

## DOPING: COSA DEVE SAPERE L'ENDOCRINOLOGO

Anche se il termine "**doping**" apparve per la prima volta nel dizionario inglese alla fine del XIX secolo, rappresenta un'usanza antichissima risalente già alle prime edizioni dei Giochi Olimpici, dilagata poi nella pratica sportiva a cavallo dei primi anni del secolo scorso.

La **WADA** (*World Antidoping Agency, Agenzia mondiale antidoping*), istituita nel 1999, definisce gli *standard* per la lotta al *doping* e coordina le attività delle varie organizzazioni sportive e autorità pubbliche. Molti dei farmaci inclusi nella lista delle sostanze vietate, redatta dalla WADA, sono necessari per il trattamento di diverse patologie endocrine.

Una recente revisione (1) sull'argomento ha lo scopo di sensibilizzare endocrinologi, diabetologi e andrologi alle problematiche legate al *doping*, ma anche di chiarire il ruolo dell'endocrinologo nel processo di domanda dell'esenzione per fini terapeutici (*therapeutic use exemption, TUE*) di sostanze proibite, ma essenziali, negli atleti endocrinopatici.

### DEFINIZIONI

**In gara:** intervallo di tempo che intercorre tra le 12 ore precedenti la competizione e la fine della stessa, compreso il tempo necessario alla raccolta dei campioni biologici.

**Fuori gara:** periodo di tempo non compreso nell'intervallo temporale inteso come «in gara».

**Atleta:** qualsiasi individuo che compete nello sport a livello nazionale o internazionale, come rispettivamente definito dalla Organizzazione Nazionale Anti-Doping (NADO) o dalla Federazione Internazionale. La NADO ha la discrezione di applicare le regole anti-doping anche agli sportivi dilettanti che competono a livello amatoriale.

### LISTA DELLE SOSTANZE PROIBITE

Ogni anno, a partire dal 2004, la WADA aggiorna e pubblica la **lista delle sostanze e metodi proibiti** (2) (tabella 1).

<b>Tabella 1</b> <b>Sostanze (S) e metodi (M) proibiti da WADA</b>	
<b>IN gara e FUORI gara</b>	<p><b>S1. Agenti anabolizzanti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steroidi androgeni anabolizzanti (SAA)</li> <li>• Altri agenti anabolizzanti (es. modulatori selettivi del recettore degli androgeni o SARM, tibolone)</li> </ul> <p><b>S2. Ormoni peptidici, fattori di crescita, sostanze correlate e mimetici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritropoietina e altre sostanze che agiscono sull'eritropoiesi</li> <li>• Ormoni peptidici e modulatori ormonali</li> <li>• Fattori di crescita e modulatori dei fattori di crescita</li> </ul> <p><b>S3. <math>\beta</math>2-agonisti</b></p> <p><b>S4. Modulatori ormonali e metabolici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibitori dell'aromatasi</li> <li>• Modulatori selettivi del recettore degli estrogeni (SERM)</li> <li>• Altre sostanze anti-estrogeniche</li> <li>• Modulatori metabolici (es. insuline)</li> </ul> <p><b>S5. Diuretici e agenti mascheranti</b></p> <p><b>M1. Aumento della capacità di trasporto dell'ossigeno</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Doping</i> ematico</li> <li>• Uso di prodotti che aumentano l'assorbimento, il trasporto o il rilascio dell'ossigeno</li> <li>• Camera ipobarica</li> </ul>



