



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Dipartimento di Medicina Sperimentale

Corso di Laurea Magistrale in
SCIENZE E TECNICHE DELLO SPORT

**ABUSO DI FARMACI ANTI-ISCHEMICI E
VASODILATATORI NEL DOPING EMATICO**

Relatore

Prof. Stefano Thellung De Courtelary

Candidato

Alessandro Bobbio

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

CAPITOLO 1	3
DOPING, WADA E NADO ITALIA	3
1.1 LA LOTTA CONTRO IL DOPING	3
1.2 LA NASCITA DELLA WADA	4
1.2.1 LA LISTA PROIBITA “PROHIBITED LIST”	6
1.2.2 IL PROGRAMMA DI MONITORAGGIO	7
1.3 LA NADO ITALIA	7
1.4 METODI DI RILEVAMENTO DELLE SOSTANZE PROIBITE	8
CAPITOLO 2	11
I FARMACI MODULATORI METABOLICI	11
2.1 L’UTILIZZO MEDICO DEI FARMACI MODULATORI METABOLICI	11
2.1.1 I FARMACI ANTI ISCHEMICI NELLA TERAPIA DELL’ANGINA PECTORIS	11
2.2 IL MELDONIUM	13
2.2.1 IL MELDONIUM NEL DOPING SPORTIVO	14
2.3 LA TRIMETAZIDINA: L’ASPETTO CLINICO	16
2.4 L’ERITROPOIETINA E LE CONSIDERAZIONI DELLA WADA	17
2.4.2 L’ERITROPOIETINA DAL PUNTO DI VISTA SPORTIVO	18
2.5 MODULATORI METABOLICI AMMESSI: IL CASO DELL’ESAFOSFINA	19
2.6 ADATTAMENTI EMATOLOGICI NATURALI: L’ALLENAMENTO AD ALTA QUOTA	21
CAPITOLO 3	23
ATLETI COINVOLTI NEL DOPING METABOLICO	23
3.1 IL CASO DI KAMILA VALIEVA	23
3.2 IL CASO DI MARIA SHARAPOVA	25
CONCLUSIONI	27
BIBLIOGRAFIA	31

PREFAZIONE

Quando si descrive il fenomeno del doping nello sport si fa quasi sempre riferimento a quanto avviene negli sport di endurance quali il ciclismo, la marcia e lo sci di fondo o in quelli di potenza come l'atletica (sprint, lancio di peso, martello, giavellotto) od il sollevamento pesi. Più raramente si associa tale pratica agli sport di destrezza ritenendo erroneamente che i farmaci di doping siano inefficaci, che i movimenti sportivi appartenenti a questa seconda categoria non possano essere soggetti alle stesse pressioni o che siano dotati di maggior sportività e lealtà. In realtà il doping è presente seppur presenti differenze con gli sport citati in precedenza. La tipologia di farmaci prevalentemente utilizzati è diversa: se tra i primi abbondano gli anabolizzanti e gli stimolanti dell'eritropoiesi, tra i secondi prevalgono farmaci miranti l'aumento della concentrazione, come i beta bloccanti, e quelli che facilitano il lavoro muscolare. Il tratto comune è invece il ruolo di connivenza di allenatori, dirigenti e medici che si avvantaggiano dell'ingenuità e del desiderio di primeggiare degli atleti.

Un altro aspetto che caratterizza il ricorso al doping è la superficialità con cui atleti anche giovanissimi vengono talvolta sottoposti a trattamenti di dubbia utilità dopante dei quali sono disponibili poche conoscenze riguardanti gli effetti collaterali a lungo termine. Un esempio di farmaci di doping che presentano queste caratteristiche sono i cosiddetti modulatori metabolici che, sviluppati come farmaci utili nella terapia dell'ischemia cardiaca e cerebrale, si sono diffusi a partire dagli anni 2000 tra gli sportivi di elite praticanti sport di potenza e destrezza come lotta e judo. Lo scopo della tesi sarà analizzare il fenomeno dell'abuso dei farmaci anti- ischemici, proibiti dalla WADA, nell' ambito sportivo e in particolare l'utilizzo di essi in preparazione e durante la gara. Il primo capitolo tratterà essenzialmente quanto concerne la storia del doping in tutte le sue sfaccettature, facendo riferimento alla NADO, l'agenzia di doping che opera in Italia, e ai metodi di rilevamento per le sostanze proibite. Nel secondo capitolo verranno esaminati nel dettaglio il meldonium, la trimetazidina e l'eritropoietina, le tre sostanze centrali di argomentazione della tesi, che permettono vasodilatazione nonché un maggior apporto di ossigeno nel sangue. Verranno trattate prima sotto il profilo medico e successivamente sotto quello sportivo, per evidenziarne le differenze nel loro utilizzo, con una proposta, nell'ultimo sottocapitolo, di metodologie di allenamento non dopanti che possono portare l'atleta ad ottenere gli stessi risultati che otterrebbero facendo uso dei farmaci elencati in precedenza. Per concludere, nel terzo capitolo tratteremo i casi di due atleti d'élite russi, particolarmente noti, che sono stati squalificati a causa della positività al meldonium, ed alla trimetazidina (sostanza anch'essa anti-ischemica). I due casi si riferiscono alla tennista Maria Sharapova ed alla

pattinatrice artistica su ghiaccio Kamila Valieva. Le due atlete non sono naturalmente le uniche ad essere state squalificate in seguito alla positività per questo tipo di farmaci, ma rappresentano comunque due casi paradigmatici della spregiudicatezza con cui medici sportivi, ed allenatori hanno sottoposto atleti a trattamenti con farmaci di dubbia efficacia e ancora poco conosciuti per i loro effetti collaterali. Il caso della pattinatrice poi è ancora più grave in considerazione della sua giovanissima età che l'ha sicuramente posta in condizioni di subordinazione nei confronti di figure di fiducia.

CAPITOLO 1

DOPING, WADA E NADO ITALIA

1.1 LA LOTTA CONTRO IL DOPING

La lotta contro il doping nello sport è iniziata con la creazione di una commissione medica del comitato olimpico internazionale (CIO) nel 1961, in seguito alla morte del ciclista Danese Knud Enemark Jansen, avvenuta l'anno precedente durante una gara di ciclismo su strada a squadre, ai giochi olimpici di Roma dell'anno precedente. Successivamente alcuni suoi compagni affermarono che il caposquadra aveva offerto a Jansen un cocktail stimolante, che ¹“nel rapporto *post-mortem* si scoprì contenente un'amfetamina ed il Ronicol, un farmaco dotato di un principio attivo vasodilatatore periferico, impiegato per favorire l'afflusso di sangue ai muscoli.” Le conclusioni che ne trassero i medici furono che la combinazione di stimolanti e vasodilatatori in presenza di un ambiente molto caldo provocarono grave ipotensione e collasso cardiocircolatorio del ciclista Knud Enemark Jansen. Anche a causa dell'importante esposizione mediatica, essendo i giochi olimpici di Roma i primi trasmessi a livello internazionale alla televisione, il Comitato Olimpico Internazionale decise di indagare più a fondo in merito alla morte del ciclista. Già alcuni leader, come il membro britannico del CIO Lord Burghley, avevano manifestato preoccupazione durante una riunione tenutasi a Varsavia nel 1937, riguardo la pratica dell'uso di droghe nello sport d'élite. Dopo la morte del ciclista nel 1961, il CIO creò una commissione medica (MC) presieduta da Arthur Porritt, un neozelandese membro del CIO il cui compito era quello di elaborare una strategia per combattere l'uso di droghe negli sport olimpici. La prima associazione internazionale ad aderire alle regole generali per la lotta contro il doping, dettata dalla commissione medica, che proibivano l'uso di sostanze stimolanti, fu l'associazione internazionale delle federazioni di atletica leggera (IAAF). Nel 1967 a Teheran, la commissione medica presentò una proposta che consisteva in un elenco di sostanze proibite tra cui gli stimolanti del sistema nervoso centrale, i narcotici, gli antidepressivi e gli ansiolitici. Oltre all'elenco vennero emesse regole per il monitoraggio di queste sostanze attraverso appunto il Comitato Internazionale Olimpico. Ai giochi olimpici che si svolsero a Città del Messico nel 1968, venne scoperto il primo caso di positività ad una sostanza proibita e comminata una punizione: un membro della squadra svedese di Pentathlon, risultato positivo all'alcol, venne squalificato e privato della medaglia di bronzo, vinta in quell'occasione. Nei

giochi estivi di Monaco del 1972 il sedicenne Rick Demont, medaglia d'oro statunitense nei 400 di stile libero, risultò positivo ad un farmaco stimolante: l'efedrina. Nonostante avesse già dichiarato in precedenza l'uso della sostanza per uso medico, a quei tempi non c'era una dose di assunzione minima per uso medico, per cui venne squalificato. Fino al 1967 l'elenco presentato dal CIO era prevalentemente rivolto a disincentivare l'impiego di amfetamine ed altre sostanze psicostimolanti, assai diffuse e pericolose, ma non vi era alcun riferimento agli steroidi androgeni anabolizzanti (AAS). Questi furono aggiunti all'elenco di sostanze proibite nel 1974, e fu la IAAF, che utilizzò un test immunologico per rilevare gli AAS ai campionati europei di atletica leggera tenutesi a Roma nello stesso anno, riscontrando numerose positività. Questo indusse anche il CIO ad eseguire simili test anche nei giochi olimpici di Montreal, riscontrando l'uso di steroidi androgeni anabolizzanti da parte di sei atleti. Fu una situazione particolare poiché non ci fu alcuna consultazione per l'inserimento di questa sostanza nell'elenco delle sostanze proibite e avvenne per iniziativa da parte di una Federazione (IAAF) due anni prima. Dal 2004 infatti la Wada, prima di prendere decisioni legate all'inserimento di una nuova sostanza considerata dopante nella lista, effettua un'assemblea con tutti i membri rappresentanti delle diverse federazioni.

