

Doping

Origini della parola (diverse)

- Dall'inglese “**dope**” che significa “somministrare sostanza stimolante o inibente” allo scopo di influenzare una prestazione sportiva. L'introduzione di questo termine in ambito sportivo si riferiva inizialmente agli animali.
- Dalla parola “**dop**” utilizzata da alcune popolazioni africane per indicare una bevanda alcolica usata come stimolante nelle danze cerimoniali (Wikipedia).
- Dall'olandese “**doop**” (salsa densa) fatta con tabacco e semi di una pianta ricchi di alcaloidi, utilizzata per sedare.

Definizione

*Legge 14 Dicembre 2000, n. 376
("Disciplina della tutela sanitaria delle attività
sportive e della lotta contro il doping")*

Art. 2

Costituiscono doping la somministrazione o l'assunzione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l'adozione o la sottoposizione a pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche ed idonee a modificare le condizioni psicofisiche o biologiche dell'organismo, al fine di alterare le prestazioni agonistiche degli atleti.

Art. 3

Ai fini della presente legge sono equiparate al doping la somministrazione di farmaci o di sostanze biologicamente o farmacologicamente attive e l'adozione di pratiche mediche non giustificate da condizioni patologiche, finalizzate e comunque idonee a modificare i risultati dei controlli sull'uso dei farmaci, delle sostanze e delle pratiche indicati nel comma 2.

Definizione (2)

In pratica il doping consiste:

- ✓ nell'**impiegare sostanze vietate** comprese in un elenco di quelle proibite e che quindi **non si possono usare** nella **pratica sportiva** e/o durante la **fase di allenamento**.

- ✓ Nel **ricorrere a metodi illeciti** sia per **alterare la prestazione sportiva** sia per la **manipolazione dei campioni** utilizzati per il controllo **anti-doping**.

Anche questi parametri sono stati definiti per legge (*Decreto del Ministero della Salute e delle Politiche Sociali del 12 Marzo 2009*) recependo le direttive della **WADA (World Anti-Doping Agency)** di quell'anno. Infatti l'agenzia **WADA** (<http://www.wada-ama.org/>) **aggiorna ogni anno** la lista delle sostanze e dei metodi ritenute/i dopanti.

Inoltre, l'agenzia monitora gli effetti di (nuove) sostanze non ancora in elenco che vengono utilizzate in ambito sportivo.

Lista delle sostanze vietate (1)

(sia in competizione sia fuori competizione)

S1 Agenti anabolizzanti

1. Steroidi androgeni anabolizzanti (SAA)
 - a) Esogeni (*non prodotti dall'organismo*)
 - b) Endogeni (*prodotti anche dall'organismo*)

2. Altri agenti anabolizzanti (*Clembuterolo, etc.*)

***Stimolano i processi costruttivi ed il ricambio delle proteine.
La loro azione si esplica aumentando la maturazione ossea e
lo sviluppo delle masse muscolari.***

Lista delle sostanze vietate (2)

(sia in sia fuori competizione)

S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio *(Ormoni peptidici e glicoproteici)*

1. Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi [es. Eritropoietina (EPO), darbopoietina (dEPO), hematide];
2. Ormone della crescita (hGH), Fattori di crescita insulino-simile (IGF-1), Mechano Growth Factors (MGFs);
3. Gonadotropina corionica (hCG) e Ormone Luteinizzante (LH) (proibiti negli uomini);
4. Insulina (e suoi derivati);
5. Corticotropine.

S3 Beta-2 agonisti

Azione anabolizzante (aumento della massa magra)

Lista delle sostanze vietate (3)

(sia in sia fuori competizione)

S4 Agenti ad attività anti-estrogenica

(mascherano gli effetti degli anabolizzanti)

1. Inibitori dell'aromatasi
2. Modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni
3. Altri agenti ad azione anti-estrogenica
4. Agenti che modificano l'azione della miostatina

S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti

(eliminazione delle sostanze con le urine)

1. Diuretici (*aumento dell'eliminazione*)
2. Agenti mascheranti (*evitano il rilascio*)

Lista delle metodiche vietate

M1 Aumento di trasporto di ossigeno

1. Emotrasfusioni
2. Potenziamiento assorbimento e trasporto ossigeno

M2 Manipolazioni chimiche e fisiche

1. Manipolazione campioni biologici
2. Infusioni endovena vietati

M3 Doping genetico

1. Trasferimento cellule o elementi genetici
2. Sostanze modulanti tali attività

Lista di particolari sostanze vietate solo in competizione

S6 Stimolanti

Riduzione della capacità di percepire la fatica

S7 Narcotici

Antidolorifici (“sopportazione dolore”)

S8 Cannabinoidi

Hashish, marijuana (Innalzamento soglia dell’euforia)

S9 Glucocorticosteroidi

Antifiammatori (Stimolano la sintesi degli steroidi)

Sostanze proibite in particolari sport

P1 Alcool (etanolo)

Aeronautica

Tiro con l'arco

Automobilismo

Bocce

Karate

Pentathlon moderno

Motociclismo

Bowling

Motonautica

P2 Betabloccanti

Aeronautica

Tiro con l'arco

Automobilismo

Biliardo

Bob

Bocce

Bridge

Curling

Pentathlon moderno

Motociclismo

Bowling

Ginnastica

Tiro

Motonautica

Sci/Snowboarding

Lotta

S0 Sostanze non ancora approvate

Qualsiasi sostanza farmacologica che non sia contemplata in nessuna delle sezioni successive dell'elenco e che non sia attualmente approvata da alcuna autorità governativa di regolamentazione sanitaria per l'uso terapeutico umano (ad es. farmaci in fase di sviluppo preclinico o clinico tipo 2,4-dinitrofenolo e attivatori della troponina).

Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

•S1 Agenti anabolizzanti

•S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio

•S3 Beta-2 agonisti

•S4 Agenti ad attività anti-estrogenica

•S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti

•S6 Stimolanti

•S7 Narcotici

•S8 Cannabinoidi

•S9 Glucocorticosteroidi

•M1 Aumento di trasporto di ossigeno

•M2 Manipolazioni chimiche e fisiche

•M3 Doping genetico

Agenti anabolizzanti

S1 Agenti anabolizzanti

1. Steroidi androgeni anabolizzanti (SAA)
 - a) Esogeni (*non prodotti dall'organismo*)
 - b) Endogeni (*prodotti anche dall'organismo*)

2. Altri agenti anabolizzanti (*Clenbuterolo, etc.*)

Materiale per la consultazione

- Bhasin S. et al. (2001) *Proof of the effect of testosterone on skeletal muscle*. J. Endocrinol. **170**, 27–38.
- Kadi F. (2008) *Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement*. Brit. J. Pharmacol. **154**, 522–528.