	<p><b>M2. Manipolazione farmacologica, chimica e fisica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso di sostanze e metodi che possano alterare l'integrità e la conformità dei campioni raccolti nei controlli anti-doping</li> </ul> <p><b>M3 Doping genetico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso non terapeutico di geni, elementi genetici e/o cellule, che hanno la capacità di migliorare la prestazione sportiva</li> </ul>
<b>Solo IN gara</b>	<p><b>S6. Stimolanti</b></p> <p><b>S7. Narcotici</b></p> <p><b>S8. Cannabinoidi</b></p> <p><b>S9. Glucocorticosteroidi</b></p>
<b>Solo in particolari sport*</b>	<b>β-bloccanti</b>
<p>* Tiro con l'arco, automobilismo, biliardo, freccette, golf, tiro, sport subacquei, sci e <i>snowboard</i> (salto con gli sci, esibizioni aeree/<i>halfpipe</i> dello sci acrobatico e <i>halfpipe/big air</i> dello snowboard)</p>	

In Italia il *doping* è un reato penale punito con reclusione fino a tre anni, maggiorabili se insorgono danni effettivi per la salute dello sportivo.

#### ESENZIONE PER FINI TERAPEUTICI

La WADA prevede la possibilità di partecipare alle competizioni sportive per quegli atleti che, per condizioni patologiche documentate e certificate, debbano sottoporsi a procedure o assumere sostanze vietate. In tal caso, l'atleta può richiedere una TUE per evitare le sanzioni previste in caso di riscontro, nel campione analizzato durante i controlli anti-doping, di una sostanza o di un suo metabolita inclusi nella lista delle sostanze vietate. Al fine di garantire equità e conformità da parte delle organizzazioni anti-doping (ADO) presenti nelle diverse nazioni, la WADA, in collaborazione con un gruppo di medici indipendenti esperti in materia, ha prodotto un protocollo di **standard internazionale per le esenzioni a fini terapeutici**.

In considerazione delle severe sanzioni dovute alla violazione delle norme anti-doping (secondo l'aforisma latino *ignorantia legis non excusat*), non solo gli atleti, ma soprattutto i loro medici, in particolare endocrinologi, andrologi e diabetologi, ma anche altri medici che si trovano a gestire ormoni e sostanze correlate (ad es. pediatri, ginecologi, urologi, ecc), dovrebbero essere consapevoli che, **quando si prescrive a un atleta un farmaco proibito per scopi terapeutici, è prima obbligatorio ottenere una TUE dalla rispettiva ADO**.

#### Come compilare la domanda

Una richiesta di TUE sarà presa in considerazione solo in **conformità dei seguenti principi**:

- l'atleta potrebbe subire un grave danno alla propria salute se fossero sospesi l'assunzione della sostanza vietata o la pratica del metodo proibito;
- l'uso terapeutico della sostanza vietata o del metodo proibito non produce alcun miglioramento supplementare della prestazione;
- non vi è alcuna ragionevole alternativa terapeutica all'uso della sostanza vietata o del metodo proibito.

La **procedura per richiedere la TUE** prevede come primo passo la verifica che il farmaco prescritto rientri o meno nella lista WADA. In tal caso, andrà scaricato dal sito ufficiale [NADO Italia](#) il modulo TUE e la scheda per il medico curante (meglio se specialista). La domanda dovrà essere accompagnata dalla storia clinica dettagliata e da tutta la documentazione comprovante la diagnosi (comprensiva dei risultati degli accertamenti di laboratorio con i relativi intervalli di riferimento e degli esami di diagnostica per immagini); dovrà includere anche la dichiarazione dello specialista di assoluta necessità del farmaco e le ragioni per cui non è possibile utilizzare un altro farmaco consentito dalla WADA.

**Ogni TUE per una certa sostanza è concesso per una dose, frequenza, via di somministrazione e durata specifici** e, in caso di modifiche dello schema terapeutico, è necessaria la compilazione di una nuova TUE. Un aspetto fondamentale, che differenzia gli schemi di trattamento degli atleti da quelli della restante popolazione, è che la

scelta terapeutica è fortemente condizionata dalla necessità di rispettare in *primis* le regole dettate dalla WADA (ad esempio, nel trattamento della tachicardia secondaria a ipertiroidismo nei tiratori d'arco, andrebbero considerati i calcio-antagonisti prima dei  $\beta$ -bloccanti; negli atleti affetti da ipertensione l'utilizzo dei diuretici andrebbe riservato solo in caso di inefficacia o effetti collaterali delle altre terapie anti-ipertensive).