L.Ljungqvist, A. Brief History of Anti-Doping. in Medicine and Sport Science

1.2 LA NASCITA DELLA WADA

Alla fine degli anni 80, il Consiglio d'Europa tentò di affrontare il problema del doping, stabilendo una collaborazione politica con il CIO. L'obiettivo era armonizzare le attività e le norme antidoping a livello nazionale e internazionale in Europa. Ciò avvenne con la pubblicazione della carta europea antidoping, emanata nel 1984 e modificata nel 1988 a Ottawa, in Canada, dove dirigenti sportivi e funzionari governativi di diverse parti del mondo, si riunirono per cambiare il nome di carta internazionale antidoping in "International Olympic carta contro il doping nello sport". Con l'aumento delle attività antidoping aumentarono anche le positività degli atleti ai test e ciò comportò la necessità di emettere sanzioni universali per la violazione dello stesso, poiché, allo stato attuale, ogni federazione e ogni governo aveva le proprie regole. Atleti di uno stesso paese potevano ricevere sanzioni diverse, a seconda dello sport, mentre atleti di uno stesso sport potevano ricevere sanzioni diverse a seconda della loro nazionalità. Ciò creò diverse problematiche a livello giuridico, soprattutto per quanto concerne

la Federazione internazionale di atletica leggera, che aveva termini di squalifica molto più severi rispetto ad altre federazioni. Va ricordato un caso particolare, che coinvolse un campione del mondo di atletica leggera, nel 1991. Dopo un ricorso effettuato da parte dell'atleta attraverso il tribunale federale svizzero della CIO, la IAAF fu costretta al risarcimento di un totale di 27 milioni di dollari all'atleta squalificato. Un altro episodio fu un intervento della polizia francese al Tour de France dopo che fu trovato materiale antidoping in possesso della squadra ciclistica festina, dove il laboratorio accreditato dal CIO, a Roma, non fece adeguati controlli di analisi sugli steroidi anabolizzanti, portando i media a pensare che vi era stata una sorta di clemenza nei confronti degli atleti colpevoli. Questa serie di incidenti chiave portò nel 1998 il CIO a invitare le federazioni a formare collettivamente la WADA (World Anti Doping Agency). Il 10 novembre 1999, a Losanna (e poi spostata a Montreal nel 2002), nasce la WADA. Il problema più importante per la nascita della World Anti Doping Agency fu l'approvazione di una serie di regole accettate universalmente da tutti. Fortunatamente, si risolse dopo una conferenza mondiale tenutasi a Copenaghen nel 2003, con l'emanazione di un insieme di regole universali chiamate "codice". Il progetto entrò in vigore nelle Olimpiadi di Atene nel 2004: nel caso in cui una federazione non avesse fatto rispettare tale codice entro l'inizio dell'olimpiade stessa, non avrebbe potuto partecipare a tale evento. Negli anni successivi, per la promozione del codice, i governi presero iniziative proprie, stilando una convenzione antidoping sotto l'egida dell'Unesco nel 2005. L'aspettativa era che la convenzione Unesco sarebbe stata implementata a livello nazionale attraverso l'introduzione di un'appropriata legislazione nazionale nella stragrande maggioranza dei paesi in cui tale legislazione non era in vigore, ma tutt'oggi questo processo è ancora relativamente lento. La WADA ha istituito sia un programma di sostegno per lo sviluppo di attività antidoping dove è necessario, sia un sistema di monitoraggio per l'accertamento del rispetto del codice. Per la continua implementazione e ricerca di nuove sostanze dopanti, dal 2001 la WADA ha stanziato 70 milioni di dollari a 447 progetti di ricerca e il CIO nel 2014 ha deciso di stanziare altri 10 milioni su nuovi metodi di rilevamento. Attualmente la WADA è responsabile del codice mondiale antidoping adottato da oltre 650 organizzazioni sportive comprese le Federazioni sportive internazionali, le Organizzazioni Antidoping Nazionali, il Comitato Olimpico Internazionale e quello Paralimpico Internazionale. La massima autorità decisionale nella WADA è costituita da 38 membri del consiglio di Fondazione composti dai rappresentanti del CIO e dei vari governi nazionali in egual numero. Da 4 anni il presidente è Witold Banka

1.2.1 LA LISTA PROIBITA “PROHIBITED LIST”

Il compito più importante della WADA, fin dalla sua fondazione, è stato quello di stabilire regole di comportamento riguardante il trattamento farmacologico degli atleti, che fossero il più possibile omogenee tra tutte le federazioni sportive riconosciute dal Comitato Olimpico Internazionale. Con questa finalità ha stilato una lista, comprendente tutti i farmaci che in diversa misura non possono essere utilizzati dagli atleti, a meno di non soffrire di patologie per cui il ricorso di utilizzo di questi farmaci rappresenti l'unica strategia percorribile. La lista, che viene aggiornata annualmente, distingue i farmaci in categorie definite non in base al loro utilizzo clinico ma alle loro caratteristiche farmacodinamiche. Inoltre, stabilisce le modalità con cui ogni classe di farmaco è ricercato nei campioni biologici degli atleti. Le categorie sono definite da una lettera maiuscola, seguita da un numero arabo e per ognuna di queste è riportata la modalità di controllo, ossia se queste sono considerate proibite sempre, in prossimità delle competizioni o in determinati tipi di sport. I farmaci capaci di modulare il metabolismo cellulare, tra cui il meldonium e la trimetazidina sono inseriti nella stessa categoria che comprende i modulatori ormonali, gli inibitori della miostatina, gli stimolanti della proliferazione cellulare e l'insulina. Questi farmaci sono vietati sempre e tra questi gli stimolatori della proliferazione cellulare sono sostanze a rischio carcinogenesi.

S4 HORMONE AND METABOLIC MODULATORS

PROHIBITED AT ALL TIMES (IN- AND OUT-OF-COMPETITION)
Prohibited substances in classes S4.1 and S4.2 are *Specified Substances*.
Those in classes S4.3 and S4.4 are *non-Specified Substances*.

The following hormone and metabolic modulators are prohibited.

S4.1. AROMATASE INHIBITORS

Including, but not limited to:

- 2-Androst-2-en-17-ol
- 2-Androst-3-en-17-one
- 3-Androst-2-en-17-ol
- 3-Androst-3-en-17-one
- 4-Androst-3-en-17-one (6-oxo)
- Aminoglutethimide
- Anastrozole
- Androsta-1,4,6-triene-3,17-dione (androstatrienedione)
- Androsta-3,5-diene-7,17-dione (arimistane)
- Exemestane
- Formestane
- Letrozole
- Testolactone

S4.2. ANTI-ESTROGENIC SUBSTANCES [ANTI-ESTROGENS AND SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS (SERMS)]

Including, but not limited to:

- Bazedoxifene
- Clomifene
- Cyclofenil
- Fulvestrant
- Ospemifene
- Raloxifene
- Tamoxifen
- Toremifene

S4 HORMONE AND METABOLIC MODULATORS (continued)

S4.3. AGENTS PREVENTING ACTIVIN RECEPTOR IIB ACTIVATION

Including, but not limited to:

- Activin A-neutralizing antibodies
- Activin receptor IIB competitors such as:
 - Decoy activin receptors (e.g. ACE-031)
- Anti-activin receptor IIB antibodies (e.g. bimagrumab)
- Myostatin inhibitors such as:
 - Agents reducing or ablating myostatin expression
 - Myostatin-binding proteins (e.g. follistatin, myostatin propeptide)
 - Myostatin- or precursor-neutralizing antibodies (e.g. aptegromab, domagrozumab, landogrozumab, stamulumab)

S4.4. METABOLIC MODULATORS

S4.4.1 Activators of the AMP-activated protein kinase (AMPK), e.g. AICAR, peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR δ) agonists, e.g. 2-(2-methyl-4-((4-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)thiazol-5-yl)methylthio)phenoxy)acetic acid (GW1516, GW501516) and Rev-erbo agonists, e.g. SR9009, SR9011

S4.4.2 Insulins and insulin-mimetics

S4.4.3 Meldonium

S4.4.4 Trimetazidina

Fig.1 la classe S4: i modulatori metabolici

1.2.2 IL PROGRAMMA DI MONITORAGGIO

Analogamente alla lista delle sostanze proibite, quella dei farmaci monitorati viene aggiornata annualmente ed entra in vigore dal primo giorno di ogni anno solare. La presenza di una determinata sostanza in questo programma non necessariamente preclude il suo inserimento nella lista proibita, ma denota che la WADA intende controllare il suo utilizzo tra gli atleti. Un impiego sporadico di un qualsiasi farmaco monitorato, che avvenga rispettando la posologia terapeutica, non prefigura un impiego a scopo dopante, e quasi sicuramente non causerà il suo ingresso tra le sostanze vietate; al contrario un suo impiego diffuso tra gli atleti d'élite, a dosi elevate, è sospetto di doping e motivo per la sua proibizione. Il farmaco antianginoso meldonium, considerata la consuetudine del suo utilizzo tra gli atleti olimpici, venne inserito nel programma di monitoraggio nel 2015 e successivamente "promosso" tra le sostanze proibite sempre ed in ogni sport.

