



**DIPARTIMENTO DI FARMACOLOGIA CHEMIOTERAPIA E TOSSICOLOGIA MEDICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO**

Via Vanvitelli 32 - 20129 Milano

Tel. 02-50317010/12

Fax 02-50317011 e-mail: eugenio.muller@unimi.it

Prof. Eugenio Muller

Il professor **Eugenio Muller**, specializzato in endocrinologia, è professore ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica dell'Università Statale di Milano ed è libero docente di farmacologia ed endocrinologia a Roma. E' autore o co-autore di più di 500 lavori sulla funzione neuroendocrina nell'animale e nell'uomo, pubblicati nelle più qualificate riviste dell'argomento.

E' esperto in Neuropsicofarmacologia e Neuroendocrinologia (tra gli argomenti di ricerca trattati: meccanismi di controllo neuroendocrino in malattie neurologiche, psichiatriche e metaboliche, ed endocrinologia dell'invecchiamento).

E' membro della Redazione Scientifica e referente di numerosi giornali nazionali ed internazionali e collaboratore per argomenti di Ricerca Biomedica e Università, di "Il Sole 24 Ore".

E' Past President dell'Airic - Associazione Italiana per la Ricerca sull'invecchiamento Cerebrale e Direttore della Scuola Superiore della Società Italiana di Neuroscienze.

E' membro della Commissione Consultiva Regionale per la Sperimentazione Clinica dei Farmaci - Regione Lombardia - Milano ed è Presidente del Comitato Etico Istituto Neurologico "C. Besta" di Milano.

**DIPARTIMENTO DI FARMACOLOGIA CHEMIOTERAPIA E TOSSICOLOGIA MEDICA
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO**

Via Vanvitelli 32 - 20129 Milano

Tel. 02-50317010/12

Fax 02-50317011 e-mail: eugenio.muller@unimi.it

Prof. Eugenio Muller

Procedimento penale n° 63/2000

Il signor **Giudice Monocratico**, dott. **Giuseppe Casalbore** mi ha formulato i seguenti quesiti.

Il perito nominato, esaminati gli atti del processo ed effettuati tutti gli accertamenti eventualmente ritenuti necessari, alla luce soprattutto dei documenti che attestano gli acquisti dei medicinali da parte della società **Juventus**, nonché delle dichiarazioni rese dai protagonisti della vicenda oggetto del presente accertamento, tanto in sede di sorteggio antidoping quanto nell'ambito dell'attuale processo, dica:

a) se le specialità medicinali indicate in imputazione siano state somministrate secondo le indicazioni terapeutiche, le modalità di somministrazione e i dosaggi prescritti dalla scheda tecnica e nel foglio illustrativo approvati dal competente Ministero ovvero siano state somministrate o prescritte "off-label" e, in quest'ultimo caso, dica il perito a quali criteri si sia verosimilmente ispirato il medico nella prescrizione o nella somministrazione;
dica il perito

b) se le quantità di farmaci che risultano acquistate dalla Juventus siano compatibili con l'uso che gli stessi interessati hanno dichiarato di averne fatto, con particolare riguardo ad alcune specialità medicinali; quali ad esempio il Liposom forte e il Bentelan che - secondo le dichiarazioni che sono state rese - avrebbero dovuto trovare un impiego molto limitato;
dica il perito

c) se la somministrazione dei medicinali di cui si tratta, tanto con riferimento a modalità, quantità e circostanze con cui è stata effettuata la somministrazione, quanto in relazione alla combinazione di più farmaci e/o alla combinazione di farmaci e integratori o altre sostanze nello stesso soggetto, possa aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati e attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata;
dica infine il perito

d) se e in quale misura la **supplementazione di creatina** in soggetti che svolgono intensa attività fisica, come, i calciatori della Juventus, possa provocare variazione del peso corporeo, soprattutto con riferimento alla durata dell'assunzione e alla quantità della dose assunta.

Per rispondere ai succitati quesiti, questa relazione prenderà in considerazione tre diversi aspetti:

(1) una valutazione globale del ricchissimo materiale documentale presentato;

(2) le principali caratteristiche farmacologiche delle specialità medicinali indicate in imputazione, con particolare attenzione alle vie di somministrazione, dosi, indicazioni per le quali sono state autorizzate all'immissione in commercio, facendo specifico riferimento al periodo 1994-1998;

(3) i quesiti formulati, in ordine alla possibilità che le specialità medicinali indicate in imputazione siano state somministrate per conseguire effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati e attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label oppure off-label.

1 - Considerazioni generali ←

Una parte considerevole della documentazione si riferisce agli esami ematologici ed ematochimici eseguiti sui giocatori con una frequenza all'incirca bimensile. Il responso, anche quando riporta valori alterati di uno o più parametri nel confronto dei valori di riferimento (spesso non riportati), non è in alcun modo commentato dal medico responsabile del laboratorio di analisi, né i valori anomali sono evidenziati, come avviene in qualsiasi laboratorio di analisi cui si rivolge un cittadino, non appaiono controindicazioni, sospensioni o restrizioni dell'attività agonistica, o indicazioni di specifiche indagini di approfondimento da eseguire. Inoltre, è importante rilevare che nelle cartelle cliniche di tutti i calciatori non sono riportate le somministrazioni, le prescrizioni, le indicazioni, i dosaggi, la natura e la durata dei trattamenti: tali dati si ricavano indirettamente e con difficoltà solo dalle dichiarazioni, dalle denunce dei farmaci assunti rese dai calciatori sorteggiati all'esame antidoping e dagli acquisti documentati. In conclusione, sia la valutazione del responso rilasciato dal/i laboratorio/i di analisi che le cartelle cliniche dei giocatori, prive di ogni riferimento di natura diagnostico-terapeutica, generano la sensazione di una gestione sistematicamente carente, non organizzata, estemporanea e, comunque, non trasparente, avvalorata anche dalla deposizione di un medico della Juventus che ha segnalato di notificare ai controlli antidoping di volta in volta i farmaci assunti dai giocatori, asserendo che si fidava della sua memoria pur ricordando che c'era una agenda presso l'ambulatorio dello stadio dove venivano annotate le terapie dei vari giocatori(1).

2 – Generalità sui farmaci e integratori ←

Il sequestro eseguito nella persona della Dr.ssa A Lantermo, responsabile del Dipartimento di Prevenzione della A.S.L.1 di Torino presso la sede operativa 1 F. Verzini - Udienza del 26 settembre 2002 della Juventus, **portava al rinvenimento di oltre 200 tipi di specialità medicinali, fra cui numerosissimi prodotti neurologici. Avevano inoltre un particolare rilievo numerico gli anti-infiammatori nonsteroidi (FANS), ormoni corticosurrenali, fosfolipidi, donatori di metili, intermedi della glicolisi, fosfati ad alta energia, creatina.** Di queste specialità medicinali esistevano molte confezioni di cui erano rilevanti anche le forme farmaceutiche per **somministrazione endovenosa,**

sovente per fleboclisi. Come già accennato precedentemente, **l'assenza di prescrizioni mediche nelle schede sanitarie dei giocatori della Juventus**, non ha permesso di accertare le dosi, le modalità di somministrazione, il contesto nel quale questi farmaci venivano somministrati. Indicazioni indirette si possono ricavare dalle segnalazioni dei giocatori sorteggiati per l'esame anti-doping, anche se questi dati sono certamente sottostimati. Paradossalmente, diagnosi e terapia sono indicate quando il giocatore veniva visitato da un medico estraneo all'equipe Juventus. **Per quanto concerne la ricettazione, ben il 75% dei farmaci aveva la obbligatorietà della ricetta ripetibile, mentre solo il 25% erano OTC o SOP. Un'altra nota negativa è rappresentata dal documento di valutazione dei rischi per il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori, dimostratosi incompleto e non specifico, così da richiedere ripetuti solleciti da parte del Dipartimento di Prevenzione della ASL 1 di Torino.** I prodotti farmaceutici in imputazione saranno esaminati secondo questo ordine:

Neoton
Esafosfina
Liposom Forte e Tricortin 1000
Bentelan e corticosteroidi
Voltaren e FANS
Samyr
Creatina.

A causa delle caratteristiche molto differenziate dei succitati prodotti, le risposte ai quesiti formulati dal Signor Giudice saranno date singolarmente per ognuno dei prodotti stessi.

3 – NEOTON: fosfocreatina ←

La fosfocreatina è una sostanza di natura endogena che svolge un ruolo basilare nel metabolismo energetico (2) dei muscoli scheletrici e cardiaci, intervenendo nella reazione anaerobica catalizzata dalla creatina chinasi consistente nella conversione della fosfocreatina in creatina.

Tale conversione libera energia: fosfocreatina = creatina + energia con $\Delta G^\circ = - 43,1$ kJ/mole trasformata. L'energia resa così disponibile è utilizzabile per la sintesi di ATP (adenosin trifosfato), il quale può essere "immagazzinato" nel compartimento muscolare, oppure può essere subito utilizzato per la contrazione muscolare.

Il processo di conversione della fosfocreatina in creatina è detto anaerobico alattacido, poiché non richiede né la presenza di ossigeno (processo anaerobico) né la formazione di lattato (processo alattacido). L'energia libera della reazione di conversione in creatina è molto elevata: - 43.1 kJ/mole di fosfocreatina.

Il processo è caratterizzato, quindi, da un'elevata potenza e l'energia che si libera è acquisita nell'ATP per essere, se necessario, rapidamente spesa al fine di attuare la prestazione muscolare. Pertanto, nel miocardio e nel muscolo scheletrico, la fosfocreatina funge da attivatore e scambiatore di energia che è utilizzata per sintetizzare ATP, la cui idrolisi fornisce l'energia di pronto impiego nel processo contrattile muscolare che vede coinvolta l'actomiosina: $ATP + H_2O = ADP + \text{fosfato} + \text{energia}$ con $\Delta G^\circ = - 30$ kJ/mole di ATP.

Il processo di conversione della fosfocreatina in creatina ha però una ridotta "capacità",

per cui deve essere ricaricato dai processi anaerobici ed aerobici: ciò è attuato per l'intermediazione dell'enzima creatina chinasi (CK) e per la presenza di creatina che viene convertita nella forma bioenergeticamente attiva: la fosfocreatina.

L'attività della creatina chinasi è, infatti, in relazione funzionale con il processo anaerobico lattacido e con quello aerobico mitocondriale, a mezzo dei quali promuove la ricarica della reazione: creatina + energia = fosfocreatina.

3.1 – La specialità medicinale NEOTON ←

La fosfocreatina è commercializzata come specialità medicinale sotto la denominazione di Neoton (creatina fosfato sale sodico) in diverse formulazioni: Neoton 500 mg 500; Neoton 750 intramuscolo; Neoton 750 endovena; Neoton g 1 “flebo”; Neoton g 5 “flebo”; Neoton g 10 “flebo”.

Attualmente, il titolare delle Autorizzazioni Ministeriali della specialità è la ditta Searle Farmaceutici di Torino: AIC 20502148; 2050250; 20502175.

La specialità medicinale Neoton è da molti anni disponibile per la prescrizione medica: infatti già negli anni '70 la allora ditta produttrice Schiapparelli di Torino aveva dato comunicazione al Ministero della Sanità delle caratteristiche del Neoton ed il Ministero aveva dato una positiva risposta d'accettazione(3). Nel 1983, la Schiapparelli aveva chiesto al Ministero della Sanità di rinunciare alla confezione da (3) fiale liofilizzate da mg 500 e di ottenere invece la registrazione sia della confezione da 6 fiale liofilizzate da mg 500, sia della confezione da flacone di liofilizzato da mg 1000.(5)

Successivamente hanno fatto seguito le richieste di registrazioni del Neoton sia in flaconi da 750 mg intramuscolare ed endovena, sia in “flebo” da 5.000 mg e 10.000 mg. Tuttavia, già nel 1990 per le confezioni di Neoton erano presenti le specifiche indicazioni relative alla “cardioprotezione in chirurgia cardiaca, per addizione alle soluzioni cardioplegiche; sofferenza metabolica del miocardio in stati ischemici”(6), poi confermate anche successivamente(7-8) con la specifica richiesta di prescrizione con “ricetta medica ripetibile” La scheda tecnica definisce anche le precauzioni di impiego evidenziando che l'iniezione endovenosa rapida di dosi elevate, superiori a 1 g di creatina fosfato, può indurre la caduta della pressione arteriosa. Inoltre, la somministrazione a dosi elevate del prodotto (5-10 g/die) comporta l'assunzione di elevate quantità di fosfati con possibili interferenze con il metabolismo del calcio, la secrezione degli ormoni che ne regolano la omeostasi, la funzionalità renale. Questi dosaggi devono essere impiegati solo in soggetti selezionati e per brevi periodi. Studi sperimentali e clinici^{9 10 11 12 13 14 15} attribuiscono al Neoton sia un'azione cardioprotettiva in varie condizioni di sofferenza metabolica; sia una riduzione dell'incidenza delle aritmie da ischemia e da riperfusione postischemica; sia un miglioramento della situazione contrattile in ischemia e dopo arresto ischemico.

3.2 – Ripercussioni sul procedimento in atto ←

Le documentazioni processuali evidenziano che a un numero considerevole di calciatori veniva somministrato il Neoton per fleboclisi malgrado in nessuno di loro fosse riscontrabile la necessità di cardioprotezione in chirurgia, oppure si evidenziassero quadri di sofferenza metabolica del miocardio in stati ischemici:

Baggio Roberto, Carrera Massimo, Deschamps Didier, Di Livio Angelo, Ferrara Ciro, Francesconi Gianluca, Fusi Luca, Jarni Robert, Kholer Jurgen, Peruzzi Angelo, Porrini Sergio, Ravanelli Fabrizio, Sousa De Carvalho Paulo, Vialli Gianluca.

Nonostante il disagio, gli inconvenienti, i possibili effetti indesiderati che la via endovenosa può comportare, la somministrazione di Neoton per fleboclisi indica la volontà di usufruire al massimo dei vantaggi metabolici di una molecola intimamente integrata nei metabolismi bioenergetici. Infatti, la somministrazione del Neoton per fleboclisi avveniva immediatamente prima della partita o dopo la partita in assenza di qualsiasi patologia e, pertanto, aveva le caratteristiche di una somministrazione off-label.

Inoltre, la mancata ottemperanza dei responsabili medici della squadra ai requisiti che rendono possibile l'utilizzazione di un composto off-label (informazione e consenso del giocatore; impossibilità di ricorrere ad altra terapia; validazione scientifica della terapia) non permette di comprendere perché la fosfocreatina venisse somministrata ai calciatori indicati e non ad altri.

3.2.1 – ← Durante il dibattito è stato prospettato che l'uso del Neoton endovena avrebbe avuto lo scopo di proteggere il miocardio e il muscolo striato da situazioni ipossiche e, quindi, per porre in essere una prevenzione primaria. Ciò, tuttavia, porterebbe ad attribuire al gioco del calcio la possibilità di generare dei condivisi quadri di ipossia e, quindi, di sofferenza metabolica nel cuore, nel cervello, nei muscoli, ecc. come si verifica in situazioni patologiche, quali l'intossicazione da monossido di carbonio o la sclerosi polmonare.

Poiché l'ipossia è una condizione generalizzata, in un ipotetico stato ipossico indotto dalla partita di calcio, la diminuzione della pressione parziale di ossigeno nel tessuto nervoso finirebbe per indurre delle evidenti ripercussioni funzionali nervose e neuro-muscolari: cosa che fortunatamente non si realizza.

Inoltre, il fatto che il Neoton fosse usato per attuare una prevenzione primaria utilizzando proprio la via endovenosa solleva dei dubbi anche per la non idoneità a tal fine di tale via di somministrazione.

Quindi, la somministrazione del Neoton per fleboclisi attuata nelle ore che immediatamente precedono la partita risulta più consona al raggiungimento di una possibile interferenza con il metabolismo energetico muscolare, piuttosto che alla prevenzione primaria di ipotetici danni metabolici ipossici poi inducibili dalla prestazione agonistica.

3.2.2 - ← È stato prospettato durante il dibattito che il Neoton sia costituito da una sostanza innocua (fosfocreatina) contenuta nel nostro organismo con funzione di "serbatoio", per cui se questo serbatoio è già pieno la somministrazione di questa sostanza non servirebbe a niente, in quanto l'organismo più di tanto non accetterebbe e quello che gli si dà in più verrebbe eliminato.

