attività convulsivante): Almitrina (per via orale e con lunga durata di azione).

Stimolanti spinali → miotonostimolanti: aumentano la forza di scarica del motoneurone e quindi la forza di contrazione. Inibiscono la neurotrasmissione glicinergica, responsabile dell'inibizione della contrazione: malattie genetiche che colpiscono il sistema glicinergico causano paralisi spastiche → tetano muscolare. La stricnina (sostanza proibita) attiva i moto neuroni spinali in quanto blocca i recettori del neurotrasmettitore inibitorio glicina: può causare tetano diaframmatico.

Possono anche inibire la neurotrasmissione gabaergica, quindi inibire l'iperpolarizzazione neuronale indotta dal GABA: stessi effetti del precedente.

Neurodepressanti centrali. Se voglio deprimere un sistema, attivo una neurotrasmissione di tipo inibitorio (glicina, GABA, adenosina).
Una sostanza è neuro-depressante quando riduce il firing neuronale (aspetto cellulare), ma da un punto di vista funzionale causa perdita di coscienza, coma e morte. I livelli a cui bisogna fermarsi è il sonno.

Gaba-mimetici. GABA è l'acronimo di acido gamma-amino-butirrico, che deriva dal glutammato (neurotrasmettitore eccitatorio) convertito in GABA per riequilibrare il sistema. Il GABA viene liberato nella sinapsi e causa una iperpolarizzazione (anziché una depolarizzazione) della membrana dovuta all'ingresso di Cl.

I recettori GABA-A sono a livello centrale (cervello), i GABA-B a livello spinale. Sui recettori dei GABA ci sono anche i siti di legame di altre sostanze neurodepressanti: barbiturici, benzodiazepine (funzionano solo se c'è il GABA, di cui facilitano l'aggancio), alcool.

Il tono gabaergico è quello che causa il sonno la sera (ciclo giornaliero): se innescato con farmaci si hanno effetti sedativi, ansiolitici, antinevrotico e antifobico, ipnoinducente, ipnotico e narcotico, amnesico, anticonvulsivante e neuroprotettivo, miorelassante e antispastico.

Anche il sistema GABA-ergico è collegato col sistema dopaminergico (aumenta la secrezione di DA), quindi le sostanze che agiscono su di esso causano dipendenza psichica (v. tabella a fianco).

Alcool etilico. È la sostanza d'abuso più diffusa. Deriva dall'etano. Se assunto con moderazione (apporto dietetico), facilita la digestione (provoca vasodilatazione gastrica), causa attivazione gastrica (quindi non va assunto a stomaco vuoto), amplifica il gusto dei cibi e ha effetti cardiovascolari positivi. Se si sfora nell'abuso, causa disturbi motori, danni cardiovascolari, cirrosi, alterazioni psico-comportamentali e tumori del pancreas.

È uno xenobiotico (riconosciuto come estraneo dell'organismo), quindi scatena un allarme ogni volta che viene introdotto. Primo prodotto del metabolismo è l'acetaldeide (ancora più pericoloso) seguito dall'acetato → in questo modo viene inattivato. Se la quantità assunta è superiore alla clearance epatica (saturato il sistema epato-metabolico) l'alcool rimane in circolo e va al cervello → effetti centrali. La velocità di metabolizzazione nell'uomo è di 8g/h (4g/h per la donna) e aumenta con un consumo costante.

Tutto l'alcool metabolizzato entra nel circolo degli acidi tricarbossilici, generando ATP → alto significato calorico.

L'alcool non metabolizzato va ad agire sul sistema gabaergico: in un primo momento ecciterà (effetto di ebbrezza), poi inibirà. Ha effetto ansiolitico: fa dimenticare il dispiacere e riduce la tensione nervosa; da un senso di sicurezza in sé stessi. Inibendo la secrezione di ACh si riduce la capacità di equilibrio, di parola e di memoria. Gli effetti indesiderati sono depressione, attività riflesse già a piccole dosi; ad alte dosi si manifestano neuro-depressione, alterazione della coordinazione motoria (occhio-mano e occhio-piede), del linguaggio e delle percezioni, sonnolenza, depressione respiratoria e coma. Ha impatto negativo sulla contrazione muscolare per diminuita produzione di ATP: l'alcool etilico influenza il metabolismo epatico dei glucidi inibendo il processo di sintesi del glucosio, il suo deposito sotto forma di glicogeno e attivando il processo di demolizione del glicogeno, in questo modo tende a esaurire le scorte glucidiche e ostacola la loro reintegrazione. Causa squilibri ormonali (es. inibizione ipotalamica della produzione di Gh), ed eccessiva produzione di calore e disidratazione. L'alcool aumenta la dispersione di calore e si rischia ipotermia e congelamento se la temperatura esterna è bassa → non bere in montagna. La vasodilatazione aumenta però le prestazioni muscolari.

Un bicchiere standard contiene il 10% di alcool → 10g in 100ml d'acqua. L'assorbimento, a parità di contenuto alcolico, è più rapido dei vini bianchi che dei vini rossi.

L'alcool è vietato assolutamente nelle federazioni automobilistiche (valore massimo consentito di 0,10 g/l) → il tempo di reazione per la frenata aumenta di 5 volte.

Un abuso cronico di dosi eccessive si rivela tossico e causa effetti cardiovascolari e gastro-intestinali, deficit nutrizionali, cirrosi epatica, pancreatiti e tumori del pancreas, osteoporosi,

sindromi psichiatriche, atrofia retinica, ippocampale e cerebellare, dipendenza psichica e fisica (delirium tremens).

«Il cervello beve l'alcool e l'alcool beve il cervello».

Benzodiazepine (BDZ). Aumentano la trasmissione gabaergica. È un altro gabamimetico, la classe di psicofarmaci più venduti per curare l'ansia patologica (stress, over-training → esaurimento delle riserve): l'ansia fisiologica è invece quella che ci permette di vivere e non va inibita. L'ansia patologica scatenante la nevrosi è negativa per qualsiasi prestazione: curva di Yerkes → l'allenatore non deve creare un'ansia patologica.

Le BDZ non inibiscono l'ansia fisiologica: è questo il loro valore terapeutico → farmaci anti panico/ansia. Hanno azione anti-ansia, ipnoinducente e sedativa, anticonvulsivante, miorellassante, amnesica (amnesia recente). Anche qui però si agisce sulla liberazione di DA e ACh: possono servire per dormire bene la notte prima della gara.

Si usano per pazienti con convulsioni e crisi epilettiche, ma anche come pre-anestetici (effetto miorellassante).

Le BDZ sono attive per via orale e si differenziano per struttura chimica, profilo farmaco-cinetico (per metabolismo e durata d'azione) e profilo farmaco-dinamico (con azione prevalente): ci sono BDZ più anti-ansia, altre più anti-convulsioni, ma sarà compito del medico decidere quali somministrare. Le BDZ sono molto maneggevoli e relativamente sicure (di BDZ non si muore in quanto c'è un massimo che si può assorbire), ma presentano alcuni effetti negativi (tossici): interazioni farmaco-metaboliche, sinergismo con l'alcool (ne amplifica le azioni), amnesia, riduzione della fase R.E.M. (Rapid Eye Movement) del sonno (è la fase buona, quella che dà qualità al sonno), effetto post-sbornia al risveglio, aggressività (effetto paradossale), dipendenza psicologica. Le BDZ diminuiscono la qualità del sonno, in quanto riducono la fase REM, quella buona.

Non Benzodiazepinici. Pur agendo con il recettore GABA-A, non sono ansiolitici, hanno una breve durata di azione e sono indicati per il trattamento a breve termine (2 settimane) dell'insonnia. Ne sono un esempio i ciclopirononici (zopiclone), gli imidazopiridinici (zolpidem), i pirazolpirimidinici (zapleton).

Una classe di non-BDZ è quella dei barbiturici, potenti neurodepressivi centrali. Determinano sedazione, ipnosi, narcosi e depressione cardio-respiratoria. Hanno un ristretto margine terapeutico e possono indurre per motivi farmacocinetici (tolleranza metabolica e redistribuzione) coma e morte. Si legano irreversibilmente ad un sito interno del canale del doro (CI) del recettore GABA-A determinandone una apertura permanente. Pertanto, i barbiturici hanno un uso clinico limitato: come anestetici generali, antiepilettici e non sono più impiegati come ansiolitici ed ipnoinducenti. Sono dei potenti induttori degli enzimi epatici responsabili del metabolismo dei farmaci e, soprattutto del sistema del citocromo P-450, risultando pertanto causa di interazioni tra farmaci.

Gamma-Idrossi-Butirato (GHB). Analogo del GABA, ampiamente diffuso, insieme alla BDZ flunitrazepam (Roipnol) come club o rave drug. Sintetizzato nel 1960 per scopi narcotici, fu abbandonato per bassa maneggevolezza. Dagli anni '80 è utilizzato illegalmente. Ad esempio, tra i body builder è spesso usato come integratore e presunto stimolante dell'ormone della crescita. Negli anni '90 compare nei "party" come "club o rave drug". Per contrastare questo abuso molti Paesi ne hanno vietato l'uso. Tra i primi, la Svizzera, dove si verificarono da 30 a 50 decessi l'anno. Dal 2002 il GHB è regolamentato dalle normative relative agli stupefacenti ed altre sostanze d'abuso.

Oltre all'acido libero sono disponibili i rispettivi sali di sodio e potassio che possono essere preparati in maniera artigianale seguendo indicazioni diffuse su particolari siti internet. Nel «gergo degli spacciatori» i nomi dati al GHB sono: Fantasy, G, gocce k.o., Liquid Ecstasy, Natriumoxybat, Salty Water. Sebbene il GHB si trovi sul mercato sotto il nome di «Liquid Ecstasy», non ha nulla a che fare con la metilendiossimetamfetamina in gergo denominata anche ecstasy.

Farmacodinamica: euforia ed ebbrezza (15 min. dall'assunzione), ebbrezza comparabile ad un'ubriacatura, si attribuisce anche un effetto afrodisiaco. In caso di sovradosaggio si manifestano: nausea, vomito, intontimento, sonnolenza, difficoltà respiratoria e svenimento, narcosi, coma e



morte.

Farmacocinetica: ottima biodisponibilità per via orale, C_{max} plasmatico tra i 25-45 min., emivita tra i 30 ai 50 min., durata di azione da 1 a 3 ore. Nel sangue il GHB si ritrova 8 ore dopo l'assunzione, nell'urina dopo 12 ore. Il GHB è metabolizzato in CO_2 e H_2O .

L'assunzione occasionale non produce dipendenza a differenza di quella ripetuta (dipendenza psichica e fisica). Interazioni farmacologiche → sinergismo con altri sedativo-ipnotici → rischio che i sintomi di avvelenamento da GHB non vengano riconosciuti.

GHB come sostanza K.O.: Il GHB ed il *Roipnol* possono essere utilizzati come «date rape drugs»; la sostanza viene mescolata a bevande da terzi malintenzionati per intontire la vittima e in seguito derubarla o abusarne sessualmente (gocce K.O.). Le vittime presentano una diminuzione dello stato di coscienza e spesso non riescono più a ricordarsi di quanto accaduto.

Kava (*Piper methisticum*). Origine naturale: radici del *Piper methisticum* (pepe nero), famiglia delle Piperaceae. Diffuso nelle isole del Pacifico meridionale. Principi attivi: kavalattoni (kavaina), metisticina e yangonina. Proprietà farmacologiche: sedative, anticonvulsivanti, diuretiche, antinfiammatorie, anestetico locali, anoressizzanti ed antifungine. Tossicità: disfunzioni renali ed epatiche, perdita di peso, rash (= sfogo) cutanei ed effetti extrapiramidali.

Valeriana (*Valeriana officinalis*). GABA-mimetico diretto → interagisce direttamente con il recettore GABA-ergico e lo attiva. Origine: radici della *Valeriana officinalis*. Principi attivi: 0.5% di oli essenziale e 0.05% di acido valerenoico. Proprietà farmacologiche: blandi effetti sedativi ed ipnoinducenti. Tossicità: possibile effetto rimbalzo in seguito ad interruzione dell'assunzione o per terapie prolungate.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Ansiolitici non GABA-mimetici. Classi di farmaci ansiolitici e ipnotici. Le benzodiazepine, la classe più importante, sono utilizzate per trattare sia gli stati d'ansia sia l'insonnia. Gli agonisti del recettore 5-HT_{1A} sono stati introdotti recentemente e mostrano attività ansiolitica con scarsa sedazione (**Buspirone**). Gli antagonisti dei recettori β-adrenergici sono utilizzati principalmente per ridurre i sintomi fisici dell'ansia (tremori, palpitazioni ecc.); non hanno effetto sulla componente affettiva.

Cannabinoido-mimetici (naturali e di sintesi). Sono conosciuti come fito-cannabinoidi, quindi di origine naturale: derivano infatti da una pianta, la Cannabis (= canapa) indica, originaria dell'Asia Centrale, delle zone tropicali e temperate. Questa pianta contiene un olio che a sua volta contiene il principio attivo → Δ⁹ THC = Δ⁹-tetraidrocannabinolo. Storicamente, si ipotizza che l'impiego della canapa in ambito sociale risalga al Neolitico e si sia sviluppato nell'attuale Afghanistan. Da qui si sarebbe diffuso verso la Cina, dove il suo uso come rimedio farmacologico è documentato in un trattato cinese di botanica del 1500 A.C. In India la canapa era ritenuta di origine divina, poiché si pensava provenisse dalla trasformazione dei peli della schiena della dea Visnù. In tutto il mondo islamico la canapa era tenuta in grandissima considerazione in ambito religioso, poiché aveva significato mistico. Si passò però dall'uso religioso a quello voluttuario e ricreativo, fino a rendere la cannabis la seconda sostanza d'abuso dopo l'alcool.

Dalla cannabis si ricavano diverse droghe, che si distinguono per la percentuale di THC contenuta: marijuana (0,5-1,5% di THC), ganja (2-4%), hashish nero/afghano/pakistano (3-7%), olio di hashish (20-40%).

Assunzione e farmacocinetica: l'assunzione più comune è l'inalazione (biodisponibilità per inalazione = 20%, orale = 6%). A 200-400°C avviene l'aromatizzazione dei cannabinoidi e la formazione di sostanze tossiche e cancerogene. Il THC è molto lipofilo, quindi si espande ovunque, in particolare nel cervello e nel tessuto adiposo; l'emivita è molto lunga (circa 8 giorni), quindi il THC si ritrova anche dopo una settimana. L'eliminazione del THC, in quanto lipofilo, avviene per via biliare e gastro-intestinale (80%) e in minima quantità per via renale; la donna che allatta passa il THC, liposolubile, al bambino.

Effetti farmacologici del THC. Si inizia con effetti eccitanti, poi sopraggiungono quelli deprimenti.

- Effetti centrali: ipnoinducenti (= rimbecillito), analgesici, antiemetici, oressizzanti (innalzamento dell'appetito → aumento del peso corporeo), disinibenti ed edonistici (ebbrezza, stato di benessere, distacco dalla realtà o stato di high), ansiolitici, sedativi, spersonalizzanti (sindrome amotivazionale), percettivo-sensoriali (distorsioni temporali, uditive e visive), allucinogeni (ad alte dosi). Inoltre ha effetti amnesici e cognitivi (abbassa la capacità di attenzione e apprendimento) e neuro-protettivi. Il THC aumenta la liberazione di dopamina → nascono gli effetti edonistici e gratificanti, ma anche la dipendenza.
- Effetti periferici: ipotensivi, miorilassanti (calma ansia), iperglicemici e iperlipemici, adipogenetici (→ aumenta la massa grassa), broncodilatatori, antiflogistici, ipogonadici (inibizione della secrezione di testosterone) e catabolici (riduzione della secrezione di Gh).

Questi sono gli effetti acuti, ma nel tempo si ha una tolleranza, causata da una desensibilizzazione rapida e iporegolazione dei recettori cui si lega il THC.