1.3 LA NADO ITALIA

In data 15 settembre 2015 nasce l'agenzia Italiana Antidoping NADO Italia, un ente autonomo che ha la responsabilità esclusiva in materia di adozione ed applicazione delle norme del codice WADA del quale è parte firmataria. ²“La NADO Italia sostituisce il Coni per l'organizzazione nazionale antidoping, effettua i test sugli atleti in competizione fuori competizione e si avvale di medici qualificati dalla Federazione medico sportiva italiana (FMSI) nonché per l'analisi dei campioni svolta dal laboratorio antidoping di Roma accreditato dalla WADA, sul territorio nazionale, che accerta eventuali violazioni commesse.” La NADO svolge controlli nei confronti di tutti gli atleti che sono cittadini italiani residenti in Italia, titolari di licenza o tesserati per organizzazioni sportive italiane, che prendono parte a una manifestazione sportiva nazionale o che sono presenti sul territorio nazionale. La NADO è diretta da un presidente e articolata su diversi organismi:

- Il Comitato controlli antidoping che provvede alla predisposizione del piano di controllo antidoping disponendo la sua effettuazione in competizione e fuori competizione; allo stesso comitato risale l'elaborazione annuale dei criteri di inclusione degli atleti nel gruppo registrato a fini di controlli e degli adempimenti relativi alla loro reperibilità.

- Il Comitato per l'esenzione ai fini terapeutici che decide sulle richieste di esenzioni a fini terapeutici
- La Procura Nazionale Antidoping, che si occupa della gestione dei risultati e l'accertamento delle responsabilità dei soggetti che hanno violato le Norme Sportive antidoping redatte dalla WADA
- Il Tribunale Nazionale Antidoping (TNA), articolato su due sezioni che si occupa di giudicare le violazioni delle norme sportive antidoping.

2.Vigna, A. M. Il ruolo della Procura Nazionale Antidoping e la gestione del risultato.

1.4 METODI DI RILEVAMENTO DELLE SOSTANZE PROIBITE

Sin dagli inizi delle strategie antidoping, il dosaggio dei farmaci nelle urine è stato il metodo d'analisi più utilizzato, poiché i metaboliti delle sostanze dopanti vengono espulsi attraverso i reni e concentrate nelle urine. Era assai frequente che gli atleti ritrovati positivi contestassero scambi o manomissione dei loro campioni o comunque procedure errate da parte dei laboratori e fu necessaria l'emanazione di linee guida molto stringenti riguardante lo svolgimento dei controlli e delle analisi antidoping. Di conseguenza, alla fine degli anni 70 la IAAF emanò misure per regolare il procedimento antidoping, le quali furono successivamente adottate anche dal CIO. Dal 1970 al 1985 i laboratori di analisi erano gli stessi sia per la IAAF che per il CIO; dal 1986 il sistema di analisi per rilevare sostanze dopanti nell'atleta divenne di accreditamento del CIO, per incoraggiare le Federazioni Internazionali ad utilizzare solo laboratori accreditati. Tuttavia, vi era ancora il problema del rilevamento di quelle sostanze prese molto prima della gara e non rilevabili nell'immediato. Si faceva riferimento in particolare agli steroidi anabolizzanti androgeni, inizialmente considerati ininfluenti nella prestazione dell'atleta e di difficile rappresentazione per la positività degli stessi, poiché venivano presi molto prima del momento della gara. Di conseguenza, nel corso degli anni, il Comitato Olimpico Internazionale oltre ad aggiungere nuove sostanze dopanti come l'ormone della crescita e l'eritropoietina (EPO), decise di aggiungere i controlli al di fuori competizione (OOCT) nella routine antidoping. Gli steroidi anabolizzanti androgeni, infatti, venivano presi nel corso della preparazione alla gara olimpica, per

umentare la forza muscolare e per prevenire la partecipazione alle gare da parte degli atleti dopati, venne inserita questa metodologia di rilevamento. Gli OOCT crearono molto malcontento tra le diverse federazioni internazionali, per fortuna però alcune, tra cui quelle dei paesi del nord e la Federazione Internazionale di Atletica Leggera, introdussero immediatamente questa normativa (1989). ⁸“Nel 1991, il CIO organizzò una sottocommissione per incoraggiare tutte le federazioni ad approvare l’OOCT.” Nonostante ciò, nel 1999, quando venne creata la World Anti Doping Agency (WADA) solo 12 Federazioni Internazionali Olimpiche avevano aderito ai test fuori competizione. Successivamente la WADA dichiarerà non conforme alla partecipazione dei giochi olimpici tutte quelle federazioni che non usufruiranno dell’OOCT. Per l’esecuzione di questi test venivano sorteggiati alcuni atleti che dovevano partecipare alle Olimpiadi. Formato un gruppo, anche di atleti non appartenenti allo stesso sport, ciascuno di essi doveva fornire i propri dati personali, ed essere reperibile al momento del test, che era a sorpresa. Per quanto riguarda l’eritropoietina, una vera e propria rivoluzione arrivò nel 1984, ai giochi olimpici di Los Angeles, dopo che un gruppo di ciclisti statunitensi, vincitori della medaglia d’oro, dichiarano di aver utilizzato trasfusioni di sangue per migliorare l’apporto di ossigeno e quindi migliorare la resistenza in termini di prestazioni. Benché in quegli anni non fossero vietate le trasfusioni, la confessione della squadra statunitense innescò un cambiamento nella filosofia del CIO e pochi anni dopo questa metodologia fu vietata. Attraverso il prelievo del sangue e l’analisi dell’emocromo, fu possibile rilevare cambiamenti in termini di valori sanguigni ed eventuali anomalie considerate non conforme per la partecipazione alla gara. Un’ultima importante svolta, che non riguarda prettamente la metodologia di rilevamento sostanze dopanti, ma contribuisce ugualmente a un cambio di visione del doping nell’atleta, è l’introduzione dell’esenzione ai fini terapeutici, dall’uso di una sostanza vietata. Negli anni 80 un giovane atleta chiese il permesso alle autorità nazionali antidoping di poter competere nonostante avesse ricevuto una terapia sostitutiva con testosterone dopo aver perso entrambi i testicoli per un cancro. Il CIO e la commissione medica decisero di approvare tale richiesta, a patto che i livelli sierici di testosterone del ragazzo rientrassero nel range della normalità e fossero monitorati costantemente. Questa decisione acquisì una notevole importanza anche per altre sostanze, dopo l’inclusione dei glucocorticoidi e dei diuretici nell’elenco delle sostanze proibite, anch’essi utilizzati per la cura di varie patologie. Nel 1991 un gruppo non ufficiale di tre membri del CIO e della commissione medica, denominata

successivamente Medical Advisory Committee (MAC) emanò tre importanti regole, per l'esenzione a fini terapeutici per utilizzo di sostanze proibite e la partecipazione alle gare, ovvero:

- Che la sospensione temporanea del trattamento comporti un rischio grave per la salute
- Che la patologia non potesse essere controllata se non con trattamenti che comprendono l'utilizzo di sostanze proibite
- Che l'utilizzo di sostanze proibite non comporti un miglioramento in termini di prestazione dell'atleta.

L'esenzione per fini terapeutici istituita nel 1992 con le Olimpiadi di Barcellona e continuò a funzionare anche dopo la nascita della WADA.

8. Ljungqvist, A. Brief History of Anti-Doping. in Medicine and Sport Science

CAPITOLO 2

I FARMACI MODULATORI METABOLICI

2.1 L'UTILIZZO MEDICO DEI FARMACI MODULATORI METABOLICI

La modulazione delle attività enzimatiche cellulari rappresenta una strategia farmacologica fondamentale per il controllo di un gran numero di patologie cardiovascolari, infiammatorie, autoimmuni e degenerative. Controllando le attività enzimatiche è possibile modificare virtualmente ogni processo biochimico compresi quelli che riguardano il metabolismo energetico, la generazione di ATP, il consumo di ossigeno e l'impiego dei substrati glucidici, lipidici e proteici. In particolare, la stimolazione dell'ossidazione del glucosio tramite la glicolisi ed il successivo ciclo di Krebs può essere ottenuta rallentando il processo di ossidazione dei lipidi; questo porta ad una riduzione della richiesta di ossigeno che è un vantaggio per garantire la sopravvivenza della cellula in condizioni di scarsità di ossigeno come quelle che si hanno nelle condizioni di ischemia dei tessuti. Grazie a queste capacità, alcuni farmaci modulatori del metabolismo energetico trovano impiego, seppur non come farmaci di prima linea, in patologie ischemiche come l'angina pectoris, l'insufficienza cardiaca ed in alcune forme di insufficienza vascolare cerebrale.

2.1.1 I FARMACI ANTI ISCHEMICI NELLA TERAPIA DELL'ANGINA PECTORIS

Il termine ischemia definisce una condizione patologica di un tessuto in cui l'apporto ematico è insufficiente a soddisfarne le esigenze metaboliche. Infarto, embolia e trombosi invece sono riferite a modificazioni strutturali e morfologiche le quali sono associate all'ischemia con un rapporto di causa, nel caso di trombosi ed embolia, o di effetto, per quanto riguarda l'infarto. Tipicamente, l'ischemia è un fenomeno localizzato in un'area limitata di tessuto o un organo in cui si ha la riduzione di perfusione ematica a causa del restringimento o dell'occlusione di un

vaso arterioso o venoso; più raramente l'ischemia può essere generalizzata a diversi distretti anatomici a causa di un'insufficiente forza propulsiva del miocardio.