Questa asserzione, tuttavia, contrasta con il fatto:

(a) che, ad es., la somministrazione di farmaci a base di vitamine può indurre fenomeni di ipervitaminosi, indicando che i "serbatoi" endogeni di sostanze biologiche possono essere riempiti molto al di sopra della norma, tanto che l'eccesso può indurre fenomeni tossici;

(b) che, sebbene gli atleti abbiano, ad es., un loro normale “serbatoio” di eritropoietina endogena, la somministrazione di medicinali a base di eritropoietina (Eprex, Eritrogen, ecc.) è ritenuta molto efficace come pratica capace di alterare surrettiziamente le prestazioni agonistiche.

Infine, va sottolineato l'elevato numero di prodotti biologici che sono somministrati in eccesso rispetto alle loro normali concentrazioni organiche e che sono ritenuti in grado di svolgere una consistente azione di incremento surrettizio delle prestazioni: testosterone, somatotropina, adrenalina, cortisone, androstenedione, idrocortisone, corticosterone, gonadotropine, ACTH, estradiolo, ecc.

3.2.3 – ← Sempre durante il dibattito è stato sostenuto che il Neoton endovena sarebbe caratterizzato da una bassa attività in campo farmacoterapeutico. Dagli stessi studiosi è stato però anche prospettato che, sebbene gli studi clinici effettuati a suo tempo non fossero attuati abitualmente secondo le regole della good clinical practice, ciò non significa che i risultati di tali studi non siano validi nella sostanza.

Ai fini dei quesiti postumi, l'assunto postumo di una bassa attività farmaco-terapeutica non è significativo poiché:

(a) la somministrazione di Neoton per fleboclisi era di fatto ritenuta efficace dall'equipe medica della Juventus dato che la ha largamente utilizzata;

(b) le norme legislative relative alla prescrizione dei medicinali si applicano sulla base dell'efficacia che al tempo dei fatti è stata riconosciuta dalle autorità con i Decreti Ministeriali.

3.2.4 – ← Durante il dibattito, la somministrazione endovenosa del Neoton ai calciatori della Juventus è stata prospettata facendo riferimento ad indicazioni un tempo considerate “tradizionali” per trattare astenie e stati di affaticamento. Ciò, tuttavia, comporta di considerare label delle indicazioni “tradizionali” che erano state da anni rimosse dalle documentazioni del Ministero della Sanità e che non erano attribuite al Neoton all'epoca dei fatti (16).

Infatti, già nel 1990 per il Neoton erano presenti le specifiche indicazioni relative a “cardioprotezione in chirurgia cardiaca; sofferenza metabolica del miocardio in stati ischemici”. Pertanto bisognerebbe, da una parte, disconoscere la validità delle indicazioni terapeutiche che al tempo dei fatti avevano il pieno riconoscimento da parte del Ministero della Sanità e, dall'altra, dare pieno avallo a delle indicazioni “tradizionali” che a quel tempo non erano riconosciute da parte del Ministero della Sanità stesso.

3.2.5 – ← Nel corso del dibattito è stato prospettato che il Neoton venisse somministrato per fleboclisi ai giocatori della Juventus poiché, fatte rare eccezioni, non vi sono specialità medicinali autorizzate per le patologie correlate 16 Ministero della Sanità Decreto Ministeriale n° A763/1994 del 31 ottobre 1994, G.U n° 267, 15 novembre 1994 allo sport e, pertanto, la medicina dello sport dovrebbe necessariamente ricorrere all'uso off-label dei medicinali.

Questo modo di procedere, tuttavia, comporterebbe molti problemi normativi per la necessità di introdurre ai fini prescrittivi una differenziazione della medicina dello sport dal resto della medicina. Inoltre, questa differenziazione non appare realistica, anche sostenendo che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo non

rappresentino l'unica fonte di informazione circa le conoscenze scientifiche sul farmaco, per cui l'uso corretto di un medicinale potrebbe avvenire anche solamente sulla base della "scienza e coscienza" di ogni singolo medico della sport.

Comunque, ai fini dei quesiti postimi, l'esame della documentazione clinica della Juventus non è in grado di identificare in quali patologie dei calciatori della Juventus – poi regolarmente scesi in campo - fosse prospettabile la prescrizione di Neoton per fleboclisi nelle ore che precedevano la partita oppure dopo la partita stessa.

Pertanto si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Neoton endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

3.2.6 – ← La somministrazione endovenosa del Neoton ai calciatori della Juventus è stata giustificata dal fatto che per la fosfocreatina non è disponibile la dimostrazione clinica della capacità di modificare le prestazioni. In realtà, per tutte le sostanze più o meno accreditate di tale capacità non ne è mai stata data la dimostrazione clinica a causa di una serie di ostacoli pratici.

Un primo ostacolo è rappresentato dalla difficoltà di fornire la dimostrazione della validità della metodologia messa in atto per valutare la variazione di performance indotta dal farmaco.¹⁷

Un secondo ostacolo è rappresentato dalla difficoltà di attuare un'affidabile valutazione biometrica dell'entità delle prestazioni in confronto con quelle rilevate in assenza del farmaco.¹⁸

Un terzo ostacolo è costituito dai Comitati Etici, i quali sono assolutamente contrari a dare un parere positivo su una ricerca clinica che abbia come oggetto specifico lo studio degli incrementi surrettizi delle performance indotte dai farmaci. Pertanto, attualmente una sostanza è considerata capace di incrementare surrettiziamente le prestazioni solo sulla base del suo meccanismo d'azione biochimico e/o bioenergetico, anche senza una dimostrazione clinica.

3.2.7 – ← Nel corso del dibattito è stato prospettato l'uso per via endovenosa del Neoton come ricostituente alimentare, per operare un reintegro con un integratore che, nella fattispecie, il Ministero della Salute considera una specialità medicinale.

La fosfocreatina è, tuttavia, un composto altamente energetico il cui uso come integratore alimentare per via venosa attuerebbe nei calciatori della Juventus una sorta di alimentazione parenterale che in clinica si istituisce in pazienti che presentano, ad es., gravi disturbi al tubo digerente, stati cachettici, stati comatosi, ecc. In tali pazienti si opera l'infusione endovenosa discontinua o continua di preparati ricchi di nutrienti, quali preparazioni di proteidrolisati o di carboidrati:glucosio e levulosio in soluzione fisiologica o in liquido di Ringer.

Non rilevandosi queste evenienze patologiche, si desume che nella prescrizione e nella somministrazione del Neoton endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici.

3.2.8 – ← È stata prospettata durante il dibattito anche un'ipotesi "termodinamica", per cui le quantità di fosfocreatina somministrabili per via endovenosa con il Neoton non sarebbero di per sé in grado di liberare una quantità di energia atta a modificare la prestazione dei calciatori trattati con il medicinale.

In realtà, l'effetto del Neoton non è legato ai kJ che sono potenzialmente 'contenuti' nei legami "altamente energetici" delle molecole di fosfocreatina, ma deriva dall'attivazione dei processi bioenergetici con cui le molecole di fosfocreatina interferiscono: ciò è noto da molto tempo, ad es., a livello dei mitocondri, operando tali molecole come modulatori sia del tamponamento dello stato energetico (energy-buffer system), sia del trasferimento energetico (energy-transfer system)(19-20)

La fosfocreatina è specificatamente distribuita nel cuore e nei muscoli scheletrici(21-22), ossia proprio in quegli apparati termodinamici in cui esplica la sua attività bioenergetica.

La captazione di fosfocreatina con doppia marcatura (14C/32P) da parte delle cellule muscolari cardiache (con lo stesso rapporto 14C/32P di prima della somministrazione della molecola in vivo) può ritenersi proponibile per suggerire una penetrazione nelle cellule in condizioni sia aerobiche, sia anaerobiche(23).

L'attivazione dei processi bioenergetici indotta dalla fosfocreatina è evidenziato anche dal fatto che non esiste una corrispondenza temporale fra i livelli plasmatici di fosfocreatina, i successivi aumenti di ATP e gli effetti farmacologici del Neoton(24), tanto che anche durante il declino delle concentrazioni plasmatiche della fosfocreatina si ha un aumento delle concentrazioni di ATP, ad es., negli eritrociti(25).

3.2.9 – ← Data le caratteristiche ergogeniche della fosfocreatina, per quanto riguarda le sue possibili combinazioni, risulterebbe favorevole la somministrazione congiunta con vitamine (E, C, complesso B, ecc.), glutazione e/o con integratori (amidi, maltodestrine, ecc.).

3.3 – Neoton: conclusioni ←

La specialità medicinale in oggetto è stata somministrata per fleboclisi a calciatori della Juventus sani ed in piena attività al di fuori delle indicazioni terapeutiche e le modalità di somministrazione prescritte dalla scheda tecnica e inserite nel foglio illustrativo approvati dal competente Ministero.

Inoltre, la totale mancanza di elementi prescrittivi e di segnalazioni posologiche nelle cartelle sanitarie o in altra documentazione, non permettono di esprimere alcun giudizio sulla congruità del dosaggio utilizzato.

Comunque, la specialità medicinale Neoton è stata somministrata o prescritta off-label.

La somministrazione per fleboclisi di Neoton avveniva immediatamente prima della partita o dopo la partita stessa, in assenza di qualsiasi patologia.

L'esame dei documenti acquisiti e delle dichiarazioni rese durante il dibattito permette di dedurre:

(a) che nella prescrizione e nella somministrazione del Neoton endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinicoterapeutici;
(b) che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata (siano tali effetti label o off-label) e, pertanto, può aver conseguito gli effetti correlati al ruolo bioenergetico che la fosfocreatina gioca nei processi di liberazione di energia utilizzabile ai fini della prestazione motoria.

4 – ESAFOSFINA: fruttosio-1,6-difosfato ←

Ad eccezione del substrato iniziale (glucosio) e degli acidi intermedi piruvico e lattico, i prodotti intermedi della glicolisi sono esteri dell'acido fosforico. La loro fosforilazione ed il trasferimento del gruppo fosfato sono fondamentali nella via glicolitica anaerobica perché si inseriscono nei sistemi termodinamici correlati alla sintesi di ATP (adenosin trifosfato) dall'ADP (adenosin difosfato) mediante un processo connesso con altri processi sia anaerobici sia aerobici (vedi notazioni al paragrafo 3).

Inoltre, vi sono altre importanti attività biologiche sviluppate da questi composti fosforilati. Tra essi occupa una particolare posizione l'intermedio fruttosio-1,6-difosfato, che è un metabolita intracellulare naturalmente presente e preposto alla regolazione di molte vie metaboliche. Tale intermedio è connesso con l'aumentata metabolizzazione dei carboidrati in quanto stimola la glicolisi, mentre simultaneamente inibisce la neoglucogenesi(26-27)

Nella via glicolitica anaerobica, l'intermedio fruttosio-1,6-difosfato gioca un ruolo molto importante nella sintesi di ATP: le determinazioni mediante calorimetria indiretta del consumo di carboidrati e di lipidi hanno dimostrato che, durante la stimolazione da fruttosio-1-6, di fosfato, vi è un netto aumento nella energia derivata dai carboidrati e una diminuzione della energia ottenibile dai lipidi(28)

Pertanto, il fruttosio-1,6-difosfato è un fattore fondamentale nella dinamica del processo anaerobico lattacido che è così indicato perché si sviluppa a partire da glucosio senza richiedere la presenza d'ossigeno (anaerobiosi), ma determina la formazione di piruvato che a sua volta si converte reversibilmente in lattato. Il processo libera una quota d'energia pari a 146 kJ/2 moli di piruvato, ossia il 5,6 % della quota d'energia che si libererebbe dalla completa ossidazione del glucosio nei mitocondri (2.480 kJ).

In compenso, il processo anaerobico lattacido libera energia in tempi molto brevi, per cui la variazione d'energia nell'unità di tempo è certamente elevata: questo è di fondamentale importanza nelle prestazioni di breve durata e di alta intensità che si verificano con estrema frequenza nel gioco del calcio.

4.1 – La specialità medicinale ESAFOSFINA ←

Il fruttosio 1,6-difosfato è commercializzato come Esafosfina (D-fruttosio- 1,6-difosfato sale sodico) titolato a 7,50 g di acido D-fruttosio 1,6-difosforico, polvere liofilizzata, in 100 ml per infusione endovena.) e in varie formulazioni contenenti fruttosio 1,6-difosfato in varie concentrazioni.

Attualmente, il titolare delle Autorizzazioni Ministeriali della specialità è la ditta Biomedica Foscama: AIC 008783110; 008783108; 008783134.

La prescrizione avviene su ricetta medica ripetibile. Al tempo dello svolgimento dei fatti, l'Esafosfina era autorizzata per le seguenti indicazioni: *(a) ipofosfatemia, oggettivamente accertata, sia in situazioni acute, quali terapie trasfusionali; intervento in circolazione extracorporea, nutrizione parenterale; sia in corso di alcune situazioni o di affezioni croniche, talora associate a deplezione di fosfati, quali etilismo cronico; malnutrizione protratta; insufficienza respiratoria cronica, (b) trattamento delle miocardiopatie ischemiche, non sostitutivo delle terapie cardiocinetiche.*

Nell'uso dell'Esafosfina è necessario evitare un eccessivo carico di fosfati. In caso di infusione con velocità superiore a 10 ml/min i pazienti possono accusare rossore, palpitazione, parestesie alle estremità. Sono state segnalate, anche se non frequentemente, reazioni allergiche di vario grado, sino a shock anafilattico.

Per l'insorgenza di reazioni avverse va rilevata la possibilità che l'infusione di elevate quantità di fosfati provochi delle interferenze con il metabolismo del Ca²⁺, alteri la secrezione di ormoni che ne regolano l'omeostasi e comprometta la funzionalità renale.

Vari studi 29 30 31 32 33 34 35 36 37 attribuiscono all'Esafosfina sia una interazione con la superficie delle membrane cellulari; sia uno sviluppo della ripolarizzazione cellulare; sia un aumento della captazione del potassio e della liberazione di energia.

4.2 – Ripercussioni sul procedimento in atto ←

Dalle documentazioni processuali appare evidente che a un numero considerevole di calciatori era somministrata l'Esafosfina per fleboclisi sebbene in nessuno di loro fossero riscontrabili le condizioni di ipofosfatemia o di miocardiopatie ischemiche:

Conte Antonio, Del Piero Alessandro; Ferrara Ciro; Jugovic Vladimir; Lombardo Attilio; Orlando Alessandro; Porrini Sergio; Ravanelli Fabrizio; Sousa De Charvalho Paulo; Squizzi Lorenzo; Tacchinardi Alessio; Vierchowood Pietro.

Nonostante il disagio, gli inconvenienti, i possibili effetti indesiderati che la via endovenosa può comportare, la somministrazione dell'Esafosfina per fleboclisi indica la volontà di usufruire al massimo dei vantaggi metabolici di una molecola intimamente integrata nei metabolismi bioenergetici. Infatti, la somministrazione per fleboclisi di Esafosfina avveniva immediatamente prima della partita o dopo la partita in assenza di qualsiasi patologia e, pertanto, aveva le caratteristiche di una somministrazione off-label.

Inoltre, la mancata ottemperanza dei responsabili medici della squadra ai requisiti che rendono possibile l'utilizzazione di un composto off-label (informazione e consenso del giocatore; impossibilità di ricorrere ad altra terapia; validazione scientifica della terapia) non permette di comprendere perché l'Esafosfina fosse somministrata ai calciatori indicati e non ad altri.

4.2.1 – ← Anche per l'Esafosfina nel corso del dibattito è stata prospettata l'ipotesi della somministrazione per proteggere il miocardio ed il muscolo striato da situazioni ipossiche, ponendo in essere una prevenzione primaria. Come corollario di detta asserzione, si attribuisce al gioco del calcio la possibilità di generare dei quadri di ipossia e, quindi, di sofferenza metabolica nel cuore, nel cervello, nei muscoli, ecc.