Somministrazione androgeni

```
graph TD; A[Somministrazione androgeni] --> B[Variazione espressione genica muscolare]; B --> C[Aumento massa muscolare]; C --> D["Aumento 'performances' muscolari  
(forza, potenza e durata)"]; D --> E[Aumento aspettativa di vita]; D --> F["Aumento 'performances' atletiche"];
```

Variazione espressione genica muscolare

Aumento massa muscolare

Aumento “performances” muscolari
(forza, potenza e durata)

**Aumento
aspettativa di
vita**

**Aumento
“performances”
atletiche**

SAA Esogeni (S1-1a)

1-androstendiolo; 1-androstendione; bolandiolo; bolasterone; boldenone; boldione; calusterone; clostebol; danazolo; deidroclormetiltestosterone; desossimetiltestosterone; drostanolone; etilestrenolo; fluossimesterone; formebolone; furazabolo; gestrinone; 4-idrossitestosterone; mestanolone; mesterolone; metenolone; metandienone ; metandriolo; metastosterone; metil-dienolone; metil-1-testosterone; metilnortestosterone; metiltrienolone; metiltestosterone; mibolerone; **nandrolone; 19-norandrostenedione; norboletone; norclostebol; noretandrolone; ossabolone; ossandrolone; ossimesterone; ossimetolone; prostanozolo; quinbolone; **stanozololo**; stenbolone; **1-testosterone**; tetraidrogestrinone; trenbolone.**

Altre sostanze con simile struttura chimica o simile/i effetto/i biologico/i.

SAA Endogeni (S1-1b)

(somministrati per via esogena)

Androstenediolo; androstenedione; diidrotestosterone; prasterone; testosterone

(compresi alcuni loro metaboliti ed isomeri)

Sono **sostanze** prodotte dall'organismo (**endogeni**) o di sintesi (**esogeni**) coinvolte nei meccanismi di **differenziamento sessuale** (azione **androgena**) e della determinazione della **massa muscolare** (azione **anabolizzante**). Sono anche coinvolti in:

- Regolazione dei **depositi di glicogeno** muscolare
- Regolazione dell'**equilibrio idro-salino**
- Sintesi dell'**emoglobina**
- **Stimolazione** del **sistema nervoso** centrale

Gli SAA endogeni (S1-1b) devono essere utilizzati ad **alto dosaggio** per avere effetto anabolizzante.

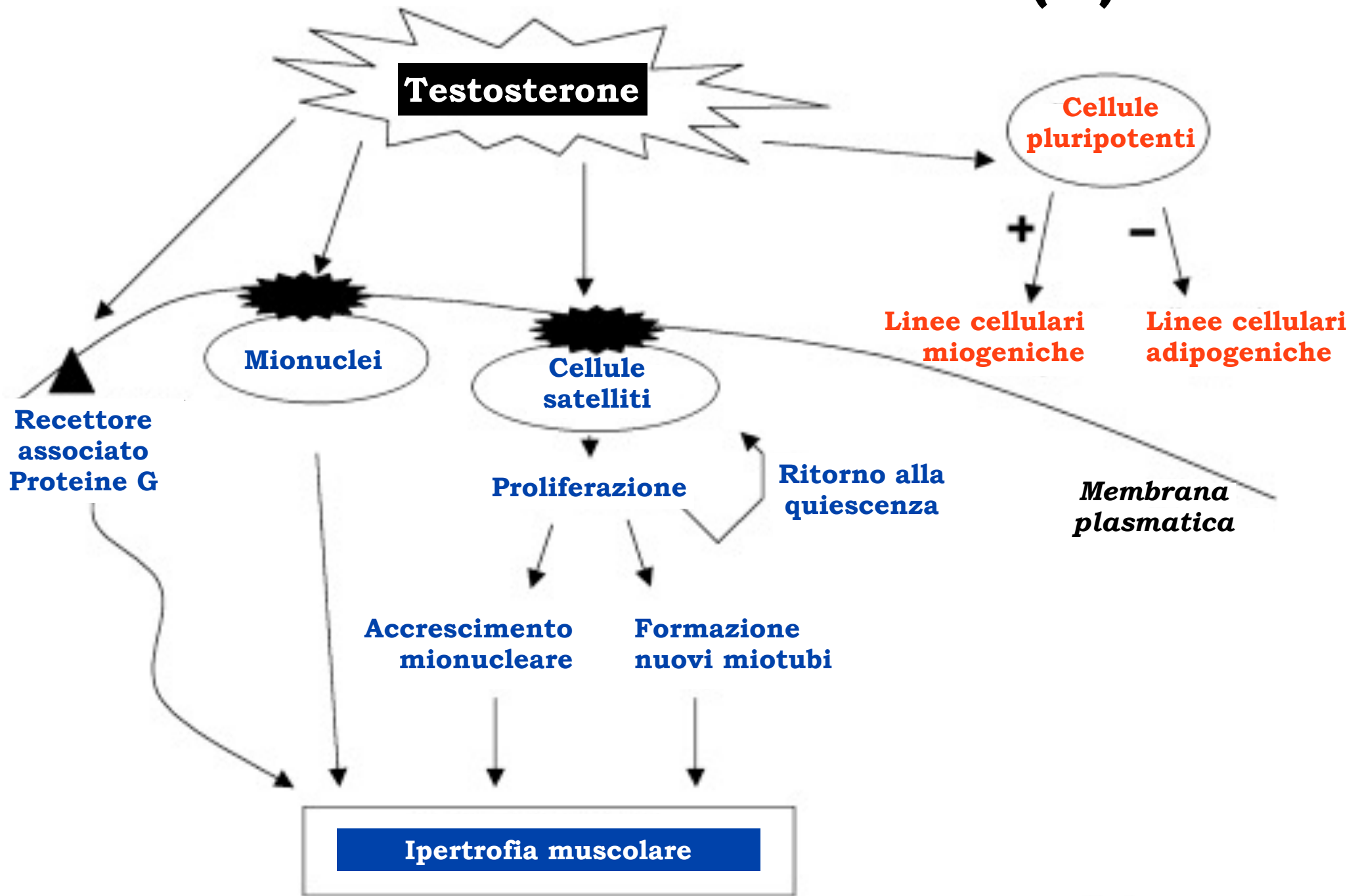
Quelli esogeni (S1-1a) o si ottengono per **modifica** di quelli **endogeni** o per **sintesi chimica**.

Tali procedure rendono le molecole più efficaci in quanto più **stabili** e/o più **anabolizzanti**.