Le cause più frequenti di ischemia ad origine arteriosa sono la crescita di placche aterosclerotiche, la formazione di trombi ed il loro distacco a formare emboli o il vasospasmo. Se l'occlusione di una arteria coronaria non preclude la capacità delle arterie collaterali di garantire un parziale flusso di sangue al miocardio, la necrosi (infarto) non avviene ed in condizioni di riposo la quantità di ossigeno portata con il flusso ematico, seppur ridotto, è sufficiente a soddisfare i bisogni metabolici del muscolo cardiaco. Quando però l'organismo è sottoposto a stress o ad esercizio fisico, la gittata cardiaca aumenta come la forza di contrazione; in queste condizioni l'apporto di ossigeno veicolato dal sangue, che arriva dal circolo coronarico parzialmente occluso, non è più sufficiente a garantire la quantità di ATP necessaria per lavoro cardiaco causando un accesso doloroso retrosternale simile a quanto avviene nell'infarto vero e proprio, della durata di circa 15 minuti dopo la cessazione dell'attività fisica. Questa condizione è chiamata *angina pectoris stabile* poiché si scatena sempre in risposta allo stesso stress cardiaco. L'angina pectoris stabile deve sempre rappresentare un campanello d'allarme di una possibile patologia ischemica suscettibile di aggravamento. Tuttavia, è disponibile un gran numero di farmaci che, riducendo il lavoro cardiaco o ripristinando parzialmente il flusso di sangue coronarico, permettono di controllare tale patologia per un lungo periodo. Tra i farmaci di prima linea troviamo: I donatori di ossido di azoto, che favorendo la vasodilatazione riducono il pre e post-carico oltre ad aumentare la pervietà delle coronarie. I calcio-antagonisti che riducendo la conduttanza al calcio nelle cellule muscolari cardiache e vasali abbassano la pressione arteriosa e forza di contrazione cardiaca. I beta bloccanti, ossia farmaci che agiscono come antagonisti sul sistema simpatico ed in particolare sui recettori β_1 cardiaci e α_1 vasali producendo anch'essi diminuzione del lavoro del miocardio. I *modulatori metabolici* invece servono per i pazienti che non rispondono in maniera soddisfacente o presentano intolleranze per i farmaci usati in prima linea. La terapia antianginosa prevede altre strategie mirate a ridurre la richiesta di ossigeno da parte del miocardio, non diminuendo il lavoro del muscolo cardiaco, ma adattando il metabolismo delle cellule muscolari ad una ridotta disponibilità di ossigeno. Tra questi farmaci antianginosi di seconda linea troviamo sostanze in grado di regolare il metabolismo energetico cellulare ed in particolare, di contrastare la capacità delle cellule del miocardio di ricavare ATP tramite l'ossidazione degli acidi grassi, stimolando l'ossidazione del glucosio che richiede un quantitativo minore di ossigeno. Questa strategia è quella seguita dai farmaci Mildronate e trimetazidina la cui presenza è stata riscontrata nelle urine di un certo numero di atleti d'élite a

partire dalla prima decade degli anni duemila. In questa tesi riporto i due casi più noti e discussi che hanno coinvolto la tennista Russa Maria Sharapova e la pattinatrice artistica su ghiaccio, anch'essa Russa, Kamila Valieva. Sebbene i due farmaci in oggetto non abbiano mai dimostrato il potenziale ergogenico e tossico dei classici agenti di doping, come gli anabolizzanti e l'eritropoietina, il loro abuso da parte di atleti perfettamente sani mostra l'assenza di scrupoli sull'impegno a scopo di doping di questi due farmaci, su cui è incentrato questo lavoro di tesi.

2.2 *IL MELDONIUM*

Il Meldonium è stato sviluppato in Lettonia negli anni 70, come promotore della crescita per gli animali e inizialmente non è mai stato considerato un farmaco da utilizzare per le terapie umane poiché ritenuto capace di gravi effetti collaterali sull'uomo. Tuttavia, una decina di paesi, per lo più appartenenti all'ex Unione Sovietica, oltre alla Lettonia, approvarono il farmaco per uso terapeutico umano per la protezione tissutale in condizioni di ischemia. Attualmente, ³“il meldonium, commercializzato con il nome di Mildronate, è un farmaco utilizzato nelle patologie cardiache causate da ischemia tra le quali angina pectoris stabile ed insufficienza cardiaca cronica.” Pur non essendo considerato farmaco di prima scelta per queste condizioni, il meldonium ha anche indicazione nella terapia di insufficienza cerebro-vascolare. Disponibile in Italia solo come formulazione galenica, il meldonium è un farmaco che modula il metabolismo energetico cellulare promuovendo l'ossidazione del glucosio in alternativa all'ossidazione degli acidi grassi. Il suo impiego, inizialmente raccomandato per patologie cardiache si è esteso alla cura di disturbi causati da patologie neurodegenerative e malattie broncopolmonari. Il principale meccanismo d'azione del meldonium è la regolazione del metabolismo della carnitina, che è essenziale nel trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio per attivare la beta-ossidazione; poiché la disponibilità di carnitina è una tappa limitante del fenomeno, una sua diminuzione stimola un incremento dell'utilizzo del glucosio come fonte di ATP. In condizioni aerobiche, quando il circolo ematico garantisce una ossigenazione ottimale dei tessuti, la beta ossidazione degli acidi grassi fornisce circa l'80% della generazione di ATP nel tessuto muscolare cardiaco e la carnitina migliora il metabolismo energetico tissutale. Quando invece l'ischemia riduce la disponibilità di ossigeno, un ridotto utilizzo degli acidi grassi, a favore dell'ossidazione del glucosio è citoprotettivo in quanto garantisce la

generazione di ATP anche quando il cuore riceve un quantitativo minore di sangue e di ossigeno.

3. Gørgens, C. et al. Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. Drug Testing and Analysis

2.2.1 IL MELDONIUM NEL DOPING SPORTIVO

L'utilizzo del meldonium tra gli atleti, come sostanza potenzialmente capace di migliorare le prestazioni sportive, venne riportato per la prima volta alle Olimpiadi e Paralimpiadi di Londra del 2012 e nei giochi europei di Baku del 2015. I risultati dei test mostrarono che questa sostanza, all'epoca non ancora inserita tra le sostanze proibite, venne utilizzata da 44“atleti praticanti 15 di 21 sport e appartenenti a 46 dei 50 paesi partecipanti.” Inoltre, è importante sottolineare che la positività di questa sostanza nelle urine trovata attraverso l'analisi in laboratorio, era presente in atleti appartenenti a nazioni dove il meldonium non era preso in considerazione nemmeno per l'uso terapeutico medico. Kakhabrishvili et Al hanno valutato l'effetto del Mildronate in sette judoki della squadra nazionale georgiana, paese in cui il meldonium era registrato per terapie umane, somministrando una dose di 250 mg di sostanza per quattro volte al giorno per 20 giorni, valutando la capacità di lavoro PWC 170, un parametro ottenuto in un test misto anaerobico aerobico specifico per il judo, inventato da Cambell et Al, per prevedere la potenza erogata a una frequenza cardiaca di 170 battiti al minuto. I risultati del test confermarono che il meldonium può essere utilizzato come agente per aumentare la capacità fisica nella pratica della farmacologia sportiva per gli sport da combattimento. Generalmente durante l'esercizio fisico intenso si verifica uno spostamento dal metabolismo degli acidi grassi all'ossidazione dei carboidrati. L'ossidazione degli acidi grassi nei muscoli che lavorano utilizzando acidi grassi a catena lunga come substrato energetico, diminuisce progressivamente con intensità di esercizi superiori al 65% del consumo massimo di ossigeno mentre la glicolisi diventa più pronunciata. Lo spostamento della proporzione dipende dall'intensità dell'esercizio, dalla durata, e dal livello di forma fisica dell'atleta d'élite, nonché dalla disponibilità del substrato energetico. L'ossidazione dei carboidrati richiede meno

ossigeno per molecola di ATP rispetto all'ossidazione degli acidi grassi. Tuttavia, durante l'esercizio prolungato, i lipidi potrebbero essere la fonte di energia più importante ed una elevata capacità di ossidazione dei lipidi ritarda l'esaurimento dei carboidrati e aumenta la capacità di resistenza. Il meldonium, attraverso la diminuzione della disponibilità di L-carnitina, il principale regolatore diretto dell'ossidazione degli acidi grassi nella transizione, dà intensità di esercizio da moderato a elevato, favorendo il passaggio metabolico verso la glicolisi ed il ciclo di Krebs. Proprio per questo motivo la Wada adottò una strategia di monitoraggio sistematico del meldonium nei campioni biologici degli atleti in un gran numero di competizioni. Vista la prevalenza d'impiego, il farmaco venne ufficialmente incluso nel programma di monitoraggio della WADA a partire dal 2015 e dopo appena un anno inserito nella lista delle sostanze proibite. Analogamente ad altri agenti di doping di recente utilizzo, la disponibilità di metodi efficienti e sicuri per misurarne la concentrazione urinaria ed ematica è stata sviluppata solo recentemente. A tale scopo è stata affinata una tecnica di cromatografia liquida a interazione idrofila seguita spettrometria di massa. La prima tecnica permette di separare due o più composti presenti in un solvente, sfruttando l'equilibrio di affinità tra una fase stazionaria posta all'interno della colonna cromatografica e una fase mobile che fluisce attraverso essa. La seconda tecnica funziona convertendo singole molecole ioni dei quali poi, analizza l'abbondanza relativa nella camera di ionizzazione di uno spettrometro di massa ogni singola molecola è ionizzata a dare uno ione molecolare che ha un elettrone in meno della molecola madre.