La **domanda di TUE per le sostanze proibite "in gara"** deve essere compilata **30 giorni prima della competizione** in questione. La TUE retroattiva viene concesso solo quando la sostanza inclusa nell'elenco della WADA è stata somministrata in emergenza e sono mancate le condizioni o il tempo per fare richiesta immediata di TUE (es. crisi surrenalica, insulina nel diabete scompensato).

#### **LINEE GUIDA PER LA TUE IN ENDOCRINOLOGIA**

Sul sito della WADA sono consultabili le linee guida pratiche per ottenere la TUE nelle principali patologie endocrine: insufficienza surrenalica, diabete mellito (DM), deficit di GH (GHD) in età infantile/adolescenziale e adulta, infertilità, ipogonadismo maschile e disforia di genere (3). Per ognuna delle suddette patologie la WADA ha provveduto a fornire:

- indicazioni specifiche corredate da criteri stringenti per la diagnosi e il trattamento della patologia endocrina in esame;
- una lista di farmaci alternativi, non inclusi nella lista delle sostanze proibite della WADA;
- schemi di monitoraggio della terapia farmacologica.

#### **Insufficienza surrenalica (primaria o secondaria)**

**Validità della TUE:** 10 anni (a meno di variazioni della posologia della terapia sostitutiva). Qualsiasi incremento intermittente della terapia steroidea (febbre, interventi chirurgici, eventi stressanti, gare di *endurance*) non necessita della produzione di una nuova TUE; tuttavia, l'atleta, deve essere informato di segnalare tale aumento intermittente della dose sul modulo di controllo anti-*doping* al momento del test, nel caso in cui venga sottoposto a controllo anti-*doping* nei mesi successivi.

La WADA suggerisce **rivalutazioni annuali** sotto la supervisione di uno specialista endocrinologo di stato clinico, emocromo, creatinina, elettroliti, glicemia a digiuno, renina, aldosterone, ACTH, cortisolo e altri analiti, in base alla causa che sottende l'insufficienza surrenalica.

La concessione della TUE per il trattamento con steroidi dell'**insufficienza surrenalica secondaria alla sospensione dei glucocorticoidi**, utilizzati per altre patologie acute/croniche, si basa sulla valutazione dei valori delle concentrazioni sieriche di cortisolo basale o stimolato e ha una durata di 4-12 settimane. Una nuova TUE sarà rilasciata solo dopo la verifica di un'ulteriore necessità in caso di persistenza dell' insufficienza surrenalica. In caso di sospetto iposurrenalismo, il test suggerito è quello con Synacthen® (250  $\mu$ g). I pazienti con deficit della funzione mineralcorticoidi necessitano della concomitante terapia con fludrocortisone.

#### **Diabete mellito**

L'insulina rientra nelle sostanze vietate dalla WADA e pertanto tutti i pazienti con DM insulino-dipendente necessitano di TUE.

**Validità della TUE:** 10 anni per i pazienti con DM tipo 1; successivamente dovrà essere revisionato con la documentazione aggiornata del paziente e sarà valido per altri 5 anni. I pazienti con DM tipo 2 in terapia con anti-diabetici orali non necessitano di TUE; in caso di trattamento con insulina, la TUE avrà durata di 12 mesi dopo i quali, se necessario, il diabetologo dovrà richiedere una nuova TUE aggiornata che, a questo punto, avrà durata di 10 anni.