Meccanismo di azione dei fitocannabinoidi. Fino agli anni '80 non si sapeva che avessimo un sistema di neurotrasmissione endocannabica. Il sistema endocannabico (ECS) è un sistema modulatore *on demand*. L'anandamide e il 2-arachidonoyl-glicerol sono i due cannabinoidi endogeni: sono liberati nella sinapsi e garantiscono il funzionamento omeostatico del sistema, che verrà scardinato quando subentreranno dosi farmacologiche di THC. È il neurone post sinaptico che rilascia queste sostanze (da precursori lipidici), su richiesta del neurone presinaptico. Gli EC attivano i recettori CB, subito dopo degradati; agiscono come messenger retrogradi; inibiscono il rilascio di altri neurotrasmettitori. Funziona, fisiologicamente, come l'accensione delle luci quando si entra in casa: accendiamo la luce dell'ingresso, poi quella del bagno che spegniamo dopo aver finito, poi ci spostiamo in camera, ecc.; quando invece c'è il THC, questo accende tutte le luci insieme.

I recettori sono CB₁ (centrale e periferico) e CB₂ (in particolare nel sistema immunitario); il 50%

dei recettori del SNC sono endocannabici (CB₁); altri recettori CB₁ sono localizzati nel fegato, muscolo, tessuto adiposo, stomaco e pancreas. I CB₂ si trovano invece nel sistema immunitario e nella corteccia, cervelletto e tronco encefalico.

Lo studio delle aree del cervello e dell'influenza su di esse da parte dei farmaci si può effettuare mediante PET, tomografia ad emissione di positroni: si chiede ad una persona di fare una determinata cosa e si osserva quale zona del cervello subisce un aumento di vascolarizzazione, indice di maggiore attività.

Il sistema cannabinoide va a influire sui peptidi oppioidi, aumentandone il numero e amplificandone di conseguenza gli effetti. Il sistema cannabico, direttamente o indirettamente (stimolando GABA, ma soprattutto oppioidi, questi ultimi i maggiori secretori di DA), rilascia dopamina → dipendenza.

L'ECS blocca il metabolismo e lo stoccaggio di sostanze energetiche: in particolare blocca lipolisi e lipasi → aumento massa grassa.

EC cross-talking: trasmissione paracrina → in periferia, grazie alla quale le cellule comunicano fra loro, ma possono farlo anche su di loro (trasmissione autocrina).

Effetti sui diversi apparati. Gli endocannabinoidi hanno recettori CB₁ a livello degli adipociti, soprattutto nel tessuto adiposo viscerale umano: la stimolazione di questi recettori incrementa la lipogenesi, comporta frequentemente aumento di peso con modifiche modeste della fame e dell'apporto energetico. Questi fatti aumentano la possibilità di importanti influenze dei cannabinoidi sul peso corporeo ed adiposità distinte dalla loro azione diretta sull'appetito. La sregolazione del sistema endocannabinoide è più pronunciata nei soggetti con obesità addominale.

A livello epatico, i cannabinoidi stimolano la lipogenesi, facilitando la steatosi epatica; inoltre i cannabinoidi hanno una azione proflogistica e profibrotica epatica. L'abuso di fitocannabinoidi in epatite C è predittore indipendente di fibrosi epatica.

A livello muscolare, i recettori CB₁ sono presenti nelle cellule muscolari di ratto, ed in maggior quantità in quello obeso. Gli endocannabinoidi deprimono la captazione muscolare del glucosio e la termogenesi.

Il sistema endocannabinoide è un sistema che ci permette di recuperare.

Abuso. Il THC è un agonista dei recettori CB₁ e CB₂. I cannabinoidi sono definiti droghe leggere solo perché non causano morte per sovradosaggio, ma in realtà sono più pericolose delle droghe pesanti. Sono comprese nella tabella delle sostanze psicotrope e stupefacenti della legge DPR (309/90) e il loro consumo è regolato dalla legge.

Oltre ai cannabinoidi naturali si sono diffusi anche prodotti sintetici, le spice drugs. I prodotti commercializzati in Internet e in alcuni negozi specializzati sotto il nome di "Spice" sono disponibili almeno a partire dal 2006. Anche se il prodotto "Spice" può essere pubblicizzato come incenso, quando viene fumato gli effetti sono descritti da alcuni utenti come analoghi a quelli della cannabis. In seguito a una relazione stilata dalla Svezia, tramite il sistema di allarme rapido sono stati controllati i prodotti indicati come "Spice" a partire dall'inizio del 2008. Nel 2008, la Germania e l'Austria hanno rilevato il cannabinoide sintetico JWH-018. La struttura chimica del JWH-018 si differenzia sostanzialmente da quella del THC. Negli animali da laboratorio, il JWH-018 produce gli stessi effetti del THC ed è stato riferito essere più potente. All'inizio del 2009 un secondo cannabinoide sintetico, il CP 47,497 e tre suoi omologhi sono stati rilevati in campioni di "Spice" in Europa.

Abuso nello sport: molti atleti usano i THC come miorilassanti e decontratturanti, broncodilatatori (effetti modesti), adipogenetico (per recuperare un po' di massa adiposa), analgesico, anti-infiammatorio, ansiolitico. Alcuni studi mostrano un maggior uso negli atleti maschi rispetto ai non atleti, l'inverso per le femmine. Il WADA inserisce i cannabinoidi nella categoria S8, specificando che è proibito l'uso di THC sia naturale che. Il limite è di 15ng/ml urina. E' la seconda sostanza d'abuso nello sport dopo gli anabolici.

Tossicità del THC: causa disturbi percettivi, sindromi amotivazionali, disturbi psicomotori, tachicardia, cefalea, sovrappeso, iperglicemia, riduzione del testosterone e di Gh (quando usati a lungo termine), tipici problemi respiratori da fumo, sindrome cardio metabolica → iperglicemici e



quindi diabetogeni. La dipendenza psichica è debole/moderata. La sintomatologia da astinenza prevede irrequietezza, irritabilità, agitazione moderata, insonnia, disturbi EEG del sonno, nausea, crampi. L'assunzione di marijuana aumenta il rischio di incidenti stradali → il THC è 4.000 volte più potente dell'alcool nel ridurre le prestazioni psico-fisiche; la marijuana causa deficit cognitivo-mnemonici e aumenta il rischio di diventare paranoide-schizofrenico (forte correlazione con le sindromi psichiatriche). Infine si può avere Alzheimer precoce.

Oppioide-mimetici. Oppio = succo rappreso, derivante dal papavero sonnifero. Determinano un quadro specifico, lo stupor, che causa postura e sguardo tipici: pupilla miotica (a punta di spillo), testa inclinata, collo rigido e braccia in avanti. È l'unica sostanza definibile stupefacente.

In Afghanistan si concentra l'80% della produzione di Oppio, che si ottiene incidendo la pianta e raccogliendo il succo che ne esce per formare i pani. Le sostanze stupefacenti che escono sono i fenantrenici morfina (in onore del dio del sonno → sostanze anestetiche) codeina e tebaina; altro prodotto (non stupefacente) è un benzoisochinolinico, la papaverina.

La diacetilmorfina (o diamorfina), derivato della morfina, è più conosciuta come eroina: questa è più liposolubile e quindi entra più facilmente nel cervello. Altri oppiacei di sintesi sono l'idromorfone, il metadone e il fentanile (anestetico generale).

Il nostro SN ha una neurotrasmissione oppioide, con peptidi oppioidi come neuromodulatori, che ha come obbiettivo quello di garantirci la soglia del dolore e di darci felicità. Anche qui, come nella similitudine usata per il THC, quando vengono assunti oppiacei esogeni, si accendono tutte le luci.

I recettori sono 5 (v. figura) e ad ognuno di essi corrisponde un effetto. Ligandi endogeni → endorfine, ligandi esogeni → morfine: le due forme di morfina agiscono sui 5 recettori.

Uno degli effetti più pesanti è la stimolazione di altri due sistemi (cross-talking), quello gabaergico e quello endocannabinoide, tutti stimolanti del sistema dopaminergico → forte dipendenza fisica e psichica.

Nel neonato vi è una piccola concentrazione di peptidi oppioidi, che aumentano nella vita e raggiungono la massima quantità nell'anziano (minor percezione del dolore). L'agopuntura gioca su questo meccanismo: stimola la produzione di peptidi oppioidi, quindi si ridurrà il dolore provocato da altre cose. L'aumento dei peptidi oppioidi si ha con l'orgasmo, la suzione del capezzolo e con il bacio.

Azioni farmacologiche: il dolore, grazie all'assunzione di oppiacei, viene percepito come qualcosa di piacevole. Si manifestano poi azioni euforica (solo se l'assunzione è rapida: fumo o endovena), gratificante, analgesica, sedativa, stupefacente, miotica (restringimento pupilla), narcotica, depressiva respiratoria e anti-tussiva (i centri della tosse sono vicini a quelli del respiro), cardio depressiva e ipotensiva, bradicinesica e catalettica (gli arti assumono e mantengono qualunque posizione venga loro data), emetica (capace di provocare il vomito), costipante (occlusione delle vie respiratorie o stitichezza) antidiuretica (tutti gli sfinteri sono chiusi sotto azione di oppioidi).

[Miotici: farmaci che provocano il restringimento della pupilla. I più importanti appartengono alla categoria dei farmaci colinergici (pilocarpina, carbacolo, metacolina, eserina ecc.). Azione miotica possiedono pure taluni farmaci bloccanti del simpatico (ergotamina, reserpina, guanetidina), e inoltre la morfina e gli insetticidi organofosforici. I miotici agiscono stimolando il muscolo costrittore della pupilla e hanno anche la proprietà di abbassare la pressione endoculare, effetto che viene largamente sfruttato nella terapia del glaucoma. La miosi costituisce un elemento indicativo nella diagnosi delle intossicazioni acute provocate da queste sostanze.]

Sono al primo posto delle sostanze psicomaneiche e tossiche.

Somministrazione: l'eroina (molto lipofila), somministrata per via endovenosa, arriva in pochi secondi al cervello, rilasciando una quantità enorme di DA → sballo. Fa più danno la via di somministrazione che l'eroina in sé → rischio AIDS e epatite. L'abuso cronico porta a dipendenza psichica e fisica, oltre che a tolleranza. Lo Ioperamide (Imodium) non supera la barriera emato-encefalica, quindi non ha effetti tossici.

Abuso nello sport: vengono usati soprattutto per gli effetti analgesici e sono vietati dalla WADA (categoria S7 → narcotici). Non aumentano la performance ma anzi la deprimono. Vengono utilizzati nello sport (soprattutto la morfina) per consentire l'attività dopo traumi che causano ancora



dolore, ma non facendo percepire il dolore possono aggravare il trauma esistente.

Tossicità: vi è un elevato rapporto rischio/beneficio; un elevato grado di dipendenza fisica e psichica, oltre che tolleranza (causata da una riduzione dei recettori per le sostanze oppiacee) e conseguente incremento della dose (fino all'overdose): dai 15mg della prima dose fino ai 150mg assunti dall'individuo tollerante → potenzialità tossicomane. Il problema è che uno tollerante non ha più effetti, e continua ad assumere la sostanza non per il piacere, ma per non stare male → va aiutato: somministrare il metadone è porre rimedio a uno stato di malessere e non avviare un processo di disintossicazione (ecco perché il sistema sanitario nazionale prevede questo trattamento gratuitamente). Il metadone serve per alleviare i sintomi dell'astinenza ed evitare il "buco" da eroina (rischio contagio AIDS): si dà un cucchiaino in modo che l'assorbimento sia lento e l'effetto prolungato; non ha effetto di sbalzo (C_{max} basso). Aumentando sempre di più la dose si può arrivare ad avere 1-2 atti respiratori al minuto → arresto respiratorio → strangolamento chimico → morte da oppiacei. L'overdose si tratta mediante l'utilizzo di antagonisti (v. slide). Il sistema respiratorio va meno in tolleranza rispetto agli altri (se tagliata male, di più).

Il craving (forte sindrome di astinenza) è molto elevato → si arriva a pregare per la sostanza.

Smart drug: non ancora vietate. Serie di sostanze di origine vegetale o sintetica ad attività psicotropa (psicostimolante, psico-deprimente o allucinogeno). Molte smart drug sono utilizzate come bevande energetiche che tentano di simulare gli effetti di alcuni psicostimolanti e neurodepressivi rimanendo nella legalità in quanto i composti in esse contenuti non sono perseguiti o perseguibili dalla Legge. Molto diffuse in ambienti giovanili e centri di aggregazione come discoteche e rave parties.

Esempio di smart drug come surrogato di oppiacei stupefacenti è il Kratom: derivato da una pianta thailandese, dalle cui foglie essiccate e polverizzate si ricava un infuso contenente numerosi alcaloidi psicoattivi tra cui la mitraginina. A basse dosi (pasta di Kratom) ha effetti cocaino-simili. A dosi elevate (infuso di Kratom) si lega ai recettori degli oppiacei e crea effetti simili a quelli della morfina → effetti sedativi ed in parte oppiaceo-simili; potenza pari ad 1/4 della morfina da cui se ne differenzia per un minor effetto emetico, depressivo respiratorio e di dipendenza psichica; impiegato per ridurre i sintomi della sindrome di astinenza da oppiacei stupefacenti. Il suo uso e commercio è illegale solo in Australia.

La Salvia Divinorum è un'erba perenne originaria del Messico del sud, dove a causa delle sue proprietà allucinogene viene utilizzata tradizionalmente a scopi cerimoniali. Il principale principio attivo, la salvinorina A, è un potente agonista del recettore oppioide κ . Le modalità ricreative del consumo della Salvia comprendono la masticazione delle foglie e il fumo o la somministrazione sottolinguale degli estratti concentrati, che sembrano produrre effetti intensi. L'ingestione delle foglie o dei semi della pianta produce un effetto di maggiore durata ma meno forte. Dal 2005 è regolamentata tra le sostanze psicotrope e non più in vendita negli "smart shops".

A partire dall'istituzione del sistema di allarme rapido nel 1997 sono state notificate più di 90 sostanze. Fino a poco tempo fa, la maggior parte delle segnalazioni riguardava le fenetilamine e le triptamine. Tuttavia, negli ultimi anni è emersa una gamma molto più diversificata di sostanze, tra cui numerosi derivati delle piperazine. I nuovi prodotti messi in vendita nel 2009 comprendono una gamma di prodotti a base di erbe da fumare e le cosiddette "party pills" (droghe ricreative) contenenti nuove alternative legali alla benzilpiperazina (BZP). All'inizio del 2009, molti venditori online offrivano "party pills" prive di BZP. Ad esempio, i negozi online con sede in Irlanda, Polonia e Regno Unito offrono "retro pills", che conterrebbero 1-(4-fluorofenil)-piperazina (pFPP), una sostanza descritta come dotata di lievi effetti allucinogeni e di forti effetti euforici. L'mCPP continua a essere la nuova droga sintetica più ampiamente disponibile sul mercato delle droghe illegali, disponibile da sola o in associazione con l'MDMA.

Neurodeprimenti periferici. I neurodeprimenti periferici possono essere simpaticolitici, miotonolitici o anestetici locali. I simpaticolitici, o anti-adrenergici, sono farmaci capaci di inibire selettivamente gli effetti delle ammine. Essi inibiscono anche gli effetti della stimolazione del sistema nervoso simpatico. L'azione dei simpaticolitici si svolge unicamente a livello recettoriale: essi infatti non interferiscono né con la sintesi né con la liberazione delle catecolamine endogene. La specificità recettoriale dell'azione dei simpaticolitici permette di distinguerli, sulla base del tipo di recettori adrenergici interessati, in α - e β -bloccanti.

Simpaticolitici β -noradrenolitici. Ne fanno parte i β -bloccanti, che hanno effetti cardiaci ed extra-cardiaci. Sono antagonisti dei recettori noradrenergici β . I composti non selettivi bloccano sia i β -1 che i β -2, mentre quelli cardioselettivi bloccano solo i β -1 con conseguente effetto cardio deprimente e ipotensivo. I β -1 selettivi riducono infatti la frequenza e l'eccitabilità cardiaca con il fine di ridurre il lavoro cardiaco; per questo motivo sono somministrati in caso di aritmie cardiache, quando si debba ridurre il lavoro cardiaco (e quindi il VO_{2max}) nel paziente post-infartuato o nell'individuo anginoso, nell'iperteso o nella terapia del glaucoma.

