

### ***Fattori di rischio: steroidi anabolizzanti***

Gli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS, dall'inglese *Androgenic-Anabolic Steroids*) rappresentano una delle numerose categorie farmacologiche la cui azione si estrinseca a livello della fertilità maschile. Con il termine di AAS si intendono tutti i derivati sintetici del testosterone, sintetizzati in laboratorio per scopi diversi ma frequentemente "abusati" in ambito sportivo al fine di migliorare la performance atletica. Sebbene esistano diverse tipologie di attività sportiva, gli androgeni anabolizzanti rappresentano una delle sostanze più frequentemente abusate dagli atleti: facilitando un aumento della forza e della massa muscolare, e contribuendo al contempo a ridurre la massa grassa, gli AAS consentono di migliorare numerosi parametri metabolici, possibilmente esitando in un migliore risultato sportivo. Le evidenze scientifiche in letteratura non sempre sono rappresentative dei veri protocolli di doping: difatti, molto spesso gli atleti ricorrono a miscele di sostanze, nella speranza di aumentare gli effetti positivi delle sostanze assunte senza incorrere in spiacevoli effetti collaterali. Va tenuto presente che nell'ambito di tale protocolli dopanti si fa spesso uso di più AAS contemporaneamente e a dosaggi elevati, che possono arrivare a 10-15 volte i dosaggi terapeutici. Inoltre, gli AAS spesso sono alternati tra di loro e quando sono interrotti, spesso vengono sostituiti da altri prodotti dopanti la cui funzione dovrebbe essere quella di riattivare la produzione endogena di testosterone quali hCG e clomifene citrato. Non da sottovalutare il fatto che accanto agli AAS vengano spesso associati altri farmaci dopanti.

Il doping non è esclusivamente appannaggio del mondo dell'attività agonistica: numerosi atleti "amatoriali" ricorrono agli AAS o ad altri ormoni al fine di incrementare i risultati dell'allenamento, o nel tentativo di migliorare l'aspetto fisico [1]. Nella popolazione generale, si stima che circa il 3-4% degli uomini e l'1.6% delle donne abbia fatto ricorso ad AAS [2,3]; questa percentuale raggiunge proporzioni allarmanti fra gli atleti, con vette intorno al 15-25% in alcune nazioni [4]. In considerazione della vera e propria "epidemia di doping" e delle numerose evidenze scientifiche a sostegno del ruolo degli AAS nella patogenesi dell'infertilità di coppia, è fondamentale non tralasciare questo fattore di rischio durante la raccolta anamnestica.

Nell'uomo, l'assunzione di androgeni esogeni, ed in particolare di testosterone, induce un feedback negativo sull'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare: questo feedback si manifesta come un ipogonadismo ipogonadotropo derivante dal mancato stimolo alla produzione delle gonadotropine ipofisarie LH ed FSH [5]. Valori normali di testosteronemia sono spesso riscontrati nella valutazione ematochimica come conseguenza dell'assunzione di testosterone esogeno; tuttavia, il riscontro di basse concentrazioni di LH ed FSH deve essere un campanello d'allarme, soprattutto qualora il dato ormonale sia accompagnato da un riferito problema di fertilità. In tal senso, va tenuto presente che

l'utilizzo di AAS si estende oltre il testosterone e che in caso di assunzione di altri tipi di AAS, il clinico può trovarsi di fronte a valori di LH, FSH e testosterone marcatamente bassi pur in assenza di segni e sintomi caratteristici. Il mancato stimolo da parte dell'FSH comporta una soppressione della spermatogenesi, clinicamente manifesta sottoforma di oligo- o azoospermia, il cui ripristino può richiedere tempi persino superiori ai due anni dalla sospensione degli AAS [6]: i meccanismi che giustificano tale ritardo nel ritorno ad una normale spermatogenesi sono sia la presenza di fenomeni di accumulo, sia l'interazione irreversibile con il recettore degli androgeni da parte degli AAS. È tuttavia possibile che la spermatogenesi non ritorni mai alla normalità [7]; possibili preesistenti condizioni favorevoli all'infertilità possono essere concausa di questo mancato ritorno alla norma [8]. Schemi terapeutici con clomifene citrato, tamoxifene o anastrozolo possono essere utilizzati al fine di facilitare il ripristino di un normale assetto ormonale [9]. All'esame obiettivo, l'inibizione prolungata dell'asse ipotalamo-ipofisi-testicolare comporta una diminuzione del volume testicolare, conseguente al mancato stimolo proliferativo nei confronti del compartimento sertoliano [10]. I pazienti che sviluppano ipogonadismo indotto da steroidi manifestano, oltre alle alterazioni della spermatogenesi, condizioni analoghe alle tradizionali forme di carenza androgenica: disturbi della sfera sessuale, con calo della libido e disfunzione erettile, sono frequentemente associati a riduzione della forza muscolare, aumento della massa grassa e minore sopportazione della fatica. Nelle donne l'utilizzo di AAS provoca risultati sicuramente più evidenti rispetto agli uomini in termini di guadagno e di forza muscolare in quanto fisiologicamente esposte a livelli di testosterone decisamente più bassi. Da altra parte, nelle donne gli AAS sono anche in grado di provocare effetti collaterali decisamente più significativi con amenorrea, irsutismo, atrofia del seno, ipertrofia clitoridea, abbassamento del tono della voce e virilizzazione. Non pochi sono i casi di atlete della DDR nelle quali l'assunzione per anni AAS a dosaggi elevati ha provocato tali cambiamenti fisici da spingere l'ex-atleta al cambio di sesso.

#### *Bibliografia essenziale*

1. Di Luigi, L., Romanelli, F., Lenzi, A.: Androgenic-anabolic steroids abuse in males. *J Endocrinol Invest* **28**(3 Suppl), 81-84 (2005).
2. Fronczak, C.M., Kim, E.D., Barqawi, A.B.: The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl* **33**(4), 515-528 (2012).
3. Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C.S., Torsheim, T., Pallesen, S.: The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol* **24**(5), 383-398 (2014).

4. El Osta, R., Almont, T., Diligent, C., Hubert, N., Eschwege, P., Hubert, J.: Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl* **26**, 2 (2016).
5. Di Luigi, L., Romanelli, F., Sgro, P., Lenzi, A.: Andrological aspects of physical exercise and sport medicine. *Endocrine* **42**(2), 278-284 (2012).
6. Nieschlag, E., Vorona, E.: Mechanisms In Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* **173**(2), R47-58 (2015). doi:10.1530/EJE-15-0080
7. Rasmussen, J.J., Selmer, C., Ostergren, P.B., Pedersen, K.B., Schou, M., Gustafsson, F., Faber, J., Juul, A., Kistorp, C.: Former Abusers of Anabolic Androgenic Steroids Exhibit Decreased Testosterone Levels and Hypogonadal Symptoms Years after Cessation: A Case-Control Study. *PloS one* **11**(8), e0161208 (2016).
8. Turek, P.J., Williams, R.H., Gilbaugh, J.H., 3rd, Lipshultz, L.I.: The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol* **153**(5), 1628-1630 (1995).
9. Rahnema, C.D., Lipshultz, L.I., Crosnoe, L.E., Kovac, J.R., Kim, E.D.: Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril* **101**(5), 1271-1279 (2014).
10. de Souza GL, Hallak J. Anabolic steroids and male infertility: a comprehensive review. *BJU Int.* **108**(11):1860-5 (2011).