#### **Deficit di GH**

Nell'**età pediatrica**, la WADA suggerisce di:

- valutare l'asse GH-IGF-1 in caso di bassa statura (< -3 o -2 DS), riduzione della velocità di crescita (< -2 o -1 DS), storia di neoplasie cerebrali, encefaliti, irradiazione cerebrale, riscontro radiologico di alterazioni della regione ipotalamo-ipofisaria;
- includere nella valutazione, oltre ai parametri auxologici, misurazione di IGF-1, età ossea, test di stimolo per GH (GHRH + arginina o glucagone o ipoglicemia insulinica, considerata controindicata nei bambini) e, se

necessario, RM encefalo e consulenza genetica;

- far riferimento alle linee guida AACE (5) per l'interpretazione dei test dinamici;
- se il GHD è confermato, iniziare terapia sostitutiva con rhGH alla dose iniziale di 0.025-0.050 mg/kg/die, con modifiche in *itinere* in base alle rivalutazioni dello specialista;
- rivalutare il GHD nel periodo di transizione mediante esame auxologico, dosaggio di IGF-1 e test di stimolo (dopo almeno 2-4 settimane dalla sospensione della terapia iniettiva). Non saranno necessari test dinamici per la rivalutazione dopo sospensione della terapia in quei pazienti con diagnosi pressoché certa di GHD permanente (ipopituitarismo che interessi almeno 3 tropine ipofisarie e nelle condizioni genetiche accertate).

Negli **adulti**, il GHD va ricercato, con le stesse indagini biochimiche indicate sopra, nel caso di adenomi ipofisari, storia di irradiazione o trauma cerebrale, trattamento in età pediatrica con rhGH. In caso di necessità di trattamento, la WADA suggerisce un dosaggio di 0.3 mg/die nelle donne e 0.2 mg/die negli uomini.

**Validità della TUE:** 8 anni nelle patologie genetiche, nei disturbi strutturali e funzionali congeniti ipofisari; 4 anni in caso di trauma, irradiazione cerebrale e disturbi idiopatici dell'asse ipotalamo-ipofisario. I risultati (clinici e di laboratorio) del monitoraggio auxologico devono essere sottoposti a revisione annuale da parte della NADO.

A causa del rischio significativo di abuso del GH per il miglioramento delle *performance* sportive, il regolamento dalla WADA, in special modo per la prescrizione di GH nell'adulto, deve essere rispettato rigorosamente. La diagnosi deve essere sempre certificata da un endocrinologo con esperienza nei disturbi ipotalamo-ipofisari e confermata da revisori medici esperti che lavorano per conto delle agenzie nazionali anti-*doping* e delle federazioni internazionali. La maggior parte dei pazienti con GHD si auto-somministra il farmaco, pertanto è bene che l'atleta mantenga un diario delle prescrizioni e della somministrazione del GH, che può essere soggetto a revisione in qualsiasi momento da parte della commissione preposta.

Le linee guida WADA non hanno definito i criteri di rivalutazione nel tempo degli atleti non affetti da GHD trattati con alte dosi di rhGH (s. di Turner, alterazioni del gene *SHOX*, insufficienza renale cronica, nati piccoli per l'età gestazionale).

### Infertilità femminile

Tra le cause di infertilità femminile, alcune prevedono il trattamento con farmaci proibiti che necessitano pertanto di TUE, tra cui clomifene citrato, letrozolo e spironolattone. La WADA suggerisce alternative farmacologiche a tali preparati che non necessitano di TUE:

- se l'obiettivo è la stimolazione dell'ovulazione, FSH e hCG esogeni sottocutanei o progesterone orale;
- nel caso in cui prevalga nell'atleta il fenotipo PCOS, metformina come insulino-sensibilizzante;
- per il trattamento dell'irsutismo, spesso secondario a PCOS, ciproterone acetato/drospirenone in sostituzione dello spironolattone.

Qualora fosse necessaria la somministrazione di clomifene o letrozolo, la TUE ha una validità di 2 anni, mentre la TUE per l'utilizzo dello spironolattone ha durata di circa 10 anni.

### Ipogonadismo maschile

La WADA riconosce come cause valide per la prescrizione del testosterone **solo** l'ipogonadismo **da cause organiche**, escludendo l'ipogonadismo funzionale (es. abuso di alcool o cannabinoidi, patologie sistemiche croniche, disturbi del comportamento alimentare, farmaci, *overtraining*) e il *late onset hypogonadism* (6).