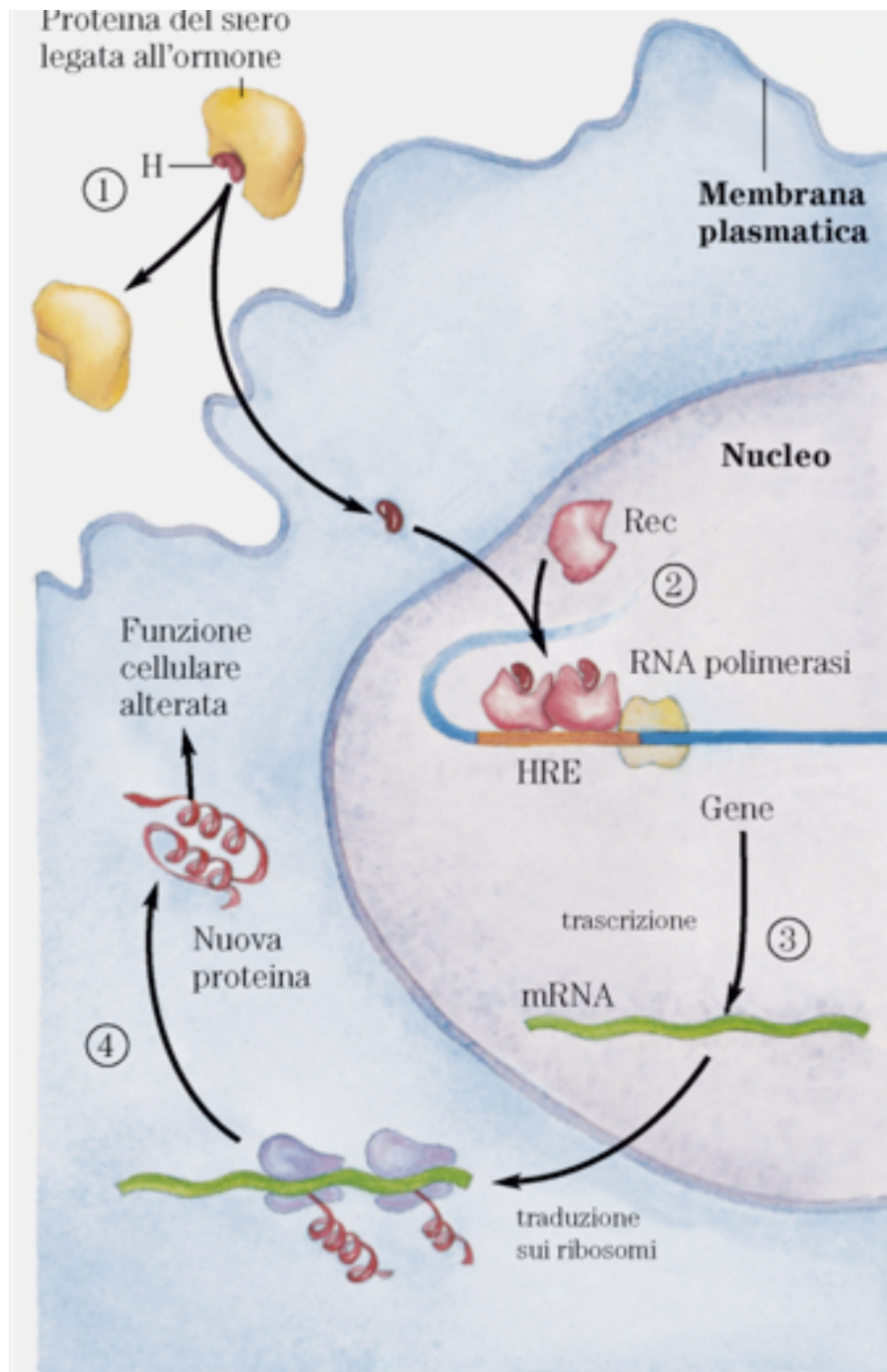
Attività **androgena** ed **anabolizzante** di SAA **esogeni** (S1-1a) ed **endogeni** (S1-1b) rispetto al **testosterone**

Composto	Attività Androgena	Attività Anabolizzante
Testosterone	1	1
17 α -Metil-testosterone	0,6	1
Δ 1-Deidro-testosterone	0,5	1
19-Nor -testosterone (nandrolone)	0,33	1
9 α -fluoro-11 β -idrossi-17 α -metil-testosterone (fluossimesterone)	6	20
11 β -idrossi-17 α -metil-testosterone	0,6	3
4-idrossi-testosterone	0,33	2,5
17 α -metil-17 β -idrossi-androstan-[3,2-c]-pirazolo (stanozololo)	0,15	35

Meccanismo di azione (1)



Meccanismo di azione (2)



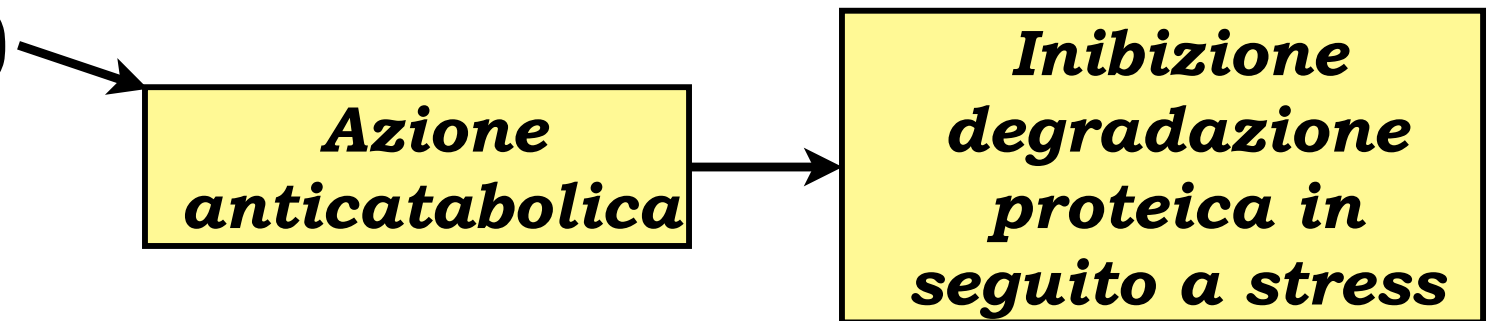
- ① L'ormone (H), trasportato al tessuto bersaglio dalla proteina di legame del siero, diffonde attraverso la membrana plasmatica e si lega alla sua specifica proteina recettore (Rec) nel nucleo
- ② Il legame dell'ormone cambia la conformazione della proteina Rec. Essa forma omo- o eterodimeri con altri complessi ormone-recettore, e si lega a specifiche regioni regolatrici, chiamate elementi di risposta agli ormoni (HRE), sul DNA adiacente a geni specifici
- ③ Il recettore recluta proteine coattivatrici o proteine corepressori e, insieme a loro, regola la trascrizione di geni adiacenti, aumentando o diminuendo la velocità di formazione dell'mRNA
- ④ Livelli alterati del prodotto del gene regolato dall'ormone producono la risposta cellulare all'ormone

