

Editoriale

Sarah Vecchio

Cari soci,
per questo numero abbiamo scelto di parlare di quegli integratori che vengono assunti, per lo più in modo improprio, dai frequentatori di palestre e delle nuove frontiere terapeutiche nel mondo delle dipendenze, con le formulazioni di farmaci a rilascio modificato che presto saranno disponibili sul mercato italiano e potranno essere utilizzati da chi di noi si occupa di trattamento dell'*addiction*. Come sempre temi "caldi" quindi, che hanno già avuto l'attenzione dei media insieme ad altri per cui SITOX è stata interpellata, quale Società che riunisce gli esperti del settore, in grado di rispondere in modo corretto e trasparente dal punto di vista scientifico ai

quesiti e alle paure dei cittadini. Anche di questi argomenti si discuterà in occasione del 19° Congresso Nazionale SITOX che avrà luogo a Bologna l'11 e il 12 febbraio 2020 e di cui vi riportiamo il programma breve e la lettera di presentazione del nostro Presidente, Prof. Corrado L. Galli. Il congresso sarà come sempre l'occasione per fare il punto su diverse tematiche tossicologiche, in ambito ambientale, pre-clinico e clinico. Inoltre l'evento sarà preceduto da due corsi che si svolgeranno in parallelo il giorno 10 febbraio, uno ECM di stampo clinico (Tossicologia Perinatale e Gestione ospedaliera del disturbo da uso di sostanze) e uno dal titolo "Linking In Silico Methods to Navigation of Chemical Safety/Risk Assessment".

Con la speranza di incontrarvi numerosi a Bologna, vi auguro buona lettura.

Indice:

Editoriale
S. Vecchio pag. 1

Disturbo da uso di oppiacei: il ruolo delle nuove formulazioni terapeutiche
S. Maugeri, S. Vecchio, L. Somaini pag. 1

Integrazione e supplementazione nutrizionale per sportivi: i pericoli dell'*e-commerce*
P. Sestili pag. 6

L'immagine pubblica della SITOX tra quotidiani, tv e *social*. L'analisi: dove siamo e prossimi obiettivi
M. Pivato pag. 10

19° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA. Paracelso nel XXI secolo: "Dosis sola facit, ut venenum non fit"
Lettera del Presidente
C. L. Galli pag. 13

Programma del Congresso pag. 14

Disturbo da uso di oppiacei: il ruolo delle nuove formulazioni terapeutiche

Sonya Maugeri, Sarah Vecchio, Lorenzo Somaini
Servizio Dipendenze - ASL BIELLA

Il disturbo da uso di oppiacei (DUS) è considerato una malattia cronica del cervello e dei meccanismi di ricompensa, motivazione, memoria e interconnessioni, le cui disfunzioni conducono a caratteristiche manifestazioni biologiche, psicologiche e sociali. Il trattamento di tale disturbo prevede un approccio multidisciplinare che associa al

trattamento farmacologico interventi psico-socio riabilitativi⁽¹⁾. Nell'ultimo ventennio si è assistito ad una evoluzione degli obiettivi clinici da raggiungere come esito di trattamento del DUS. Si è infatti passati da un approccio clinico volto prevalentemente alla riduzione del danno che ha caratterizzato gli anni 1990/2000 (gli obiettivi terapeutici principali erano la riduzione del numero di decessi da overdose e la riduzione della diffusione delle malattie infettive correlate al consumo di eroina come epatite B, C ed HIV), ad obiettivi più orientati alla *recovery*, per arrivare ai giorni nostri dove l'obiettivo clinico da raggiungere non sono solo la riduzione del consumo di eroina e la *recovery*, ma anche il miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Pertanto l'attuale sistema di intervento dovrebbe di fatto prevedere una maggiore "centratura" sui bisogni/caratteristiche del paziente, dove i vari interventi fin qui descritti vengono erogati all'interno di *continuum* di evoluzione clinica della malattia, con l'obiettivo finale di implementare la qualità di vita del paziente e come conseguenza anche la riduzione/eliminazione del consumo di eroina.