Fig. 2 cromatografia di massa a interazione idrofila

4. Stuart, M., Schneider, C. & Steinbach, K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games: Table 1. Br J Sports Me

2.3 LA TRIMETAZIDINA: L'ASPETTO CLINICO

Commercializzata con il nome di Vastarel, “la trimetazidina è indicata come farmaco di seconda linea per i pazienti affetti da angina pectoris stabile che non rispondono in modo soddisfacente ai farmaci antianginosi. A differenza dei farmaci di prima scelta (donatori di ossido d’azoto, calcio antagonisti e beta bloccanti), che agiscono su parametri emodinamici riducendo il lavoro del miocardio, l’azione della trimetazidina riguarda il metabolismo ossidativo delle cellule muscolari cardiache e diminuisce la quantità di ossigeno necessaria a sostenerlo. Il farmaco inibisce un enzima necessario per il processo di β -ossidazione degli acidi grassi, favorendo di conseguenza l’ossidazione del glucosio che richiede un minor consumo di ossigeno per generare ATP. Questo miglioramento contribuisce anche a regolare il funzionamento delle pompe ioniche transmembrana, in particolare quella del sodio potassio. Questo è di grande importanza nei tessuti in condizioni ischemiche, poiché ottimizza l’economia energetica cellulare. Dal punto di vista clinico, la trimetazidina migliora la forza in test di esercizio fisico e riduce frequenza e gravità degli attacchi di angina. Seppur indicato come farmaco che agisce su cellule ischemiche, il suo utilizzo si è diffuso a partire dai primi anni 2000 negli atleti praticanti sport di destrezza. Inserita tra le sostanze proibite WADA dal 2014 tra gli ormoni e modulatori metabolici (classe S4), analogamente al meldonium, la trimetazidina è stata spesso ritrovata nei campioni biologici di atleti durante lo svolgimento di giochi Olimpici, sebbene il loro numero non sia assolutamente paragonabile a quello relativo agli steroidi anabolizzanti o all’eritropoietina.

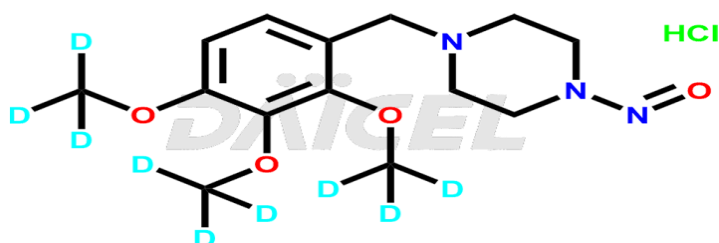


Fig. 3 Formula chimica della trimetazidina

2.4 L'ERITROPOIETINA E LE CONSIDERAZIONI DELLA WADA

La quantità di eritrociti e di emoglobina contenuta in essi è tra i fattori limitanti per garantire l'apporto di ossigeno ai muscoli necessario alla loro capacità massima durante l'esercizio. La percentuale di elementi cellulari nel sangue, chiamata ematocrito, può essere assimilata alla percentuale di eritrociti, in quanto questi sono presenti in quantità molto maggiore rispetto a tutte le altre cellule del torrente circolatorio. Il valore dell'ematocrito è quindi direttamente proporzionale alla capacità del sangue di portare ossigeno ai muscoli. Diverse strategie sono utilizzate per elevare l'ematocrito ed aumentare la quantità di emoglobina presente contenute negli eritrociti. Tra queste, l'unica ad essere consentita dalla Wada è il soggiorno in altura e il ricorso a camere contenenti una bassa percentuale di ossigeno. Al contrario, ogni tipo di manipolazione del sangue come le trasfusioni e la stimolazione farmacologica dell'eritropoiesi, sono pratiche vietate. Ciò nonostante, il doping ematico resta la pratica più diffusa tra atleti impegnati in sport di endurance come ciclismo, marcia e sci nordico. Il metodo maggiormente impiegato è lo stimolo della maturazione degli eritroblasti ad eritrociti mediante eritropoietina o altri farmaci che attivano i recettori per l'eritropoietina. Alcuni atleti utilizzano anche la trasfusione autologa di globuli rossi allo scopo di evitare la tracciabilità durante la rinfusione. Tuttavia, le tecniche antidoping si sono affinate al fine di rilevare il doping ematico qualunque sia la strategia sottostante: da un semplice calcolo dell'ematocrito che, quando superato portava la sospensione preventiva dell'atleta, si è arrivati a definire un "passaporto biologico" nel quale sono inseriti parametri ematici, e ormonali di ogni atleta. A partire dal dicembre 2009, l'agenzia mondiale antidoping ha quindi introdotto le "linee guida operative per il passaporto biologico dell'atleta" che si basano sul monitoraggio di diversi parametri relativi alle percentuali plasmatiche di globuli rossi ed a reticolociti maturi; ogni scostamento da questi parametri che sono soggettivi per ogni atleta, indica un sospetto doping ematico e conduce ad approfondimenti ulteriori.

2.4.2 L'ERITROPOIETINA DAL PUNTO DI VISTA SPORTIVO

Nelle discipline sportive aerobiche come il ciclismo, lo sci di fondo, la maratona, o le lunghe distanze percorse nelle piste d'atletica, i principali fattori che determinano le prestazioni sono l'elevato apporto di ossigeno ai muscoli scheletrici durante l'utilizzo di essi in una gara. In particolare, il tasso massimo di ossigeno (O_2 massimo) dipende da un'elevata gittata cardiaca (Q) e da un'ampia differenza tra sangue arterioso e venoso ($a-vO_2$). La distribuzione della gittata cardiaca durante l'esercizio massimale è vicina all'80%, mentre l'ossigenazione arteriosa circa al 90 %, secondo l'equazione di Fick ($O_{2max} = Q_{max} \times a-vO_{2max}$). Quindi considerando che la distribuzione della gittata cardiaca è un elemento molto difficile da modificare, l'unica variabile che è possibile manipolare, per quanto riguarda il miglioramento della prestazione e ossigenazione durante l'esercizio fisico, è il contenuto arterioso di O_2 . I primi esperimenti di trasfusioni di sangue correlate all'esercizio fisico furono eseguite da ⁵“Pace et Al, che hanno dimostrato che la trasfusione di 450 milligrammi di sangue intero per quattro giorni consecutivi, diminuisce la frequenza cardiaca sub massimale dell'esercizio (nel momento in cui l'atleta è in carenza d'ossigeno) per diverse settimane, prevedendo in virtù di esso, una prestazione fisica migliorata.” È stata calcolata successivamente che, la variazione di 1g di emoglobina in 1L di sangue produce un cambiamento in O_{2max} di 4 ml al minuto, mentre gli effetti sulla prestazione sono probabilmente variabili a seconda della distanza di gara. L'effetto di un miglioramento delle prestazioni (ergogenico) dell'Epo umano ricombinante (rhEpo) negli sport aerobici è stato studiato poco dopo la disponibilità del medicinale. Ben presto divenne chiaro che la somministrazione sottocutanea di rhEpo a dosi comprese tra 60 e 350 U/kg di peso corporeo a settimana, per 4-6 settimane, aumenta l' O_{2max} e diminuisce il tempo d'esaurimento. Studi più recenti in cui rhEpo è stato applicato a volontari sani in dosaggi più bassi, hanno dimostrato che l' O_{2max} aumenta del 6%-12% quando l'ematocrito (Hct) aumenta a circa 0.50, ma ha anche dimostrato che il tempo necessario all'esaurimento (in laboratorio) ad un dato livello di O_{2max} viene incrementato fino al 50%. Una sfida per il lavoro antidoping avviene quando la somministrazione di rhEpo viene interrotta, poiché l' O_{2max} rimane elevato per almeno 3 settimane. Sebbene sia stato riportato che l'Epo attiva diversi fattori non ematologici (cioè, oltre a stimolare l'eritropoiesi), che di solito sono anche associati a miglioramenti nella prestazione aerobica, il meccanismo principale attraverso il quale l'Epo aumenta la prestazione fisica negli esseri umani è attraverso l'aumento dell'eritropoiesi, particolarmente efficace in combinazione con la supplementazione di ferro. La somministrazione di ferro determina un aumento dei livelli di ferritina negli atleti. Sono stati osservati livelli di ferritina superiori a 1000 g/L.