Meccanismo di azione (3)

- Gli **SSA endogeni** si legano ai **recettori** per gli androgeni (a livelli fisiologici i recettori sono **saturi**)
- Un aumento della [**androgeni**] determina una “down regulation” recettoriale (inibizione)
(pertanto in un individuo normale gli effetti mediati dai recettori non dovrebbero modificarsi)

Possibili meccanismi d'azione di dosi sovrafisiologiche

- Attraverso il recettore
- Indipendentemente dal recettore
- Azione antagonista sugli ormoni catabolici (soprattutto glucocorticoidi)



Effetti collaterali

EFFETTI ANDROGENI

- Virilizzazione irreversibile (nelle donne)
- Prematura saldatura ossea
- Arresto della crescita (età < 18)

EFFETTI TOSSICI

- Disfunzione metabolismo dei grassi
- Tumori renali
- Danni cardiaci

EFFETTI SULLA PSICHE

- Irritabilità
- Ansia
- Depressione

Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti

- S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio

- S3 β -2 agonisti

- S4 Agenti ad attività anti-estrogenica

- S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti

- S6 Stimolanti

- S7 Narcotici

- S8 Cannabinoidi

- S9 Glucocorticosteroidi

- M1 Aumento di trasporto di ossigeno

- M2 Manipolazioni chimiche e fisiche

- M3 Doping genetico

β 2-agonisti (S3) glucocorticoidi (S9)

(S3) *Tutti i beta-2 agonisti sono proibiti.*

Eccezioni: **formoterolo, salbutamolo, salmeterolo e terbutalina**, se somministrati per via inalatoria a fini terapeutici.

(S9) *Sono proibiti tutti i glucocorticosteroidi.*

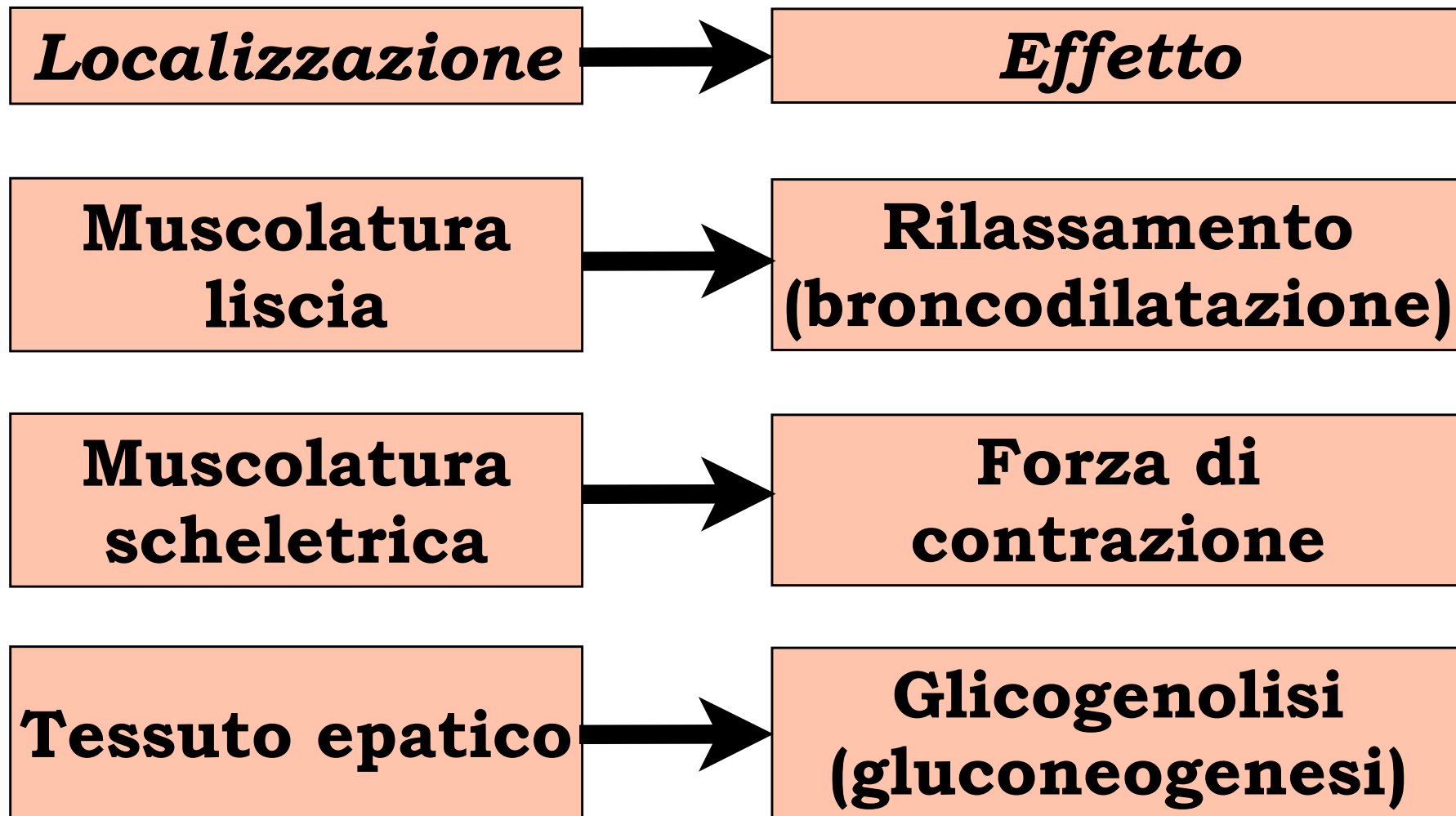
(somministrati per via orale, endovenosa, intramuscolare o rettale).

Esenzioni a fini **terapeutici**: una dichiarazione d'uso deve essere presentata per i **glucocorticosteroidi** somministrati per via **intraarticolare, periarticolare, peritendinea, epidurale, intradermica** ed **inalatoria**, ad eccezione delle preparazioni topiche.

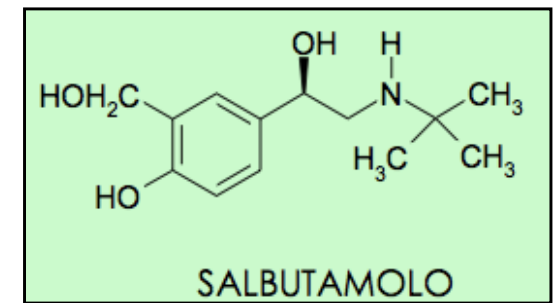
Aumentano la disponibilità energetica

$\beta 2$ -agonisti (1)

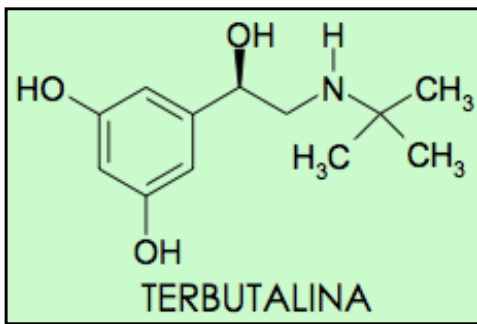
Agiscono legandosi ai **recettori β -adrenergici** attivando la **degradazione** del glicogeno e la mobilizzazione del glucosio.