I β -bloccanti non selettivi annullano anche le azioni dei β -2, tra cui la broncodilatazione (→ in un asmatico aumenta il rischio di bronco-costrizione), e riducono la prestazione muscolare, soprattutto quella di resistenza: tenere conto delle limitazioni fisiche di chi li assume e fa sport, soprattutto in palestra, dove si trova il vecchio che corre sul tappeto senza aver dichiarato di assumere farmaci.

Abuso nello sport. Sono tra i farmaci proibiti negli sport particolari in cui la frequenza aumenta notevolmente e questo aumento può influire sulla prestazione, ad esempio quelli di estrema destrezza in cui è importante una buona coordinazione posturale come il tiro con l'arco, il tiro al piattello, bowling, bob, trampolino, tuffi, nuoto sincronizzato, pentathlon, ecc. I più comuni sono i β -1-selettivi come l'atenololo, il bisoprololo e il metoprololo. Sono β -bloccanti ergolitici con effetti negativi sulla resistenza, ma tanto non serve avere forza o resistenza nel tiro con l'arco. Gli effetti ergolitici sono ipoglicemia, effetti antiglicogenolitici e antilipolitici e ridotta tolleranza allo sforzo (non selettivi)

Il sovradosaggio dei selettivi è pericolosissimo, in quanto si può arrivare ad una sincope o infarto (blocco atrio-ventricolare). I non selettivi possono portare ad un broncospasmo.

Attenzione a chi gli assume per terapia e viene in palestra: sono antiglicogenolitici e antilipolitici, quindi riducono la resistenza e non solo la forza esplosiva, e ovviamente riducono la glicemia. I non selettivi causano anche impotenza sessuale.

Miotonolitici. Possono causare, sul muscolo scheletrico, effetti miorilassanti o paralizzanti: bisogna ricordare che tra i muscoli striati c'è il diaframma, la paralisi del quale causa un arresto e collasso respiratorio.

I miorilassanti possono essere:

- neuronali (spinali): agiscono sul midollo spinale; possono essere agonisti del recettore GABA-B, quindi attivano il sistema GABA-ergico, sistema inibitorio; alternativa sono gli agonisti del recettore per la glicina come la Taurina e il Muscoril → assumibile per via orale o intramuscolo per miorilassare (crampi) senza gli effetti centrali delle BZP.
- Muscolari: agiscono direttamente sulle fibrocellule, antagonizzando il recettore rianodinico che facilita l'ingresso di Ca^{2+} necessario per la contrazione. Un esempio è il Dantrolene.

I paralizzanti muscolari possono essere:

- neuronali: inibitori della liberazione di Ach, come ad esempio la Tossina Botulinica (botulino, pericolosissimo se entra nella circolazione sistemica).
- Neuro-muscolari: agonisti del recettore nicotinico di placca (Ach). Rendono il muscolo flaccido e permettono all'ortopedico di operare. Ne sono un esempio gli alcaloidi naturali del Curaro, derivati da una pianta amazzonica, come la Tubocurarina.

Anestetici locali → inibitori della propagazione dell'impulso nervoso. Sono detti locali in quanto non vengono mai iniettati sistematicamente, ma applicati localmente, quindi con effetti locali. Annullano l'estesia, ossia tutte le risposte sensitive (termica, meccanica, dolorifica), determinando la perdita di sensibilità. Le fibre sensitive sono amieliniche, superficiali e di piccolo calibro, quindi facilmente raggiungibili con applicazioni locali. Le fibre mieliniche hanno invece i canali per il Na solo nei nodi di Ranvier (conduzione saltatoria). Gli anestetici locali entrano nel poro-canale per il Na e impediscono l'apertura della proteina ionotropica, bloccando la trasmissione. Gli anestetici sono locali se vengono infiltrati (il dentista lo inietta nel tessuto gengivale perché raggiunga il plesso nervoso, ma l'anestetico deve rimanere in quella sede) o apposti in associazione con un vasocostrittore (A o NA) che ne impedisca la diffusione in altre sedi. Non funziona se iniettato in un tessuto infiammato o se il tessuto viene massaggiato, due situazioni in cui viene aumentata la vascolarizzazione della zona. Il dentista si accerta dell'anestesia facendo parlare il soggetto che inizierà ad avere difficoltà: se parla male, vuol dire che sono stati raggiunti i motoneuroni e quindi sono già stati sicuramente interessati i neuroni sensitivi.

Ci sono due gruppi di anestetici: gli esteri e le amidi dell'acido benzoico, entrambi che bloccano i canali del Na, voltaggio dipendenti. Il secondo gruppo ha durata fino a 3-4 ore contro l'ora dei primi: cambia infatti il tipo di legame che nel primo caso viene scisso da enzimi presenti nell'organismo. Di contro, non abbiamo enzimi in grado di scindere amidi (anestetici del dentista), per questo la durata degli anestetici con amidi è maggiore.

La progressione degli eventi bioelettrici durante il blocco anestetico è la seguente: blocco dei canali del Na, riduzione della conduttanza del Na, aumento della soglia di eccitazione, riduzione dell'ampiezza del potenziale di azione, riduzione della velocità di depolarizzazione (V_{max}), assenza del potenziale di soglia e del potenziale di azione, blocco della conduzione → paralisi sensitiva e/o motoria.

Ormoni e anti-ormoni. Più del 60% del doping viene fatto con queste sostanze. L'ormone è una molecola prodotta da cellule di ghiandole endocrine che liberano queste sostanze nel sangue per raggiungere tessuti bersaglio muniti di recettori; sono dunque messaggeri (dal greco *ormào*) a lunga gittata. La ghiandola principale è l'ipofisi che funziona in quanto riceve i fattori di rilascio ipotalamici. L'ipofisi a sua volta controlla, tra le altre, la corticale del surrene, il pancreas e le gonadi.

Le ghiandole endocrine sono controllate dall'ipotalamo, ma questo a sua volta è influenzato dall'encefalo. L'ipotalamo invia fattori ipotalamici (le reline) che stimolano il rilascio degli ormoni ipofisari (detti tropine) che colpiscono la ghiandola bersaglio facendo rilasciare l'ormone prodotto dalla ghiandola stessa; questo ormone, tramite un sistema di inibizione-retroazione, blocca il rilascio dello stesso. L'ipotalamo rilascia anche statine, fattori ipotalamici inibitori.

Tropina, relina e statina sono suffissi, quindi si avrà, ad esempio, l'ipotalamo che rilascia somatorelina → l'ipofisi che rilascia somatotropina → e il fegato che rilascia GH.

Glicocorticoidi (GC): asse ipotalamo-ipofisi-surrene = Hypothalamo-Pituitary-Adrenal (HPA) axis (Corticotrelina CRH → Corticotropina ACTH → Cortisolo). Glicocorticoidi (cortisolo → fascicolata) e mineral corticoidi (aldosterone → glomerulosa) sono i due ormoni principali rilasciati dalla corticale del surrene.

Il **cortisolo** è sintetizzato dalla zona fascicolata della corticale surrenale. La biosintesi e la liberazione è indotta dall'ormone adrenocorticotropo (ACTH o corticotropina), rilasciato dall'ipofisi, a sua volta sotto il controllo dell'ipotalamo via CRH (corticotropin-releasing hormone o corticotrelina).

Ha struttura steroidea e la base è il colesterolo; la molecola è composta da 4 anelli (A,B,C,D) con catena di carbonio sull'anello D. Il totale di atomi di carbonio nella molecola è di 21, mentre è di 19 nel testosterone e 18 nell'estradiolo. Il testosterone è minimamente prodotto anche dalla corteccia surrenalica (4% del totale prodotto nell'uomo) ed è l'unica fonte nella donna (che manca quindi del restante 96% che nell'uomo è prodotto dalle cellule di Leydig). Il cortisolo ha funzione alcolica OH (detto infatti anche idrocortisone), il cortisone (comunque un GC naturale) ha invece funzione chetonica. Vengono secreti 10mg/die di cortisolo. La maggior quantità è secreta al mattino (concentrazione plasmatica periferica alle 8.00 = 16µg/100ml; alle 16.00 = 4µg/100ml) → ormone indispensabile per la vita in quanto permette il risveglio.

A mediare le azioni del cortisolo ci sono recettori citoplasmatici/nucleari. I recettori per il cortisolo (GR) sono quindi recettori intracellulari, membri della famiglia dei recettori steroidei (simili a quelli per mineralcorticoidi, androgeni, estrogeni, progestinici, vit. D, ac. retinoico). Il gene per i GR sono localizzati nel cromosoma 5, nella regione 5q31-q32. Non ha quindi recettori di membrana, ritrovandosi obbligato ad entrare nel nucleo per generare geni → effetti genomici.

Azioni biologiche del cortisolo: fornisce all'organismo del glucosio (→ azione iperglicemizzante). Lo fa tramite neoglicogenesi (nel fegato) e glicogenolisi (rilascio di glucosio da fegato e muscolo): al risveglio, tutto il glucosio viene mandato al cervello per "accendere il computer". Questo glucosio viene prodotto partendo da amminoacidi → effetto proteocatabolico. Al risveglio bisogna anche aumentare un po' la pressione → imparentato con l'aldosterone → effetto sodio ritentivo.

Situazioni continue di stress (esercizio prolungato) portano al catabolismo e si hanno effetti articolari devastanti. Il livello di glicocorticoidi ematici è un ottimo indice dello stato dell'atleta: sono i nostri anti infiammatori, che se troppo numerosi sono indice di infiammazione in atto.

Nella risposta all'esercizio fisico, l'attivazione del sistema ACTH-cortisolo svolge un importante ruolo di adattamento metabolico, stimolando la degradazione proteica e la trasformazione epatica degli aminoacidi gluconeogenetici in glucosio. Il cortisolo stimola anche glicogenolisi, lipolisi e chetogenesi e contrasta l'azione periferica dell'insulina, svolgendo un ruolo eminentemente catabolico, di rapida messa a disposizione per l'organismo di combustibile energetico.

Oltre a questi effetti metabolici, il sistema ha degli effetti sul sistema immunitario, su quello cardiovascolare, nonché su aspetti neuropsichici, permettendo di ridurre l'infiammazione e la percezione del dolore e conferendo una sensazione complessiva di benessere psico-fisico.

L'attivazione dell'ACTH e della corteccia surrenale è tipica nelle condizioni di stress, pertanto la giustificazione nell'uso di questo ormone è quella di fornire all'atleta una maggior quota di ormone per fronteggiare lo stress. Questi effetti sono utili nel breve termine, ma assumono connotazione negativa nel lungo termine, dato l'ostacolo ai fenomeni di riparazione, il consumo di proteine utilizzate a fini energetici, la perdita di muscolo e di massa ossea, le alterazioni metaboliche, l'aumento dei valori di pressione arteriosa e la soppressione del sistema immunitario che conseguono ad un eccesso cronico di glucocorticoidi. Le complicazioni sono gravi, anche se rare, tenuto conto dell'azione multifocale dell'ACTH e degli ormoni surrenali: ritenzione idrica, diabete, alterazioni cutanee, riduzione delle difese immunitarie, miopatie, obesità, osteoporosi, ulcera gastroduodenale.

Oltre ad effetti metabolici, i GC hanno anche azione antiflogistica, antireazionale/antiallergica e immunosoppressiva. I farmaci analgesici e antireazionali (cortisonici) risolvono e guariscono infiammazioni acute e croniche.

Ci sono più di 100 meccanismi che i glicocorticoidi attivano, ma il più importante è quello che consiste nel bloccare la metabolizzazione dei fosfolipidi di membrana in acido arachidonico, mediante inibizione della fosfolipasi (è quello che fa il cortisone).

GC come farmaci: i cortisonici. I GC di sintesi evitano l'effetto sodioritentivo (ipertensivo) e hanno una potenza anti-infiammatoria superiore fino a 20-25 volte. Sono somministrabili per via orale, parenterale o topica. Quelli ad alta potenza durano fino a 36 ore.

Usi terapeutici: antiinfiammatori, antiallergici-antireazionali (anche in ambito oncologico → linfolitici e immunosoppressori per il trattamento di ipersensibilità immunitaria e malattie autoimmuni).

Usi terapeutici dei GC naturali (cortisolo): patologie endocrine, terapia sostitutiva dell'insufficienza surrenalica acuta e cronica primaria e secondaria. Nel 1855 Thomas Addison, Inglese (1793 1860), descrisse i sintomi dell'insufficienza corticosurrenalica primaria dovuta a distruzione delle capsule surrenali (morbo di Addison).

Usi terapeutici dei GC di sintesi (non-naturali): patologie infiammatorie ed immunitarie, malattie reumatiche (Poliartrite nodosa, artrite a cellule giganti, osteoartrite, artrite reumatoide, sindromi vasculitiche, miocardite reumatica), malattie renali (Sindrome nefrotica, glomerulonefrite membranosa), malattie allergiche, asma bronchiale, malattie autoimmuni sistemiche (Lupus eritematoso), malattie cutanee (Dermatosi su base allergica), malattie gastrointestinali (Colite ulcerosa cronica, Malattia di Crohn), malattie epatiche (Epatite cronica su base autoimmune attiva), malattie oculari (uveiti, congiuntiviti virali e batteriche in associazione con antibatterici), malattie neoplastiche (Leucemia linfatica acuta, linfoma), edema cerebrale (Neoplasie, parassiti, traumi e ictus?), altre malattie (Sarcoidosi, trombocitopenia, anemia emolitica su base autoimmune, stroke e lesioni del m. spinale, trapianti d'organo, shock).

I GC, se assunti per periodi superiori alle 2 settimane, possono portare a effetti negativi, che sono tanti quanti sono quelli positivi: effetti acuti e subacuti (giorni/settimane) frequenti sono l'aumento di peso, alterazioni dell'umore, intolleranza al glucosio, soppressione surrenalica transitoria, effetti diabetogeni, aumento dell'adiposità viscerale e assottigliamento della cute; sporadicamente si registra ipertrigliceridemia e ulcera peptica. Un uso cronico o un'ipersecrezione di cortisolo possono portare al morbo di Cushing (il quadro della tossicità cronica da cortisonici è sovrapponibile a quello del morbo di Cushing), ma più frequentemente causano obesità del tronco, fragilità cutanea, miopia e sarcopenia, osteoporosi, arresto della crescita, soppressione surrenalica prolungata. Sporadicamente causano necrosi asettica dell'osso, cataratta, glaucoma, ipertensione arteriosa, infezioni opportunistiche.

Abuso di glicocorticoidi e corticotropine nello sport. La somministrazione acuta di GC naturali e ACTH per via endovenosa serve a garantire la durata della prestazione nel secondo tempo (effetti anti-stress e glicometabolici. Per avere invece effetti antiflogistici/antireazionali è necessaria una somministrazione acuta/subacuta di GC di sintesi).

Nel mondo sportivo è generalmente diffusa l'idea che l'ACTH aumenti la performance fisica. Tuttavia la documentazione scientifica concernente questa problematica è limitatissima. Esiste un solo studio condotto nell'uomo, il quale ha valutato l'efficacia della somministrazione di ACTH in 16 ciclisti professionisti sottoposti per un'ora ad uno sforzo ergometrico submassimale, incrementato successivamente di 10 W ogni minuto sino all'esaurimento. Come atteso è stato documentato dopo la somministrazione di ACTH un aumento di parametri quali cortisolo, glicemia, globuli bianchi. Non è stata invece osservata alcuna modifica della performance massimale in rapporto alla somministrazione dell'ormone. Una riduzione della sensazione di affaticamento

durante la performance sub-massimale era l'unico dato, soggettivo, riportato dagli atleti trattati rispetto ai non trattati. Gli autori speculano che proprio la percezione psicologica potrebbe alimentare l'opinione che l'ACTH abbia proprietà ergogene. I GC sono al sesto posto dell'elenco delle sostanze usate nello sport come doping: costituiscono la categoria S9, la cui assunzione è proibita per qualsiasi via.

Antireazionali non-glicocorticoidei. Sostanze OTC per cui non è richiesta prescrizione e che sono molto pubblicizzati, quindi cause di abuso e sovradosaggi che possono avere effetti collaterali anche gravi.