Va, tuttavia, rilevato che la prospettata diminuzione della pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso circolante si realizza in particolari situazioni patologiche, quali:

- l'ipossiemia anemica (da diminuito trasporto di ossigeno, ad es., in caso di intossicazione da monossido di carbonio),
- l'ipossiemia circolatoria (da disturbi della circolazione polmonare, ad es., in caso di sclerosi polmonare),
- l'ipossiemia respiratoria (da insufficiente apporto di ossigeno, ad es., in caso d'inabituale permanenza ad alta quota),
- l'ipossia istotossica (da danneggiamento degli enzimi preposti, ad es., al metabolismo energetico),
- l'ipossia da diffusione (da diminuita concentrazione alveolare di ossigeno, ad es., a seguito di narcosi con anestetici volatili), ecc.

Se, una partita di calcio dovesse determinare nei calciatori la comparsa di uno stato ipossico, si avrebbero dei deficit morfo-funzionali non solo nei muscoli scheletrici, ma anche a livello cerebrale per cui si indurrebbero delle ripercussioni funzionali nervose e neuro-muscolari, che non sono mai state riscontrate.

Pertanto, la somministrazione di Esafosfina per via endovenosa attuata prima della partita risulta più consona al raggiungimento di un'interferenza con il metabolismo energetico muscolare, piuttosto che alla prevenzione primaria di ipotetici danni metabolici ipossici inducibili dalla prestazione.

4.2.2 – ← Durante il dibattito, è stato prospettato che l'Esafosfina abbia scarse azioni farmacodinamiche ma sia costituita da una sostanza (il fruttosio- 1,6-difosfato) biologicamente innocua e contenuta nell'organismo con funzione di "serbatoio". Pertanto, se questo serbatoio è già pieno la somministrazione di questa sostanza non servirebbe a niente, in quanto l'organismo più di tanto non accetterebbe e quello che gli si dà in più sarebbe eliminato.

Secondo questa versione, i pool (ossia i "serbatoi") del fruttosio-1,6- difosfato endogeni rimarrebbero immutati dall'introduzione di fruttosio-1,6- difosfato esogeno (Esafosfina), per cui non vi sarebbe alcuna attività suppletiva fisiologica o farmacologica.

Tuttavia, la somministrazione esogena di fattori biologici può determinare un surplus negli effetti farmacodinamici come si rileva, ad es., dal fatto che, sebbene gli atleti abbiano dei definiti "serbatoi" di eritropoietina endogena, la somministrazione di eritropoietina esogena (come medicinale) è considerata molto efficace come strumento capace di alterare le prestazioni agonistiche.

Analogamente si rileva che, ad es., la somministrazione di farmaci a base di vitamine induce fenomeni di ipervitaminosi, indicando che i "serbatoi" di sostanze biologiche possono essere riempiti molto al di sopra della norma, tanto che l'eccesso può indurre fenomeni tossici.

Infine, vi è un elevato numero di prodotti biologici che sono largamente somministrati in eccesso rispetto alle loro normali concentrazioni organiche e che sono ritenuti in grado di determinare un consistente incremento delle prestazioni agonistiche: testosterone, somatotropina, adrenalina, cortisone, androstenedione, idrocortisone, corticosterone, gonadotropine, ACTH, estradiolo, ecc.

4.2.3 – ← Al fruttosio-1,6-difosfato (Esafosfina) è stato anche attribuito durante il dibattito un ruolo di integratore alimentare caratterizzato da un'azione di tipo prevalentemente o intrinsecamente nutrizionale. Da ciò deriva che, il risultato della sua somministrazione endovenosa nei calciatori della Juventus, sarebbe analogo a quello dell'assunzione dello zucchero fruttosio, risultando anche utile per la sintesi del glicogeno muscolare. In tal caso, alla somministrazione per via venosa dell'Esafosfina (fruttosio-1,6-difosfato) immediatamente prima della partita è stata attribuita la capacità di prevenire la caduta del glicogeno oppure di reintegrarlo e di ripristinarlo più facilmente e più rapidamente.

Da un punto di vista biochimico, però, il fruttosio ed il fruttosio-1,6-difosfato non sono la stessa cosa. La fosforilazione del fruttosio cambia totalmente il significato biologico e bioenergetico di uno zucchero, per cui il fruttosio-1,6-difosfato - ma non certo il fruttosio - svolge un ruolo basilare nel metabolismo energetico dei muscoli scheletrici e cardiaci, essendo un intermedio della via glicolitica la quale fornisce energia attraverso un processo di tipo anaerobico, correlato ad altri processi sia anaerobici, sia aerobici.

Il fruttosio-1,6-difosfato somministrato per via venosa non è idoneo allo scopo di fornire fruttosio per la sintesi dei glicogeni, ossia di quel vasto gruppo di carboidrati contenuti nei tessuti viventi sotto forma di polimeri ad alto peso molecolare degli zuccheri semplici. Infatti, tali glicogeni sono composti da molte unità di glucosio, ma non di fruttosio, assemblate da legami α -glucosidici in catene glucosidiche con numerose ramificazioni(38).

Pertanto la somministrazione endovenosa di fruttosio a mezzo di fleboclisi di Esafosfina non risulta idonea a porre in essere un valido e redditizio processo di glicogeno-sintesi. Da un punto di vista nutrizionale è più agevole dare ai calciatori per via orale un'alimentazione ricca di zuccheri a facile assimilazione, quale, il fruttosio come tale o sotto forma di miele, frutta, ecc.

Le fleboclisi di Esafosfina prospetterebbero per i calciatori della Juventus una sorta di alimentazione parenterale che in clinica si attua in pazienti che presentano, ad es., gravi disturbi al tubo digerente, stati cachettici, stati comatosi, ecc. A tali pazienti si opera l'infusione endovenosa discontinua o continua di preparati ricchi di nutrienti, quali preparazioni di proteinidrolisati, di carboidrati (glucosio e levulosio in soluzione fisiologica, in liquido di Ringer, ecc.), ecc.

Non rilevandosi queste evenienze patologiche, si desume che nella prescrizione e nella somministrazione dell'Esafosfina endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici

4.2.4 – ← È stato sostenuto durante il dibattito che l'Esafosfina avrebbe un basso profilo farmaco-terapeutico anche se, dagli stessi studiosi è stato evidenziato che, sebbene gli studi clinici effettuati a suo tempo non fossero attuati abitualmente secondo le regole della good clinical practice, ciò non significa che i risultati di tali studi non siano validi nella sostanza.

Certamente vi è, in generale, la carenza di recenti studi clinici certificati secondo la good clinical practice per cui è giustificata la richiesta Ministeriale di revisioni dei prodotti medicinali in commercio da alcuni anni. Ciò con lo scopo di aggiornare i contenuti in termini di efficacia e sicurezza alla luce delle attuali metodologie di indagine preclinica e clinica.

Ai fini dei quesiti postumi, l'assunto postumo di una bassa attività farmaco-terapeutica non è però significativo poiché: (a) la somministrazione di Esafosfina per fleboclisi era di fatto ritenuta efficace dall'equipe medica della Juventus, dato che la ha posta in essere con notevole larghezza; (b) le norme legislative relative alla prescrizione dei medicinali si applicano sulla base dell'efficacia che è stata riconosciuta dalle Autorità Ministeriali al tempo dei fatti(39)

4.2.5 – ← Nel corso del dibattito è stato prospettato che l'Esafosfina venisse somministrata per fleboclisi ai giocatori della Juventus poiché, fatte rare eccezioni, non vi sono specialità medicinali autorizzate per le patologie correlate allo sport e, pertanto, la medicina dello sport dovrebbe necessariamente ricorrere all'uso off-label dei medicinali.

Questo modo di procedere, tuttavia, comporterebbe molti problemi normativi per la necessità di introdurre ai fini prescrittivi una differenziazione della medicina dello sport dal resto della medicina. Inoltre, questa differenziazione non appare realistica anche sostenendo che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo non rappresentino l'unica fonte di informazione circa le conoscenze scientifiche sul farmaco, per cui l'uso corretto di un medicinale potrebbe avvenire anche solamente sulla base della "scienza e coscienza" di ogni singolo medico della sport.

Comunque, ai fini dei quesiti postumi, l'esame della documentazione clinica della Juventus non è in grado di identificare in quali patologie dei calciatori della Juventus – poi regolarmente scesi in campo - fosse prospettabile la prescrizione di Esafosfina per fleboclisi nelle ore che precedevano la partita oppure dopo la partita stessa. Pertanto si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione dell'Esafosfina endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

4.2.6 – ← La somministrazione endovenosa dell'Esafosfina ai calciatori della Juventus è stata giustificata nel corso del dibattito dal fatto che non vi è la dimostrazione clinica della sua capacità di alterare la prestazione. In realtà, per tutte le sostanze accreditate di tale capacità non ne è mai stata data la dimostrazione clinica a causa di una serie di ostacoli pratici già discussi in 3.2.6.

Un primo ostacolo è quello della difficoltà di fornire la dimostrazione della validità della metodologia messa in atto per valutare la variazione di performance indotta dal farmaco. Un secondo ostacolo è rappresentato dalla difficoltà di attuare un'affidabile valutazione statistica e biometrica dell'entità delle prestazioni in confronto con quelle rilevate in assenza del farmaco. Un terzo ostacolo è costituito dai Comitati Etici che sono assolutamente contrari a dare un parere positivo su una ricerca clinica che abbia come oggetto specifico lo studio degli incrementi surrettizi delle performance indotte dai farmaci.

Pertanto, una sostanza è considerata capace di incrementare surrettiziamente le prestazioni solo sulla base del suo meccanismo d'azione biochimico e/o bioenergetico, indipendentemente dalla dimostrazione clinica di tale capacità.

4.2.7 – ← È stato prospettato durante il dibattito che le quantità di fruttosio-1,6-difosfato somministrabili per via endovenosa con l'Esafosfina non sarebbero di per se in grado di liberare una quantità di energia atta a modificare l'attività motoria dei calciatori trattati con il medicinale.

In realtà, l'effetto dell'Esafosfina non è legato ai kJ che sono potenzialmente 'contenuti' nelle molecole di fruttosio-1,6-difosfato, ma deriva dall'attivazione funzionale dei processi bioenergetici connessi con la scissione metabolica del glicogeno e del glucosio, accompagnati dall'interazione con la superficie delle membrane cellulari, dalla promozione della ripolarizzazione cellulare, dall'aumento della captazione del potassio, ecc.

4.2.8 – ← Data le caratteristiche ergogeniche del fruttosio-1,6-difosfato, per quanto riguarda le sue possibili combinazioni, risulterebbe favorevole la somministrazione congiunta con vitamine (E, C, complesso B, ecc.), glutazione e/o con integratori (amidi, maltodestrine, ecc.).

4.3 – Esafosfina: conclusioni ←

La specialità medicinale Esafosfina è stata somministrata per fleboclisi a calciatori della Juventus - sani ed in piena attività - al di fuori delle indicazioni terapeutiche e le modalità di somministrazione prescritte dalla scheda tecnica e inserite nel foglio illustrativo approvati dal competente Ministero.

Inoltre, la totale mancanza di elementi prescrittivi e di segnalazioni posologiche nelle cartelle sanitarie o in altra documentazione, non permettono di esprimere alcun giudizio sulla congruità del dosaggio utilizzato.

Comunque, la specialità medicinale Esafosfina è stata somministrata o prescritta off-label.

La somministrazione per fleboclisi di Esafosfina avveniva immediatamente prima della partita o dopo la partita stessa, in assenza di qualsiasi patologia.

L'esame dei documenti acquisiti e delle dichiarazioni rese durante il dibattito permette di dedurre:

- (a) che nella prescrizione e nella somministrazione dell'Esafosfina endovena il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinicoterapeutici;
- (b) che nella somministrazione del predetto medicinale il medico può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata (siano tali effetti label o offlabel) e, pertanto, può aver conseguito gli effetti correlati al ruolo bioenergetico che il fruttosio-1,6-difosfato gioca nel processo di liberazione di energia utilizzabile ai fini della prestazione motoria.

5 –LIPOSOM FORTE E TRICORTIN 1000: i fosfolipidi cerebrali ←

A livello del sistema nervoso centrale un ruolo morfo-funzionale molto rilevante è giocato dai fosfolipidi cerebrali, quali fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, colina,

etanolamina, serina, acido fosfatidico, difosfoinositide, sfingomieline, ecc. Uno dei componenti più significativi dei citati fosfolipidi è la fosfatidilserina, che si trova nella membrana cellulare di una ampia varietà di organismi.

I liposomi fosfolipidici sono delle specifiche preparazioni biochimiche rappresentate da vescicole costituite da lamelle bidimensionali di fosfolipidi che contengono una soluzione acquosa: si formano mediante trattamento con ultrasuoni delle membrane lipoidee. I liposomi fosfolipidici di origine bovina vennero dapprima sviluppati come molecole vettrici di composti farmacologicamente attivi da veicolare ai tessuti bersaglio: successivamente le preparazioni hanno dimostrato di possedere una loro intrinseca attività biologica.

Infatti, il trattamento con miscele di fosfolipidi determina nel SNC un decremento nella concentrazione dei neurotrasmettitori catecolaminergici: dopamina (selettivamente nel corpo striato) e noradrenalina (particolarmente nella corteccia cerebrale e nell'ipotalamo), con parallelo incremento dell'acido omovanilico, con inversione del rapporto dopamina/acido omovanilico(40-41-42-43)

Le risposte metaboliche si attuano anche mediante le azioni catalitiche della tirosina idrossilasi e dell'adenilato ciclasi dopamina-sensibile con aumento dell'AMPciclico per l'intervento dei recettori β -adrenergici ed adenosinici(44- 45)

A sua volta, la dopamina stimola la sintesi dei fosfolipidi nei neuroni cerebrali(46) per cui i deficit di dopamina inducono un decremento nella concentrazione dei fosfolipidi stessi(47) malgrado s'instauri un significativo incremento compensatorio nell'attività degli enzimi che sono connessi con la biosintesi dei fosfolipidi.(48)

All'attivazione del sistema dopaminergico indotta dai fosfolipidi cerebrali sarebbe attribuibile anche l'aumento del livello plasmatico dell'ormone somatotropo (GH) e la riduzione della prolattinemia, comunque, in entità chiaramente inferiore di quelle indotte da noti agenti farmacologici dopaminergici, quali levodopa, bromocriptina e piribedil.(49-50-51-52-53-54).

Il trattamento con dosi elevate di fosfatidilcolina determina un incremento nella liberazione di acetilcolina nel sistema nervoso. Soprattutto alla fosfatidilserina viene accreditato l'incremento del rilascio di acetilcolina da parte della corteccia cerebrale: il blocco dei recettori cerebrali della dopamina inibisce l'effetto della fosfatidilserina sul rilascio cerebrale dell'acetilcolina, evidenziando che detta azione si attua indirettamente per un meccanismo correlato all'attività del sistema dopaminergico(55).

La somministrazione di fosfatidilserina da una parte incrementa le funzioni cognitive e comportamentali(56) anche nei soggetti anziani(57-58) mentre, dall'altra, migliora gli eventi neuronali coinvolti nella codificazione o nel consolidamento di nuove informazioni nella memoria sia in epoca postnatale⁵⁹ sia nell'invecchiamento.(60)

La somministrazione di fosfatidilserina antagonizza gli effetti catalettici indotti dalla morfina e quelli comportamentali indotti dalla scopolamina: queste azioni sono correlate all'interferenza della fosfatidilserina con il sistema dopaminergico e con il sistema colinergico subcorticale.(61)

Infine, la somministrazione di fosfatidilserina in giovani volontari sani determina delle sistematiche variazioni nel tracciato EEG, senza rilevabili alterazioni neuropsicologiche.(62)

5.1 – Le specialità farmaceutiche LIPOSOM FORTE E TRICORTIN 1000 ←

La specialità farmaceutica Liposom Forte è prodotta dalla ditta Fidia (Abano Terme) nelle forme farmaceutiche per via intramuscolare ed endovenosa ed è costituita dai liposomi di fosfolipidi ipotalamici (28 mg/2 ml) quali fosfatidilserina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, sfingomieline ed altri in bassa concentrazione + mannitolo per migliorare la tollerabilità locale.