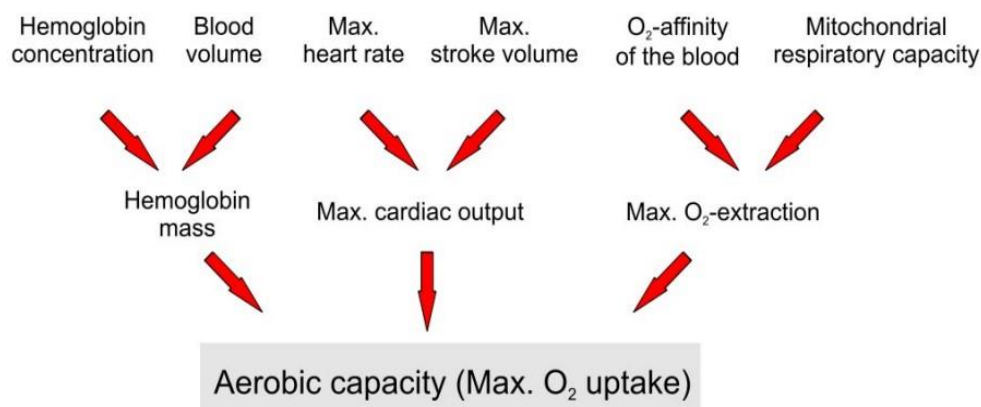


Fig.4 fattori che determinano la massima capacità aerobica

2.5 MODULATORI METABOLICI AMMESSI: IL CASO DELL'ESAFOSFINA

L'esafosfina è una preparazione farmaceutica normalmente assunta in infusione endovenosa, contenente il D-Fruuttosio-1,6-difosfato, un intermedio della glicolisi anaerobia che prende parte al metabolismo del glucosio. È un farmaco dotato di molteplici meccanismi di azione che non si limitano allo stimolo della glicolisi ma comprendono anche un aumento dei fosfati e dello ione potassio nel citoplasma delle cellule muscolari. L'indicazione più comune dell'esafosfina è la nutrizione parenterale nella terapia della ipofosfatemia, una condizione caratterizzata da un'insufficiente concentrazione di fosfati nel sangue. Tipicamente l'ipofosfatemia si osserva in pazienti debilitati dall'etilismo, da interventi chirurgici, da prolungato digiuno o da insufficienza respiratoria. In aggiunta, l'esafosfina è indicata anche come farmaco adiuvante nel trattamento dell'ischemia del miocardio e dell'angina, poiché favorisce la generazione di ATP con un consumo relativamente minore di ossigeno. In Italia, con la legge numero 376 del 14 dicembre del 2000, è stata istituita una commissione di vigilanza e controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive, avente non solo la finalità di controllare l'impiego di sostanze farmacologicamente attive inserite nella lista delle sostanze proibite della Wada, ma

anche dell'acquisizione dati sul consumo di sostanze farmacologicamente attive non dopanti. Quest'ultimo fenomeno prende il nome di "medicalizzazione dell'atleta", che si configura quando non è legittimata da uno stato di malattia ma determinata da bisogno o richiesta da parte dell'atleta. Seppur ritenuta una pratica non dopante, occorre considerare che la "medicalizzazione" di un individuo non affetto da patologie rappresenta sempre un pericolo; nessun farmaco porta benefici ad una persona non malata ma può causare tossicità dovuta ad effetti collaterali. La demarcazione tra doping e medicalizzazione non necessaria è stabilita sulla base di criteri di effettiva pericolosità dei farmaci dovuta a reazioni collaterali evidenti. Questa linea in realtà potrebbe essere molto meno definibile, tenendo conto anche di tutte quelle patologie la cui incidenza è favorita da una certa medicalizzazione (es. eventi gastrointestinali, renali o cardiovascolari legati all'abuso di FANS che non appartengono alle sostanze vietate dalla Wada). La somministrazione via endovenosa di esafosfina da parte dell'atleta prefigura uno scenario di medicalizzazione di un individuo sano e, poiché la disponibilità di dati riguardo eventuali effetti collaterali a lungo termine di questa strategia è poco disponibile, a causa della limitata diffusione terapeutica di questi farmaci, si rende necessario un continuo monitoraggio del loro impiego tra gli atleti.

Inoltre, occorre considerare tre motivi che complicano l'ottenimento dei dati di tossicologia per i farmaci in questione perché:

- 1) Il fisico degli atleti è sottoposto a condizioni di stress elevate rispetto alla popolazione normale
- 2) I dosaggi dei farmaci sono sempre maggiori
- 3) I regimi posologici sono spesso molto diversi rispetto alle indicazioni cliniche di questi farmaci.

Partendo dal fatto che l'esafosfina stimola il metabolismo dei carboidrati senza inibire l'ossidazione dei lipidi, la sua azione non è ritenuta particolarmente pericolosa ed il suo impiego può essere considerato reato se condotto con posologie significativamente abnormi o senza il consenso dell'atleta. L'esafosfina compare spesso tra le sostanze che sono somministrate ad atleti mediante fleboclisi (somministrazione endovenosa, goccia per goccia) con finalità di ricostituzione delle riserve energetiche muscolari. In passato la somministrazione di questo farmaco, analogamente a quanto accadde per la creatina, un integratore energetico privo di attività farmacologica, entrò a far parte del processo per malversazione, che coinvolse i medici sociali e vertici della società di calcio Juventus FC. Poiché l'esafosfina può essere assorbita anche in seguito a somministrazione orale e non presenta effetti collaterali significativi, è spesso

inserita in prodotti usati come integratori sportivi, da sola od in associazione ad altre sostanze ergogeniche quali caffeina, carnitina ed altre vitamine.

2.6 ADATTAMENTI EMATOLOGICI NATURALI: L'ALLENAMENTO AD ALTA QUOTA

Come abbiamo analizzato nei sottocapitoli precedenti, ci sono diverse tecniche e farmaci dopanti che permettono agli atleti di implementare il proprio O_{2max} prima e durante le gare, per ottenere un miglioramento della resistenza allo sforzo ed una performance sportiva più efficace. Tuttavia, è bene sottolineare, che lo stesso risultato è possibile ottenerlo attraverso metodologie naturali e tecniche di allenamento, in particolar modo grazie agli allenamenti in altura. La diminuzione dell'ossigenazione sanguigna dovuta dell'abbassamento della pressione parziale, è uno dei fattori principali che influenzano gli allenamenti ad alta quota, infatti il VO_{2max} dopo i 1500 metri rispetto al livello del mare, diminuisce del 10% ogni 1000 metri di quota. Il nostro corpo, di conseguenza, è costretto ad adattarsi, attraverso il fenomeno della acclimatazione: risposte adattive fisiologiche e metaboliche che migliorano il trasporto e l'utilizzo di ossigeno in quota, quindi la tolleranza all'ipossia (ad una quota elevata la pressione atmosferica tende a scendere rispetto al normale e con essa, si abbassa anche la concentrazione di ossigeno nell'aria; queste due condizioni portano l'organismo a sviluppare ipossia, ovvero diminuzione dell'ossigenazione del sangue). In particolare, grazie a questo allenamento viene aumentata la densità dei capillari, vi è un aumento della variabilità cardiaca con conseguente diminuzione della frequenza cardiaca riposo ed un miglioramento della prestazione aerobica, con conseguente adattamento a livello ematologico di una maggiore capacità di trasporto di ossigeno. La durata minima per ottenere miglioramenti significativi è di tre settimane, la prima fase dura tra i 3 e i 6 giorni, la seconda dura circa 14 giorni e la terza fase 3-4 giorni. Nella prima fase gli atleti effettuano escursioni lunghe in quota o corsa lenta 2-3 volte al giorno. Nella seconda fase l'allenamento deve essere quasi esclusivamente aerobico all'inizio, con graduale aumento dell'intensità. Per finire nella terza fase utilizziamo un basso volume per favorire la riacclimatazione a livello del mare. La quota migliore nella quale svolgere gli allenamenti è tra il 1800 e 2800 m. Al di sotto dei 1800 m non c'è un effetto significativo prodotto dalla carenza

di ossigeno, mentre a quote oltre i 2800 m sia l'eccessiva carenza di ossigeno che secchezza dell'aria non consente una normale attività di allenamento. Dopo un periodo di 2-5 giorni di riacclimatizzazione a livello del mare, con una probabile diminuzione di rendimento, l'aumento prestativo si conserva per 2-3 settimane e in questo periodo che dovrebbe svolgersi la gara. Gli sport in cui si utilizza questa metodologia di allenamento sono gli stessi per i quali l'aumento dell'ematocrito è artificialmente ottenuto mediante la somministrazione di eritropoietina, ovvero: la corsa in endurance, la marcia, il ciclismo, lo sci di fondo, il biathlon e il triathlon. Ci sono diverse modalità di allenamento in alta quota, ma quella che determina un adattamento ematologico migliore si chiama "live/sleep high-train low". Questo metodo è stato introdotto da Levin e Stray-Gundersen nel 1997 e consiste nel soggiorno per circa 20 ore al giorno (comprese le ore di sonno), ad una quota naturale compresa tra 1800 e 2500 m ed allenarsi generalmente sotto i 1300 m o vicino al livello del mare. Questa metodologia d'allenamento stimola i meccanismi di acclimatazione all'ipossia durante il riposo (adattamenti cardiovascolari, respiratori e metabolici) evitando gli effetti negativi dell'esposizione cronica. Dal punto di vista ematologico, infatti, vi è un incremento della massa eritrocitaria e del VO₂max nonché il mantenimento di alte intensità di allenamento.