FANS. Tutto nasce dall'acido acetilsalicidico (aspirina). Agiscono bloccando la ciclo-ossigenasi e non la fosfolipasi come fanno i GC. Le attività farmacologiche principali dei fans sono: antinfiammatoria, anti-iperalgesica, antipiretica, antiaggregante piastrinica.

Effetti indesiderati e tossicità che limitano l'impiego terapeutico dei salicilati e dei farmaci aspirino-simili di prima generazione sono gastralgie, gastriti ed ulcere gastro-intestinali; nefrotossicità (riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico con ritenzione idrica; necrosi papillare); reazioni di ipersensibilità (reazioni anafilattoidi, orticaria ed asma bronchiale frequenti con aspirina, sensibilità crociata con altri farmaci aspirino-simili); vertigini, sonnolenza, confusione mentale, ipoacusie; effetti potenzianti la neurotrasmissione degli endocannabinoidi.

Antistaminici. I mastociti (dotati di attività ameboide) rilasciano istamina quando entrano in contatto con l'allergene. I recettori dell'istamina si trovano in particolare nell'endotelio dei piccoli vasi, nelle venule post-capillari, nei uscoli lisci bronchiali e dell'intestino, nel SNC, nelle zone chemocentriche (CTZ) e nell'apparato vestibolare.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Ormoni anabolizzanti e fattori di crescita cellulare. Fanno parte di questa categoria tutti gli ormoni di seguito presentati, a cui vanno aggiunti gli androgeni, particolare tipo di ormoni anabolizzanti.

Ormone della crescita e IGF. Il GH ha una struttura polipeptidica con più di 190 aminoacidi. È prodotto dall'ipofisi anteriore ed è conosciuto anche come somatotropina ipofisaria e ormone somatotropo. Non è importante sapere la sequenza degli aminoacidi, ma bisogna sapere che la maggior parte di GH che circola nel sangue pesa 22KDalton e che percentuali minori pesano poco più o poco meno (minimo 20KDalton).

Asse somatotropo: l'ipotalamo rilascia GHRh (= somatorelina), fattore stimolante il rilascio di GH, e SRIF (= somatostatina), il fattore inibente la secrezione dello stesso. A seconda dell'equilibrio dei due fattori si controlla il livello di GH, che varia durante il giorno formando dei picchi: in particolare, dall'1 alle 3 di notte si osservano i maggiori livelli del GH; questo picco è in correlazione con il sonno REM, il sonno buono. Se si dorme bene, dunque, si ha una giusta secrezione di GH. Permette lo sviluppo corporeo, ma anche il continuo restauro quotidiano che il nostro organismo subisce; tutto ciò accade quando il nostro corpo non è attivo, ovvero la notte, momento indispensabile per il recupero fisico e psichico (impedire il sonno è una forma di tortura). Gli organi bersaglio del GH hanno dei recettori specifici che mediano le sue differenti attività biologiche; ne sono dotati fegato, muscolo, cuore, osso e tessuto adiposo → bersagli periferici che subiscono azioni dirette. In realtà, tutti gli organi, compreso il cervello, sono bersagli indiretti del GH (vedi tabella).

Azioni biologiche del GH: non tutte le azioni del GH sono dirette, alcune di esse sono mediate dai fattori di crescita insulino-simili (IGFs). Il GH stimola la produzione di fattori di crescita insulino-simili (Insulin-like Growth factors, IGFs) a struttura polipeptidica di tipo I (IGF-I) epatici ed extra-epatiche (IGF-II). Tali fattori secreti sia sotto l'influenza del GH che per via autonoma (autocrina-paracrina) esercitano effetti cito-protettivi e cito-proliferativi nel tessuto muscolare scheletrico e cardiaco attivando specifici recettori.

Il GH differenzia e fa proliferare le cellule cartilaginee (cartilagine di accrescimento), controlla la mineralizzazione ossea (apposizione ossea), ipertrofizza i muscoli (azione IGF-I mediata), ha azioni cardiotoniche notevoli (aumento della forza di contrazione → se eccessivo, porta all'ipertrofia cardiaca). Nei confronti del fegato ha funzioni metaboliche (glicogenolisi → glucosio per sopravvivere di notte) e non (produzione di IGF-I). Favorisce la lipolisi per produrre acidi grassi da usare durante il lavoro aerobico.

IGF-I → fattori di crescita insulino-simili, prodotti dal fegato con effetti residui dell'insulina; circolano nel plasma e hanno effetti citoproliferativi (solo sul muscolo) e citoprotettivi sul tessuto muscolare e cardiaco. Le IGF-II sono di origine extra-epatica. La produzione autonoma di IGF-I da parte del muscolo è stimolata dall'esercizio fisico → produzione autocrina: la cellula produce e usa per sé. La produzione del fegato è detta invece paracrina: produce per altri organi (muscoli, etc.). Il GH aumenta la produzione di glucosio, compensato dall'azione delle IGF-1, insulinosimili.

Asse GH/IGF-I a livello cardiaco: il GH aumenta il precarico mediante un'attività sodioritensiva a livello renale; stimola la contrattilità cardiaca prolungando il potenziale d'azione, modulando l'afflusso intracellulare di calcio, aumentando la sensibilità delle proteine contrattili al calcio, inducendo la conversione della miosina nella forma V3, isoenzima lento a basso consumo; promuove la sintesi cardiaca di IGF-I. Le IGF-I, invece, sempre a livello cardiaco, promuovono l'ipertrofia cardiaca e aumentano l'attività contrattile delle cardiomiocellule. A livello cardiaco, quindi, il GH ha importanza maggiore dell'IGF-I, in quanto un cuore ipertrofico (a causa delle IGF-I) è meno elastico. La grelina (o ghrelina, prodotta nello stomaco) amplifica l'effetto cardiotropico del GH.

Asse GH-IGF-I a livello della muscolatura scheletrica → gioca un ruolo di primo piano nel controllo della crescita e della differenziazione del tessuto muscolare scheletrico: quando l'individuo si è sviluppato, il GH non riesce più ad accrescere le masse muscolari, ma serve solo a far recuperare: non ci sono prove che individui ipersecretori o per assunzioni esogene abbiano grandi masse muscolari, per le IGF-1 (doping genico e farmacologico) invece sì. Inoltre, nonostante

il chiaro effetto positivo sulla massa muscolare durante l'accrescimento, non è stato documentato un analogo effetto sulla forza muscolare.

Il nanismo (deficit di GH), oltre alla bassa statura, comporta anche riduzione delle masse muscolari, ridotta densità ossea, visceri più piccoli, maggior tessuto adiposo.

L'acromegalia (ipersecrezione di GH) comporta invece l'allungamento delle ossa lunghe e l'allargamento delle ossa brevi (soprattutto mani e piedi), oltre all'aumento della dimensione mandibolare, dei reni, del fegato e alla riduzione della massa adiposa.

Stati fisiologici che influenzano la secrezione di GH. Negli uomini c'è una maggiore pulsatilità dei picchi di GH → crescita più rapida e di maggior entità. I picchi si riducono in altezza negli individui più anziani (dai 20 anni). L'esercizio fisico fa aumentare la secrezione di GH in ambo i sessi (di più nelle donne), sempre considerando che aumenta di più nel giovane che nell'anziano.

Durante il digiuno lo stomaco è vuoto e produce il fattore grelina che aumenta durante il digiuno. La grelina può essere gastrica o cerebrale, induce un aumento dell'appetito e di conseguenza accumula lipidi. Contemporaneamente aumenta il GH, la cui secrezione è stimolata dalla grelina. Questo perché quando inseriremo cibo lo si potrà usare subito per l'organismo. Se facciamo un pasto ricco di proteine (arginina, lisina e ornitina → aminoacidi con spiccata attività GH-secretagoga) il GH continua ad aumentare → supplementazione lecita. Se invece assumiamo grassi, il GH scende.

Farmaci ad attività GH secretagoga: analoghi del GHRh, analoghi GH-relinici di sintesi peptidici (GHRP6, hexarelin) e non peptidici (MK0677), simpaticolitici e GABA-mimetici (questi ultimi, agendo sul sistema GABA, inducono sonnolenza).

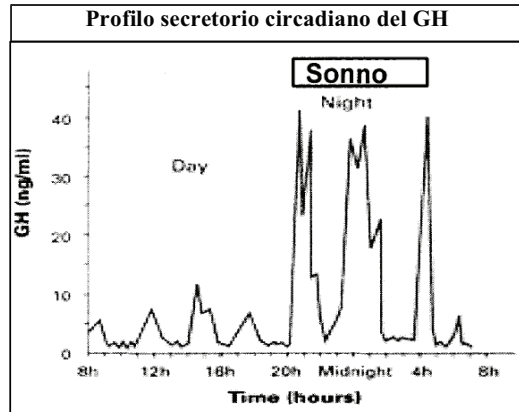
Fattori e stati fisiopatologici inibenti la secrezione di GH: fattore ipotalamico inibitorio (Somatostatina ed analoghi), iperglicemia, diabete mellito, iperlipemia, obesità; nel diabetico (iperglicemico) c'è meno GH, quindi minor capacità di recupero e, di conseguenza, di prestazione; lo stesso vale per l'obeso.

Nelle terapie sostitutive (trattamento dei disturbi dell'accrescimento corporeo dovuti a deficit di GH → Nanismo) si usa GH ricombinante umano (rhGH) perché quello animale non funziona → tecniche di biologia ricombinante, grazie alle quali si ottengono le preparazioni farmaceutiche: Genotropin, Norditropin (solo isoforma 22KDa), Saizen, Zomacton.

Prima (e ancora oggi nel mercato nero) si usavano preparazioni non farmaceutiche, ovvero GH estrattivo umano purificato (estratto dall'ipofisi di cadaveri), non rintracciabile nelle analisi antidoping in quanto contenente tutte e tre le isoforme → rischio elevatissimo: epatite e encefalopatia spongiforme (mucca pazza).

Abuso di GH a fini cosmetici: gli adolescenti ne fanno uso per essere più alti e aumentare il volume muscolare; i body builder per favorire l'ipertrofia muscolare e ridurre la massa grassa; i vecchi della Florida lo usano invece come fonte della giovinezza → effetti somatotropi (antisarcopenici e anticatabolici). Da evidenziare che la quantità assunta per singola dose dalle prime due categorie è 10-15 volte superiore rispetto alla quantità assunta da un anziano (0,025-0,035 UI/Kg contro i 0,25-0,5 UI/Kg; UI = unità internazionale cioè quantità di una sostanza biologica come ormoni, vitamine ecc. che produce un particolare effetto biologico riconosciuto a livello internazionale).

Il GH nello sport: doping (classe S2). Se l'intenzione è quella di aumentare la massa muscolare con l'assunzione di GH, ciò sarà possibile solo se si associano una dieta iper-proteica o l'assunzione di un androgeno o di insulina. L'Underground Steroid handbook (rivista californiana) già conteneva le informazioni sul hGH prima che se ne parlasse nella letteratura scientifica. L'uso del hGH è iniziato con hGH estrattivo e ancora oggi esistono traffici al mercato nero di ipofisi umane. Dal 1996 è



disponibile nella forma ricombinante (rhGH); l'approvvigionamento di rhGH deriva da furti, ricette false, vendita da genitori di bambini affetti da deficit dell'ormone della crescita.

Incentivi alla sua diffusione nello sport sono:

- la secrezione pulsatile, la breve emivita, le variazioni interindividuali e il fatto che il GH aumenti fisiologicamente e in maniera marcata, fino a 100 volte rispetto ai livelli basali, durante l'attività fisica rendono difficile l'accertamento di questa forma di doping.
- L'uso del GH in ambito sportivo si è diffuso a partire dai primi anni '90, malgrado l'ormone fosse stato inserito nella lista delle sostanze proibite già a partire dal 1989 (classe S2 → ormoni e sostanze correlate).
- Non vi sono dati epidemiologici precisi, anche per la difficoltà di rilevazione della presenza di GH non naturale. L'abuso di GH sembra piuttosto diffuso, anche considerando atleti non di elite. Uno studio americano degli anni '90 ha stimato che il 5% degli studenti maschi delle scuole superiori utilizzava o aveva fatto uso improprio di GH.

Oltre all'assunzione esogena diretta di GH, esistono anche sostanze che aumentano la secrezione di GH → altro tipo di doping, molto usato nell'ippica.

Perché atleti sono attratti dall'abuso di GH? Per i suoi effetti somatotropi e metabolici; perché potenzia le azioni degli altri anabolizzanti; per un miglior recupero somatico e funzionale; per la sua difficile individuazione (il GH ricombinante è una "sostanza biosimile" a quella endogena: ciò rende difficile la distinzione dall'ormone naturale); per la sua rapida eliminazione; per combattere gli effetti catabolici dell'attività fisica. Il GH ha infatti effetti sulle prestazioni atletiche (a dosi sovralfisiologiche o farmacologiche → 0,25-0,5 UI/Kg/die per cicli settimanali): migliora il recupero funzionale e contrasta gli effetti catabolici da intenso esercizio fisico; prolunga la tenuta e la resistenza nell'attività di endurance.

Sempre a dosi farmacologiche, il GH ha effetti sulla composizione corporea e sul metabolismo: aumento modesto delle masse muscolari, lipolisi e riduzione della massa adiposa, stimolazione dell'inotropismo cardiaco, aumento del metabolismo ossidativo, aumento modesto dell'eritropoiesi, trofismo e mantenimento delle strutture tendinee e ossee. I culturisti usano GH per ridurre il pannicolo adiposo, poi usano testosterone per aumentare le masse muscolari. Il doping con GH è un doping d'élite costosissimo e rischiosissimo, per questo quelli beccati sono pochi (tanto più che è difficilissimo beccarli).

Problematiche anti-doping. L'esercizio fisico (e lo stress) stimola l'asse GH/IGF-I di per sé; la normale secrezione di GH è altamente variabile e pulsatile (non basta un singolo prelievo per fare diagnosi); il GH ricombinante è identico a una isoforma endogena (→ il biosimile è infatti la fotocopia del 22 KDalton); l'emivita del GH ricombinante è breve. C'è però un preciso rapporto tra il 22K e il 20K/>22K, quindi se il rapporto varia significa che è stato assunto 22K per via esogena. Altra strategia usata dall'anti-doping è la misurazione dei parametri secondari (IGF -I, procollagene III, IGFBP-3), ma è possibile che ci sia l'interferenza di altri dopanti co-somministrati).

Test antidoping sul rapporto delle isoforme: la molecola di GH presenta in circolo tre tipi di isoforme: 22Kda, 20Kda e > 22 Kda. Nel soggetto non trattato sono evidenziabili tutte e tre le isoforme secondo un preciso rapporto; nel soggetto trattato con GH ricombinante il rapporto tra le varie isoforme è modificato in quanto la somministrazione di GH esogeno inibisce notevolmente la secrezione delle forme 20Kda e > 22Kda. Questo test indicherà un sospetto doping da GH che potrà essere approfondito con analisi specialistiche in ambito endocrino-metabolico.

Altre strategie antidoping sono le indagini cliniche per identificare una alterata funzionalità dell'asse somatotropo: misurazione dei livelli plasmatici di GH durante la secrezione spontanea, in risposta a sostanze stimolanti la secrezione, in risposta a sostanze inibenti la secrezione e mediante la valutazione di parametri secondari (es. IGF-I).

Strategie elusive. Usare una grande quantità di aminoacidi aumenta la secrezione di GH e non è vietato. Questa pratica rappresenta una strategia elusiva, che consiste nell'assunzione di arginina, ornitina, lisina, triptofano o altri aminoacidi GH-liberatori, (costano e funzionano meno, ma liberano tutte le isoforme di GH). Inoltre, l'uso di analoghi sintetici di grelina quali GH



secretagoghi di sintesi, hexarelina, MK0677, potrebbe liberare tutte le isoforme di GH (non documentato). Infine è possibile usare le IGF-I e il loro doping genetico oppure GH estrattivo umano che presenta tutte le isoforme, ma comporta rischi infettivi per contaminazioni virali (AIDS, epatite, encefalite spongiosa o morbo della mucca pazza, sclerosi laterale amiotrofica).