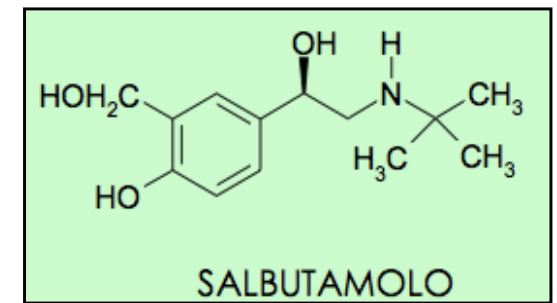
β 2-agonisti (2): *salbutamolo*



- **legame** al recettore β -adrenergico
- **attivazione** dell'adenilato ciclasi
- **aumento cAMP** intracellulare
- **aumento Ca^{++}** intracellulare
 - ➔ **contrazione** (*muscolo scheletrico*)
- attivazione della proteina chinasi A
 - ✓ **inibizione chinasi** per la **miosina**
 - ➔ **rilassamento** (*muscolatura liscia*)
 - ✓ **aumento glicogenolisi** (*inibizione sintesi*)
 - ➔ **glicolisi** (*muscolo scheletrico*)
 - ➔ **mobilitazione glucosio** (*fegato*)

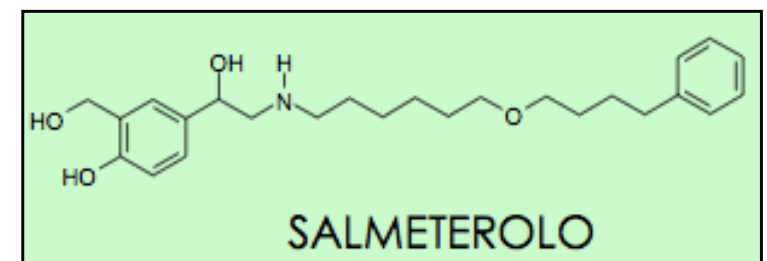
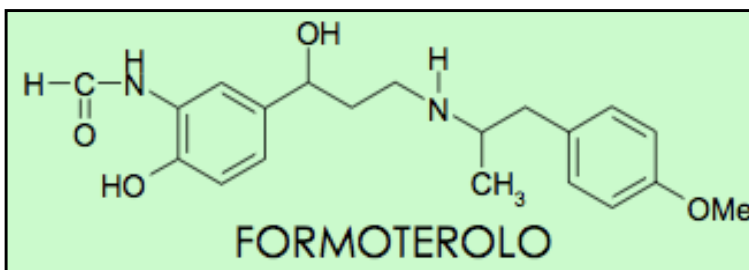


β_2 -agonisti (3)



Effetti collaterali \longrightarrow ***Recettore***

- **crampi** \longrightarrow **Muscolatura scheletrica**
- **tremori** \longrightarrow **Muscolatura scheletrica**
- **tachicardia** \longrightarrow **Muscolatura liscia**
- **aritmie cardiache** \longrightarrow **Muscolatura liscia**
- **alterazioni metaboliche** \longrightarrow **Tessuto epatico**
- **Inibizione P450** \longrightarrow **Tessuto epatico**



Glucocorticosteroidi (1)

Stimolano la **sintesi** degli **steroidi** e vengono usati anche per **migliorare** la risposta agli **stress psicofisici**.

Hanno i seguenti effetti

- **Antinfiammatori**
- Alterano il **metabolismo** di **carboidrati**, **proteine** ed **amminoacidi**
- Mantenimento bilancio **idro-salino**

Effetto **differenziale** sul metabolismo **proteico** e **glucidico** a livello **epatico** e dei tessuti **periferici** (muscolo).

Glucocorticosteroidi (2)

Metabolismo dei carboidrati e delle proteine

Effetti



• glicogenolisi



• gluconeogenesi



Fegato



• utilizzo glucosio



• catabolismo proteico



**Tessuti
periferici**



Aumento dei livelli di **glucosio** in circolo

Iperglicemia nei soggetti predisposti

Glucocorticosteroidi (3)

Metabolismo dei lipidi

Effetti

- **lipolisi**
 - ★ **attivazione (adipociti)**
 - ★ **coadiuvano gli effetti di altri agenti (GH, β -agonisti)**



Aumento dei livelli di **acidi grassi liberi** (NEFA) e **glicerolo** (utilizzato nella gluconeogenesi) in circolo

Glucocorticosteroidi (4)

Effetti collaterali

- **catabolismo proteico** → *Riduzione massa muscolare*
- **alterazioni struttura ossea** → *Rischio fratture*
- **ipertensione**
- **iperglicemia**

In condizioni di **stress** (o di **esercizio fisico**) si ha liberazione **fisiologica** di **glucocorticosteroidi**.

L'assunzione di **glucocorticosteroidi** altera la regolazione dell'asse **ipotalamo-ipofisi-surrene**.

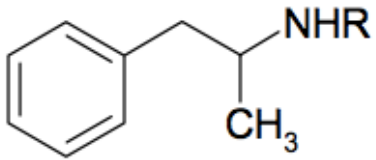
Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti
- S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio
- S3 Beta-2 agonisti
- S4 Agenti ad attività anti-estrogenica
- S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti
- S6 Stimolanti
- S7 Narcotici
- S8 Cannabinoidi
- S9 Glucocorticosteroidi
- M1 Aumento di trasporto di ossigeno
- M2 Manipolazioni chimiche e fisiche
- M3 Doping genetico

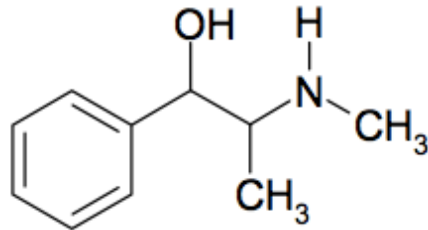
Dal programma

Stimolanti (amfetamine, efedrina, caffeina), narcotici (morfina, oppiacei), agenti anabolizzanti (androgeni, beta2-agonisti), diuretici, ormoni peptidici e glicoproteici (insulina, ormone della crescita (GH), eritropoietina, fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I), corticotropine e gonadotropine).