Le indicazioni terapeutiche del Liposom Forte autorizzate dal Ministero della Sanità (AIC 21432024) sono: *coadiuvante nella terapia delle alterazioni metaboliche cerebrali conseguenti a turbe neuroendocrine.*

Il Liposom Forte contiene come eccipiente il mannitolo, un diuretico osmotico che risulta incluso dal CIO nella Classe D “Diuretici”. Pur essendo ovvio che la dose di mannitolo contenuta nel Liposom Forte è assolutamente inadeguata ad indurre un effetto diuretico, rimane il fatto che, in senso generale, il suo utilizzo contravviene alle regole del CIO.

Infatti non si può fare riferimento alle basse quantità di mannitolo somministrabili con il Liposom Forte in quanto la Commissione Medica del CIO - nel considerare il mannitolo come sostanza inclusa nella lista delle sostanze dopanti – al tempo dei fatti non ha indicato né le vie di somministrazione, né un limite massimo di concentrazione urinaria ammissibile.(63)

La specialità **Tricortin 1000** é prodotta dalla ditta Fidia come soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed ha come principi attivi i seguenti fosfolipidi cerebrali: fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, colina, etanolamina, serina, acido fosfatidico, difosfoinositide, sfingomieline + cianocobalamina (come co-fattore esplicante un'azione neurocitotrofica).

La specialità medicinale contiene inoltre lidocaina per migliorare la tollerabilità locale.

Le indicazioni terapeutiche del Tricortin 1000 approvate nel Decreto del Ministero della Sanità (AIC 19941020) sono:

(a) stati ipossidotico-dismetabolici del SNC: traumi cranici, sindromi commozionali e stati post-commotivi, encefalomielopatie aterosclerotiche, cefalee vasospastiche o tossiche, intossicazioni endogene ed esogene;

(b) sindromi polialgico-neurosiche: polineuriti tossiche alcoliche, poliradicoloneuriti artrosiche, paralisi periferiche del VII, stati polialgiconeurosici senza base organica obbiettivabile.

Il Tricortin 1000 contiene l'anestetico locale lidocaina che è incluso nelle liste del CIO fra le sostanze con uso a restrizione e con susseguente necessità di certificazione medica comprovante il diagnostico, che deve essere trasmesso alle autorità sportive competenti a mezzo di 'notifica'.

5.2 – ← Ripercussioni sul procedimento in atto. Dalle documentazioni processuali risulta che ai calciatori Conte Antonio, Deschamps Didier e Ravanelli Fabrizio veniva somministrato il Liposom Forte, malgrado in nessuno di loro fossero riscontrabili della alterazioni metaboliche cerebrali conseguenti a turbe neuroendocrine.

La presenza nell'ambulatorio della Juventus ed il rinnovo di acquisto di confezioni di Liposom Forte fanno ritenere (64) un loro reale utilizzo, malgrado nella scheda sanitaria dei calciatori trattati non compaia alcuna informazione diagnostica e terapeutica che possa giustificare il trattamento con il farmaco. (63)

Si desume, quindi, sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

5.2.1 – ← Il Liposom Forte è stato prospettato durante il dibattito come specialità medicinale indicata nel trattamento delle sindromi depressive blande. Pertanto, il medicinale sarebbe stato somministrato ai calciatori della Juventus che presentavano una lieve depressione, in assenza, però, della dimostrazione clinica della reale presenza di tale affezione, dal momento che nella cartella sanitaria dei calciatori citati non compaiono assolutamente delle indicazioni diagnostiche e terapeutiche sull'argomento.

La chiamata in causa delle sindromi depressive blande fa riferimento alla specialità farmaceutica denominata "*Ipotalamina*"(65) (prodotta della Fidia - Farmaceutici Italiani) cui alla fine degli anni '60 erano state concesse dal Ministero della Sanità le indicazioni di coadiuvante nella terapia delle turbe dell'omeostasi vegetativo-endocrina e degli stati depressivi.(66-67)

L'indicazione riguardante gli stati depressivi non è stata poi più avvallata dal Ministero della Sanità, che già agli inizi degli anni '80 aveva definito per il subentrante Liposom Forte le indicazioni di "coadiuvante nella terapia delle alterazioni metaboliche cerebrali conseguenti a turbe neuroendocrine", così come definite al tempo dei fatti in causa.(68-69)

Va inoltre rilevato che, nell'armamentario terapeutico della Juventus, compare il Samyr che, pur essendo ufficialmente indicato come antidepressivo, nella fattispecie non è stato prescritto ai calciatori in questione. Ammesso che detti calciatori fossero effettivamente affetti da una blanda depressione, ci si sarebbe eventualmente attesa una prescrizione label di Samyr, piuttosto che una prescrizione off-label di Liposom Forte.

Pertanto si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

5.2.2 – ← Nel corso del dibattito, è stato prospettato che il Liposom Forte e il Tricortin 1000 sarebbero delle specialità medicinali dotate di scarsa o nulla attività farmacologica: ciò per sottolinearne la conseguente incapacità ad attuare un incremento delle prestazioni.

In prima istanza una tale impostazione non definisce il razionale per cui il medico della Juventus abbia somministrato a calciatori sani ed in attività agonistica del Liposom Forte data la pregiudiziale di essere privo di azioni farmaco-terapeutiche, cosa che non garantirebbe della parallela mancanza di effetti collaterali e/o tossici.

Comunque, è necessario analizzare le varie argomentazioni che sono state messe in campo per sostenere la descritta impostazione tendente a considerare il Liposom Forte ed il Tricortin 1000 come medicinali dotati di scarsa o nulla attività farmacologica.

5.2.2.1 – ← Sebbene durante il dibattito sia stato dichiarato che il Liposom Forte e il Tricortin 1000 possono vantare ampie prescrizioni in campo medico, dallo stesso gruppo di studiosi è stato sottolineato che tali specialità godrebbero di una scarsa o nulla considerazione scientifica, poiché gli studi scientifici relativi sarebbero stati attuati da pochi gruppi di ricerca italiani, tra cui spicca quello disciolto della FIDIA.

Questa asserzione rende difficile capire perché il medico della Juventus si sia ispirato proprio a delle caratteristiche così negative per somministrare un medicinale che sarebbe sostenuto da studi fortemente criticabili, attuati da pochi gruppi di ricerca italiani ed, in particolare, dal gruppo di ricerca della FIDIA. La conoscenza di tutte queste remore avrebbe dovuto in ogni caso tener ben lontano il medico da qualsiasi prescrizione label oppure off-label.

Pertanto, si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label oppure off-label.

È stato anche asserito nel corso del dibattito che sussiste una ricca bibliografia circa la biochimica di base dei fosfolipidi in generale, mentre sarebbe scarsa la letteratura relativa ai possibili effetti clinici prospettati.

La bibliografia di base sui fosfolipidi è molto vasta, dato che gli stessi svolgono numerose funzioni di modulazione nelle membrane biologiche, nella regolazione di attività enzimatiche, nella replicazione del DNA, ecc.

La sintesi intraorganica dei fosfolipidi dai precursori è, tuttavia, molto complessa(70) per cui, in caso di necessità terapeutica, la loro somministrazione esogena come medicinali può contribuire a risolvere in tempi più brevi alcune alterazioni cerebrali determinate dai deficit degli stessi.

Accanto alle pubblicazioni di base esistono anche numerose pubblicazioni scientifiche che riguardano la sperimentazione preclinica e clinica dei fosfolipidi costituenti il Liposom Forte ed il Tricortin 1000. Tali pubblicazioni (come indicato in 5) sono relative all'attività farmaco-terapeutica definita dal Ministero della Sanità nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e nel Foglio illustrativo, approvati con Decreto Ministeriale di AIC.

5.2.2.2 – ← Per sostenere che il Liposom Forte e il Tricortin 1000 sarebbero delle specialità medicinali dotate di scarsa o nulla attività farmacologica (e, quindi, incapaci di incrementare la performance) è stata presa in esame durante il dibattito la mancata

interferenza della somministrazione dei fosfolipidi sul sistema dopaminergico durante le prestazioni motorie.

In tale ambito è stato fatto riferimento ad una sola pubblicazione(71) - poi rinverdata in una analoga pubblicazione(72) - evidenziante che lo stress prestativo induce un aumento di adrenalina e noradrenalina nel plasma sanguigno, ma la somministrazione di fosfatidilserina non modificherebbe tale aumento.

La ricerca in oggetto non tiene conto del fatto che l'azione della fosfatidilserina interessa zone cerebrali specifiche (ad es., il corpo striato) senza necessariamente indurre una variazione nel pool catecolaminergico del circolo sanguigno che, invece, risente moltissimo in fase prestativa delle influenze reattive di numerosi sistemi, quali la midollare e la corticale del surrene, i gangli simpatici, l'innervazione simpatica periferica, il glomo carotideo, il sistema renina-angiotensina-aldosterone, il sistema dopaminergico renale, ecc.(73-74-75), potendosi anche rilevare delle variazioni indipendenti dall'uno o dall'altro dei citati sistemi.(76)

Pertanto l'induzione di variazioni nel turnover dei neurotrasmettitori in specifiche e ristrette aree cerebrali si realizza anche senza che si abbiano delle analoghe variazioni in altre aree cerebrali, o nel liquido cefalo-rachidiano o, soprattutto, nel sangue circolante. Per avere un quadro indicativo delle interazioni fra la prestazione motoria ed il sistema dopaminergico ci si deve riferire all'ampia letteratura specifica, qui solo parzialmente riportata.(77-78-79-80-81-82-83-84-85-86)

La valutazione integrata di queste ricerche evidenzia che il sistema dopaminergico è implicato nelle prestazioni motorie (allenamento, performance) e le risposte dipendono quali-quantitativamente dall'età dei soggetti, dal tipo di attività motoria, dall'intensità e dalla durata delle prestazioni e dall'adattamento alle stesse, con possibili andamenti reattivi in alcune aree cerebrali (ad es., corpo striato, ipotalamo, ecc.).

Il trattamento con i fosfolipidi coinvolge il sistema dopaminergico con un incremento locale delle concentrazioni di acido omovanilico ed inversione del rapporto dopamina/acido omovanilico. Queste risposte si attuano, tra l'altro, mediante l'attivazione degli enzimi tirosina idrossilasi(87-88) ed adenilato ciclasi dopamina-sensibile(89-90-91) cui consegue un aumento dell'attività dell'AMPciclico per l'intervento dei recettori β -adrenergici ed adenosinici.

A sua volta, la dopamina stimola la sintesi dei fosfolipidi nei neuroni cerebrali(92) per cui i deficit di dopamina inducono un decremento nella concentrazione dei fosfolipidi stessi(93) malgrado si instauri un significativo incremento compensatorio nell'attività degli enzimi che sono connessi con la biosintesi dei fosfolipidi.(94)

A causa delle metodologie da utilizzare, nel caso del Liposom Forte - così come in generale avviene nel caso dei farmaci attivi sul SNC - molte ricerche in tema di substrati ed enzimi coinvolti nella neurotrasmissione e nel metabolismo energetico cerebrale sono state attuate su modelli animali. In ogni caso, i numerosi studi su citati - attuati sia nell'animale da laboratorio, sia nell'uomo - documentano le ampie interrelazioni fra i fosfolipidi cerebrali, il sistema dopaminergico e le attività motorie.

Da ciò si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta essersi verosimilmente ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la

somministrazione del Liposom Forte può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

5.2.2.3 – ← Per evidenziare l'inconsistenza delle azioni farmacologiche del Liposom Forte e del Tricortin 1000, nel corso del dibattito è stato prospettato che sarebbero assenti i rapporti fra i fosfolipidi cerebrali e l'acetilcolina, anche in vista del fatto che nell'uomo la sintesi della fosfatidilserina sarebbe modulata da un recettore muscarinico limitatamente alle cellule di neuroblastoma.

In realtà, il trattamento con dosi elevate di fosfatidilcolina (componente di base del Liposom Forte e del Tricortin 1000) determina un incremento nella sintesi di acetilcolina nel sistema nervoso(95-96) e, inoltre, il trattamento con fosfatidilserina (altro componente del Liposom Forte e del Tricortin 1000) induce un incremento del rilascio di acetilcolina(97) da parte della corteccia cerebrale. Il blocco dei recettori cerebrali della dopamina inibisce l'effetto della fosfatidilserina sul rilascio cerebrale dell'acetilcolina, evidenziando che detta azione si attua indirettamente per un meccanismo correlato all'attività del sistema dopaminergico.(98)

5.2.2.4 – ← Per evidenziare l'inconsistenza delle azioni del Liposom Forte e del Tricortin 1000, nel corso del dibattito è stato prospettato che sarebbero assenti gli effetti dei fosfolipidi cerebrali sul comportamento dei soggetti e sui sintomi cognitivi ed affettivi(99), per cui nei pazienti anziani un poco depressi la fosfatidilserina farebbe qualche cosa, ma le ammine biogene non sarebbero modificate.

Numerose ricerche evidenziano, però, che la somministrazione di fosfatidilserina incrementa le funzioni cognitive e comportamentali nei soggetti giovani(100) ed anziani.(101-102). Il trattamento con fosfatidilserina migliora gli eventi neuronali coinvolti nella codificazione o nel consolidamento di nuove informazioni nella memoria sia in epoca postnatale(103) sia nell'invecchiamento.(104)

Inoltre, la somministrazione di fosfatidilserina antagonizza gli effetti catalettici indotti dalla morfina e quelli comportamentali indotti dalla scopolamina. Queste azioni sono correlate all'interferenza della fosfatidilserina con il sistema dopaminergico e con il sistema colinergico subcorticale.(105)

Infine, la somministrazione di fosfatidilserina in giovani volontari sani determina delle variazioni nel tracciato elettroencefalografico senza l'induzione di alterazioni neuropsichiche.(106)

5.2.2.5 - ← Per evidenziare l'inconsistenza delle azioni farmacologiche del Liposom Forte e del Tricortin 1000, nel corso del dibattito è stato sottolineato che lo stress fisico induce un aumento nel plasma di catecolamine e cortisolo, ma il trattamento con la fosfatidilserina non potenzia, ma inibisce tale liberazione di cortisolo.

Il cortisolo viene largamente utilizzato negli studi sull'entità dello stress indotto dalle prestazioni motorie. Tali ricerche hanno evidenziato delle modificazioni molto differenziate del cortisolo in relazione: (a) alle caratteristiche neuroendocrine e neuropsichiche dei soggetti(107-108-109); (b) all'età dei soggetti(110-111-112); (c) al sesso(113-114-115); (d) al recupero attivo e passivo(116-117); (e) al tipo di prestazione [endurance(118-119); sprint(120-121); strength(122-123-124)]; (f) all'intensità della prestazione(125-126); (g) alla

durata dei singoli episodi prestativi(127-128); (h) alla ripartizione delle sessioni giornaliere(129-130); (i) alle ore della giornata(131-132) in cui si svolge la prestazione; (l) alla durata totale della prestazione motoria(133-134); (m) alla temperatura(135-136) ed all'altitudine(137) ove viene svolta la prestazione stessa; (n) alle condizioni di over-reaching ed overtraining(138-139) , ecc.

L'attivazione delle sequenze reattive che portano alla formazione di cortisolo induce profonde modificazioni a livello metabolico (ad es., lipolisi dei trigliceridi), elettrolitico (ad es., escrezione di potassio), endocrino (ad es., resistenza all'insulina), cardiaco (ed es., aumento della gittata cardiaca), vascolare (ad es., aumento della pressione arteriosa), renale (ad es., aumento dell'indice di filtrazione glomerulare), ecc.


Tali effetti reattivi risultano favorevoli se sono contenuti, ma risultano sfavorevoli se sono in eccesso.

Le prestazioni ad alta intensità, specie se ripetitive, provocano un eccesso di liberazione di cortisolo che configura una negativa situazione di stress, talvolta addirittura con segni d'ipercorticalismo (ad es., forte aumento della resistenza all'insulina, diminuita tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, comparsa di glicosuria, alterazione del sistema nervoso, ecc.).

Un ruolo importante per il contenimento dell'eccessiva secrezione di cortisolo è giocato dall'adattamento all'allenamento e alla prestazione. A parità di elevato grado di prestazione agonistica, in un atleta adattato fisiologicamente alla prestazione la liberazione di cortisolo è inferiore a quella che caratterizzava l'atleta stesso allorché non era ancora ben allenato.