CAPITOLO 3

ATLETI COINVOLTI NEL DOPING METABOLICO

3.1 IL CASO DI KAMILA VALIEVA

Kamila Valieva (Kazan, 26 aprile 2006) è una pattinatrice artistica su ghiaccio Russa, ritenuta una delle migliori al mondo. Il 25 dicembre 2021, non ancora sedicenne, vinse brillantemente la competizione individuale femminile durante i campionati russi di pattinaggio artistico potendo quindi partecipare ai giochi Olimpici che si sarebbero tenuti a Pechino nel febbraio 2022. In quell'occasione venne sorteggiata per il controllo antidoping ma, a causa della sospensione del laboratorio antidoping di Mosca, il campione non venne analizzato subito ma fu inviato al Karolinska Institute di Stoccolma, in Svezia. Il 7 febbraio 2022 Kamila vinse il titolo olimpico nella gara a squadre di pattinaggio artistico un giorno prima della comunicazione di aver fallito il test antidoping effettuato nel 2021. La sostanza ritrovata nelle urine dell'atleta era la trimetazidina, un farmaco antianginoso avente caratteristiche cliniche molto simili a quelle del meldonium. Analogamente a quest'ultimo la trimetazidina che blocca un enzima necessario per la beta ossidazione degli acidi grassi e sposta il metabolismo energetico delle cellule verso l'ossidazione del glucosio. Il farmaco è un antianginoso considerato cardioprotettivo ischemico e si trova nella lista della Wada dal 2014 tra la classe dei modulatori ormonali, perché sospettato di capacità ergogeniche ottimizzando il consumo di ossigeno. Di conseguenza ai sensi della WADC (World Anti-Doping Code) le è stata inflitta una sospensione provvisoria dall'agenzia antidoping russa. Davanti alla commissione disciplinare dell'agenzia antidoping della Russia, insieme al suo avvocato, il nonno dell'atleta tentò di scagionarla affermando che egli stava assumendo trimetazidina per la cura di una forma di angina e che uno scambio di bicchieri avrebbe causato l'assunzione involontaria del farmaco da parte di Kamila. Questa interpretazione inizialmente è stata accolta dalla commissione disciplinare che il 9 febbraio ha revocato la sospensione provvisoria. Il fatto che i risultati del test siano stati comunicati dopo la sua partecipazione alla gara di pattinaggio artistico a squadre, con conseguente oro alle olimpiadi invernali di Pechino, destò delusione sull'operato della azienda mondiale di doping russo, poiché si pensò che il ritardo nella comunicazione dei risultati fosse avvenuto solamente per permettere all'atleta di contribuire al medagliere russo. ⁶“L'11 febbraio

la WADA, il CIO e la Federazione internazionale di pattinaggio (ISU), hanno presentato ricorso alla Corte arbitrale dello sport (CAS) chiedendo di annullare la revoca della sospensione provvisoria.” Il 14 febbraio la CAS ha respinto l'appello. È importante ricordare che quest'atleta è minorenni e di conseguenza grazie di ad un'innovazione del WADC, poteva ricevere sanzioni ridotte. Tuttavia, il Comitato Olimpico Internazionale e l'Agenzia Internazionale Antidoping non erano convinti che l'assunzione di trimetazidina fosse involontaria. Dopo esser stata convocata un'altra volta davanti alla TAS, l'atleta dichiarò tre versioni differenti per giustificare la positività, convincendo anche la TAS che quella positività non era involontaria. Di conseguenza, dopo una revisione di circa due anni, il 29 gennaio il Tribunale dello Sport di Losanna sospende per 4 anni la pattinatrice, pubblicando le motivazioni che sono alla base della sospensione. Un documento di 124 pagine in cui emerge un dettaglio incredibile, ovvero che nel biennio 2020-2021 all'atleta sono stati somministrati circa 60 farmaci e integratori diversi. Quando il test antidoping è risultato positivo la russa non solo prendeva Hypoxene e L-Carnitina, ma anche Ecdisterone, che non era stato precedentemente dichiarato. Gli esperti WADA, il professor Schumacher e il dottor Iljukov hanno dichiarato che queste medicine sono: "Un tipico supporto farmacologico dato agli atleti in Russia per aiutarli a caricare negli allenamenti pesanti e migliorare il recupero” e che esiste una relazione sinergica tra Hypoxen, L-Carnitina e trimetazidina.

6.Pavot, D. A Gap or Lacuna in the World Anti-Doping Code? Remarks on the CAS Interpretation in IOC, WADA, and ISU v. RUSADA, Kamila Valieva and Russian Olympic Committee (CAS OG 22-08, CAS OG 22-09, and CAS OG 22-10). Front. Sports Act. Living



Fig. 5 kamila valieva

3.2 IL CASO DI MARIA SHARAPOVA

Marija Sharapova è stata una delle tenniste più famose e vincenti nel tennis femminile che dominò il primo decennio degli anni 2000. In carriera ha vinto cinque tornei del Grande Slam: un Australian Open, due Roland Garros, un Wimbledon, conquistato a soli 17 anni, e uno Us Open, diventando quindi una delle dieci giocatrici della storia ad avere completato il Career Grand Slam, traguardo raggiunto il 9 giugno 2012 con la vittoria del suo primo Roland Garros.⁷“Il 26 gennaio 2016 la Sharapova venne sottoposta a un controllo antidoping durante la sua partecipazione agli Australian Open.” Il 7 marzo 2016, ferma per infortunio all'avambraccio sinistro, convoca i giornalisti a Los Angeles per una conferenza straordinaria. In questa conferenza commossa e drammatica, la Sharapova chiede scusa ai fan: «Mi spiace deludere i miei tifosi e lo sport che ho amato fin da quando avevo 4 anni. Spero di poter avere un'altra chance e di non dover concludere la carriera in questo modo», annunciando la positività al meldonium. Nella stessa conferenza dichiarò che dal 2006 le sue condizioni di salute peggiorarono e, oltre ad ammalarsi frequentemente di influenza, le vennero diagnosticate irregolarità del ritmo cardiaco ed una carenza di magnesio. In conseguenza di ciò, anche temendo una forma ereditaria di diabete di tipo 2, e soffrendo anche di un principio di diabete ereditario, alcuni medici le avrebbero prescritto una serie di medicine, tra cui il Mildronate, nome commerciale del meldonium. La tennista ammise di aver ricevuto una lettera dalla Wada il 22 dicembre 2015 in cui venivano annunciate le modifiche annuali nella lista delle sostanze proibite e l'inserimento tra queste del meldonium, dichiarando però di non aver letto con attenzione la lista per sua negligenza ed aver continuato ad utilizzare il farmaco. Tra le sue strategie difensive vi fu un'intervista alla rivista Sports Illustrated in cui ammise l'assunzione di meldonium a scopo terapeutico per un periodo lungo almeno una decina di anni e che fu proprio questa consuetudine a farle trascurare la necessità di controllare gli aggiornamenti della lista Wada. Considerato che la positività venne riscontrata nel mese di gennaio del 2016, è corretto affermare che una carriera lunga una quindicina d'anni venne interrotta per un comportamento illecito di 25 giorni. Maria Sharapova subì una squalifica di due anni, poi ridotta a quindici mesi che, seppur non causando il suo ritiro definitivo dal tennis professionistico ne decretò di fatto la fine del predominio internazionale. Nel febbraio 2020, dopo aver alternato buoni risultati a diversi periodi di interruzione a causa di infortuni, Maria Sharapova annunciò il suo ritiro definitivo. La sua vicenda resta uno degli argomenti più controversi nel mondo del tennis, tra sostenitori di una sua assoluta innocenza ed altri convinti che l'impiego non terapeutico del meldonium venne fatto in modo assolutamente consapevole. Sicuramente la tennista non ha mai sofferto di angina pectoris o di alcuna forma di ischemia cardiaca per le quali il farmaco è approvato in

Europa e Stati Uniti d'America ed è possibile che la sua assunzione allo scopo di stimolare il metabolismo glucidico fosse consapevole sia da parte dell'atleta che da parte dei suoi allenatori e medici. La tennista naturalmente non è la prima trovata positiva al meldonium e dopo di lei sono stati denunciati altri casi di positività a questa sostanza. Con la Sharapova, negli ultimi due mesi hanno fallito il test sette sportivi in cinque diverse discipline. Tra queste, Olga Abramova e Artem Tyshchenko, atleti ucraini del biathlon. Poi Eduard Vorganov, ciclista russo e due corridori svedesi: Abeba Aregawi ed Endeshaw Negesse. Come è possibile riscontrare, consultando i registri dei casi di positività messi a disposizione dalle più importanti agenzie nazionali antidoping, l'impiego del meldonium è tutt'ora diffuso tra atleti professionisti, non solo appartenenti alle ex repubbliche Sovietiche.

7.Arduini, A. & Zammit, V. A. A tennis lesson: sharp practice in the science behind the Sharapova case. Postgraduate Medical Journal



Fig.6 Maria Sharapova

CONCLUSIONI

Il ricorso a terapie farmacologiche per migliorare le prestazioni atletiche dovrebbe sempre essere considerato una mancanza nei confronti dell'eticità di una competizione, della lealtà verso gli avversari e della salute dei propri atleti. L'impiego di farmaci di doping rappresenta sicuramente una macchia che scredita l'intera carriera di un atleta e della società sportiva a cui appartiene. Occorre però considerare negativamente anche la somministrazione di farmaci ad atleti allo scopo di attenuare le limitazioni alla prestazione, causate da situazioni patologiche benigne e temporanee; questo fenomeno, talvolta definito come "medicalizzazione dell'atleta" è divenuto consuetudine nello sport professionistico. Tali trattamenti, sebbene effettuati con sostanze non inserite nella lista WADA dei farmaci proibiti, sono spesso condotti con posologie inadeguate ed in genere eccessive, potendo quindi esporre gli atleti ad effetti collaterali più gravi delle patologie per le quali sono utilizzati. Per disincentivare tali pratiche, la Wada stila ogni anno una lista di sostanze "monitorate" che seppur non considerate dopanti, vengono misurate nei campioni biologici degli atleti. Spesso è accaduto che la fase di monitoraggio di un dato farmaco sia stata seguita rapidamente da un suo inserimento tra le sostanze proibite.