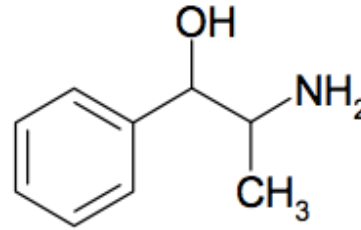
Stimolanti (1)



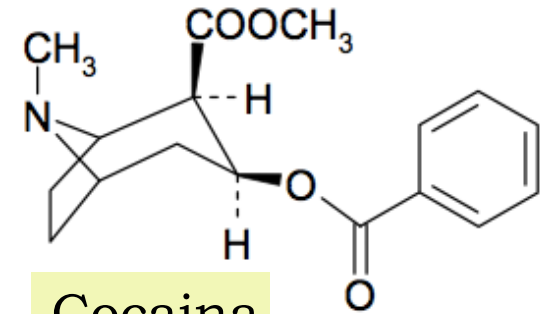
Amfetamine



Efedrina



Catina



Cocaina

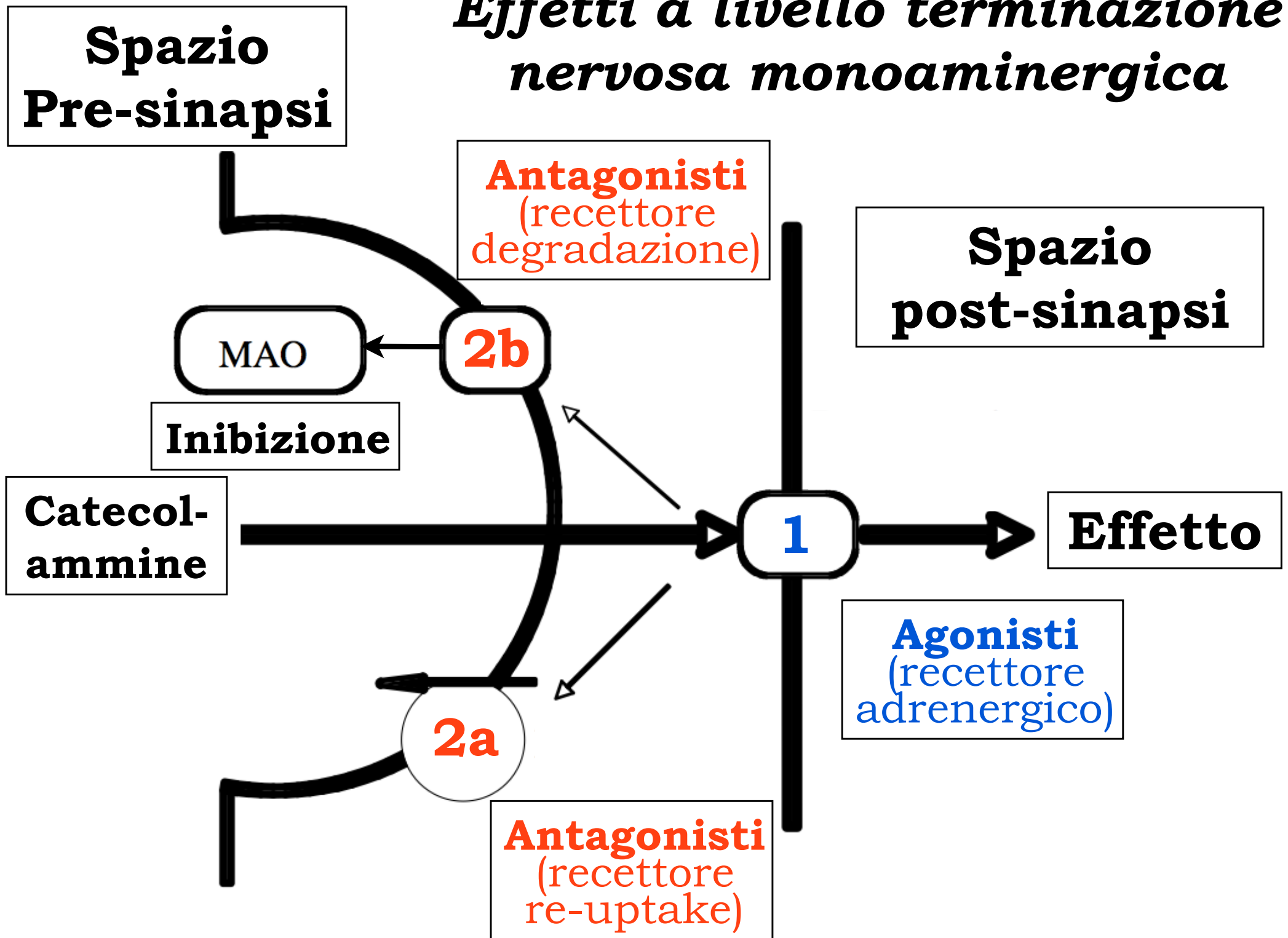
Sono sostanze che vengono assunte a scopo **eccitante** in quanto provocano **euforia**, **falsa sensazione di sicurezza** e **forza** ed alterano la **percezione** della sensazione di **fatica**.

Stimolano il **sistema nervoso centrale** e **periferico** agendo come **agonisti catecolaminergici** indiretti.

Aumento del **rilascio** di neurotrasmettitori (**noradrenalina**, **dopamina** e **serotonina**) dalle terminazioni nervose.

Fanno **aumentare** la **frequenza cardiaca** e provocano una **riduzione** del senso di **fame**.

Effetti a livello terminazione nervosa monoaminergica



Stimolanti (2)

(Amfetamine)

◆ Effetti metabolici

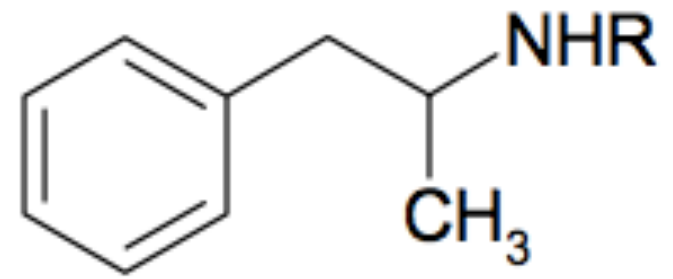
Aumento catabolismo:

- anaerobico lattacido
 - ✓ aumento [lattato] alle alte VO_{2max}
- aerobico
 - aumento disponibilità O_2
 - mobilizzazione NEFA
 - diminuzione massa grassa

ma ...