Dal punto di vista delle opzioni terapeutiche per la cura DUS, in Italia sono disponibili diversi farmaci tra cui le formulazioni di metadone cloridrato in sciroppo, di buprenorfina in compresse e l'associazione buprenorfina/naloxone in compresse. Tali formulazioni si sono dimostrate efficaci nel ridurre il tasso di mortalità correlato a fenomeni di overdose da eroina, nel ridurre la diffusione delle malattie infettive correlate al consumo di eroina e nel ridurre le attività criminali e le conseguenze negative sul piano sociale della malattia. Tuttavia gli attuali trattamenti evidenziano anche dei limiti. Ad esempio, i dati EMCDDA (*European Monitoring Centre for Drugs and*

Drug Addiction) evidenziano che le attuali formulazioni sono in grado di raggiungere solo il 30-50% di individui che sono portatori di DUS. In particolare si stima che in Unione Europea le persone affette da tale patologia siano circa 1,3 milioni⁽²⁾, mentre nel 2018 sono stati trattati farmacologicamente con i diversi farmaci solo circa 662.000 pazienti. Nei diversi Paesi della EU ogni anno vengono segnalati un numero importante di decessi con presenza di oppiacei (9461 nel 2018, se si considerano all'interno della EU anche la Norvegia e la Turchia)⁽³⁾. In Italia sono in cura presso i Ser.D (Servizi Dipendenze) circa 180.000 pazienti e la copertura dei diversi trattamenti raggiunge non oltre il 40% dei possibili consumatori di eroina.

Esistono, ad oggi, numerose barriere che impediscono l'accesso ai diversi trattamenti⁽⁴⁾, nonostante nel nostro Paese questi vengano erogati gratuitamente e che l'attuale sistema di intervento sia uno dei più inclusivi sul panorama internazionale: lo stigma sociale che connota sia i pazienti che i Servizi per le Dipendenze, le conseguenze cliniche correlate al misuso e alla diversione dei farmaci oppioidi, la necessità di una ravvicinata se non quotidiana supervisione dell'assunzione della terapia, la difficoltà di conciliazione tra impegni di vita/lavoro dei pazienti con le necessità cliniche e terapeutiche e, non da ultimo, il problema della "visibilità" e della conseguente privacy di chi si reca presso i nostri Servizi. Tali barriere di fatto condizionano anche i pazienti già in trattamento, riducendo le potenzialità del sistema di cura e dei farmaci stessi con abbandoni precoci dai trattamenti e conseguenti ricadute sul piano clinico (fenomeni di overdose, ricadute nel consumo attivo, nuove infezioni ecc.). Esiste, almeno in Italia, una latenza di circa 8 anni

tra l'insorgenza della patologia e la richiesta di presa in carico ad un Servizio specialistico. Tale latenza non solo genera spesso l'instaurarsi di altre patologie (infettivologiche e/o psichiatriche) e di problematiche sociali, ma influenza notevolmente in senso negativo anche la prognosi della malattia stessa.

Esistono tuttavia possibili soluzioni in grado di migliorare l'attuale sistema di intervento, rendendolo maggiormente attrattivo sia per quei potenziali pazienti che, per tutte le ragioni sopra descritte, rimangono al margine del sistema di cura sia per coloro che sono già all'interno di un progetto terapeutico. Recentemente stanno entrando a fare parte dell'armamentario farmacologico nuove formulazioni di "vecchi farmaci" che sembrano essere promettenti per superare e/o migliorare i limiti delle attuali formulazioni presenti in commercio. In particolare si tratta di formulazioni a rilascio prolungato di buprenorfina, ottenute attraverso diverse tecniche farmaceutiche, specificamente progettate per fornire un rilascio prolungato nel tempo di farmaco in modo da raggiungere e garantire livelli terapeutici plasmatici efficaci equivalenti a quelli della formulazione in compresse sublinguali. Le tre formulazioni in fase di commercializzazione negli studi clinici registrativi e in studi allargati di *safety* hanno dimostrato di possedere un elevato profilo di efficacia con anche un elevato profilo di sicurezza d'uso. Si tratta di formulazioni simili, ma allo stesso tempo diverse tra di loro, con una ampia gamma di possibilità d'uso:

- Buvidal[®] è una nuova formulazione di buprenorfina, disponibile in formulazioni con dosaggi multipli a rilascio settimanale (8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg) e mensile (64 mg, 96 mg, 128 mg), equivalenti alle posologie convenzionali per il trattamento giornaliero con compresse

sublinguali. Il rilascio prolungato del farmaco è stato ottenuto grazie all'applicazione della tecnologia FluidCrystal^{®(5)}. Il farmaco potrà essere somministrato esclusivamente da personale sanitario attraverso siringa pre-caricata (da un minimo di 0,16 ad un massimo di 0,64 ml di volume a seconda della dose) nel tessuto sottocutaneo. Tale formulazione è stata approvata da diverse agenzie regolatorie ed è già disponibile in commercio in alcuni Paesi Europei ed in Australia e Canada. Attualmente il farmaco è già stato approvato da AIFA ed è in corso la fase di negoziazione economica. Tale formulazione, a differenza delle altre due formulazioni, in virtù della ampia gamma di dosaggi disponibili sia nelle formulazioni settimanali che mensili, permette una notevole possibilità di adeguamento posologico nel tempo di farmaco in funzione dei bisogni e della fase di trattamento dei pazienti.

- Sublocade[®] è una nuova formulazione di buprenorfina disegnata per garantire un rilascio prolungato nel tempo. Sarà disponibile in formulazioni a rilascio mensile con due distinte posologie, da 100 e 300 mg⁽⁶⁾. Il rilascio prolungato è stato ottenuto tramite l'applicazione della tecnologia Atrigel[®]. Il farmaco potrà essere somministrato esclusivamente da personale sanitario attraverso siringa pre-caricata (da un minimo di 0,5 ad un massimo di 1,5 ml a seconda della dose) nel tessuto sottocutaneo. Sublocade[®] dovrà essere conservato ad una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Tale formulazione è stata approvata da diverse agenzie regolatorie ed è ad oggi già in commercio negli USA ed approvato in Australia, Canada ed Israele. Diversamente dalle altre due formulazioni, laddove somministrato continuativamente al dosaggio più elevato di 300 mg, Sublocade[®]

garantisce livelli plasmatici elevati stabili di buprenorfina (oltre i 5 ng/ml) che possono essere particolarmente utili anche per quei pazienti con un elevato *craving* verso l'eroina.

- Sixmo[®], diversamente dalle precedenti, è una nuova formulazione di buprenorfina progettata per garantire un rilascio prolungato di farmaco nel tempo fino a 6 mesi⁽⁷⁾. Sarà disponibile in un'unica posologia che garantirà un rilascio prolungato fino ad un massimo di equivalenza posologica corrispondente a 8 mg di buprenorfina assunta per via sublinguale. Il rilascio prolungato è stato ottenuto attraverso l'impianto nel tessuto sottocutaneo (a livello del braccio) di quattro microcapsule appositamente sviluppate per garantire un rilascio costante di farmaco. Trascorsi i sei mesi i dispositivi dovranno essere rimossi chirurgicamente e reimpiantati. Tale formulazione, diversamente dalle precedenti, non garantisce un livello plasmatico elevato ma il vantaggio di tale formulazione è legato alla dimensione temporale nel garantire un rilascio per 6 mesi.

Le diverse formulazioni sopra descritte, indipendentemente dalle loro peculiarità, laddove utilizzate a seconda degli obiettivi clinici individuati, potrebbero portare una serie di vantaggi sia al sistema di cura che per i pazienti:

Sistema di cura:

- Miglioramento della *compliance* e quindi degli esiti dei trattamenti farmacologici;
- Riduzione dei rischi correlati all'affido domiciliare delle terapie con importante attività di *risk management* per il medico e di sicurezza per i pazienti;
- Utilizzo in ambito carcerario con miglioramento della gestione clinica ed organizzativa degli ambulatori Ser.D. interni agli Istituti Carcerari;

- Utilizzo in ambito dei servizi a bassa soglia per programmi di riduzione del danno, con riduzione degli episodi di overdose e di conseguenza della mortalità correlata;

- Dimissione in protezione da programmi residenziali (comunità terapeutiche, case di cura) e dagli Istituti detentivi dopo scarcerazione;

- Riduzione significativa degli episodi di misuso e di diversione e delle loro conseguenze cliniche;

- Riqualificazione e de-stigmatizzazione dei percorsi di cura con aumento della attrattività dei Ser.D, specie per i giovani adulti. Ad oggi in Italia il 50% dei pazienti affetti da disturbo da uso di oppiacei non si rivolge ai Servizi.