Per la diagnosi di ipogonadismo maschile è necessario eseguire (entro le ore 10.00 del mattino, su due prelievi ripetuti entro un periodo di 4 settimane e ad almeno una settimana di distanza tra loro) il dosaggio sierico di testosterone totale, FSH, LH, SHBG. Il dosaggio del testosterone libero è un metodo poco accurato e preciso, consentito solo se eseguito con metodo di dialisi all'equilibrio.

Sia per l'utilizzo dell'hCG (nell'ipogonadismo secondario documentato con desiderio di fertilità) sia per quello del testosterone è fondamentale fornire tutta la documentazione necessaria e richiedere la TUE.

**Validità della TUE:** massimo 4 anni.

La tipologia, la dose e la cadenza di somministrazione delle formulazioni di testosterone devono essere registrate e sottoposte a revisione obbligatoria annuale (o con cadenze più brevi in caso di variazioni terapeutiche). L'atleta dovrà mantenere un diario completo delle prescrizioni di testosterone e conservare i nominativi del personale medico che ha praticato l'iniezione di testosterone o hCG.

L'ADO dovrebbe condurre test delle urine senza preavviso (almeno 1-2 volte all'anno). L'atleta dovrà sottoporsi a test sierici regolari (almeno 1-2 volte l'anno) come richiesto dal proprio endocrinologo o dal medico prescrittore e mantenere il *dossier* farmaceutico sempre chiaro e a disposizione degli organi controllori. Per verificare la necessità della terapia, gli atleti già in trattamento dovranno interrompere il farmaco per un periodo di tempo sufficiente, che varia al variare della formulazione di testosterone utilizzata (tabella 2).

Tabella 2 Programma di <i>wash-out</i> dall'assunzione del testosterone per <i>retesting</i> dell'atleta		
Formulazione	Timing del <i>wash-out</i> (settimane)	Timing di esecuzione degli esami ormonali sierici (FSH, LH, testosterone totale)
Testosterone trans-dermico	2	Alla fine del <i>wash-out</i> (2° settimana) e il successivo tra la 3° e la 4° settimana
Testosterone orale (undecanoato)	2	Alla fine del <i>wash-out</i> (2° settimana) e il successivo tra la 3° e la 4° settimana
Esteri del testosterone a breve durata d'azione IM (enantato, cipionato o esteri misti)	8	All'8° settimana e il successivo entro le successive 4 settimane (ad almeno 1 settimana di distanza dal precedente)
Esteri del testosterone a lunga durata d'azione IM (undecanoato)	26	Alla 26° settimana e il successivo entro le successive 4 settimane (ad almeno 1 settimana di distanza dal precedente)
Impianto sottocutaneo (Testopel®)	40	Alla 40° settimana e il successivo entro le successive 4 settimane (ad almeno 1 settimana di distanza dal precedente)

### Atleti *transgender*

Alla luce della continua evoluzione globale in ambito sociale, legale, culturale, etico e clinico, la partecipazione degli atleti *transgender* sta diventando sempre più comune negli sport a tutti i livelli. L'espressione di un'identità di genere diversa dal sesso fenotipico alla nascita non deve essere considerata patologica, anche se richiede una varietà di interventi medici o chirurgici. Il linguaggio attorno a queste diverse espressioni è soggetto a continui cambiamenti. Nel documento della WADA vengono utilizzati i termini "*transgender* maschio" (*female to male* o FtM) e "*transgender* femmina" (*male to female* o MtF).

Le informazioni mediche necessarie alla compilazione e concessione della TUE non hanno lo scopo di definire i criteri di ammissibilità di questi atleti alla partecipazione allo sport agonistico, interamente lasciati alle diverse federazioni sportive. Queste ultime devono stabilire l'ammissibilità degli atleti *transgender* allo sport per il quale competono e la TUE, successivamente richiesta, sarà presa in considerazione solo per gli atleti idonei.