◆ Effetti collaterali

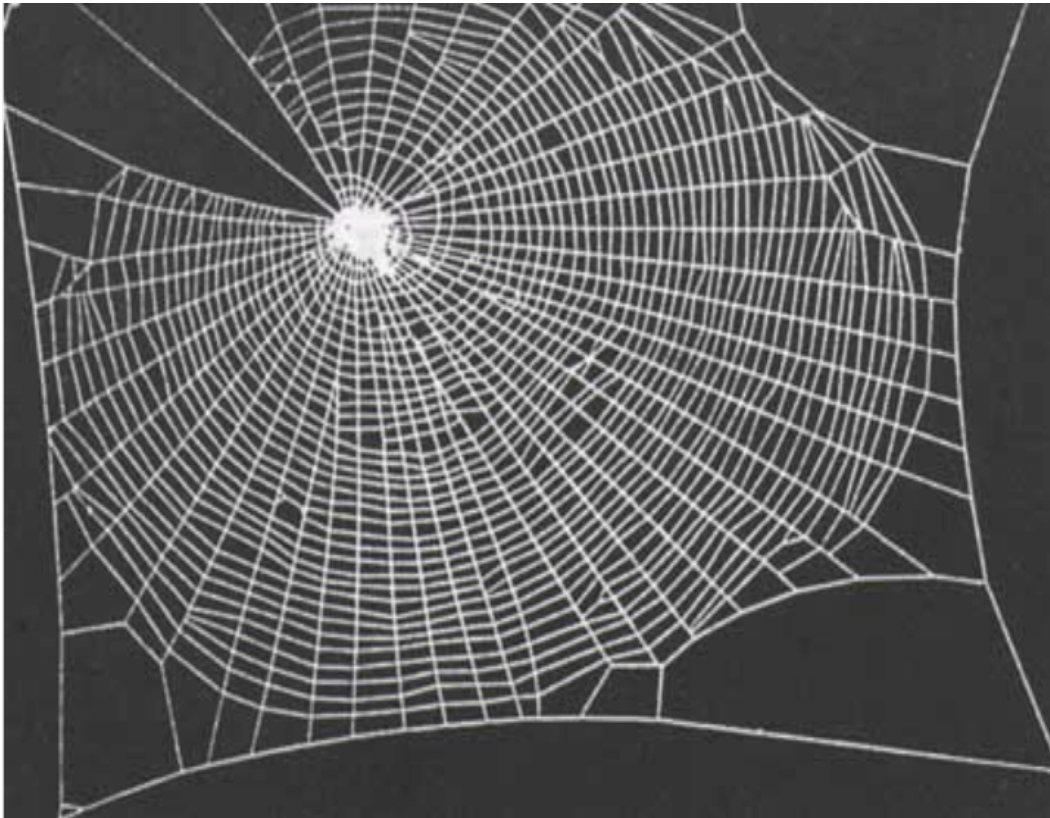
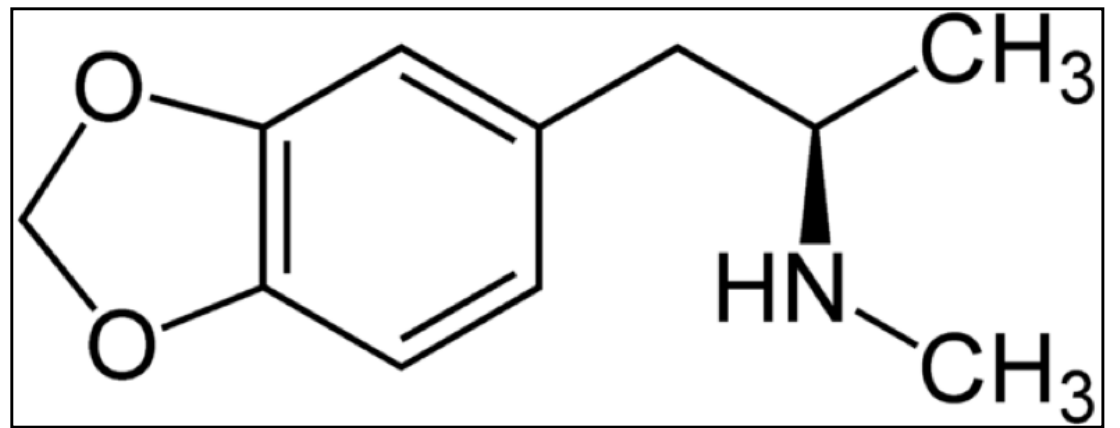
- aumento aggressività
- insonnia (fase di recupero)
- rischi cardiologici (infarto)
- emorragia cerebrale
- ipertermia
- cefalea grave
- allucinazioni
- schizofrenia



Amfetamine

Stimolanti (3)

*Effetto dell'**extasy**
(**MDMA**, metilene-diossi-
metamfetamina) sulla
capacità di **tessere una tela**
da parte di un **ragno**.*



Ragno normale

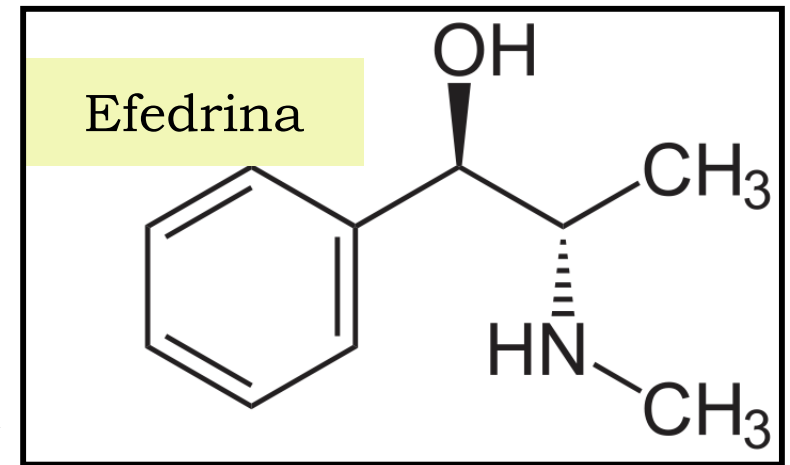


Ragno "fatto"

Stimolanti (4)

Efedrine

Alcaloidi naturali stimolanti il SNC contenuti in molti integratori

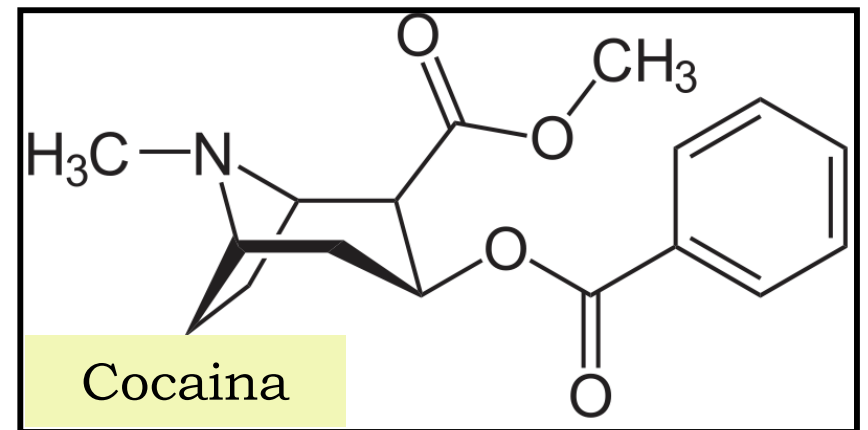


Sono **agonisti diretti** dei recettori β -adrenegici. Azione **più blanda** rispetto alle amfetamine ma **più prolungata** nel tempo.