Tossicità cronica da GH. Un uso cronico di GH esogeno comporta: effetto diabetogeno; cardiomegalia ed alterazioni della funzione cardiaca; artralgie, miopatie e sindrome del tunnel carpale (passaggio osteo-fibroso per il nervo mediano e per i tendini flessori, formato dal flexor retinaculum e dalle ossa carpali); acromegalia e visceromegalia; infezioni virali ed encefalite da GH estrattivo; ipotiroidismo; effetto favorente la crescita neoplastica (polipi al colon, leucemie, cancro mammario); edemi ed ipertensione arteriosa; deficit della funzionalità renale; osteoporosi.

Insulina. Ormone più vitale del GH: il nano campa fino a 40-50 anni, chi manca di insulina sopravvive un paio d'anni. È un ormone polipeptidico prodotto dal Pancreas, nelle cellule β (4% delle cellule del Pancreas). Il pancreas produce un pro-ormone, la pro-insulina, che viene scissa in insulina e peptide-C.

Contrasta gli effetti iperglicemici prodotti nel sonno (GH e cortisolo), nelle situazioni di stress o durante i pasti: non appena si introduce un alimento, la glicemia aumenta, e di risposta viene liberata subito dell'insulina (fase 1 → spruzzo veloce), rilascio che si continua durante e dopo il pasto con una fase 2 più lenta. Questa azione non la potremo mai mimare artificialmente perché non possiamo che fare una singola somministrazione. Proprio a causa della I fase della secrezione di insulina, quella precoce, non si devono bere alcolici (molto calorici) a stomaco vuoto e senza mangiare niente dopo: la loro assunzione, infatti, causa un aumento importante della glicemia, contrastato con una altrettanto importante secrezione acuta di insulina che ha però seguito nei minuti successivi e abbassa quindi ulteriormente la glicemia: ecco che se prima di bere avevamo un indice glicemico di 70 mg/dl, poco dopo ci ritroveremo con un valore di 60 mg/dl, e ciò comporta, nella migliore delle ipotesi, una sensazione di stanchezza maggiorata. In altre parole l'alcool aggrava l'ipoglicemia.

Ci sono 4 tipi di Glucose Trasporter: 1 è indipendente e viene attivato dall'esercizio fisico, il quale permette quindi captazione di glucosio in maniera insulino-indipendente (fino a un massimo del 30% del glucosio totale). L'insulina aumenta le masse muscolari e blocca la lipolisi (il maiale produce molta insulina → macchine da carne).

Tra i 50 e 60 anni l'insulina viene prodotta di meno, predisponendo a un diabete senile di tipo 2 aggravato da obesità e ipertensione. Se si distruggono le cellule β si ha un diabete di tipo 1. Disfunzioni del pancreas endocrino comportano modificazione della produzione di insulina: riduzione della produzione o totale assenza (insulinopenia), che comportano iperglicemia sostenuta a digiuno con valori di glucosio ematico > 140 mg/dl.

Il diabete mellito è una sindrome caratterizzata da aumento dei livelli ematici di glucosio (iperglicemia): a digiuno > 126 mg/dl; 2h dopo OGTT > 200 mg/dl. Comporta il rischio di complicanze acute (coma iperglicemico) e croniche (microangiopatia, neuropatia e macroangiopatia). Il diabete mellito può essere di due tipi:

- diabete Tipo 1 (insulino-dipendente): autoimmune o idiopatico. Sintomi di questo diabete sono Insorgenza in genere acuta di: poliuria, polidipsia, iperfagia, astenia, dimagrimento, dolori addominali, disturbi cognitivi, disturbi di coscienza (coma), iperglicemia, glicosuria, chetonuria.
- Diabete Tipo 2 (non-insulino-dipendente): include forme con predominante insulino-resistenza e modesta insulino-deficienza e forme con predominante difetto di secrezione insulinica (con o senza insulino-resistenza).

Complicanze croniche del diabete mellito sono retinopatia, nefropatia, neuropatia e malattie cardiovascolari. L'insulina esogena è usata nella terapia del diabete tipo 1 per supplire al deficit di secrezione insulinica, e nella terapia del diabete di tipo 2 per colmare il deficit di azione insulinica.

Obiettivo della terapia insulinica è mimare la secrezione insulinica basale (a digiuno) e post-prandiale: si distingue un'insulina basale, a durata d'azione intermedia e prolungata, e un'insulina

post-prandiale, ultra rapida o rapida. Le vie di somministrazione sono quella sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, continua sottocutanea con microinfusori (solo per insulina rapida).

Per mimare al meglio la secrezione fisiologica, l'insulina va iniettata prima dei pasti, ma anche durante la notte → 2 tipi di insulina: rapide e prolungate. Le ultrarapide impongono di mangiare subito, perché causano una forte ipoglicemia che se non contrastata con l'assunzione di cibo può portare al coma ipoglicemico. Il diabetico deve mangiare zuccheri lenti (pasta) e non quelli più rapidi dell'insulina.

L'insulina umana si distingue da quella bovina e da quella suina per differenze nella sequenza amminoacidica della proteina: la tronina finale è sostituita con alanina.

Insulina come doping (S2). Nello sport l'insulina viene usata come anabolizzante. L'inserimento dell'insulina nella lista delle sostanze proibite (classe S2) risale al 1998, dopo le olimpiadi invernali di Nagano: quando un medico della squadra russa chiese ai responsabili del CIO se l'uso dell'insulina in atleti non diabetici era lecito o meno. Nacque il sospetto! Da indagini successive, emerse che effettivamente l'uso dell'insulina era già diffuso in vari sport, ad esempio fra i bodybuilder (10%). Da dati americani, ricavati dall'intervista di frequentatori di palestre che dichiaravano l'uso di steroidi anabolizzanti per via iniettiva, risultò che il 25% di questi soggetti associava agli anabolizzanti insulina, allo scopo di aumentare la massa muscolare.

Può essere usata come anabolizzante, dal momento che stimola la formazione di glicogeno attraverso la facilitazione dell'entrata del glucosio nelle cellule in quantità superiori a quelle necessarie per il fabbisogno immediato. Poiché la performance è funzione delle scorte muscolari di glicogeno, "incrementare" queste scorte potrebbe essere di ausilio. Il mantenimento di uno stato di iperinsulinemia potrebbe quindi essere utilizzato per aumentare le concentrazioni muscolari di glicogeno prima della prestazione e accelerarne il ripristino subito dopo la prestazione. L'effetto anabolico proteico dell'insulina è biologicamente rilevante in caso di esposizione a concentrazioni sovralfisiologiche dell'ormone o di contemporanea somministrazione di GH e/o aminoacidi ed un adeguato apporto di glucosio. Attraverso questo regime è possibile aumentare la massa muscolare e la performance, anche perché viene inibita la proteolisi.

L'insulina, di per sé non modifica significativamente la velocità di sintesi delle proteine muscolari; associando dosi sovra-fisiologiche dell'ormone con alte dosi di aminoacidi ed un elevato carico muscolare, vengono indotti nella fibra muscolare una riduzione della proteolisi ed un incremento della proteosintesi; una dieta ricca di carboidrati semplici riduce gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina; la somministrazione di GH induce un ulteriore effetto sinergico con l'insulina che produce una notevole ipertrofia sulle masse muscolari.

Test anti-doping: ancora non è possibile rilevare direttamente l'abuso di insulina umana ricombinante, simile all'ormone endogeno. Il dosaggio contemporaneo del C-peptide, molecola secreta dal pancreas in quantità equi-molari con l'insulina ed espressione della produzione endogena di insulina, può svelare l'uso di ormone esogeno, che contiene insulina, ma non C - peptide, purché il prelievo avvenga nelle ore successive alla somministrazione.

Effetti negativi dell'abuso di insuline sono: ipoglicemia (tremori, sudorazione, ansia, agitazione fino al coma e morte, l'alcool a digiuno potenzia l'ipoglicemia), allergia (con insuline non umane), reazioni locali cutanee o sistemiche, rara anafilassi, lipoipertrofia dovuta all'effetto antilipolitico ed adipogenetico dell'insulina, incremento ponderale.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Androgeni. Sono i farmaci più abusati nello sport: gli steroidi androgeni più comuni sono il testosterone e il diidrotestosterone (DHT), androgeni in quanto tali, e i loro precursori diidroepiandrosterone (DHEA) e androstenedione prodotti dal testicolo e in minima parte (4-6%) dal surrene.

Androgeni e glico/mineralcorticoidi sono tutti ormoni steroidei (derivati dal colesterolo), che si distinguono per il numero di atomi di C: l'estradiolo ha 18 atomi di carbonio, il testosterone 19 e il progesterone ne ha 21; il cortisolo e l'aldosterone ne hanno 21.

Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Per quello che riguarda la secrezione di FSH e LH, nella donna c'è una ciclicità, in base al ciclo mestruale, mentre nell'uomo la secrezione degli ormoni ipofisari (FSH e LH) è continua. L'uomo produce circa 8mg al giorno di testosterone. Il testosterone è fondamentale per la maturazione delle cellule del Sertoli: senza testosterone gli spermatozoi non maturano (prima funzione del testosterone).

Il primo picco di testosterone della vita si ha durante il periodo embrio-fetale, il quale determina l'identità maschile (neuro-morfogenesi embrio-fetale); il secondo picco si ha prima della nascita per consolidare i caratteri maschili (morfogenesi gonado-genitale fetale → agisce sul pavimento pelvico → organi esterni); il terzo picco si ha subito dopo la nascita, in modo da completare la formazione delle sembianze maschili; passano poi anni, fino alla pubertà, prima che si registri un altro picco degno di nota, il quale determina sviluppo puberale, virilizzazione ed accrescimento corporeo. Dopo i 35-40 anni la secrezione di testosterone diminuisce gradualmente, senza mai azzerarsi (il vecchio è sempre libidinoso!) → anabolismo ed omeostasi metabolica. La riduzione dei livelli di testosterone si associa a fratture traumatiche, danni articolari, rischio osteoporotico (quando associato a iponutrizione o dispendio energetico esagerato).

Nella donna l'accrescimento avviene grazie alla secrezione di GH, evitando così la comparsa di caratteri maschili: la virilizzazione avviene infatti solo nell'uomo, proprio grazie al testosterone. Si può quindi affermare che gli androgeni hanno un aspetto androgenico o virilizzante non scindibile dall'aspetto anabolizzante.

Azioni degli androgeni:

- Azioni morfogeniche: identità di genere (irreversibili; durante l'embriogenesi).
- Azioni virilizzanti: ipertricosi (= aumento della pelosità, senza zone di predilezione, in zone in cui essi sono normalmente presenti ≠ irsutismo e virilizzazione), timbro vocale baritonale, spermatogenesi, sviluppo sessuale (nella pubertà).
- Azioni comportamentali: aggressività, libido, funzione riproduttiva.
- Azioni anabolizzanti: accrescimento ponderale (incremento densità ossea, massa muscolare, riduzione della massa adiposa e del tessuto linfoide), eritropoiesi.

Organi bersaglio degli androgeni. Gli androgeni sono responsabili della ridistribuzione del tessuto adiposo e quindi della riduzione del grasso addominale: ecco perché il calo di testosterone, che comunque non si azzerava, durante la vecchiaia fa uscire la pancetta di mezza età.

Un deficit congenito di androgeni determina fenotipo femminile; un deficit acquisito di androgeni determina invece un aumento della massa grassa di circa il 35% associato ad una diminuzione della massa muscolare. Soggetti ipogonadici → in loro appare immediatamente l'effetto del tessuto adiposo che aumenta e la massa muscolare che si riduce; inoltre, si riduce la produzione di globuli rossi, che significa abbassamento dell'ematocrito e quindi anemia. Altri effetti sono riportati qui di fianco.

La biosintesi del testosterone (T), come per tutti gli steroidi, parte dal colesterolo, che darà origine ad un metabolita intermedio, il pregnenolone. La donna si ferma qui, l'uomo invece genera i precursori del testosterone: DEHA e androstenedione. Per ogni molecola di testosterone si forma una molecola di epitestosterone, epimero del testosterone. La biotrasformazione del T dà origine alla formazione di due metaboliti extra-epatici attivi (diidrotestosterone = DHT e estradiolo = E2) e di una serie di metaboliti epatici inattivi sulfo- e glucorono-coniugati. Dal testosterone, nell'uomo, si formano buone quantità (5-10% del testosterone da 5- α -reduttasi) di DHT e poche di estradiolo (0,1% dall'enzima aromatasi).

Le azioni virilizzanti sono date dal metabolita del testosterone DHT e non dal testosterone stesso (effetti anabolizzanti), che diventa virilizzante tramite il suo metabolita: ecco perché le azioni del testosterone vanno divise in base ai metaboliti.

- Effetti virilizzanti DHT-mediati: sviluppo dell'apparato genitale maschile e dei caratteri secondari, sebo-secrezione, ipertricosi.
- Effetti anabolizzanti T-mediati: mio- ed osteotrofici, eritropoietici, cardiometabolici, idro-elettrolitici, comportamentali (aggressività).
- Effetti E2-mediati: rimodellamento osseo ed adiposo-viscerale, cardio-vasculo protettivi, comportamentali (libido), feedback inibitorio sull'asse HPG. La libido è indotta nel maschio dall'estradiolo, il cui bersaglio è il cervello. È l'estradiolo che blocca la produzione di gonadotropina quando debba cessare la produzione di testosterone. Inoltre l'estradiolo completa le azioni del testosterone: il testosterone aumenta la mineralizzazione ossea, l'estradiolo ne aumenta l'elasticità.

Distribuzione degli androgeni. Sia androgeni (T e DHT) che estrogeni (E2) si legano alle proteine plasmatiche (albumine e gamma-globuline); solo il 2% degli ormoni circolanti non sono legati: tale quota è quella biologicamente attiva ed interagirà con specifici recettori. L'elevato legame alle proteine plasmatiche prolunga l'emivita degli ormoni. Albumine: non specifiche, bassa affinità, (58% legame). Gamma globuline: globuline leganti gli ormoni sessuali (SHBG), specifiche, alta affinità, (40% legame).

Meccanismo d'azione degli steroidei gonadici: ormone, incontro con recettore, penetrazione nel nucleo cellulare, interazione col DNA. Più precisamente, il testosterone diffonde nelle cellule bersaglio e si lega a specifici recettori citoplasmatici e nucleari, dopo di che il complesso ormone-recettore attivo trasloca nel nucleo legandosi a livello del DNA in regioni promotrici (siti di fattori di trascrizione) e altera la trascrizione genetica.

Profilo secretorio circadiano del testosterone: pulsatilità e livelli maggiori al risveglio e minori la sera.

Durante la pubertà si registra un forte aumento di LH e testosterone; ulteriore aumento durante il sonno. Nella donna la concentrazione di testosterone (ovarico e surrenalico) è pari a circa 1/10 di quella maschile; i livelli fluttuano durante il ciclo mestruale (valore minimo presente alle mestruazioni; massimo durante la fase luteinica).

Patologie surrenaliche con ipersecrezione di testosterone portano a mascolinizzazione della donna.

La testosteronemia si modifica anche dopo esercizio fisico: dopo attività acuta, aumenta. Questo aumento di sintesi e/o secrezione può essere LH dipendente (solo ipotesi) o indipendente. Le cause sono rintracciabili nella diminuzione della clearance epatica/extracellulare; nella modificazione alle proteine plasmatiche (ipotesi); nelle modificazioni del flusso plasmatico testicolare; nelle modificazioni dell'uptake a livello dei tessuti bersaglio.

Nell'attività fisica cronica prolungata, quindi senza recupero adatto, e in over-training → riduzione della secrezione di testosterone. Esercizi fisici ed allenamenti prolungati possono indurre una fisiologica inibizione del testosterone circolante. Raramente c'è una sintomatologia evidente. L'over-training può indurre una modesta ipotestosteronemia, alterazioni dei parametri seminali (diminuzione del volume seminale) e diminuzione della libido. Possibili cause di questi eventi sono: inibizione diencefalo-ipofisaria, quindi riduzione quantitativa della secrezione di LH (?), alterazioni della pulsatilità dell'LH e riduzione dell'attività biologica dell'LH; alterazioni enzimatiche delle cellule del Leydig; inibizione paracrina delle cellule del Leydig; modificazioni della clearance epatica (?); aumento dell'uptake muscolare (?); variazioni del legame alle proteine plasmatiche (?).