Questo spiega perché in campo agonistico si sono sempre cercate delle sostanze che, da un lato, potessero potenziare la condizione psico-fisica dell'atleta e, dall'altra, frenassero la conseguente eccessiva liberazione di cortisolo. Un buon esempio di questa tendenza è rappresentato dal desametasone, il quale frena la liberazione di cortisolo, per cui il soggetto non subisce gli effetti limitanti indotti dall'instaurarsi di una condizione di stress agonistico.(140-141)

Proprio per questo, l'uso del desametasone per via sistemica è stato inserito nella lista dei trattamenti proibiti dal CIO. Il Liposom Forte ed il Tricortin 1000 si trovano anch'essi in una condizione analoga giacché, da un lato, inducono un'attivazione neurotrasmettitoriale del sistema dopaminergico e, dall'altro, frenano lo stato di stress da eccessiva liberazione di cortisolo.(142-143)

5.2.2.6 –  In conclusione non risulta comprovato che il Liposom Forte e il Tricortin 1000 sarebbero delle specialità medicinali incapaci di attuare una stimolazione delle prestazioni a mezzo di un'azione che vede coinvolto il sistema dopaminergico. Si deve, anzi, rilevare che nella classificazione ATC del "**Formulario Terapeutico Nazionale 1995**", nel Gruppo ATC: *N06B: Psicostimolanti*, sono inclusi nella "Categoria N06BX -Altri psicostimolanti" non solo i costituenti basilari del Liposom Forte (fosfatidilserina e fosfatidilcolina), ma anche i fosfolipidi cerebrali associati a cianocobalamina tipici del Tricortin 1000, pur se questi composti non hanno appieno le caratteristiche degli psicostimolanti classici.

I componenti dell'equipe medica della Juventus, in quanto esercitavano la professione di medico, hanno dovuto consultare all'epoca dei fatti il citato "Formulario Terapeutico Nazionale 1995" per una serie di buoni motivi tra cui:

- 1) il "Formulario Terapeutico Nazionale 1995" rappresenta un ufficiale aggiornamento terapeutico e risulta redatto dalla Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri, dall'Accademia Nazionale di Medicina e, in pratica, da tutte le Società Scientifiche Mediche Italiane;
- 2) il "Formulario Terapeutico Nazionale 1995" risultava distribuito gratuitamente a tutti i medici italiani e conteneva gli elementi utili e necessari per attuare una corretta prescrizione medica;
- 3) il "Formulario Terapeutico Nazionale 1995" forniva la versione ufficiale della classificazione ATC dei medicinali e dei relativi principi attivi;
- 4) nella classificazione ATC dei medicinali, il "Formulario Terapeutico Nazionale 1995" concedeva ampio spazio ai farmaci attivi sul Sistema Nervoso che rappresentano, senza dubbio, l'area farmacologica di maggior interesse per il medico responsabile dell'equipe della Juventus.

5.2.3 – Durante il dibattito, la somministrazione di Liposom Forte ai calciatori della Juventus è stata giustificata dal fatto che non è disponibile la dimostrazione clinica della sua capacità di alterare la prestazione: in tale senso, è stato anche prospettato che nessuna registrazione o specialità medicinale contenente i fosfolipidi ha mai previsto questa ipotesi e nessun trattato di farmacologia ha mai avanzata questa ipotesi.

Come già discusso per il Neoton e l'Esafosfina, per tutte le sostanze accreditate della capacità di alterare la prestazione non ne è mai stata data la dimostrazione clinica a causa di una serie di ostacoli pratici, fra cui si riassumono i più generali e cioè: (a) la difficoltà di fornire la dimostrazione della validità della metodologia messa in atto per valutare la variazione di performance indotta dal farmaco; (b) la difficoltà di attuare un'affidabile valutazione statistica e biometrica dell'entità delle prestazioni in confronto con quelle rilevate in assenza della somministrazione del farmaco; (c) la impossibilità di ottenere dai Comitati Etici un parere positivo su una ricerca clinica che abbia come oggetto specifico lo studio degli incrementi surrettizi delle performance indotte dai farmaci.

Pertanto, una sostanza è considerata capace di incrementare surrettiziamente le prestazioni solo sulla base del suo meccanismo d'azione biochimico e/o bioenergetico, indipendentemente dalla dimostrazione clinica di tale capacità.

5.2.4 – Nel corso del dibattito, per il Liposom Forte ed il Tricortin 1000 è stata prospettata la possibilità di somministrazione come prodotti alimentari, evidenziando che esistono numerosi prodotti alimentari costituiti da fosfolipidi liberamente venduti in tutto il mondo, senza che nessuna autorità abbia mai pensato che si trattasse di sostanze stimolanti.

In realtà, ingerendo come alimenti i tessuti provenienti da animali si ingeriscono i corrispondenti fosfolipidi presenti unitamente ad altri prodotti biologici tra i quali molte sostanze nutrizionali, ormonali, vitaminiche, ecc.

Tuttavia, se sono somministrati sotto forma di particolari preparazioni, i fosfolipidi cerebrali (così come gli altri costituenti biologici dei tessuti animali) assumono il ruolo di “medicinali” allorché si verificano le seguenti condizioni:

- (a) in tali preparazioni i componenti biologici si trovino in forma e concentrazione diverse da quelle riscontrabili in natura come alimenti;
- (b) per tali preparazioni il valore nutrizionale sia scarso od insignificante;
- (c) tali preparazioni siano somministrate per vie diverse da quella orale;
- (d) tali preparazioni svolgano delle documentate azioni farmacologiche che i componenti biologici non sono in grado di attuare quando assunti negli alimenti in cui sono incorporati.

Se si applicano tali caratteristiche al Liposom Forte si rileva che:

- (a) i fosfolipidi si trovano in forma non presente in natura (i liposomi) ed in concentrazione nelle fiale (14 mg/ml) molto più elevata di quella riscontrabile in natura come alimenti;
- (b) è inapplicabile la qualifica di alimento dato che il valore nutrizionale è risibile (0,26 kcal/fiala);
- (c) la specialità medicinale è somministrata per vie (intramuscolare ed endovenosa) diverse da quella orale prevista per l'ingestione come alimenti;
- (d) al tempo dei fatti in causa(144-145) la specialità medicinale faceva riferimento ad azioni farmacologiche per via sistemica che i fosfolipidi non sono in grado di svolgere quando assunti negli alimenti. Pertanto si desume sia che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici, sia che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label o off-label.

5.3 – Liposom Forte e Tricortin 1000: conclusioni ←

La specialità medicinale in oggetto è stata somministrata per via sistemica a calciatori della Juventus sani ed in piena attività, al di fuori delle indicazioni terapeutiche e le modalità di somministrazione prescritte dalla scheda tecnica e inserite nel foglio illustrativo approvati dal competente Ministero.

Inoltre, la totale mancanza di elementi prescrittivi e di segnalazioni posologiche nelle cartelle sanitarie o in altra documentazione, non permettono di esprimere alcun giudizio sulla congruità del dosaggio utilizzato.

Comunque, la specialità medicinale è stata somministrata o prescritta off-label.

La somministrazione dei fosfolipidi cerebrali avveniva in assenza di qualsiasi patologia. L'esame dei documenti acquisiti e delle dichiarazioni rese durante il dibattimento permette di dedurre:

- (a) che nella prescrizione e nella somministrazione del Liposom Forte il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici;
- (b) che la somministrazione del predetto medicinale può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata (siano tali effetti label o off-label) e, pertanto, potrebbe aver conseguito effetti correlati alla possibile attivazione neurotrasmettitoriale dopaminergica definita, nel Formulario Terapeutico Nazionale del 1995, come azione psicostimolante.

6 – BENTELAN: ormoni corticosurrenali ←

La corteccia surrenale sintetizza due classi di steroidi (glucocorticoidi e mineralcorticoidi) e una quantità ridotta di ormoni gonadici maschili e femminili. Gli effetti dei corticosteroidi sono numerosi e disseminati. Essi includono alterazioni nel metabolismo dei carboidrati, proteine e lipidi, mantenimento del bilancio idrico ed elettrolitico, preservazione della normale funzione cardiovascolare, del sistema immunitario, del rene, dei muscoli scheletrici, del sistema endocrino e del sistema nervoso centrale (SNC).

In aggiunta, i corticosteroidi consentono all'organismo la capacità di resistere a circostanze stressanti, come stimoli nocivi e cambiamenti ambientali, frenando la secrezione di corticosteroidi endogeni, così che il soggetto non subisce gli effetti limitanti indotti dall'instaurazione di una condizione di stress.

Sino a poco tempo fa, gli effetti dei corticosteroidi alle dosi corrispondenti a quelle prodotte giornalmente o a dosi farmacologiche, sono state visti come azioni fisiologiche o riflettenti una secrezione superiore a quella giornaliera.

Concetti più recenti suggeriscono che le azioni anti-infiammatorie e immunosoppressive dei corticosteroidi, che sono alla base delle azioni farmacologiche di questa classe di farmaci, forniscono anche un meccanismo protettivo in condizioni fisiologiche, poiché molti dei mediatori immunitari associati con la risposta infiammatoria diminuiscono il tono vascolare e possono condurre a un collasso cardiovascolare se non contrastati dai corticosteroidi.(146)

6.1 - ← Le azioni farmacologiche dei corticosteroidi Nei diversi tessuti, molti degli effetti fisiologici e farmacologici dei corticosteroidi appaiono mediati dai medesimi recettori. Pertanto i diversi derivati glucocorticoidi usati attualmente come farmaci hanno effetti collaterali su processi fisiologici che vanno paralleli alla loro efficacia terapeutica.

I glucocorticoidi sono i prodotti ormonali che interessano in questa sede e devono il loro nome alla potente azione che esercitano sul metabolismo dei carboidrati. Essi stimolano la formazione di glucosio, ne riducono l'utilizzazione nei tessuti periferici (eccetto che nel SNC) e ne favoriscono l'accumulo in forma di deposito nel fegato (glicogeno epatico): l'esposizione prolungata a dosi elevate di glucocorticoidi potrebbe provocare, pertanto, una condizione di diabete.

Poiché l'accresciuta formazione di glucosio avviene a scapito degli aminoacidi, ossia della massa strutturale del nostro organismo, i corticosteroidi possono provocare ipotrofia dei muscoli scheletrici ed osteoporosi (azione catabolica). Per quanto attiene ai grassi, i corticosteroidi ne favoriscono la mobilitazione dai depositi fisiologici (lipolisi) in parte mediante attivazione funzionale delle catecolamine.

L'azione anti-infiammatoria dei glucocorticoidi naturali e sintetici è generalizzata e si esplica verso l'infiammazione comunque originata: da trauma, ustione, reazione allergico-immunitaria, ecc. Tutte le fasi della infiammazione acute e croniche sono contrastate dai glucocorticoidi che pertanto dal punto di vista terapeutico si comportano come armi a "doppio taglio"; se, infatti, possono essere considerati per alcune patologie dei farmaci salvavita (stato anafilattico, asma acuta), il loro uso continuato può lasciare progredire asintomatiche sia una grave infezione, sia un'ulcera gastrica fino alla perforazione.

Esiste un generale consenso sul fatto che i glucocorticoidi, agendo su specifici recettori del SNC, esercitano effetti diretti sul cervello, sul tono dell'umore, sul comportamento e sull'eccitabilità(147). Molti pazienti rispondono alla somministrazione di questi ormoni con elevazione dell'umore, senso di benessere, nonostante la persistenza della condizione morbosa. Alcuni pazienti esibiscono cambiamenti più spiccati quali: euforia, insonnia, irrequietezza, aumentata attività motoria, mentre altri divengono ansiosi, depressi e manifestano sintomi psicotici(148).

Va tuttavia sottolineato che questi effetti dei glucocorticoidi sul SNC sono stati rilevati essenzialmente in pazienti in trattamento per diverse psicopatologie: i più consistenti sembrerebbero riferirsi a disturbi di diversa gravità (mania, depressione, psicosi), piuttosto che a modificazione in qualche modo desiderabile dell'umore(149).

Pertanto, riferendoci al campo sportivo, alcuni calciatori potrebbero rispondere ai corticosteroidi con una tendenza ad attivismo, ottimismo, intraprendenza, ecc., ma altri calciatori potrebbero rispondere con tendenza all'irritabilità, all'irrequietezza, all'aggressività, ecc. Durante lo svolgimento della partita, una mescolanza delle due risposte instaurerebbe un'impulsività utile all'intensità della performance, ma negativa nel comportamento nei confronti, ad es., dei giocatori avversari, dell'arbitro, ecc.

Oltre al potenziale effetto psicostimolante, un ulteriore ricercato "beneficio" risiederebbe nelle proprietà generali anti-stress di questi ormoni, a fronte di eventi agonistici competitivi o sedute di allenamento gravose.

6.2 – ← Ripercussioni sul procedimento in atto. Nelle giacenze dei medicinali rinvenute presso la sede della Juventus, sono state riscontrate varie confezioni di diversi composti corticosurrenali e precisamente:

- Bentelan (betametasone disodio fosfato) 1,5 mg fiale; Bentelan 4 mg fiale; Bentelan, 1 mg compresse effervescenti;
- Deflan (deflazacort) 6 mg compresse; Deflan 30 mg compresse;
- Depo-Medrol (metilprednisolone) 40 mg + siringa; Depo-Medrol 40 mg+Lidocaina;
- Flebocortid (idrocortisone) 500 mg fiale;
- Deltacortene (prednisone) 5 mg compresse.

Il Bentelan ed il Depo-Medrol rivestono un particolare interesse. Al tempo dei fatti, il titolare dell'AIC del Bentelan era la Glaxo Wellcome SpA di Verona (AIC n° 19655012; 19655051; 19655113; 19655152).

Il Bentelan Compresse è indicato nel trattamento di: artrite reumatoide; asma bronchiale; colite ulcerosa; collagenopatie; dermatosi infiammatorie; emopatie discrasiche; ileite segmentaria (sindrome di Crohn); miocardite reumatica; pemfigo; neoplasie, specialmente a carico del tessuto linfatico; sarcoidosi; sindrome nefrosica; spondilite anchilosante; gravi allergopatie.

Il Bentelan Fiale è indicato nel trattamento di: edema cerebrale; emopatie riacutizzate; shock chirurgico; shock da trauma o da ustioni; crisi d'insufficienza surrenalica acuta; gravi reazioni allergiche ed asmatiche; reazioni anafilattiche; infarto del miocardio; periartrite delle articolazioni; sostituzione della terapia orale in caso di: vomito, diarrea persistente, interventi di chirurgia maxillofacciale.

Il Depo-Medrol della Pharmacia & Upjohn (AIC 17932017; 17932029) ha come principio attivo il metilprednisolone ed è in commercio sotto forma di flaconi, per somministrazione per via sistemica intramuscolare; per via locale intra-sinoviale e nei tessuti molli.

Il Depo-Medrol + Lidocaina (AIC 17932043; 17932056; 17932068) è in commercio sotto forma di flaconi e, oltre al metilprednisolone, contiene anche l'anestetico locale lidocaina.

Tranne il Flebocortid, i corticosteroidi sono dei composti di sintesi la cui attività anti-infiammatoria e glucocorticoide è spiccatamente più elevata di quella dell'ormone naturale, il cortisolo. Data la facilità della determinazione nel sangue circolante, il cortisolo è stato largamente utilizzato per effettuare studi sull'entità dello stress indotto dalle prestazioni motorie.

Tali ricerche (cui si rimanda per la documentazione bibliografica in 5.2.2.5) hanno evidenziato delle modificazioni molto differenziate del cortisolo in relazione:

- (a) alle caratteristiche neuroendocrine e neuropsichiche dei soggetti,
- (b) all'età dei soggetti;
- (c) al sesso;
- (d) al recupero attivo o passivo;
- (e) al tipo di prestazione [endurance; sprint o strength training];
- (f) all'intensità della prestazione;
- (g) alla durata dei singoli episodi prestativi;
- (h) alla ripartizione delle sessioni giornaliere;
- (i) alle ore della giornata in cui si svolge la prestazione;
- (l) alla durata totale della prestazione motoria;
- (m) alla temperatura ed all'altitudine ove si svolge la prestazione stessa;
- (n) alle condizioni di over-reaching ed over-training.