Pazienti:

- Maggiore flessibilità di trattamento con miglioramento dei percorsi di cura. Pazienti non stabilizzati o che non siano pienamente complianti con le loro attuali prescrizioni di buprenorfina sublinguale potrebbero trarre vantaggio da una formulazione a lunga durata d'azione. Infatti gli studi di farmacocinetica non solo evidenziano una bioequivalenza tra i livelli plasmatici di buprenorfina sublinguale e quella a rilascio prolungato, ma anche il vantaggio derivante dal mantenimento di livelli plasmatici efficaci di buprenorfina nel tempo evitando le tipiche oscillazioni giornaliere delle compresse sublinguali;

- Miglioramento della qualità di vita familiare, sociale e lavorativa. Tali formulazioni potrebbero rappresentare una buona opzione terapeutica anche per pazienti in remissione protratta e con dosaggi stabili di buprenorfina. In tali situazioni il paziente avrebbe minore necessità di recarsi al Ser.D per l'assunzione e il ritiro dell'affido del farmaco;

- Riduzione degli episodi di overdose dopo interventi a carattere residenziale. Il

rischio di decessi da overdose è massimo nei primi quindici giorni dopo la dimissione da ambienti protetti. Tale rischio è correlato alla perdita della tolleranza nei confronti degli oppiacei. Tali formulazioni potrebbero pertanto rappresentare un'efficace opzione terapeutica al fine di ridurre il rischio di overdose in pazienti al termine di programmi riabilitativi comunitari, dopo ospedalizzazioni e scarcerazione in programmi di riduzione del danno;

- Riduzione delle conseguenze sanitarie di misuso e diversione della terapia con farmaci oppioidi. Tali formulazioni, che dovranno essere somministrate direttamente al Ser.D da parte di operatori sanitari, ridurranno la possibilità che il paziente disponga direttamente della terapia;

- Migliore controllo del *craving* grazie alla possibilità di avere concentrazioni plasmatiche stabili di farmaco per periodi prolungati con conseguente riduzione delle ricadute nel consumo di eroina.

Conclusioni

Nei prossimi anni saranno disponibili per la cura del disturbo da uso di oppiacei nuove formulazioni di buprenorfina a rilascio prolungato. Tali formulazioni non solo riusciranno a colmare i limiti degli attuali trattamenti, ma saranno anche l'occasione per una evoluzione del sistema di cura. Grazie anche alle caratteristiche di tali formulazioni si potrà sempre più spostare l'intervento sanitario da un paradigma droga-farmaco-controllo della assunzione della terapia ad uno maggiormente centrato anche su altri aspetti della patologia di cui il trattamento farmacologico ne rappresenta sicuramente una parte fondamentale, ma non necessariamente l'unica.

Bibliografia

¹ *Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus.* Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, Alam F, Alho H, Benyamina A, Bobes J, Daulouede JP, Leonardi C, Maremmani I, Torrens M, Walcher S, Soyka M. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Dec; 18(18): 1987-1999.

² *Are we ready to treat hepatitis C virus in individuals with opioid use disorder: assessment of readiness in European countries on the basis of an expert-generated model.* Wright N, Reimer J, Somaini L, Roncero C, Maremmani I, Simon N, Krajci P, Littlewood R, D'Agnone O, Alho H, Rolland B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Nov; 29(11): 1206-1214.

³ *European Drug Report from European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCCDA) 2019.*

⁴ *Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention: a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians.* Stöver H. *Eur Addict Res.* 2011; 17⁽¹⁾: 44-54.

⁵ *Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial.* Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, Frost M, Tiberg F, Linden M, Sheldon B, Oosman S, Peterson S, Chen M, Kim S. *JAMA Intern Med.* 2018 Jun 1; 178⁽⁶⁾: 764-773.

⁶ *Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Haight BR, Learned SM, Laffont CM, Fudala PJ, Zhao Y, Garofalo AS, Greenwald MK, Nadipelli VR, Ling W, Heidbreder C; RB-US-13-0001 Study Investigators. *Lancet.* 2019 Feb 23; 393(10173): 778-790.

⁷ *Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ; PRO-814 Study Group. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2016 Jul 19; 316⁽³⁾: 282-90.

Disclosure:

La Dr.ssa Sonya Maugeri ha ricevuto *grant* per la partecipazione a Congressi da Aziende Farmaceutiche (Indivior).