Farmacologia degli androgeni. La produzione di farmaci è nata come terapia sostitutiva per gli ipogonadici (effetti virilizzanti) e per il trattamento di tutti gli stati catabolici (es. grandi ustionati, invecchiamento), sfruttando l'effetto anabolico. Si distinguono due tipi di ipogonadismo: uno prepuberale → congenito e acquisito; terapia per 2-3 anni fino alla pubertà; dosi basse di mantenimento; e uno postpuberale: disfunzione testicolare primaria; secondario alla distruzione dell'adenoipofisi.

I farmaci androgeni si dividono in due grandi categorie: gli ipertestosteronemici e i testosterone-mimetici.

Ipertestosteronemici.

- Precursori della biosintesi → fanno aumentare la testosteronemia endogena. Steroidi che vengono trasformati dall'organismo in testosterone: androstenediolo, androstenedione, deidroepiandrosterone (prasterone) (DHEA). I precursori della biosintesi non sono selettivi, e quindi possono portare all'aumento di ormoni surrenalici sia glicocorticoidi che mineralcorticoidi.
- Testosterono-secretagoghi → sono selettivi e si dividono in gonadorelinici e gonadotropinici.
 - a) Gonadorelinici: alcuni esempi sono la GnRH e analoghi sintetici GnRH-mimetici come buserelina, nafarelina, goserelina, ecc. Due sintomi gravi sono rappresentati dalla cefalea fastidiosissima e, sul piano psicologico, dalla depressione.
 - b) Gonadotropinici: esempi nella tabella a fianco. Nella menopausa cessa la secrezione di estradiolo, ma le gonadotropine continuano ad essere secrete e si accumulano, causando calore e cefalea. Ce ne sono 2 che possono essere estratte e aumentano la secrezione di testosterone. Gonadotropina Corionica Umana (hCG), è un ormone che, analogamente all'Ormone luteinizzante (LH) ipofisario, è in grado di stimolare la produzione endogena di testosterone. L'hCG è una glicoproteina costituita da 237 aminoacidi, prodotta dalla placenta umana. Gli effetti biologici dell'hCG sono in gran parte simili a quelli dell'LH prodotto dall'ipofisi, ma alcuni sono invece tipici dell'ormone placentare. Nel maschio normale l'hCG produce un prolungato aumento, dose-dipendente, della concentrazione di testosterone attraverso la stimolazione della secrezione dell'ormone da parte delle cellule interstiziali del Leydig del testicolo. Questo effetto è stato dimostrato sia con l'ormone naturale, estratto dalle urine di donne gravide (menotropina), che con hCG ricombinante (rhCG). La concentrazione basale di testosterone raddoppia dopo una singola iniezione di hCG.
- Inibitori della biotrasformazione.
 - Inibitori della aromatasi → una volta tolto l'estradiolo, la produzione di testosterone quadruplica → i più usati come doping. Sono dei veri anti-estrogeni.
 - Inibitori delle 5-alfa reduttasi (finasteride e dutasteride) → agiscono inibendo l'enzima (5-alfa reduttasi) responsabile della conversione del testosterone in diidrotestosterone o DHT. Sono farmaci anti-DHT e trovano impiego clinico nel controllo della ipertrofia prostatica. Gli agenti con attività anti-estrogenica possono quindi agire in due modi: inibendo gli enzimi, o antagonizzando i recettori per gli estrogeni. Gli inibitori più conosciuti delle aromatasi sono aminoglutetimide, anastrozolo, letrozolo, examestano, formestano: questi agiscono inibendo l'enzima (aromatasi) responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni. Gli antagonisti dei recettori per gli estrogeni, inibendo il legame degli estrogeni con i propri recettori, bloccano i loro effetti biologici: ne sono esempi clomifene, ciclofenile ed alcuni modulatori dei recettori degli estrogeni o SERM (raloxifene, tamoxifene e foremifene). Effetti degli anti-estrogeni: incrementano i livelli di testosterone, in particolare nel maschio. Questo effetto è dovuto al fatto che il feed-back negativo esercitato dagli androgeni sulla secrezione ipofisaria delle gonadotropine è almeno in parte mediato dagli estrogeni prodotti a partire dagli androgeni stessi. Il blocco di questo effetto estrogenico si traduce quindi in un'aumentata secrezione di ormone luteinizzante (LH), che a sua volta stimola quella di testosterone. Per lo stesso meccanismo, un altro effetto di queste sostanze è quello di facilitare la ripresa della secrezione endogena di testosterone dopo un ciclo di androgeni esogeni. L'uso degli anti-estrogeni insieme agli AAS (steroidi anabolizzanti-androgeni) è legato anche al fatto che uno degli effetti collaterali degli AAS aromatizzabili è la comparsa di ginecomastia, dovuta alla formazione di un eccesso di estrogeni a partire dagli androgeni esogeni. Gli anti-estrogeni bloccano gli effetti femminilizzanti degli AAS aromatizzabili.



- **Testosterono-mimetici:** cambiano il rapporto fisiologico di 1:1 con l'epitestosterone → rapporto 6:1 è il limite oltre il quale si viene squalificati; il limite è alto perché spesso con l'alimentazione si introducono anabolizzanti che modificano il rapporto (3:1 → normale). I testosterone-mimetici si distinguono in endogeni (testosterone e sue preparazioni) ed esogeni (analoghi del testosterone: androstan modificati → i più potenti, e non-androstanici).

a) **Testosterone e sue preparazioni.** Modifiche strutturali: **tipo A** → 17-β-esterificazione: soltanto iniettabili intramuscolo, in quanto preparati oleosi a lunga durata di azione e a seconda dell'estere aggiunto cambia la durata, da 4 a 30 giorni. La maggior parte del doping con questi preparati si fa in allenamento. Per evitare di essere beccati (una volta iniettato, me lo tengo per un mese) prendono preparati orali giornalieri: stessa logica del contraccettivo estroprogestinico. Se l'azione è di breve durata, servono 8-12 somministrazioni al mese; per un'azione media 2 al mese; se l'azione è lunga, basta una somministrazione al mese. Esempi sono il testosterone propionato, cipionato o ciclopentilpropionato, enantato o eptanoato, butilcicloexil-carbossilato (*Sustanon*, f. 250 mg) e clortestosterone (clostebolo) → tutti naturali, tranne l'ultimo, ed in forma di 17-β-esteri.

Modifica di **tipo B** → 17-α-alchilazione: assumibili per via orale e non modificati (inattivati) dal fegato: il citocromo non riesce a metabolizzarli perché si aggiunge una catena sul 17° atomo di carbonio. I preparati orali possono subire modifiche, quindi il doping più sicuro è quello iniettabile. Esempio è il metiltestosterone (*Testovis*, cpr 10 mg).

Ci sono anche preparati per uso topico a base di testosterone → testosterone transdermico e testosterone gel idroalcolico in cerotto: 1 applicazione/die.

b) **Androstan-modificati.** Modifica di **tipo C** → 1-alchilazione: rimuovendo il gruppo metile tra A e B si ha il Nandrolone (19-nortestosterone), con 18 atomi di carbonio contro i 19 originari. Il nandrolone è molto usato nelle donne che hanno di norma C18 e le cui sovradosi non sono punite perché permesse a fini anticoncezionali. Il nandrolone è più anabolizzante del testosterone.

Modifica di **tipo D** → androstan-modificazioni negli anelli A,B e/o C).

Specialità medicinali, contenenti steroidi anabolizzanti, per uso terapeutico in Italia → Clobestol: *Alfatrofodermin* e *Trofodermin*; DHEA: *Gynodian depof*; Nandrolone: *Deca-Durabolin* e *Dynabolon*; Mesterolone: *Proviron*; Ossandrolone: *Oxandrolon*; Testosterone: *Andriol*, *Androderm*, *Androgel*, *Facovit*, *TestoEnant*, *Testogel*, *Testovis*, *Testoviron*, *Sustanon*.

c) **Non-androstanici:** non sono androgeni, ma ad esempio estroprogestinici. Possono essere anabolizzanti testosterone-mimetici con residua attività androgenica (virilizzante) → Tibolone e THG, oppure possono essere anabolizzanti testosterone-mimetici senza attività androgenica → SARM (selective androgen receptor modulators).

Il **Tibolone** (*Livial*) è uno steroide estro-progestinico con residua attività androgenica. Usato in clinica per il trattamento dei sintomi vasomotori post-menopausali e per la profilassi della osteoporosi.

Il **THG** abbina un'attività estrogenica ed anti-progestinica ad una attività androgena pari ad 1/4 del DHT. Si degrada facilmente durante le analisi gas-cromatografiche e ciò rende molto problematica l'individuazione durante i test antidoping: essendo difficilmente rintracciabile, è tra i più usati. Per la prima volta il THG è stato testato alle Olimpiadi di Atene.

SARM → modulatori selettivi del recettore per gli androgeni: farmaci β2-agonisti che si legano solo al recettore del testosterone (amplificandone gli effetti) e non del DHT o estradiolo, quindi non hanno nessun effetto virilizzante. Esempi sono il Clenbuterolo e Zilpaterolo (β2-agonisti), i derivati propion-anilidici, i chinolinici, i tetraidrochinolinici, i biciclo-idantoinici e i propil-ureici.

Anti-miostatini. La miostatina è una proteina regolatrice (inibitrice) della crescita muscolare. Appartiene alla superfamiglia dei Transforming Growth Factors (TGF) β. La crescita muscolare non avviene continuamente, ma, anche grazie alle miostatine, si arresta: se però ci si allena, ci si accorge che le miostatine diminuiscono. La miostatina blocca la trasformazione del mioblasto in



miocita, azione opposta a quella dei fattori di crescita. La miostatina plasma i muscoli in modo che non siano né piccoli né grandi; è responsabile del differenziamento dei muscoli scheletrici e ha una funzione inibitoria della proliferazione delle cellule satelliti alle fibre muscolari. Mutazioni genetiche (es. ceppo bovino *Belgium blue bull*) provocano abnormi crescite dei muscoli. La miostatina contiene la crescita del muscolo e la secrezione di GF se l'arto è immobilizzato. In laboratorio, topi privati del gene della miostatina (topi knock-out) hanno sviluppato una muscolatura ipertrofica, diventando enormi.

Approcci anti-miostatini:

1. modificare il gene della miostatina.
2. Somministrare inibitori anti-miostatini indiretti (ad es. androgeni).
3. Somministrare inibitori anti-miostatini diretti: bloccanti il ligando (anti-ligandi, ad es. follistatina ed anticorpi anti-miostatina) oppure bloccanti il recettore della miostatina (antirecettori, ad es: anticorpi anti-recettore o antagonisti recettoriali ad es. activina M108 A). Gli inibitori della miostatina sono commercializzati su internet a 85€.

Abuso di androgeni nello sport: vietato assumere tutti gli anabolizzanti androgenici sia in gara che in allenamento. Si possono dividere in 3 categorie:

1. Testosterone e precursori del testosterone (S1): La sua popolarità iniziò nel 1998 “grazie” a Mark McGwire, uno dei più famosi giocatori di baseball americani, che ne promuoveva l'uso; sono molto diffusi in USA e UK come prodotti OTC nei supermercati.

Il problema dei precursori androgenici non dichiarati negli integratori → Tipico esempio di sostanze non dichiarate, contenute negli integratori, sono gli steroidi anabolizzanti o i loro precursori: esempio di sostanza, spesso contenuta negli integratori, che dopo assunzione si trasforma nell'organismo in testosterone e diidrotestosterone è il deidropiandrosterone (DHEA). Le reazioni avverse del DHEA sono: acne, irsutismo, aggressività, diminuzione HDL, aumentato rischio di malattie cardiovascolari.

Il consumo di integratori contaminati porta al doping non intenzionale: i risultati dello studio di Geyer evidenziano la possibilità che un atleta venga trovato positivo ai controlli antidoping a seguito di un'assunzione inconsapevole di sostanze vietate. Oltre alla presenza di AAS (Anabolic-Androgenic Steroids) negli integratori altre possibilità “reali” sono: la positività alla cocaina dopo aver bevuto tè boliviano o peruviano; positività agli AAS mangiando carni di animali trattati con steroidi; positività all'efedrina per assunzione di farmaci o di prodotti erboristici che contengono questo principio attivo; positività alla morfina dopo assunzione di farmaci contenenti codeina. Il doping non intenzionale è generalmente la “scusa” a cui ricorre chi in realtà ha utilizzato consapevolmente sostanze dopanti e viene scoperto.

2. Gonadotropine (S2): gonadotropine (LH, hCG) proibite solo nei maschi. Dal 1987 il C.I.O. ha incluso nella lista delle sostanze proibite la Gonadotropina Corionica Umana (hCG), un ormone che, analogamente all'Ormone Luteinizzante (LH) ipofisario, è in grado di stimolare la produzione endogena di testosterone.

Le gonadotropine vengono usate come doping nei maschi in quanto la concentrazione basale di testosterone aumenta, dopo una singola iniezione di hCG, di circa il doppio: la proibizione dell'uso di hCG nel maschio, in assenza di patologia specifica, appare pertanto pienamente fondata. Inoltre, lo stimolo con hCG può ostacolare il riconoscimento dell'uso di androgeni esogeni nei comuni test impiegati a tale scopo. La somministrazione di hCG stimola la produzione endogena sia di testosterone che di epitestosterone, senza alterare significativamente il rapporto T/E. La somministrazione prolungata di alte dosi di androgeni determina una marcata inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo. Questo effetto si traduce in una riduzione delle dimensioni dei testicoli e della loro capacità di produrre testosterone e spermatozoi. La somministrazione di hCG serve dunque a mantenere lo stimolo trofico sul testicolo e la produzione endogena di testosterone, favorendo un recupero più rapido della funzione gonadica una volta sospeso il trattamento con androgeni.



3. Inibitori dell'aromatasi (S4): i motivi per cui vengono usati sono perché gli antiestrogeni incrementano i livelli di testosterone, in particolare nel maschio; facilitano la ripresa della secrezione endogena di testosterone dopo un ciclo di androgeni esogeni; gli antiestrogeni bloccano gli effetti femminilizzanti degli AAS aromatizzabili. Con gli anni sono state escogitate tecniche, da parte della WADA, per rintracciare i farmaci appartenenti a questa classe.

Aspetti storici. Anni '40 → primi dati che gli androgeni riducono l'escrezione urinaria di azoto ed aumentano la massa muscolare; anni '50-'80 → largo abuso nella pesistica e tra atleti ex- DDR; dal 1984 gli androgeni sono proibiti nello sport. Attualmente: ampio abuso tra atleti professionisti e sportivi amatoriali. In un'indagine (1993) su 30.000 ragazzi americani: 0,9% di questi di età > di 12 anni aveva fatto uso di androgeni. Adolescenti: in un'indagine del 1998 fra gli studenti delle scuole superiori americane, il 7% ne aveva fatto uso. Anche gli estrogeni sono dotati di effetti anabolizzanti ma per aumentare la massa magra e la performance fisica sono molto più diffusi gli androgeni, che sono definiti genericamente steroidi anabolizzanti.

Testosterone e testosterone-mimetici di più largo abuso nello sport sono, in ordine: Testosterone, Nandrolone, Stanazolo, Danazolo, Metandienone, Tetraidrogestrinone (THG), Tibolone.

Gli androgeni come doping anabolizzante funzionano benissimo! Aumentano la forza e la massa muscolare, l'aggressività, la resistenza agli allenamenti e il recupero dopo carichi di lavoro intensi. I giovani e le donne risentono maggiormente dell'effetto anabolizzante degli steroidi in termini di performance, ma sono anche coloro che hanno il maggior rischio di reazioni avverse.

Effetti percepiti dagli sportivi sono: aumento della massa muscolare, aumento della forza, diminuzione del tempo di recupero, aumento dell'aggressività e dell'autostima, promuovono lo guarigione delle ferite. In altre parole, "è tutto al massimo". Attenzione però: danno dipendenza.