Negli atleti *transgender* maschi, la terapia con testosterone dovrà essere continuata per tutta la vita, salvo controindicazioni. La TUE per l'utilizzo dei preparati a base di testosterone ha validità di circa 10 anni e le regole stringenti, sia per quanto concerne il registro completo delle prescrizioni di testosterone tenuto dall'atleta che l'annuale relazione da sottoporre alla commissione TUE, sono sovrapponibili a quelle previste per l'assunzione di testosterone negli atleti con ipogonadismo organico.

Nelle atlete *transgender* femmine in cui sia indispensabile l'assunzione di spironolattone (fino all'intervento di orchietomia), la TUE ha validità di 10 anni e richiede aggiornamenti annuali clinici e laboratoristici. L'obiettivo della terapia di associazione (estrogeno + spironolattone) è mantenere i livelli circolanti di testosterone entro valori soglia dettati dai criteri di ammissibilità alla competizione sportiva. Le atlete *transgender*, ammesse a gareggiare nella categoria delle donne nel proprio sport, non necessitano di TUE in caso di assunzione di GnRH analoghi, perché questi rientrano nelle sostanze vietate solo per gli atleti maschi.

Per valutare gli effetti secondari della terapia ormonale a lungo termine, qualsiasi atleta *transgender* necessita di un monitoraggio medico approfondito da parte di professionisti sempre aggiornati sulle linee guida della *World Professional Association for Transgender Health* e dell'*Endocrine Society*.

## CONCLUSIONI

Nella pratica clinica endocrinologica, un problema insoluto resta la possibilità che l'atleta tenti fraudolentemente di ottenere la prescrizione terapeutica di una sostanza inclusa nella lista di quelle proibite dalla WADA, assumendo farmaci che mimino la condizione patologica di deficit ormonale (es. GnRH analoghi, steroidi anabolizzanti). Va sottolineato che, per rilevare un abuso di sostanze proibite, l'ADO competente ha il diritto di controllare gli atleti in possesso di TUE con verifiche quantitative e qualitative. Le direttive della WADA sulla richiesta di TUE per le principali patologie endocrine evidenziano la necessità di un'armonizzazione mondiale in termini di criteri diagnostici e terapeutici riconosciuti per tutti gli atleti con le stesse endocrinopatie, con il fine di facilitare non solo la vita dell'atleta ma anche quella del medico prescrittore. Potrebbero, infatti, verificarsi discrepanze tra diversi Paesi, risultato di mancato accordo tra Società Scientifiche e Pubbliche Amministrazioni (7). Tuttavia, l'istituzione di uno *standard* internazionale per l'esenzione a fini terapeutici garantisce la protezione della salute dell'atleta nonché la fedeltà a quei principi di lealtà, equità e correttezza che costituiscono il vero valore dello sport.

## BIBLIOGRAFIA

1. Di Luigi L, Pigozzi F, Sgrò P, et al. The use of prohibited substances for therapeutic reasons in athletes affected by endocrine diseases and disorders: the therapeutic use exemption (TUE) in clinical endocrinology. *J Endocrinol Invest* [2020, 43: 563–73](#).
2. World Anti-doping Agency (WADA). World anti-doping code. [January 2020](#).
3. World Anti-doping Agency (WADA). International standard for therapeutic use exemptions. [January 2019](#).
4. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 364–89](#).
5. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* [2019, 25: 1191-232](#).
6. Kwong JCC, Krakowsky Y, Grober E. Testosterone deficiency: a review and comparison of current guidelines. *J Sex Med* [2019, 16: 812–20](#).
7. Gerrard D. The use and abuse of the therapeutic use exemptions process. *Curr Sports Med Rep* [2017, 16: 370](#).
8. Fintini D. Gli ormoni come doping. [Endowiki](#).