Pertanto, per attuare un'azione antistress da prestazione agonistica la somministrazione di corticosteroidi, in generale, e di Bentelan, in particolare, richiede un'accurata valutazione dello stato psicofisico dell'atleta in funzione dei fattori di variabilità succitati.

L'attivazione delle sequenze reattive che portano alla formazione di cortisolo induce profonde modificazioni a livello metabolico (ad es., lipolisi dei trigliceridi), elettrolitico (ad es., escrezione di potassio), endocrino (ad es., resistenza all'insulina), cardiaco (ed es., aumento della gittata cardiaca), vascolare (ad es., aumento della pressione arteriosa), renale (ad es., aumento dell'indice di filtrazione glomerulare), ecc.

Tali effetti reattivi risultano molto favorevoli all'atleta se sono contenuti, ma risultano sfavorevoli se sono in eccesso.

Le prestazioni ad alta intensità, specie se ripetitive, provocano un eccesso di liberazione di cortisolo che configura una negativa situazione di stress, talvolta addirittura con segni d'ipercorticalismo (ad es., forte aumento della resistenza all'insulina, diminuita tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, comparsa di glicosuria, alterazione del sistema nervoso, ecc.).

Un ruolo importante per il contenimento dell'eccessiva secrezione di cortisolo è giocato dall'adattamento all'allenamento e alla prestazione. A parità di elevato grado di prestazione agonistica, in un atleta adattato fisiologicamente alla prestazione la liberazione di cortisolo è inferiore a quella che caratterizzava l'atleta stesso allorché non

era ancora ben allenato. Questo spiega perché in campo agonistico si sono sempre cercate delle sostanze che, da un lato, potessero potenziare la condizione psico-fisica dell'atleta e, dall'altra, frenassero l'eccessiva liberazione di cortisolo.

Un esempio di questa tendenza è rappresentato dalla somministrazione agli atleti di desametasone per frenare la liberazione di cortisolo, per cui il soggetto non subisce gli effetti limitanti indotti dall'instaurarsi di una condizione di stress agonistico.(150-151) Anche per questo motivo, l'uso sistemico del desametasone è stato inserito nella lista dei trattamenti proibiti dal CIO. Il Bentelan (betametasone) ha struttura chimica e attività farmacodinamica analoghe a quella del desametasone, per cui è anch'esso inserito nella lista dei trattamenti sistemici proibiti dal CIO.

Ai fini dei citati Regolamenti del CIO, la discriminazione sull'uso dei corticosteroidi avviene in base non alla sostanza attiva, ma alla forma farmaceutica di somministrazione. Infatti, l'impiego dei corticosteroidi è sempre proibito, ad eccezione:

- (a) del loro uso locale (otoiatrico, oftalmologico, dermatologico),
- (b) della terapia inalatoria (asma, rinite allergica);
- (c) delle iniezioni intra-articolari e locali, che richiedono la notifica tramite comunicazione scritta del medico di squadra all'autorità sportiva di riferimento.

Al riguardo si deve prendere atto che le dichiarazioni dei giocatori della Juventus sorteggiati per l'anti-doping sono molto imprecise e confondenti. Inoltre, nelle loro cartelle sanitarie non vi è alcuna traccia della documentazione (diagnosi, tipo di trattamento, posologia, notifica di uso, ecc.) che giustifichi l'uso di dette formulazioni per via sistemica.

Infine, per quanto riguarda i possibili trattamenti associati ai corticosteroidi, risulta favorevole l'uso di farmaci inibitori della secrezione acida gastrica, quali gli inibitori della pompa protonica (ad es., Mepral) e gli antagonisti dei recettori H2 (ad es., Tagamet, Ranitidil).

6.3 – Corticosteroidi e Bentelan: conclusioni ←

Le caratteristiche differenziative delle forme farmaceutiche dei citati corticosteroidi (azione locale od attività sistemica) impongono una differente risposta ai quesiti postumi, a seconda dell'uso locale o dell'uso sistemico.

Nel caso dell'utilizzo *locale* (ad es., otorinolaringoiatrico, oftalmologico, dermatologico, infiltrativo peri- ed intra-articolare, ecc.), le specialità medicinali in oggetto sono somministrabili nell'ambito delle indicazioni terapeutiche e delle modalità di somministrazione prescritte dalla scheda tecnica e inserite nel foglio illustrativo approvati dal competente Ministero.

In tal caso, le specialità medicinali a base di corticosteroidi risultano somministrate o prescritte label.

Diversa è la situazione nel caso delle somministrazioni per *via sistemica*. La presenza nell'ambulatorio della Juventus ed il rinnovo dell'acquisto di corticosteroidi, ed in particolare di Bentelan, in confezioni per uso sistemico (parenterale e, soprattutto, orale) fanno ritenere che queste vie sistemiche di somministrazione fossero effettivamente utilizzate(152), dato che il loro impiego nei calciatori avrebbe dovuto essere molto limitato

se circoscritto alle patologie di particolare rilievo clinico quali sono quelle indicate nella scheda tecnica Ministeriale.(153)

In realtà di tali patologie trattabili per via sistemica non si trova traccia nelle cartelle sanitarie o in altra documentazione ufficiale dei calciatori della Juventus, ove si nota anche la totale mancanza di elementi prescrittivi e di segnalazioni posologiche.

In tali casi, le specialità medicinali a base di corticosteroidi per *via sistemica* sono da intendersi come somministrate o prescritte off-label a calciatori sani ed in attività agonistica.

L'esame delle caratteristiche dei corticosteroidi somministrati per via sistemica (orale e parenterale) permette di dedurre:

- (a) che nella prescrizione e nella somministrazione sistemica dei corticosteroidi (ed in particolare del Bentelan) il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici;
- (b) che la somministrazione dei corticosteroidi per via sistemica può avere conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata (siano tali effetti label o off-label) e può avere conseguito i caratteristici effetti psicofisici precedentemente descritti.

7 – VOLTAREN: i FANS ←

I farmaci anti-infiammatori, analgesici e antipiretici non-steroidi rappresentano un gruppo eterogeneo di composti, spesso chimicamente non correlati (sebbene la maggior parte di essi siano acidi organici), che nondimeno condividono certe azioni terapeutiche ed effetti collaterali.

L'inibizione delle ciclossigenasi (COX), l'enzima responsabile per la biosintesi delle prostaglandine e di certi autacoidi correlati, si ritiene rappresenti l'aspetto principale del loro meccanismo d'azione. Le ciclossigenasi convertono l'acido arachidonico in due intermedi instabili PGG₂ e PGH₂. Esistono varie forme di ciclossigenasi, tra cui sono di particolare rilevanza la ciclossigenasi-1 (COX-1) e la ciclossigenasi-2 (COX-2).

La COX-1 è stata inizialmente indicata come l'isoforma costitutiva dell'enzima presente nei vasi sanguigni, nello stomaco, nel rene, ecc., mentre la COX-2 era considerata l'isoforma inducibile solamente da parte dei fattori della infiammazione e delle citochine e, pertanto, presente solo nei siti colpiti da un processo infiammatorio.

Tuttavia, alla luce delle interferenze indotte dai farmaci inibitori selettivi della COX-2, si è constatato che anche la COX-2 è espressa costitutivamente. È importante notare che la COX-1, ma non la COX-2, è espressa costitutivamente, ad es., nello stomaco: ciò rende conto della spiccata tossicità gastrica dei FANS inibitori della COX-1.

7.1 – Le azioni farmacologiche dei FANS ←

Le indicazioni terapeutiche definite dalla scheda tecnica del Ministero sono: affezioni reumatiche infiammatorie e degenerative: artrite reumatoide, spondilite anchilosante; artrosi; reumatismo extra-articolare; stati dolorosi da flogosi d'origine extra-reumatica o post-traumatica; trattamento sintomatico della dismenorrea primaria. Per le fiale: nel

trattamento sintomatico degli episodi dolorosi acuti in atto nel corso di affezioni infiammatorie dell'apparato muscolo-scheletrico e di spasmi della muscolatura liscia.

Per quanto riguarda le controindicazioni va rilevato che i FANS - ed in particolare quelli non selettivi che bloccano entrambe le isoforme COX-1 e COX-2 - non devono essere somministrati in presenza di ulcera gastrica o duodenale, di turbe gastro-enteriche, di blocco dell'azione protettiva delle prostaglandine, di insufficienza renale e/o epatica grave, in soggetti con emorragia in atto e diatesi emorragica, in caso di alterazioni dell'emopoiesi, in presenza di assunzione di anticoagulanti.

La terapia deve essere fatta sotto attento controllo medico, deve essere di breve durata (1-2 giorni), deve privilegiare la via di somministrazione orale nel confronto di quella sistemica, deve escludere soggetti di età inferiore ai 14 anni. Tra le reazioni avverse vanno segnalate: alterazioni a carico del tubo digerente (dolori e bruciori gastrici, diarrea oppure stipsi, nausea, vomito, irritazione del labbro o della bocca, emorragie); alterazioni cutanee (irritazioni, rash cutanei, orticaria, iperidrosi, gonfiori, fotosensibilità); alterazioni nervose e sensoriali (cefalea, irritabilità, nervosismo, depressione, sonnolenza, ronzii, vertigini, disturbi visivi); alterazioni epato-renali (irritazione delle vie urinarie, riduzione della diuresi, insufficienza renale); alterazioni da iperpotassiemia (stati confusionali, parestesie, debolezza, tremori, rallentamento e irregolarità del polso, alterazioni elettrocardiografiche, ecc.)

7.2 – ← Ripercussioni sul procedimento in atto L'assunzione di FANS (Feldene, Orudis, Deflamat ed, in particolare, Voltaren) anche per via iniettiva (intramuscolare ed endovenosa) ha riguardato molti giocatori tra cui:

Amoruso Nicola; Birindelli Alessandro; Boksic Alen; Carrera Massimo; Conte Antonio; Del Piero Alessandro; Deschamps Didier; Di Livio Angelo; Dimas Manuel; Ferrara Ciro; Fonseca Daniel; Inzaghi Filippo; Jugovic Vladimir; Juliano Mark; Lombardo Attilio; Marocchi Giancarlo; Montero Paolo; Oliseh Sunday; Padovano Michele; Peruzzi Angelo; Pessotto Gianluca; Porrini Sergio; Rampulla Michelangelo; Rigoni Marco; Sousa De Charvalho Paulo; Tacchinardi Alessio; Torricelli Moreno; Vialli Gianluca; Vierchowood Pietro; Vieri Christian; Vieri Massimiliano; Zidane Zinedine.

7.2.1 - ← La somministrazione dei FANS ai calciatori della Juventus deve ritenersi non saltuaria, ma continuativa e non risolutiva, se l'effetto ricercato era l'azione analgesica. In carenza di dati ottenibili dalle cartelle sanitarie dei calciatori, la frequenza delle somministrazioni, si ricava soprattutto dalle dichiarazioni fatte dai giocatori sorteggiati durante l'esame anti-doping oppure in sede processuale. Pertanto, le frequenze d'uso sono necessariamente sottostimate.

L'approvvigionamento anche anomalo e l'utilizzo in associazione con i FANS di un farmaco gastro-protettore, qual'è il Mepral (usato anche per via venosa), sottintende una pianificazione dell'intervento, una continuità o cronicità della somministrazione dei FANS stessi e non certo un'episodicità. Questo presuppone che l'uso del Mepral possa essere stato posto in essere per porre rimedio o per prevenire i ben noti danni gastroenterici indotti dall'uso protratto di FANS.

Va segnalato che il ricorso all'uso del Mepral iniettabile è consentito solo in regime ospedaliero per la terapia di gravi affezioni gastriche che non sono contemplate nell'ambito di trattamenti ambulatoriali dei calciatori.

Inoltre, a causa delle note alterazioni emopoietiche indotte, ad es., dal Voltaren (anemia aplastica od emolitica, agranulocitosi, trombocitopenia, leucopenia, ecc.) va segnalata la non congruità della somministrazione continuativa a soggetti che sono portatori sani di malattie ematologiche (ad es., la beta-talassemia in Zidane) oppure di forme patologiche di tipo ematologico (ad es., l'anemia in Tacchinardi).

7.2.2 - ← Dalla documentazione in atti, risulta che la più ampia somministrazione di FANS è stata attuata con il Voltaren della Ciba-Geigy attualmente Novartis Pharma (AIC 23181011; 23181035; 23181074; 23181023; 23181086).

L'uso del Voltaren nei tempi immediatamente antecedenti la partita esclude l'esistenza di una finalità terapeutica, perché il calciatore era inviato in campo come idoneo a svolgere la prestazione agonistica. Pertanto, questa eventualità configura la ricerca di effetti diversi da quelli sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata.

La somministrazione continuativa di Voltaren è stata prospettata come il tentativo di permettere un più facile e breve ricupero della situazione osteomioarticolare. Tuttavia, la metodologia dell'allenamento, trattata anche nei Corsi universitari di Scienze Motorie, descrive interventi che possono rivelarsi in grado di facilitare un recupero fisiologico a livello non solo nervoso, ma anche osteomioarticolare, avvalendosi eventualmente di interventi fisioterapici.

7.2.3 - ← Esiste la concreta possibilità che l'azione antalgica dei FANS sia stata utilizzata per mascherare l'effetto algico di una lesione contusiva che non si manifestava con evidenti lesioni muscolari. Il dolore fisico provoca nell'atleta, a seconda della sua intensità, una condizione di inabilità, ma l'attenuazione o soppressione del dolore indotta dai FANS espone l'atleta a comportarsi come se fosse in una condizione di normalità, ponendolo a rischio di peggiorare la sua condizione. Ciò determina una situazione analoga alla soppressione dei segni e dei sintomi della infiammazione da parte degli ormoni corticosurrenalici che oscurano i segnali di allarme indotti da una situazione algica.

Ne consegue la possibilità: (a) di un danno alla salute dell'atleta che è fatto gareggiare privo di un meccanismo di autocontrollo sulla prestazione motoria rappresentato dal dolore; (b) di porre in atto effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata.

La somministrazione sistemica dei FANS oltre ad esporre l'atleta a effetti avversi più gravi, potrebbe indurre una condizione non lontana dalla dipendenza psichica. Significativa a questo riguardo la dichiarazione di un calciatore (154) "Se non ci fosse la possibilità di usare gli anti-infiammatori non sarebbe semplice far giocare tutte le partite del campionato", confermata da due altri calciatori che hanno sia affermato di aver sempre assunto il Voltaren prima della partita per sentirsi meglio,(155) sia di averlo sempre assunto a scopo profilattico(156)

7.2.4 - ← Per quanto riguarda le prospettate interrelazioni fra performance agonistica, FANS e sistema dopaminergico, si deve segnalare che il ruolo attivatore centrale di quest'ultimo in campo prestativo è stato comprovato da un'ampia letteratura, parzialmente riassunta in 5.2.2.2.

L'incrementata funzionalità del sistema dopaminergico è molto importante ai fini dell'intensità e della durata della performance dell'atleta in quanto determina un'attivazione

dei sistemi catecolaminergici. Ciò si verifica contemporaneamente all'attivazione di vie metaboliche cicloossigenasiche con formazione di prostanoïdi(157-158) notoriamente algogeni e, come tali, esercitanti un'azione "frenante" sulla performance stessa.

Nel corso del dibattito è stato prospettato che i FANS, espletando un'azione inibitoria sulla formazione dei prostanoïdi, ridurrebbero l'azione algica "frenante" senza alterare la stimolazione catecolaminergica. Con questo meccanismo d'azione appariva proponibile che i FANS potessero incrementare la performance, ma di ciò non esiste dimostrazione sperimentale e clinica.

7.2.5 - ← Infine, per quanto riguarda i possibili trattamenti associati ai FANS, risulta favorevole l'uso di farmaci (a) tamponanti l'acidità della secrezione gastrica (ad es. Maalox); (b) inibitori della secrezione acida gastrica, quali gli inibitori della pompa protonica (ad es., Mepral); (c) antagonisti dei recettori H2 (ad es., Tagamet, Ranitidil); (d) sostitutivi della funzione prostaglandinica (ad es., Misodex, Misofenac).