Meccanismi che sono alla base degli effetti anabolizzanti degli androgeni: neuromodulanti; aumento dei fattori di crescita insulino-simili (IGF -I) e delle loro proteine vettrici (IGFBP); aumento dell'anabolismo proteico; anti-glicocorticoidei a dosi farmacologiche; effetti positivi sul metabolismo glicidico; aumento del reclutamento della proliferazione di cellule progenitrici cardiache e muscolari; stimolazione della eritropoiesi; anti-miostatini.

Dose eugonadica → fisiologica: non sufficiente per avere gli effetti prima elencati. Servono dosi da cavallo e un protocollo da 10.000€. Si arrivano ad assumere dosi superiori fino a 40 volte quelle terapeutiche → aumentano effetti tossici.

Modalità di assunzione degli AAS come doping. Via di somministrazione: orale o parenterale. Ciclica: 6-8 settimane con uguale intervallo libero. A dosi (10-40 volte quelle terapeutiche) crescenti e poi decrescenti (regime piramidale). Stacking: uso contemporaneo di più AAS (tipicamente uno per via orale e uno intramuscolo) per evitare la tolleranza a un particolare steroide. Spesso si fa seguire agli AAS una iniezione di hCG per stimolare la produzione di testosterone endogeno soppresso dall'assunzione cronica degli AAS. L'aumento della forza muscolare da androgeni è potenziato da adeguati protocolli di allenamento (v. studi di *Bhasin S. et al., 1996 e 2001*).

Effetti negati e tossicità. Effetti negativi a livello del SNC possono essere euforia, mania, paranoia; aggressività, ira, tendenza all'omicidio, abusi sessuali; depressione (*mood swing*), tendenza al suicidio durante l'astinenza. Possono quindi apparire quadri psicotici. La sindrome di astinenza da AAS segue un modello bifasico: in una prima fase (1-2 settimane) si riscontrano agitazione, instabilità vasomotoria → può essere necessaria l'ospedalizzazione; nella seconda fase (mesi) si registrano invece depressione, debolezza, esacerbazione sintomatologia da stato ipogonadale.

Gli effetti negativi degli AAS sono molteplici: fegato (danneggiato soprattutto dai farmaci assunti per via orale) → danno epatocellulare, colestasi, ascite (peliosi), tumori; iperglicemia (diabetogeni) → ridotta tolleranza ai carboidrati; dislipidemia → aumento del colesterolo aterogene (cLDL), diminuzione di quello antiaterogeno (cHDL); rene → azotemia, iperuricemia ed aumento della creatinemia. Ancor più pericolosi sono gli effetti cardiaci ed ematici: ipertrofia cardiaca, cardiomegalia, infarto del miocardio, eritrocitosi ed iper-viscosità ematica, ipertensione, trombosi, aumento della durata di apnee notturne (→ aumenta rischio infarto).



Nei bambini fondono la cartilagine costituente la piastra epifisaria, quindi bloccano la crescita. Possono portare ad infezioni come ascessi/cellulite, HIV, epatiti virali. Accrescono il muscolo, ma non il tendine, che quindi si rompono. Aumentano la mineralizzazione ossea e possono portare alla comparsa di edemi dovuti a ritenzione idrica. A livello cutaneo possono causare seborrea/acne, calvizie e irsutismo (= presenza, nella donna, di peli duri e grossolani, estesi in sedi tipiche del maschio – labbro superiore, mento, addome, schiena, intorno all'areola del capezzolo, petto centrale –; si ha inoltre disposizione a losanga dei peli pubici).

Effetti negativi degli AAS specifici per l'uomo. Infertilità → incidenza incrementata durante l'uso, reversibile alla sospensione e con uso di gonadotropine corioniche. Ginecomastia → si può utilizzare il testolattone (derivato del testosterone), iperplasia prostatica, tumori prostata.

Effetti negativi degli AAS specifici per la donna: amenorrea, atrofia del seno, irsutismo, ispessimento del clitoride, abbassamento della voce, effetti spesso irreversibili.

Tecniche antidoping per AAS. Steroidi sintetici: individuabili con gascromatografia o spettrofotometria di massa; HPLC-MS di metaboliti coniugati; per indagare la somministrazione esogena di testosterone viene usato il rapporto testosterone- epitestosterone nelle urine; un T/E > 4 è considerato sospetto (normale < 2); altro rapporto indicativo: T/LH > 30; rapporto di 5 α /non-5 α C₁₉ steroidi.

Strategie per evitare la positività agli AAS: utilizzo di sostanze difficili da individuare; periodi di astinenza (6-12 mesi); diuretici per diluire le urine; uso di ketoconazolo (inibitore del CYP-450): riduce il metabolismo del testosterone endogeno fornendo così un rapporto T/E "normale"; uso di finasteride per diminuire la formazione dei metaboliti 5 α -ridotti; assunzione di epitestosterone per preservare il rapporto; contaminanti batterici; alterare i campioni (sostituzione, ecc.).

Ricordarsi che anche gli estrogeni sono anabolizzanti.



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri



Doping del sangue. “La buona salute e la forza muscolare risiedono nel sangue” (Mosè, Levitico).

Il $VO_2\max$ è strettamente correlato con la massima gittata cardiaca (Q_{\max}) e la differenza di ossigeno artero-venoso ($a-vO_2$). Emoglobina: 4 parti proteiche + 4 gruppi eme leganti il ferro. L'eritropoiesi è efficace quando abbiamo un numero opportuno di globuli rossi i quali devono avere la giusta quantità di Hg.

L'esame emocromo-citometrico, o emocromo, ci dà molte informazioni necessarie per valutare la funzione eritropoietica: i dati che si ricavano sono il numero dei globuli rossi (dimensioni e forma), il volume corpuscolare medio (MCV), la cromia (che riflette il contenuto di ferro) e il contenuto di Hg. Inoltre dà informazioni sulla quantità totale di reticolociti e sui vari tipi di leucociti; sulla quantità delle piastrine; sull'ematokrito (Hct), ovvero il *rapporto tra la massa di tutte queste cellule (parte corpuscolata, in gran parte eritrociti) e il volume della parte liquida*. Reticolociti → non sono ancora eritrociti, ma sono eritrociti immaturi.

Emocromo:	Val. Normali	M	F
• Emoglobina (g/100ml)	13.5-18	12-16	
• Eritrociti/ml ($\times 10^9$)	4,6-6,2	4,2-5,4	
• Reticolociti		0,5-2,5%	
• Leucociti/ μ l		4,5-11,10 ³	
• Piastrine/ μ l		150-450,10 ⁹	
• Vol corp medio (MCV) fl	80-98	81-99	
• Hb corp media (MCH) pg		26-32	
• C Hb corp media (MCHC) (Hb/Ht)		32-36%	
• Ampiezza distrib. GR (RDW)	11,6-14,56%		
• Ematokrito %	38-48	36-46	

I valori fisiologici dell'ematokrito sono 38-48 per gli uomini e 36-46 per le donne: se inferiore → anemia; fino a 50 → pletora; > 50 → policitemia.

L'aumento dell'ematokrito è causato da una diminuzione del volume plasmatico, a sua volta causato, ad esempio da diuretici e disidratazione. L'aumentando dell'Hct aumenta la viscosità ematica: la viscosità del sangue è infatti proporzionale al valore dell'ematokrito, mentre la viscosità del plasma è costante. Valori superiori di Hct possono essere dovuti a: alcolismo, diabete, insufficienza renale acuta, policitemia, uso di diuretici e di eritropoietine, ustioni o disidratazione. Valori inferiori possono essere invece dovuti a anemie, aplasie midollari, carenza di ferro, di vitamina B12, cirrosi epatica, collagenopatie, emorragie, infezioni gravi, insufficienza renale cronica, leucemie o tumori maligni.

Gli eritrociti nascono nel midollo osseo, in cui devono esserci fattori importanti per la sintesi di Hg (vitamine B6, B12, ferro), ma è indispensabile l'ormone EPO prodotto dal rene → sede principale, organo fondamentale per capire quanto O_2 circola nel sangue; se l' O_2 si riduce, aumenta la produzione di EPO. L'EPO ha come bersaglio il midollo osseo, in cui agisce su cellule totipotenti indifferenziate (staminali) e le fa differenziare in eritrociti → linea eritroide (leucociti → linea leucocitaria)

L'EPO è una proteina a 166 aminoacidi, con 3 grandi catene glicidiche: ciò conferisce alla molecola una carica elettrica, quindi se la proteina è immersa in un campo elettrico migrerà verso un polo e si fermerà quando avrà raggiunto il punto isoelettrico che per l'EPO naturale equivale a 4.

L'EPO circolante viene prodotta dalle cellule interstiziali peritubulari del rene. Il gene è localizzato sul cromosoma 7. Molti altri tessuti possono produrre EPO (piccole percentuali), tra questi il fegato ed il cervello.

Eritropoietinemia: in condizioni di normossia (o normossiemia) i livelli ematici di EPO variano da 2 a 25 mU/ml (tardo pomeriggio), mentre aumentano di 100-1000 volte in condizioni ipossiche. Raggiunta la normossiemia, le concentrazioni plasmatiche di EPO si normalizzano. L'iper-eritropoietinemia induce policitemia e iperviscosità ematica. Alcune cause: somministrazione esogena di EPO, patologie cardiache o respiratorie, dall'altitudine, da ostruzioni del flusso sanguigno al sito di produzione dell'EPO, da tumori produttori EPO.

Se si induce iper-eritropoietinemia, servono almeno 7 giorni per vedere i risultati. L'adattamento naturale in altura è un processo lento → minimo 15 giorni. Il lavoro aerobico in sé comporta una diminuzione di disponibilità di O_2 e quindi un aumento dell'EPO.

La produzione di EPO è sottoposta al controllo biochimico di un sensore per l'ossiemia. Una molecola proteica, il fattore di trascrizione per l'EPO (HIF), è responsabile dell'aumento dell'espansione del gene dell'EPO.

La produzione di EPO è dunque controllata da un sensore di O₂ a livello del rene che percepisce le variazioni dell'ossigeno. Il sensore è costituito da un fattore di trascrizione (Hypoxic-inducible factor, HIF-1) eterodimerico (HIF-1 α e HIF-1 β) che aumenta l'espressione del gene EPO. L'HIF-1 α diventa instabile in normossemia e viene degradato dalla prolil-idrossilasi (enzima citocromodipendente) e dalla proteina di von Hippel-Lindau. In condizioni di ipossia la prolil-idrossilasi resta inattiva e di conseguenza l'HIF-1 α stabile migra nel nucleo e attiva l'espressione e la produzione di EPO. Per questo motivo, tutte le condizioni fisiologiche o farmacologiche che stabilizzano la produzione di HIF, stimolano la produzione di EPO. Effetti eritroidi dell'EPO: in presenza di anemia o ipossiemia la sintesi ed i livelli circolanti di EPO aumentano rapidamente di più di 100 volte e di conseguenza aumenta la sopravvivenza, proliferazione e maturazione delle cellule progenitrici midollari della linea eritroide anche attraverso l'inibizione dell'apoptosi (morte cellulare programmata) → l'EPO allunga la vita degli eritrociti → effetto antiapoptotico.

BFU-E (unità formanti aggregati-eritrociti) e CFU-E (unità formanti colonie-eritrociti) sono colonie a scoppio che evolvono in eritroblasti → il loro nucleo si rompe (i frammenti sono presenti nei reticulociti) → maturano ed escono dal midollo osseo. Tutto ciò accade in 7 giorni dall'arrivo dell'EPO (ecco perché servono 7 giorni per vedere i risultati).

Recettori eritroidi: Recettori specifici per l'EPO (EPO-R), sono presenti nel midollo osseo, e localizzati sulla membrana plasmatica dei progenitori cellulari della linea eritroide.

Recettori extra-eritroidi → all'esterno del midollo osseo, ad esempio sui miociti, sulle cellule endoteliali, nel SNC, nell'ovaio e nel testicolo. L'attivazione di questi recettori ha effetti trofici, in particolare a livello cardiaco e cerebrale; ha effetti citoprotettivi, neoangiogenetici, vasculoprotettivi e antiapoptotici nei confronti della flogosi e del danno ischemico.

Poliformismo genetico dell'EPO: ci sono individui con maggior produzione di EPO, con un guadagno nella prestazione aerobica (trasporto di O₂) del 25-50%. E' noto che le differenze genetiche esistenti tra gli individui possono essere un elemento alla base delle diverse capacità di prestazione. Tra le possibili differenze genetiche alcune possono riguardare l'eritropoiesi ed in modo particolare l'espressione e la funzionalità del sistema eritropoietinico. D'esempio è la storia del fondista finlandese Eero Mantyranta (caso di sangue naturalmente ricco), medaglia d'oro alle Olimpiadi del 1964 ad Innsbruck: era nato con una mutazione genica dell'EPO (espressa a livello recettoriale) che aumentava del 25-50% la sua capacità di trasporto di O₂.

Motivazioni cliniche per lo sviluppo di ematofarmaci: anemie post-traumatiche, da insufficienza renale cronica, anemie microcitemiche, anemie da antitumorali e anti-HIV, anemie da carenze di EPO, anemie da carenza di Fe (sideropenia), anemie da carenze di folati, B6 e B12.

Ematofarmaci: si dividono in eritropoietici → aumento produzione eritrociti e non-eritropoietici → trasportatori di O₂ e favorevoli la cessione di O₂. Gli eritropoietinici si dividono in eritropoietine, eritropoietino-mimetici e eritropoietino-secretagoghi.

Eritropoietinici → Eritropoietine (intese come farmaco). Le rhEPO sono quelle biosimili o ricombinanti umane. Le rhEPO sono simili e non perfettamente uguali alle naturali: si distinguono in α , β , δ , ω . Ognuna ha differenze lievi nella molecola (a livello delle catene di carboidrati) rispetto all'EPO fisiologica, che tuttavia si riflettono sul comportamento chimico e fisico della molecola, ad esempio vi sono differenze nella carica elettrica. Le tecniche anti-doping hanno come obiettivo l'evidenziare le differenze tra EPO endogena ed esogena.

Dalla scoperta dell'EPO ai farmaci eritropoietinici: ipotizzata nel 1906; nel 1960 il rene viene indicato come fonte di origine; nel 1977 Myiake e colleghi purificano l'eritropoietina (EPO); nel 1985 Lin e Jacobs clonano il gene dell'EPO e sviluppano una linea cellulare transfettata (cellule CHO) capace di produrre EPO ricombinante umana (rhEPO); dal 1985 iniziano le applicazioni terapeutiche dell'EPO; nel 1989 viene clonato il recettore per l'EPO; nel 2000 vengono sviluppati i primi analoghi biosimili ricombinanti (rhEPO).

Posologia dell'EPO: la somministrazione di EPO comporta un maggior consumo di ferro che viene quindi somministrato, ma non sempre viene ben assorbito, quindi è facile trovare sportivi carenti di ferro. Ai fini ergogenici la rhEPO viene utilizzata con somministrazioni iniettabili ogni 2-3 gg, per

3-4 settimane, associata a preparati di Fe^{2+} e vitamina B6 e B12. Infatti, in condizioni di stimolazione da EPO, diventa necessario fare sintetizzare l'emoglobina ad un ritmo molto più elevato che di norma e ciò necessita di un adeguato rifornimento di Fe per mantenere l'efficienza eritropoietica. Emivita → 8,5 ore. Raggiunta la fase di mantenimento, l'assunzione può avvenire a dosi più basse, di più difficile individuazione ai controlli antidoping.

Farmacodinamica dell'EPO-alfa.