Cocaina

Alcaloide naturale estratto dalle foglie di coca.

Agisce bloccando il **recupero** delle **dopamine**. Causa dipendenza e crisi da astinenza



Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti
- S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio
- S3 Beta-2 agonisti
- S4 Agenti ad attività anti-estrogenica
- S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti
- S6 Stimolanti
- S7 Narcotici
- S8 Cannabinoidi
- S9 Glucocorticosteroidi
- M1 Aumento di trasporto di ossigeno
- M2 Manipolazioni chimiche e fisiche
- M3 Doping genetico

Dal programma

Stimolanti (amfetamine, efedrina, caffeina), narcotici (morfina, oppiacei), agenti anabolizzanti (androgeni, beta2-agonisti), diuretici, ormoni peptidici e glicoproteici (insulina, ormone della crescita (GH), eritropoietina, fattore di crescita insulino-simile di tipo I (IGF-I), corticotropine e gonadotropine).

Narcotici (S7)

Sono sostanze che vengono assunte per **ridurre** il senso di **dolore**. Provocano inoltre un senso di **euforia**, **falsa sensazione** di **imbattibilità** (sport violenti).

Agiscono prevalentemente sul **sistema nervoso centrale** generando anche dipendenza.

Definiti anche **oppiacei** (solo quelli ad azione **analgesica**) in quanto molti di essi (una ventina) sono contenuti nelle capsule dei fiori dell'**oppio** (*Papaver somniferum*).

Oltre a quelli di origine “**naturale**” esistono anche sostanze **sintetiche** o **semi-sintetiche**, con le quali si è cercato di “migliorare” la loro azione farmacologica.

Naturali

- Morfina
- Codeina
- Tebaina

Semi-sintetici

- Eroina
- Idromorfone
- Ossicodone

Sintetici

- Metadone
- Meperidina
- Fentanyl

Gli oppiacei agiscono su **recettori specifici** presenti sia nel SNC sia in quello periferico.

Tali recettori sono il “**bersaglio**” di alcune molecole **endogene** (**endorfine**, **dinorfine**, **encefaline**) coinvolte nella fisiologia del dolore.

Sono stati individuati 4 recettori diversi:

Recettore

- μ (mu)
- κ (kappa)
- δ (delta)
- σ (sigma)

Molecola

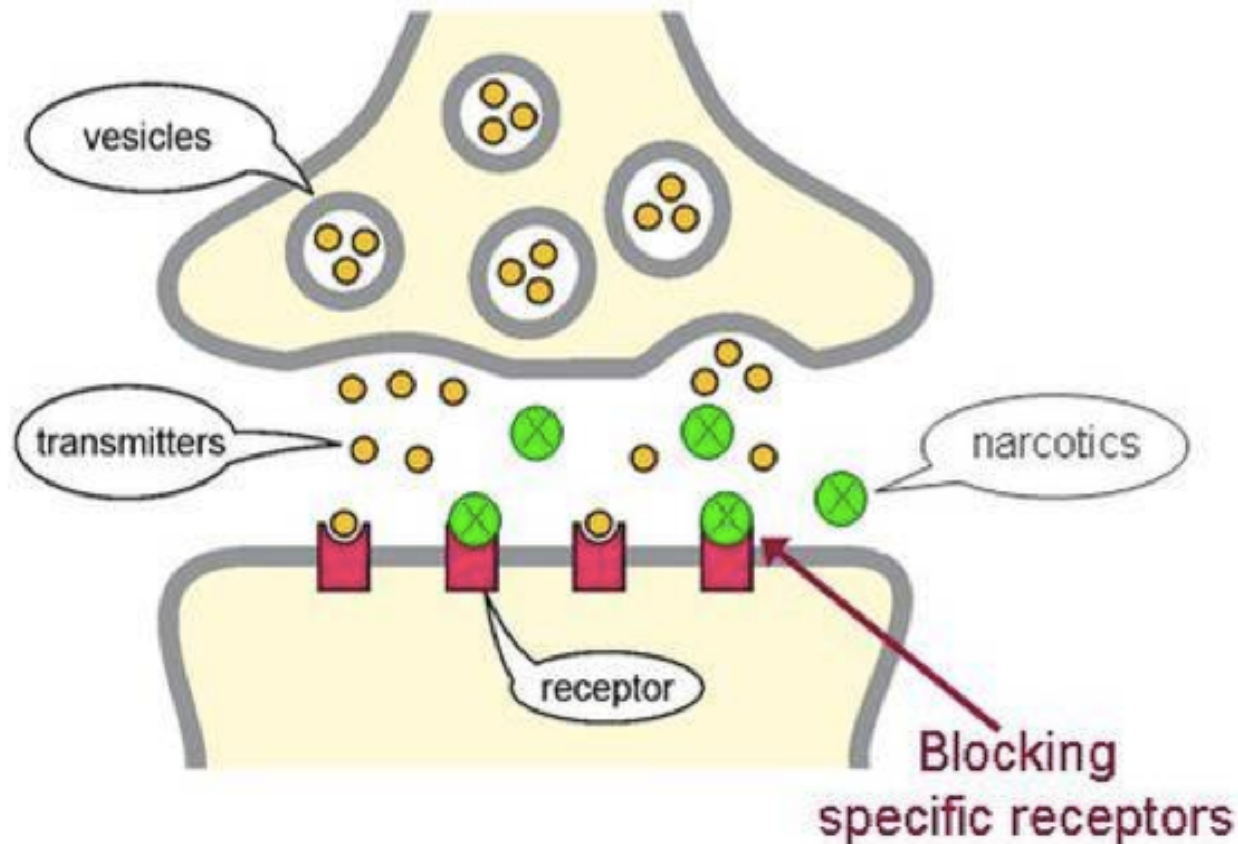
- **endorfine**
- **dinorfine**
- **encefaline**
- ?

Effetto

- **analgesico**
- **disforia**
- **analgesico**
- ?

Meccanismo di azione

Sono sostanze che si **legano** con **alta affinità** ai recettori.



Action on:

μ -receptor (*Endorphins*)
⇒ Analgesia Euphoria

 κ -receptor (*Dynorphines*)
⇒ Analgesia Sedation

 δ -receptor (*Enkephalins*)
⇒ Analgesia Dysphoria

Alterano inoltre il **reclutamento** di tali recettori sul bottone post-sinaptico.