7.3 – ← Voltaren e FANS: conclusioni Nel caso della somministrazione dei FANS a scopo curativo in calciatori di cui vi sia una validazione diagnostica in cartella clinica, oppure in altra documentazione ufficiale, la prescrizione stessa deve considerarsi label giacché nella scheda tecnica Ministeriale si evidenzia specificatamente la terapia di stati dolorosi da flogosi di origine extra-reumatica o post-traumatica.

Ci sono, tuttavia, elementi che evidenziano per i FANS un uso non curativo, tra cui: (a) la mancanza in molti casi della validazione diagnostica in cartella clinica o in altra documentazione ufficiale; (b) l'utilizzo nei tempi immediatamente precedenti dello svolgimento della partita; (c) la ricerca di molti calciatori di un miglioramento della cenestesi; (d) un uso profilattico non contemplato nella scheda tecnica del Ministero.

In tutti questi specifici casi si deduce:

- (a) che nella prescrizione e nella somministrazione il medico non risulta verosimilmente essersi ispirato a criteri clinico-terapeutici;
- (b) che la somministrazione dei FANS può aver conseguito effetti diversi dagli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, siano tali effetti label od off-label.

8 – SAMYR: S-adenosil-L-metionina ←

La S-adenosil-L-metionina è una molecola fisiologica con una distribuzione pressoché ubiquitaria nell'organismo^{159 160 161}, dove interviene in molti processi biochimici:

- (a) come donatore di metili a diversi accettori, tra cui si possono citare acidi grassi ciclici; adrenalina; colina; creatina; ergosterolo; sarcosina; noradrenalina; fosfatidilcolina; vitamina B12, metilistamina, ecc.;
- (b) come precursore di composti solforati = coenzima A; taurina; cisteina; glutatione, ecc.;
- (c) come precursore di poliammine = putrescina, spermidina, spermina, ecc.

8.1 – ← La specialità medicinale SAMYR. Il Samyr è una specialità medicinale a base di ademetionina che è un sinonimo della S-adenosil-L-metionina, indicata anche come 'SAME'. Le Azienda titolari delle AIC (22865152; 22865164; 22865176; 22865188) sono

state: la BioResearch di Liscate (MI), la Knoll Farmaceutici S.p.A. di Muggiò (MI) ed, infine, l'industria farmaceutica Abbott di Latina (LT).

Il Samyr si trova in commercio sotto forma di:

-Samyr 200 compresse: compresse da mg 384 di ademetionina solfato ptoluensolfato = mg 200 di S-adenosil-L-metionina; -Samyr 200: flacone di liofilizzato da mg 384, di ademetionina solfato ptoluensolfato, = mg 200 di S-adenosil-L-metionina;
-Samyr 400 compresse: compresse da mg 760 di ademetionina 1-4- butandisolfonato = mg 400 di S-adenosil-L-metionina;
-Samyr 400: flacone di liofilizzato da mg 760, di ademetionina 1-4- butandisolfonato = mg 400 di S-adenosil-L-metionina.

Le indicazioni terapeutiche del Samyr approvate dal Ministero della Sanità hanno subito delle variazioni in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e delle richieste del Ministero stesso.

Negli anni precedenti il 1980(162), le indicazioni erano abbastanza ampie e riguardavano:

-gli stati dismetabolici da insufficiente transmetilazione e transulfurazione e precisamente:
-steatosi epatica a varia eziologia;
- artrosi primaria: reumatismi fibrocistici;
- lombosciatalgie e neuriti a varia eziologia;
- sindromi depressive.

A seguito delle richieste del Ministero della Salute, la BioResearch - titolare delle primitive AIC – ha provveduto ad effettuare un aggiornamento della documentazione sperimentale e clinica. Successivamente la Knoll Farmaceutici e, quindi, la Abbott hanno ulteriormente effettuato la revisione delle caratteristiche terapeutiche del prodotto.

Pertanto, già nei documenti ministeriali del 1989(163-164) ed in quelli del 1993 (165-166) compare come indicazione solamente quella relativa alla depressione, per cui al tempo dei fatti il Samyr era in commercio con la sola indicazione di *sindromi depressive*.

8.2 – Ripercussioni sul procedimento in atto ←

Dalle documentazioni processuali appare evidente che a un numero considerevole di calciatori è stato somministrato per via sistemica del Samyr sebbene in nessuno di essi fossero riscontrabili manifestazioni depressive:

Birindelli Alessandro; Boksic Alen; Conte Antonio; Del Piero Alessandro, Di Livio Angelo; Ferrara Ciro; Inzaghi Filippo; Jugovic Vladimir; Lombardo Attilio; Marocchi Giancarlo; Montero Paolo; Padovano Michele; Peruzzi Angelo; Pessotto Gianluca; Porrini Sergio; Rampulla Michelangelo; Ravanelli Fabrizio; Sousa De Charvalho Paulo; Tacchinardi Alessio; Torricelli Moreno; Vialli Gianluca; Vierchowood Pietro; Zidane Zinedine.

Dagli atti processuali si rileva che il Samyr è stato anche somministrato sia per fleboclisi nei tempi immediatamente precedenti la partita,167 sia nei periodi antecedenti la stessa in assenza di partecipazione ad incontri calcistici infrasettimanali.(168-169-170)

8.2.1 - ← Nel corso del dibattimento, il ruolo terapeutico del Samyr è stato presentato in maniera contraddittoria da parte di un gruppo di studiosi. Il Samyr è stato dapprima

descritto come il frutto di un filone di studi relativo a farmaci rappresentati da costituenti endogeni caratterizzati da ben definite funzioni biologiche e che, per questo motivo, erano commercializzati come medicinali.

Si è quindi prospettato da tali studiosi che i risultati di questi studi, pur non essendo quest'ultimi eseguiti con le attuali metodologie cliniche, siano validi nella sostanza, per cui il loro significato scientifico può essere ancora ritenuto valido. Tuttavia, è stato poi proposto che il Samyr faccia parte di quei farmaci dotati di scarsa ed incerta attività farmacologica perché costituiti da sostanze naturali endogene ed ubiquitarie, che funzionano da substrati metabolici polifunzionali.

Infine, gli stessi studiosi hanno prospettato l'utilizzo del Samyr per i suoi possibili effetti metabolico-nutrizionali. Le diverse asserzioni erano volte a giustificare i criteri che avrebbero verosimilmente ispirato il medico nella prescrizione del Samyr. Tuttavia, il medico prescrittore direttamente smentiva la maggior parte delle giustificazioni prescrittive così addotte.

8.2.2 – Durante il dibattito, il Samyr è stato descritto come un medicamento atto alla terapia di affezioni epatiche, come farmaco “colagogo”. In realtà, il Samyr non risulta appartenente alla classe dei farmaci colagoghi” (quali, ad esempio, colecistochinina, solfato di magnesio, ecc.), ma piuttosto è eventualmente classificabile come appartenente alla classe dei “coleretici” (quali, ad es., acido deidrocolico, florantirone, ecc.). In ogni caso, per i calciatori che sono stati trattati con Samyr non vi è alcuna documentazione sia laboratoristica, sia clinica che attesti la presenza di alterazioni epatiche.

D'altra parte, sin dal 1984 nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo del Samyr era stata rimossa ogni indicazione inerente proprio le patologie epatiche¹⁷¹ e ciò era stato ribadito sia in tempi immediatamente successivi⁽¹⁷²⁾, sia al tempo dei fatti.⁽¹⁷³⁾

Tuttavia, anche facendo riferimento ai documenti ministeriali antecedenti il 1984, si evidenzia che le alterazioni epatiche curabili con il Samyr non erano state indicate in senso generale, ma erano riferite specificamente alla *steatosi epatica indotta da alcol, da farmaci e da dieta diabetica*, ossia a dei fattori eziopatogenetici completamente estranei alle condizioni presenti nei giocatori della Juventus. Quindi, anche nel caso di un supposto uso in campo epatologico del Samyr, le prescrizioni sono da considerarsi off-label.

8.2.3 – Sempre nell'ambito dell'uso del Samyr in campo epatologico, va rilevato che erano e sono in commercio due prodotti a base di S-adenosil-L- metionina salificata con 1,4-butandisolfonato: il Transmetil ed il Donamet. Le indicazioni Ministeriali per il Transmetil ed il Donamet (AIC 28119079; 28119093 e 27898067; 278980819) sono: *il trattamento della colestasi intraepatica negli stati precirrotici e cirrotici, ed il trattamento della colestasi intraepatica gravidica.*

Per il Transmetil e per il Donamet, la salificazione della S-adenosil-L- metionina con 1,4-butandisolfonato non ha alcun rilievo differenziativo dal Samyr, poiché anche il Samyr è salificato sia con 1,4-butandisolfonato, sia con solfato p-toluensolfato.

Tuttavia, anche assimilando nel Samyr le indicazioni terapeutiche ministeriali del Transmetil e del Donamet, si deve concludere che nei calciatori della Juventus il Samyr era prescritto off-label non essendoci per tali giocatori alcuna documentazione diagnostica di colestasi intraepatica negli stati precirrotici e cirrotici.

8.2.4 – ← Durante il dibattito, è stato però suggerito da alcuni studiosi che le succitate indicazioni approvate dal Ministero della Sanità avessero avuto

lo scopo di nobilitare il Transmetil ed il Donamet facendo riferimento a delle patologie che nessun medico curerebbe con detti medicinali. Inoltre, è stato affermato che negli USA la S-adenosil-L-metionina viene commercializzata come alimento.

Queste asserzioni risultano contraddittorie con le dichiarazioni degli stessi studiosi quando avevano evidenziato per la S-adenosil-L-metionina rilevanti azioni farmacologiche a livello epatico quali, ad es., attività epatoprotettrice anticolitica; azione antagonizzante le alterazioni della secrezione biliare; metilazione dei fosfolipidi con recupero della fluidità di membrana negli epatociti, ecc.

8.2.5 – ← Nel corso del dibattito è stato anche prospettato che il principio attivo del Samyr sia una sostanza attiva per la patologia osteoarticolare, nelle fibromialgie e nelle patologie traumatiche oppure dovute al caldo e al freddo, ecc. In questo caso, si fa riferimento a notazioni generali antecedenti il 1989, poiché già da tale anno nella scheda tecnica e nel foglietto illustrativo del Samyr era stata rimossa ogni indicazione inerente alle patologie osteoarticolari.(174)

Comunque, è stato asserito dal gruppo di studiosi:

- (a) che la S-adenosil-L- metionina ha una attività antinfiammatoria sulla cartilagine equivalente a quella del naproxene(175) e dell'ibuprofene(176) ma è meglio tollerata;
- (b) che il meccanismo d'azione è correlato al rallentamento del catabolismo dei proteoglicani e all'organizzazione della matrice della cartilagine articolare;
- (c) che la S-adenosil-L-metionina favorisce la rigenerazione della cartilagine mediante la sintesi dei proteoglicani da parte dei condrociti.

Queste delucidazioni contrastano con l'assunto – proveniente dallo stesso gruppo di studiosi – secondo cui il Samyr sarebbe dotato di scarsa ed incerta attività farmacologica.

Anche assimilando nel Samyr le indicazioni terapeutiche ministeriali relative al Transmetil ed al Donamet, si deve concludere che le prescrizioni e le somministrazioni di Samyr ai calciatori della Juventus per trattamenti osteoarticolare erano off-label, dal momento che al tempo dei fatti tali trattamenti non erano inclusi nelle rispettive schede tecniche.

8.2.6 - ← Le asserzioni relative alle prescrizioni di Samyr in campo epatologico (8.2.2; 8.2.3) ed osteoarticolare (8.2.4) sono state contraddette dallo stesso medico prescrittore che ha dichiarato di aver somministrato il Samyr come *antiossidante-disintossicante*, suggerendo anche che questa terminologia era stata usata per favorire una migliore comprensibilità da parte dei giocatori, ai quali, però, aveva omesso di menzionare che il medicinale era ufficialmente indicato dal Ministero quale antidepressivo.

L'uso nei calciatori del Samyr come antiossidante-disintossicante farebbe riferimento al fatto che nelle prestazioni agonistiche vi è una produzione di radicali liberi: in questo senso viene prospettato un uso della S-adenosil-L- metionina come antagonizzante tale evento. In via formale va, comunque, rilevato che non esiste la categoria terapeutica dei medicinali "detossicanti" o "detossificanti".

L'espressione sarebbe riferibile ai processi farmacometabolici che trasformano un farmaco nei suoi metaboliti inattivi.(177-178-179). In realtà, un'eventuale azione detossicante attuata dal Samyr non è esplicitata nella scheda tecnica e nei foglietti illustrativi del 1980(180); del 1984(181); del 1986(182); del 1989 (183-184) ; del 1993(185-186) e successivi.

Nel corso del dibattito è stato asserito che il Samyr può funzionare da antiradicalico come precursore del glutatione, il quale potrebbe facilmente formarsi dalla S-adenosil-L-metionina del Samyr stesso.

Certamente il glutatione gioca un ruolo importante nei processi antiossidativi, perché riduce ad acqua sia l'ossigeno molecolare, sia i radicali liberi dell'ossigeno.(187-188)

Tuttavia, non è logico che, per realizzare l'effetto antiossidante del glutatione, lo si debba sintetizzare nell'organismo partendo dalla S-adenosil-L-metionina esogena (Samyr) per mezzo di reazioni biochimiche che sono gravate da una forte spesa energetica.(189)

Inoltre, un'azione antiradicalica si può ottenere con maggior facilità mediante la somministrazione orale delle vitamine C ed E, eventualmente associate anche a glutatione per via orale. A questo rilievo è stato obiettato che la spesa energetica dovuta alla sintesi endogena del glutatione sarebbe controbilanciata dal fatto che se si desse come antiossidante la vitamina E, questa a sua volta deve essere rigenerata dalla vitamina C che, a sua volta, deve essere rigenerata da glutatione, e così via.

L'assunzione orale anche continuativa delle vitamine E e C non offre, però, alcuna difficoltà, tanto che in campo terapeutico tali vitamine sono largamente prescritte ed usate quali antiossidanti, mentre in tale veste non risulta utilizzato il Samyr, specie per via venosa.

8.2.7 – ← A proposito dell'azione del Samyr, durante il dibattito è stato prospettato da alcuni studiosi come l'intervento diretto della S-adenosil-L-metionina nel metabolismo delle catecolamine spieghi l'impiego di questa molecola nelle sindromi depressive, giacché queste sarebbero caratterizzate dal ridotto turnover dei neuromediatrici, correlabile anche a deficit primari dei processi trasmettilativi. In tal caso, la disponibilità del Samyr - quale donatore di metili in quantità adeguata - renderebbe possibile la ripresa del normale funzionamento dei sistemi neurochimici alterati dalla depressione, senza però esaltarli.

Parallelamente, dagli stessi studiosi è stato asserito che non vi sarebbe alcuna azione del Samyr in soggetti normali - come sono i calciatori - nei quali non esisterebbe un ridotto turnover dei neuromediatrici oppure un deficit trasmettilativo. In quanto donatrice di metili, la S-adenosil-L-metionina non avrebbe alcuna azione stimolante cerebrale, poiché la sintesi di ammine biogene è regolata da molteplici fattori che sarebbero indipendenti dalla concentrazione di S-adenosil-L-metionina.

Quanto evidenziato condiziona la necessità di prendere in esame: (a) la neurobiologia della depressione; (b) il criterio cui si è ispirato il medico nella prescrizione e nella somministrazione del Samyr; (c) la possibile azione del Samyr nei soggetti definiti normali, ossia nei calciatori.

8.2.7.1. – ← Indubbiamente le alterazioni neurochimiche presenti nella depressione, nelle distimie, nella mania, ecc. sono tutt'ora solo parzialmente definite, anche se si può

rilevare che nella patogenesi di tali forme è in gioco una differenziata alterazione della funzionalità di alcuni sistemi neurotrasmettitoriali del SNC, soprattutto quelli catecolaminergici e serotoninergici.

Le proiezioni anatomo-funzionali dei nuclei della regione bulbomesencefalica verso l'ipotalamo, l'area limbica e la corteccia frontale, sono alla base delle correlazioni fra le alterazioni psichiche (ad es., umore, motivazioni, cenestesi, ecc.) e quelle fisiche (astenia, disturbi cardiaci, ecc.) con possibilità nella sindrome depressiva di un'alternanza di fasi depressive e di fasi eccitatorie maniacali.