L'argomento di questa tesi riguarda l'abuso di farmaci che fino a poco tempo fa erano considerati unicamente per una loro utilità terapeutica ma che recentemente hanno attirato l'attenzione degli esperti dell'antidoping a causa delle loro azioni apparentemente non ergogeniche in assenza di malattia, e di tutti gli appassionati di sport, per la notorietà di alcuni atleti coinvolti. I due farmaci in questione, il meldonium e la trimetazidina appartengono alla classe dei farmaci anti-ischemici impiegati come trattamento dell'angina pectoris stabile in pazienti che non rispondono alle terapie classiche. L'azione modulatrice del metabolismo delle cellule muscolari, rivolto ad ottimizzare l'impiego dell'ossigeno, suggerisce che il ricorso a questi farmaci in atleti sani potrebbe comunque favorire la produzione di energia in tempi brevi aiutando sforzi muscolari intensi e di breve durata. Migliorare la gestione dell'ossigeno disponibile è concettualmente complementare al favorire l'ossigenazione del muscolo che è quanto avviene nel doping ematico, che a partire dagli anni Novanta del secolo scorso si è diffuso a macchia d'olio tra gli sport di resistenza superando per numero di positività gli androgeni anabolizzanti. Il ricorso a questi trattamenti, condotti principalmente con fattori di stimolazione della maturazione degli eritroblasti (usando in particolare eritropoietina) si è diffuso soprattutto in sport che necessitano di elevata ossigenazione dei muscoli che possa sostenere un'adeguata produzione di ATP mediante l'ossidazione del glucosio e degli acidi grassi. In analogia con quanto avvenne per l'eritropoietina, molti atleti praticanti ciclismo,

marcia e sci di fondo si sottoposero a trasfusioni di “sangue pulito” proprio o di altri. Queste trasfusioni, ad oggi vietate garantiscono, diminuisce la frequenza cardiaca sub massimale dell'esercizio (nel momento in cui l'atleta è in carenza d'ossigeno) per diverse settimane, prevedendo in virtù di esso, una prestazione fisica migliorata.” È stata calcolata successivamente che, la variazione di 1g di emoglobina in un L di sangue produce un cambiamento in O_{2max} di 4 ml al minuto, producendo effetti variabili a seconda della distanza di gara.

Se il ricorso all'eritropoietina e alle trasfusioni va nella direzione di aumentare la quantità di ossigeno portato ai muscoli, i farmaci anti-ischemici meldonium e trimetazidina modificano il metabolismo mitocondriale con il fine di ostacolare l'impiego di acidi grassi come fonti di energia in favore del glucosio. Attraverso la regolazione del metabolismo della carnitina, essenziale nel trasporto degli acidi grassi nel mitocondrio per attivare la beta-ossidazione, stimolano come conseguenza della sua diminuzione un incremento compensatorio con utilizzo preferenziale del glucosio come fonte di ATP. Questo meccanismo d'azione, importante in condizioni di ischemia in cui il poco ossigeno che perviene ai muscoli è impiegato in una demolizione ossidativa più economica, potrebbe avere una funzione ergogenica ad azione rapida anche in individui la cui circolazione risulti integra. Al contrario di quanto avviene per il ricorso all'eritropoietina, ed alle trasfusioni. L'utilizzo dopante dei due farmaci anti-ischemici oggetto della tesi si è riscontrato principalmente in atleti impegnati in sport di forza rapidità e destrezza. Vengono riportati alcuni esempi, tra cui quello di sette judoki della squadra nazionale georgiana sottoposti a trattamento con meldonium che dopo circa due settimane e con specifici test hanno avuto un miglioramento significativo in termini di performance sportiva e un migliore apporto d'ossigeno. Analizzando invece il caso di Kamila Valieva, si è scoperto che esiste una relazione sinergica tra Hypoxen, L-carnitina e trimetazidina, anch'esso farmaco antischemico. L'impiego da parte della pattinatrice di questo cocktail di farmaci a potenziale ergogenico è sicuro, come è probabile il suo utilizzo durante le sessioni di allenamento. Piuttosto resta oggetto di discussione l'effettiva utilità di questi trattamenti poiché per queste sostanze non è mai stato dimostrato un maggior apporto energetico e resistenza allo sforzo in persone non affette da ischemia cardiaca. Sicuramente sono stati responsabili della revoca della medaglia d'oro olimpica nella gara a squadre di pattinaggio artistico, di una interruzione dell'attività sportiva e di una macchia indelebile sulla sua carriera. Se il caso di doping che ha riguardato Kamila Valieva rappresenta un grave esempio di plagio in cui una giovane atleta viene consigliata o forse anche obbligata da figure di riferimento che risultano colpevoli quanto e più di lei, quanto accaduto alla tennista Sharapova, ventinovenne all'epoca dei fatti contestati,

rivela una abitudine all'impiego consapevole di farmaci in spregio alla propria salute. In particolare, dichiarò di fare uso da circa un decennio del meldonium pur non soffrendo di alcuna patologia del sistema cardiovascolare, con un fine puramente ipotetico di prevenire una futuribile forma di diabete di tipo 2. Molto più probabilmente era già nota la capacità ergogena del farmaco meldonium come già stato ipotizzato dalla Wada che da un anno lo aveva inserito nella lista delle sostanze monitorate in quanto il suo utilizzo da parte di atleti perfettamente sani era aumentato notevolmente negli ultimi anni. All'epoca dei fatti il meldonium era appena entrato a far parte delle sostanze proibite e se questo potrebbe valere come una parziale giustificazione al comportamento della Sharapova, ancora una volta sottolinea l'inadeguatezza e la disonestà di tutte quelle figure, allenatori, dirigenti e medici sportivi che si dovrebbero occupare della salute degli atleti considerandola parimenti importante del raggiungimento di risultati sportivi.

In considerazione dei tipi di farmaci utilizzati dalla pattinatrice Valieva è interessante notare che tra questi non si trova solo un farmaco di doping, la trimetazidina, ma anche lo stimolante mitocondriale hypoxen e il fitosteroide steroide con possibile azione anabolizzante ecdysterone sono stati inseriti nel programma di monitoraggio per il 2023.

Un altro esempio di stimolazione sovra-fisiologica del metabolismo mitocondriale nello sport è anche offerto dall'utilizzo, tutt'ora massiccio e diffusissimo, di alcuni integratori che non contengono solamente macro e micronutrienti ma anche veri e propri farmaci che producono importanti modificazioni nel metabolismo energetico cellulare. Tra tutti l'esafosfina, che presenta processi chimici e benefici simili a quelli dei farmaci anti-ischemici, o la creatina che rinforzando i depositi intracellulari di fosfocreatina produce un netto aumento della disponibilità di gruppi fosfato per la ricarica immediata dell'ATP. Questi composti sono al momento considerati unicamente integratori alimentari ed ovviamente non sono inseriti nella lista antidoping. Tuttavia, è sempre importante considerare che su individui sani, gli effetti collaterali ed i danni d'organo potrebbero comparire a medio e lungo termine. Queste due sostanze, infatti, entrarono a far parte del processo di malversazione, che coinvolse i medici sociali ed i vertici della dirigenza di calcio Juventus FC, società che somministrava quotidianamente esafosfina e creatina ad alte dosi agli atleti tra il 1994 e il 1998.

In conclusione, è lecito sospettare che il doping metabolico sia in crescita esponenziale tra gli sport professionistici e che nei prossimi anni rappresenterà una sfida importante per le agenzie antidoping. Specialmente tra i professionisti degli sport di destrezza che sottopongono gli atleti a stress psicofisico sempre più elevato e campionati ricchi di incontri sempre più ravvicinati. Il Corso di Laurea in Scienze Motorie però fornisce adeguate conoscenze riguardo la fisiologia

dell'atleta, e forma professionisti in grado di capire quando la medicalizzazione dell'atleta supera i limiti dell'integrazione alimentare e comporta un impoverimento dello stato di salute degli atleti indipendentemente dall'utilizzo di farmaci inseriti in liste di doping.

BIBLIOGRAFIA

- 1-8. Ljungqvist, A. Brief History of Anti-Doping. in *Medicine and Sport Science* (eds. Rabin, O. & Pitsiladis, Y.) vol. 62 1–10 (S. Karger AG, 2017).
2. Vigna, A. M. Il ruolo della Procura Nazionale Antidoping e la gestione del risultato.
3. Görgens, C. *et al.* Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis* **7**, 973–979 (2015).
4. Stuart, M., Schneider, C. & Steinbach, K. Meldonium use by athletes at the Baku 2015 European Games: Table 1. *Br J Sports Med* **50**, 694–698 (2016).
5. Jelkmann, W. Doping sanguigno e sua rilevazione. **118**.
6. Pavot, D. A Gap or Lacuna in the World Anti-Doping Code? Remarks on the CAS Interpretation in IOC, WADA, and ISU v. RUSADA, Kamila Valieva and Russian Olympic Committee (CAS OG 22-08, CAS OG 22-09, and CAS OG 22-10). *Front. Sports Act. Living* **4**, 946608 (2022).
7. Arduini, A. & Zammit, V. A. A tennis lesson: sharp practice in the science behind the Sharapova case. *Postgraduate Medical Journal* **92**, 429–430 (2016).

RINGRAZIAMENTI

Desidero ringraziare il professor Stefano Thellung per la sua disponibilità e professionalità dimostrata fin da subito sino alla conclusione della mia tesi. Ringrazio i miei genitori e mio fratello per avermi sostenuto e appoggiato in ogni decisione, sin dall' inizio di questo percorso di studi. Ringrazio i miei amici e colleghi d' università per essersi sempre resi disponibili nel momento del bisogno, soprattutto nei momenti più difficili. Infine, ringrazio i miei coinquilini, che hanno condiviso con me risate e momenti di spensieratezza durante la mia permanenza a Genova e la conclusione del mio percorso di studi.