- Effetti ematici: aumento dei reticulociti entro 7-10 giorni (l'aumento dei reticulociti è indice di un'attività eritropoietica in atto); aumento dei globuli rossi, dell'ematocrito e dell'Hb tra le 2 e le 5 settimane. Dose dipendenti 600 U.I./Kg e.v. due volte la settimana dopo un trattamento di 2-3 settimane aumentano: il numero dei globuli rossi del 14%, l'ematocrito del 41% (41% del livello fisiologico che è 48%, quindi ematocrito = 68%), i limiti di resistenza di oltre il 41%, il massimo consumo di ossigeno dell'8%. L'ematocrito inizia a diminuire dopo 2 settimane dalla sospensione del trattamento e ritorna alla normalità dopo 4 mesi. L'aumento fisiologico si annulla prima, in una settimana circa → esame anti-doping da ripetersi a 30gg: chi mantiene Hct alto per un mese è sospetto.
- Effetti ergogenici (conseguenti alla stimolazione della eritropoiesi): aumento della capacità di trasporto di O_2 , aumento della disponibilità dello stesso nei tessuti, aumento delle concentrazioni di ATP e delle prestazioni aerobiche "*maximal intermittent high-intensity sprinting*"

Fattori limitanti l'efficacia eritropoietica dell'EPO: sideropenia (= mancanza ferro), ipoavitaminosi B12/B6 e di folati, danni midollari, stati infiammatori, intossicazioni da alluminio.

Eritropoietinici → Eritropoietino-mimetici. Sono EPO umane modificate (NESP): modificate aumentando il numero di catene zuccherine (da 3 a 4-5), quindi diversamente glicosilate. Aumentando il numero di catene, aumenta l'attività biologica e l'emivita, quindi maggior potenza, maggior durata d'azione e meno somministrazioni. Ma aumentando le catene il punto bioelettrico scende da 4 a 3,65-3,3 → metodo usato dall'anti-doping.

Nella Darbepoetina- α (Aranesp o Nesp) è stato aggiunto uno zucchero non endogeno: presenta un'attività eritropoietica simile a quella della Epoetina-alfa, ma si differenzia da questa per una maggiore emivita (2 volte > per via sottocutanea e 3 per endovena). La dose di Darbepoetina- α è di 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (equivalenti a 600 U.I. di EPO- α) 1-2 volte la settimana per via sottocutanea.

Altri EPO-mimetici sono formati aggiungendo altre molecole: EPO ad azione continua o CERA (Continuous EPO Receptor Activator) → continua ad attivare in maniera permanente il recettore EPO, in quanto si lega facilmente, ma non si stacca dal recettore; è più potente e con un'emivita prolungata.

Sono poi state fuse molecole di EPO. Altri ancora hanno messo le mani sul HIF → molecole chimiche e non EPO, ad esempio con cobalto → molecole non mimetiche ma EPO-secretagoghe. Altro metodo è agire sul GATA, freno inibitore che limita l'espressione di EPO, quindi considerabile un altro EPO-secretagogo.

EPO-mimetici peptidici e non-peptidici: prodotti che mimano l'attività dell'EPO, piccoli peptidi o composti non peptidici che possono legarsi, attivandoli, ai recettori dell'EPO → difficili da beccare.

EPO-non glicosilate → la proteina nuda senza zuccheri non funziona, ma si è scoperto che conservano le proprietà cito, cardio e cerebro protettive dell'EPO.

Eritropoietinici → Eritropoietino-secretagoghi. Effetti EPO-secretagoghi si possono ottenere con allenamenti in altura o con tende ipo-ossigenate (camere ipobariche → vietate dall'anti-doping). Recentemente, ad esempio, in esperimenti in vitro, è stato dimostrato che l'emolinfa del baco da seta inibisce l'apoptosi di cellule che producono EPO incrementando la produzione dell'EPO di 5 volte.

Abuso di EPO nello sport. L'EPO rientra nella categoria S2 della WADA: ormoni peptidici, fattori di crescita e sostanze correlate → 2% del doping ('09).

Analisi anti-doping: ci sono metodologie indirette e metodi diretti.

Le indirette consistono nella misurazione dell'ematocrito ($> 50\%$ ripetuto nel tempo, lungo), dei livelli di Hg ($> 18,5$ g/dl), del numero di reticolociti ($> 2,5\%$), sideremia (riduzione), transferrina (aumento), ferritina (riduzione). I valori di ematocrito ed emoglobina possono variare da atleta ad atleta e in risposta allo stesso esercizio. L'ideale è avere il profilo ematologico ripetuto nel tempo di ciascun atleta.

Metodo diretto → focusing isoelettrico per distinguere la forma esogena dall'endogena: si è riusciti ad individuare EPO esogena anche dopo 3 giorni dall'assunzione. Hanno valenza legale solo le prove derivanti dai metodi diretti.

EPO (56%), CERA (25%), Darbepoetina (4%): queste le percentuali beccate nel 2009 all'interno della categoria S2. La cera viene però sempre più usata negli ultimi anni.

Tossicità da abuso di EPO. L'equazione è più traggo vantaggio, più rischio. Le conseguenze sono ipertensione arteriosa (incidenza 1-30%); dolore osseo (non grave, transitorio, incidenza elevata = 40%) → sintomo di iperattività del midollo osseo; convulsioni (per rapido incremento viscosità del sangue e perdita vasodilatazione ipossica con conseguente aumento resistenze vascolari); cefalea; fenomeni tromboembolici (IMA, ictus), tutti legati all'iperviscosità ematica; anemia post-trattamento per diminuita produzione EPO endogena; aplasia pura della serie rossa (formazione anticorpi antiEPO, down-regulation degli EPO-receptors); disordini mieloproliferativi. L'aumento di viscosità può portare a disfunzioni cerebrali e a scarsa circolazione negli arti inferiori → *claudicatio* (imperatore Claudio era zoppo → claudicante) da EPO.

Mascheranti. Per sfuggire alla prima rete dell'ematocrito alto si assumono espansori plasmatici (classe S5: diuretici ed altri agenti mascheranti): Idrossietil-amido (*Voluven*); amilopectine sintetiche → trattengono acqua, iniettate direttamente nel sangue; Dextrano → può causare shock anafilattico; albumine → più sono, più aumento il volume: servono ad aumentare la fase liquida del sangue, in modo che il valore assoluto dell'Hct rimane lo stesso (alto), ma quello relativo diminuisce perché aumenta il volume totale di sangue. Sono mascheranti → prevedono il doppio penale.

Non eritropoietici → Trasportatori di O₂. O si aumentano i trasportatori di O₂ o si modifica la cessione di O ai tessuti.

1. Emotrasfusioni → primo metodo inventato di doping ematico, con lo stesso fine della somministrazione di EPO. Le trasfusioni possono essere autologhe o omologhe (compagni di squadra: donor doping). L'autologa richiede un prelievo 5 settimane prima (900ml) e un'iniezione 1-2 giorni prima (dopo averlo centrifugato, lavato e ossigenato) → aumento massa eritrocitaria del 20%.

In Italia, questa tecnica nasce a Ferrara (Conconi) nella prima metà degli anni 80 (1984: F. Moser, record dell'ora).

Vantaggi e svantaggi dell'autoemotrasfusione: vantaggi → nessun metodo di detenzione, evitare patologie tipo AIDS ed epatiti, evitare reazioni da sangue non compatibile. Svantaggi → diminuita performance durante l'allenamento dopo l'estrazione del sangue.

Vantaggi e svantaggi dell'emotrasfusione omologa: vantaggi → nessuna diminuzione della performance. Svantaggi → possibilità di essere individuati (individuazione degli antigeni minori degli eritrociti del donatore), contrarre malattie dal donatore, reazioni da trasfusione.

2. Emoglobinici. Le emoglobine di varia origine (umana, bovina, prodotta attraverso tecniche di ingegneria genetica) variamente modificate per renderle più stabili e meno tossiche possono essere conservate, a differenza del sangue, per un lungo periodo. Queste emoglobine di sintesi non sono rintracciabili nelle urine, ma sono identificabili esclusivamente nel sangue, purché il prelievo del campione venga effettuato praticamente a ridosso della gara (poche ore prima o poche ore dopo). Si tratta infatti di sostanze che vengono rapidamente eliminate dal circolo sanguigno, entro 12-24 ore al massimo.

“Sangue artificiale” → iniezione di Hg e quindi possibilità di ossigenare il sangue.

3. Non-emoglobinici. I PFC (Perfluorocarburi) sono particelle inerti in forma di emulsioni che possono essere iniettati e aumentano la concentrazione o la disponibilità di ossigeno arterioso per

i muscoli, senza aumentare la concentrazione di emoglobina e/o il numero dei globuli rossi circolanti. I PCF sono capaci di aumentare la concentrazione di ossigeno disciolto come gas (senza quindi utilizzare l'emoglobina dell'organismo) con effetto praticamente immediato dopo la somministrazione e con successiva rapida eliminazione per via respiratoria. L'Hb ha una sua cinetica di rilascio dell'O₂, mentre i PFC si comportano in modo continuo.

Tossicità dei PFC: incremento temperatura corporea (oltre 40°C), diarrea, tossicità renale, epatica e polmonare, infezioni ematologiche batteriche con prodotti contaminati, tromboembolia.

Non eritropoietici → Favorenti la cessione di O₂. Tipici negli sport di apnea, presenti in natura nei cetacei. Modificano la cessione di O₂ ai tessuti, ad esempio tramite acidificazione del pH: sono infatti Modulafiori allosterici dell'Hb. Si dividono in:

- aumentanti la concentrazione idrogenionica (ioni H⁺), la pCO₂ e la temperatura corporea, es. 2,3 – difosfoglicerato.
- analoghi dell'acido fibrinico, es. Efavoxiral (RSR13).

I Giubbotti di ghiaccio usati dai ciclisti per ridurre la temperatura corporea fanno aumentare la liberazione di O₂ e facilitano la captazione di glucosio perché aumenta la secrezione di insulina. Il 2-3-difosfoglicerato facilita la liberazione di O₂.

Queste sostanze rientrano, come tutte le trasfusioni, nella categoria WADA M1: aumento del trasferimento di ossigeno.



Diuretici. Farmaci anti-ipertensivi in quanto aumentano il volume urinario (dai fisiologici 1,5 ai 4 litri a seconda del diuretico).

I diuretici si distinguono in:

- osmotici → aumentano il volume urinario incrementando la perdita della sola acqua.
- saluretici (antidiuretici per antonomasia) → aumentano il volume urinario, ma sono anche anti-ipertensivi in quanto incrementano l'escrezione di sodio e quindi riducono la pressione arteriosa. Ma accanto al NaCl vengono eliminati elettroliti come Mg, Ca, K, Cl e bicarbonato.

In base alla potenza d'azione si distinguono:

- diuretici blandi → inibitori anidrasi carbonica (es. Acetazolamide, dorzolamide). Bloccano il riassorbimento del bicarbonato di sodio (> 85%) con conseguente diuresi del bicarbonato e riduzione delle riserve (acidosi metabolica ipercloremica → alcalinizzano le urine).
- Diuretici potenti → diuretici dell'ansa (es. Furosemide, Indapamide, Bumetamide, Acido etacrinico). Inibiscono il trasportatore contemporaneo di $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ nella branca ascendente spessa dell'ansa di Henle: riducono il riassorbimento di Na e Cl con abbassamento del potenziale a livello del tubulo (dovuto al ricircolo di K) che guida il riassorbimento dei cationi bivalenti al livello dell'ansa; aumenta l'escrezione di Mg^{2+} e di Ca^{2+} .
- Diuretici tiazidici e simili → meno potenti, ma più duraturi: eliminano tanta acqua, sodio e potassio → elemento importante per l'attività muscolare, quindi una sua carenza può causare crampi (es. Bendroflumetiazide, Clorotiazide, Idroclorotiazide, Clortalidone, Metolazone). Inibiscono il trasporto contemporaneo di Na/Cl e il riassorbimento di NaCl dal sito luminale delle cellule epiteliali del tubulo contorto distale.
- risparmiatori del potassio → azione debole, ma fanno risparmiare il K (es. Amiloride, Triamterene, Spironolattone, Canrenone). Antagonizzano gli effetti dell'aldosterone a livello dei tubuli collettori corticali e dell'ultima porzione del tubulo distale; riducono il riassorbimento di sodio nei tubuli collettori e nei dotti.

I diuretici si possono distinguere in base alla percentuale di sodio escreta in:

- ad alta intensità di azione (Na escreto > 10%): furosemide, torasemide etc.
- A media intensità di azione (Na escreto tra il 5 e 10%): idroclorotiazide, indapamide, clortalidone etc.
- A debole intensità di azione (Na escreto < 5%); spironolattone, canrenone, amiloride, triamterene etc.

Diuretici dell'ansa → effetto dopo 1 ora, max 3 ore se presi per bocca; per via endovenosa sono più intensi e rapidi. (es Lasix).

Probenecid: non è un diuretico, ma un farmaco capace di bloccare i trasportatori per anioni e cationi ed inibire il riassorbimento di acido urico (effetto uricosurico) e la secrezione attiva di molti farmaci dissociati. È quindi un farmaco che fa eliminare l'acido urico in quanto blocca il trasportatore che permette il riassorbimento dello stesso; serve per bloccare la secrezione attiva di farmaci assunti, che non vengono quindi ritrovati nelle urine. È per questo motivo che è stato inserito nel gruppo delle sostanze mascheranti proibite nello sport.

Abuso di diuretici nello sport per perdere peso o mascherare. Costituiscono la categoria S5 (diuretici e altri agenti mascheranti), al 5° posto nella classifica del doping 2009.

Le finalità dell'abuso sono: la rapida perdita di peso (particolarmente utilizzata nel wrestling, boxe, judo e negli altri sport che prevedono categorie di peso); aumento dell'escrezione e diluizione di sostanze illecite; alcuni di essi (inibitori dell'anidrasi carbonica) alcalinizzano le urine e diminuiscono l'escrezione di basi deboli (alcaloidi); usati per ridurre la ritenzione di fluidi da uso di androgeni.

Assumendo diuretici si possono perdere anche 2 kg rapidamente. Aumentano il volume urinario, diluiscono tutto quello che c'è dentro: non servono quindi ad eliminare rapidamente, ma a diminuire la concentrazione di sostanze proibite. Nella fase di scarico, sono usati dai culturisti che devono eliminare l'eccesso di acqua nel sotto pelle in modo che la pelle aderisca al muscolo esaltando le



forme anatomiche; gli stessi culturisti, nella fase di carico, si sono caricati anche di androgeni, i quali causano ritenzione idrica.

Tossicità acuta dei diuretici. L'impatto sulla performance è complessivamente negativo, tanto è vero che riducono la prestazione. Provocano: disidratazione, ipotensione, crampi muscolari e squilibri elettrolitici. I crampi muscolari si registrano solo nel caso in cui venga assunta una grande dose, altrimenti rientrano tra gli effetti per uso cronico.

Tossicità cronica dei diuretici.

- Inibitori dell'anidrasi carbonica provocano: acidosi metabolica ipercloremica → riduzione cronica delle riserve organiche di bicarbonato; calcoli renali → fosfaturia e ipercalcemia dovuta ad eliminazione bicarbonati (uso cronico): sali di calcio insolubili a pH alcalino; perdita di potassio renale; altri effetti tossici: sonnolenza e parestesie, ipersensibilità (febbre, eruzioni cutanee, nefriti interstiziali e depressione del midollo osseo).
- Diuretici dell'ansa: alcalosi metabolica ipokalemica (dovuta a secrezione renale di K e H); ototossicità (generalmente reversibile); iperuricemia (dovuta all'ipovolemia ed aumento del riassorbimento di acido urico); ipomagnesemia; reazioni allergiche (eruzioni cutanee ed eosinofilia, rara nefrite interstiziale); altri effetti tossici: grave disidratazione.
- Tiazidi (benzotiadiazidi, es. clorotiazide, clortalidone, indapamide, xipamide): alcalosi ipokalemica ed iperuricemia; ridotta tolleranza ai carboidrati (iperglicemia per diminuzione della secrezione di insulina); iperlipidemia (aumento del 15% del colesterolo sierico); iponatremia; reazioni allergiche (fotosensibilità e dermatiti); altri effetti: astenia e parestesie.
- Diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, amiloride, triamterene) → antagonizzano gli effetti dell'aldosterone a livello dei tubuli collettori corticali e ultima porzione tubulo distale. Un loro uso cronico causa: iperkalemia (rischio aumentato in presenza di patologie renali); acidosi metabolica ipercloremica; ginecomastia (alterazioni endocrine agendo su recettori degli steroidi); insufficienza renale acuta (combinazione triamterene e indometacina); nefrolitiasi (triamterene poco solubile e può precipitare nelle urine).



By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

By Antonio Gualtieri