L'interessamento dello stesso sistema neurotrasmettitoriale può assumere aspetti diversi o addirittura opposti nelle varie fasi della stessa forma depressiva. Ad es., l'ipotesi noradrenergica della depressione si è sviluppata sin dalla metà degli anni '60 prevedendo sia un difetto della funzione noradrenergica in alcune aree cerebrali (locus ceruleus e proiezioni) in fase depressiva, sia un suo eccesso nelle stesse aree in fase maniacale.

Ciò si è riflesso nella neurofarmacologia e nella neuropsicofarmacologia di questa patologia ove sono stati fatti notevoli progressi nel settore degli antidepressivi, i quali, tuttavia, rimuovono le manifestazioni cliniche della depressione, ma non le cause eziopatogenetiche.

Nell'eziopatogenesi della depressione, in ogni caso, si evidenziano ampi squilibri enzimatici, recettoriali e trasmettitoriali, piuttosto che solamente un ridotto turnover di neuromediatori.

8.2.7.2 – ← Durante il dibattito, dallo stesso gruppo di studiosi, è stata sottolineata l'interferenza della S-adenosil-L-metionina nelle alterazioni neurobiologiche della depressione.

Tuttavia, il medico della Juventus - di specializzazione neuropsichiatrica – ha affermato di non avere mai utilizzato il Samyr come antidepressivo, tranne che nei pazienti alcolisti nei quali la S-adenosil-L-metionina - attuando una disintossicazione epatica - migliorerebbe indirettamente anche il tono dell'umore. Infine, il medico prescrittore ha sottolineato che nessun neuropsichiatra serio utilizzerebbe mai il Samyr per il trattamento di una sindrome depressiva.

Quindi, si desume che nei calciatori della Juventus il Samyr è stato sempre prescritto e somministrato off-label.

8.2.7.3 – ← Durante il dibattito, da alcuni studiosi, è stato affermato che il Samyr non può essere attivo sul neurochimismo dei calciatori della Juventus in quanto essi, come individui sani, non hanno un ridotto turnover dei neuromediatori.

Tuttavia, va considerato che gli atleti-sani, allenati a specifiche prestazioni, hanno un adattamento biofisiologico non solo muscolare ma, anche, cerebrale, per cui l'azione del Samyr si deve confrontare con un neurochimismo profondamente modificato e diverso da quello dei soggetti sani-sedentari.

Come descritto in 5.2.2.2, il sistema dopaminergico risulta profondamente attivato dall'adattamento alla prestazione, per cui nei soggetti sani-atleti è postulabile che l'allenamento e le prestazioni incrementino il turnover catecolaminergico che

dall'aminoacido fenilalanina porta alla formazione di dopamina, di noradrenalina e – mediante trasmetilazione - di adrenalina.

La contemporanea somministrazione del Samyr può indurre una attivazione delle reazioni trasmetilative, contribuendo così a rendere più efficiente il turnover in questione e, quindi, le eventuali attivazioni neurofisiologiche ad esso correlate.

D'altra parte, gli studi più recenti nell'uomo sano-sedentario, attuati con valutazioni di mappatura elettroencefalografica, 190 hanno dimostrato che il trattamento con Samyr induce delle significative modificazioni dell'attività elettrica cerebrale sia nei giovani adulti sani, sia negli anziani sani, 191 192 indicando che l'attivazione dei processi trasmetilativi produce effetti neurofisiologici anche in condizioni di "normalità".

8.3 – Samyr: conclusioni ←

Al tempo dei fatti il Samyr era autorizzato con la sola indicazione del trattamento della depressione. Il medico prescrittore ha, tuttavia, asserito di non averlo mai usato come antidepressivo, con ciò indicando che nei calciatori della Juventus il Samyr è stato sempre prescritto off-label.

Al tempo dei fatti erano autorizzati altri due prodotti a base di S-adenosil- L-metionina: il Transmetil ed il Donamet indicati per il trattamento sia della colestasi intraepatica negli stati precirrotici e cirrotici, sia della colestasi intraepatica gravidica.

Anche assommando nel Samyr le indicazioni terapeutiche ministeriali del Transmetil e del Donamet, si deve concludere che nei calciatori della Juventus il Samyr è stato prescritto off-label, non essendoci per i giocatori trattati alcuna documentazione diagnostica né di stato depressivo, né di colestasi intraepatica in stati precirrotici e cirrotici.

Più complessa è l'analisi relativa ai criteri clinico-terapeutici cui, nella prescrizione e nella somministrazione del Samyr, il medico si sarebbe verosimilmente ispirato anche in relazione agli effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, fossero tali effetti label oppure off-label.

Un'ampia letteratura scientifica indica che la S-adenosil-L-metionina è coinvolta in reazioni trasmetilative e transulfurative: (a) che interessano vari organi ed apparati e (b) che modulano la sintesi di un notevole numero di sostanze biologiche ad alta rilevanza fisiologica e patologica.

Pertanto, a livello cerebrale, epatico ed osteomioarticolare, la vasta gamma dei processi biochimici che possono essere funzionalmente alterati offre la possibilità al medico di conseguire effetti terapeutici sperimentati ed attesi per il tipo di specialità medicinale utilizzata, indipendentemente dal fatto che tali effetti siano label oppure off-label.

Alla base di tale valutazione deve, però, sussistere la convergenza fra la generica indicazione di alterazione funzionale dei processi biochimici ed il reale rilievo di essa in documentazioni ufficiali e/o in situazioni obiettivamente nei singoli calciatori. Qualora tale rilievo sia assente, oppure il trattamento con il Samyr sia attuato – specie se per fleboclisi - nei tempi immediatamente precedenti la partita, la somministrazione del Samyr può aver avuto l'intento di conseguire effetti farmacologici correlati con l'attivazione dei processi neurobiologici interessanti, ad es., il sistema dopaminergico centrale.

9 - CREATINA ←

La concentrazione massima di creatina nei muscoli scheletrici è calcolata in circa 150 mmol/kg (circa 4,5 g/kg), mentre la concentrazione minima è pari a circa 100 mmol/kg (circa 3 g/kg). Essendo la massa muscolare stimata come circa il 38-40 % della massa corporea totale,(193) in un soggetto di 70 kg la quantità totale di creatina varia da un massimo di 120 g sino ad un minimo di 80 g come si riscontra, ad es., nei soggetti a regime vegetariano(194).

Il turnover fisiologico della creatina è nell'uomo intorno all'1,6 % al giorno per cui, in un soggetto di 70 kg con una quantità totale di creatina pari a 120 g, il turnover giornaliero è approssimativamente di 2 g. Questa quota è ricostituita a mezzo sia di assunzione con l'alimentazione, sia con la sintesi renale ed epatica, controllata da processi enzimatici a partire da glicina ed arginina, con il coinvolgimento anche della S-adenosil-L-metionina. La sintesi endogena di creatina é nell'uomo di circa 1 g al giorno, per cui è necessaria l'assunzione di circa 1 g/die di creatina con la dieta.(195-196-197)

La creatina assorbita per via orale si distribuisce per il 95 % nei muscoli scheletrici¹⁹⁸, nei cui elementi cellulari penetra per gradiente di concentrazione e successiva contro-regolazione indotta dalle concentrazioni extra- ed intracellulari. Il trattamento con dosi elevate di creatina per via orale induce nel muscolo scheletrico un incremento del 5-10 % della creatina come tale di cui il 10-40 % di essa come fosfocreatina.(199-200-201-202-203-204-205-206).

La creatina partecipa nel muscolo all'attività funzionale del complesso creatina/creatina chinasi/fosfocreatina ed è pertanto collegata al trasferimento ed al mantenimento delle quote di energia libera del compartimento.(207-208)

9.1 – Reazioni avverse da creatina: l'aumento del peso corporeo ←

Alcune reazioni avverse indotte dall'assunzione orale di creatina (diarrea, intolleranza al calore, turbe del tubo gastroenterico, crampi, strappi muscolari, ecc.) sono indicate dai mass-media, dalle riviste sportive, ecc. con delle segnalazioni però più aneddotiche che scientifiche. Le aziende farmaceutiche che commercializzano la creatina non la hanno mai sottoposta a studi controllati secondo i protocolli di farmacologia clinica per definirne i vari aspetti della tossicità acuta e cronica, così come richiesto dalla Autorità regolatorie ministeriali al fine di ottenere una registrazione come specialità medicinale. Malgrado l'ampio utilizzo della creatina, tali studi controllati non sono mai stati fatti poiché la sostanza è commercializzata come integratore alimentare oppure come alimento speciale per gli atleti.

Pertanto, le ricerche presenti in letteratura fanno riferimento a singole valutazioni spontanee di fisiologia e medicina dello sport, intese più a verificare le possibilità caratteristiche ergogeniche della creatina, piuttosto che a saggiarne la qualità e la sicurezza d'uso.

Ciò non permette di avere un quadro realistico delle reazioni avverse della creatina, specie qualora venga utilizzata per lungo tempo e per dei dosaggi superiori a quelli che, al tempo dei fatti, erano previsti dalle autorità regolatorie italiane, ossia di < 3 g/die oppure di < 6 g/die.(209)

Le reazioni avverse ritenute più comprovate scientificamente sono indotte da: inibizione della sintesi di creatina endogena; interferenza con la secrezione insulinica; variazioni della funzionalità renale; interferenza con vari medicinali (FANS, gastroprotettori, chemioterapici); da presenza di contaminanti (dicianodiamide, diidrotiazine, ioni di metalli pesanti); ecc. Tuttavia, l'effetto più largamente evidenziato è stato l'aumento del peso corporeo, con riferimento alla durata dell'assunzione, alla quantità della dose assunta ed al meccanismo d'azione.

9.2 - Aumento del peso corporeo da creatina ←

La somministrazione di creatina monoidrato a dosaggi > 6 g/die (8-25 g/die) in soggetti che svolgono intensa attività fisica induce un aumento del peso corporeo compreso fra circa 1 e 3 % per periodi di trattamento di circa una settimana (210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220) oppure di due settimane(221) oppure di quattro settimane.(222-223)

Per trattamenti con dosaggi di creatina < 6 g/die (3-5 g/die) si hanno aumenti del peso corporeo di circa 2-6 % per periodi di somministrazione di sette-undici settimane.(224-225-226) In un numero notevolmente minore di ricerche sperimentali non sono state invece descritte delle variazioni significative del peso corporeo per dosaggi minori o maggiori 6 g/die.

9.2.1 – ← Allo scopo di definire nell'uomo i rapporti dose/azione e tempo/azione della creatina, non è possibile utilizzare il pool delle ricerche disponibili in letteratura, perché un esame globale delle stesse è minato dalla disomogeneità dei risultati dovuta all'inadeguatezza dello strumento metodologico comparativo.

Infatti, un tale esame comparativo dovrebbe accorpore tra loro i risultati ottenuti da soggetti valutati con metodi diversi e parametri diversi per sesso, per caratteristiche morfo-funzionali (peso, altezza, condizione fisiologica, abitudini alimentari, ecc.), per entità dell'attività motoria (sedentari, o studenti volontari, o soggetti attivi²²⁷ ma non allenati, o soggetti attivi ed allenati, atleti di alto livello), per tipo di disciplina eventualmente praticata (football, o nuoto, o atletica, o sollevamento pesi, ecc).

Ogni ricerca è scaturita, infatti, dai personali intendimenti di ogni singolo gruppo di sperimentatori ed il rilievo dell'aumento di peso era un dato talvolta incidentale e, comunque, non lo scopo della ricerca. Lo studio delle variazioni di peso indotte dalle sostanze esogene è molto complesso ed esige che i soggetti e le loro caratteristiche siano all'origine oggetto di un protocollo di arruolamento e valutazione che preveda tutta una serie di sequenziali e sofisticati accorgimenti laboratoristici. Questo non è stato fatto negli studi presenti in letteratura.²²⁸ Dato che ricerche del genere non sono state programmate ed attuate secondo i rigorosi protocolli atti a valutare le variazioni di peso sotto trattamento, i succitati studi riportati in letteratura consentono solo di prendere atto che la creatina con notevole frequenza dà origine ad un aumento di peso, senza che si possano stabilire delle relazioni con la durata dell'assunzione e con la quantità totale della dose assunta.

9.2.2 - ← L'aumento del peso corporeo da trattamento con creatina è stato correlato alla ritenzione muscolare di acqua, collegata al fatto che nella sua struttura la creatina mostra una carica positiva ed una carica negativa. Pertanto, lo ione creatina nell'entrare nelle cellule muscolari trascina con se una certa quantità di acqua.(229) La ritenzione idrica è

dovuta ad un incremento dell'acqua intra-cellulare, senza alterazioni apparenti di quella extra-cellulare(230). Questa ritenzione idrica è correlata anche all'aumento indotto dalla creatina sia nella sintesi, sia nell'immagazzinamento muscolare di glicogeno, il quale lega strutturalmente l'acqua e ne determina un incremento intra-cellulare.(231)

Va però rilevato che altre ricerche non hanno descritto delle modificazioni nella quantità totale di acqua e/o nella concentrazione di elettroliti in atleti i quali operavano anche in condizioni non confortevoli per allenamenti, temperatura ambientale, umidità, ecc.(232-233)

L'aumento di peso indotto dal trattamento con creatina è stato anche attribuito ad un aumento delle sintesi proteiche muscolari, con incremento della massa muscolare magra. Malgrado in una ricerca non siano state riscontrate tali capacità proteino-sintetiche²³⁴, i dati di molte ricerche^{235 236 237 238 239} attribuiscono, invece, alla creatina la capacità di incrementare le sintesi proteiche muscolari.

In tal caso, la creatina svilupperebbe un effetto simile a quello degli steroidi anabolizzanti, i quali aumentano le sintesi proteiche muscolari e determinano ritenzione idrica, con conseguente aumento di peso: ossia, alla creatina sono attribuiti proprio i due effetti che vengono chiamati in causa nell'aumento di peso indotto dagli steroidi anabolizzanti.

9.3 – Creatina: conclusioni ←

Gli studi sperimentali da porre in essere per valutare le variazioni di peso sotto trattamento sono molto complicati ed esigono la messa in atto di protocolli assai sofisticati di farmacologia e di tossicologia clinica. Per valutare le variazioni di peso, le ricerche sulla creatina disponibili in letteratura risultano aneddotiche e non sono state né programmate, né attuate secondo tali rigorosi protocolli sperimentali. Pertanto, i loro risultati consentono solo di prendere atto che la creatina con notevole frequenza dà origine ad un aumento di peso, senza che si possano stabilire delle relazioni specifiche con la durata dell'assunzione e con la quantità totale della dose assunta.

Gli studi di farmacologia e tossicologia clinica – specie a medio e lungo termine - avrebbero dovuti essere attuati nell'uomo dalle industrie farmaceutiche che commercializzano la creatina. Tuttavia, a queste è stata consentito di venderla come integratore od alimento speciale per atleti, senza essere obbligate a definirne la qualità, l'efficacia e la sicurezza in funzione della posologia e della durata del trattamento. Sono solo stati posti dei "paletti" posologici giornalieri (< 3 o < 6 g/die, per tempi limitati) che possono però essere tranquillamente superati dagli utenti.

Il meccanismo con cui la creatina induce un aumento del peso corporeo è stato attendibilmente correlato alla ritenzione muscolare di acqua dovuta ad un incremento dell'acqua intra-cellulare, senza alterazioni apparenti di quella extracellulare. Questa ritenzione idrica è stata anche correlata all'aumento indotto dalla creatina sia nella sintesi sia nell'immagazzinamento muscolare di glicogeno, il quale lega strutturalmente l'acqua e ne determina un incremento intra-cellulare.

L'aumento di peso indotto dal trattamento con creatina è stato attribuito ad un aumento delle sintesi proteiche muscolari, con incremento della massa muscolare magra. Con ciò viene attribuita alla creatina la capacità di aumentare sia le sintesi proteiche muscolari sia la ritenzione idrica intramuscolare, con conseguente aumento di peso: in tal caso, alla

creatina sono attribuiti proprio i due effetti che vengono chiamati in causa nell'aumento di peso indotto dagli steroidi anabolizzanti.

* * *

Milano, 14 giugno 2004

Prof. Eugenio Muller