La Dr.ssa Sarah Vecchio nega conflitti di

interesse.

Il Dr Lorenzo Somaini è consulente e membro di *Advisory Board* per diverse Aziende Farmaceutiche. (Indivior, Molteni Farmaceutici, CT Laboratori San Remo, Camurus, Gilead, MSD).

Integrazione e supplementazione nutrizionale per sportivi: i pericoli dell'e-commerce

Piero Sestili

Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli Studi di Urbino Carlo Bo

L'uso di supplementi o integratori nutrizionali si è espanso enormemente nel mondo dello sport e del fitness, ed il mercato è in costante crescita: secondo le stime di Euromonitor International supererà il valore di 73 miliardi di euro/anno su scala globale nel 2020.

La richiesta di supplementi o integratori è giustificata dal fatto che il loro utilizzo dovrebbe assicurare il mantenimento di adeguati livelli di substrati energetici a sostegno della performance. Oltre a ciò gli integratori per sportivi mirano a prevenire i deficit nutrizionali connessi all'elevata attività fisica e lo sviluppo di alcune patologie frequenti nell'atleta (*upper respiratory tract infections*, tendinopatie, gonartrosi, contratture ecc.), nonché a contribuire ad un buono stato di salute generale.

Come ormai ampiamente discusso e documentato, l'uso di questi prodotti implica non solo dei benefici, ma può anche comportare dei rischi per la salute dell'atleta⁽¹⁾. L'adozione di specifiche normative comunitarie in materia - compresa l'istituzione dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (E.F.S.A.) - ha aumentato il livello di tutela della salute del consumatore (per la normativa di riferimento

si vedano i regolamenti e direttive n. 178/2002/CE; 2002/46 /CE; n. 2015/2283/CE), anche se va sottolineato che non si è ancora raggiunta una piena armonizzazione giuridica tra i diversi Stati membri⁽²⁾. In Italia i principali riferimenti normativi sono il DL 21 maggio 2004, n. 169 ed il DM 9 luglio 2012.

A dispetto dell'impegno europeo per rendere il settore più sicuro, desta crescente preoccupazione l'ascesa inarrestabile del commercio digitale, dal quale gli integratori per sportivi non sono affatto immuni.

L'e-commerce infatti consente di reperire ed acquistare on-line qualunque integratore di provenienza extra UE, inclusi quelli non rispondenti ai requisiti comunitari. La globalizzazione digitale del settore si accompagna anche alla diffusione su internet di una quantità di informazioni scadenti, inattendibili e fuorvianti, in grado di orientare l'acquisto verso scelte sbagliate, se non addirittura pericolose.

A questo proposito una prima considerazione riguarda la terminologia: integratore e supplemento, seppur non diversi sul piano normativo, esprimono concetti differenti. L'integratore è un prodotto inteso a correggere un'alimentazione insufficiente a colmare, nell'atleta, il fabbisogno di carboidrati, grassi e proteine, l'esigenza di minerali, oligoelementi, nutraceutici e vitamine. Per supplemento andrebbe invece inteso un prodotto che, indipendentemente dal suo fabbisogno e agendo su specifici processi biochimici e fisiologici, viene assunto allo scopo prevalente di agevolare o migliorare la prestazione sportiva. La differenza non è solo semantica, ma ha in sé delle ricadute interpretative e pratiche ben precise. Gli utilizzatori più consapevoli e documentati, che perseguono non solo finalità ergogeniche e di supporto

alla prestazione, ma anche salutistiche, sono più orientati verso il concetto di “integrazione”. Al contrario, fasce di utenza predisposte e polarizzate tendono più spesso verso l’idea di “supplementazione”, quasi ritenendola una lecita e innocua surrogazione di doping. Da qui nasce la ricerca di prodotti che vantano proprietà mirabolanti di cui le norme comunitarie vieterebbero il commercio sia per scarsa certificazione tecnica che per non conformità alle norme di etichettatura (composizione non dichiarata, fraseologie intese a indurre false aspettative negli acquirenti ecc.).

Infatti gli integratori e i supplementi provenienti da Paesi (che per brevità chiameremo non-UE) privi di regolamentazioni adeguate, se non rispondenti agli standard comunitari non possono essere importati e commercializzati negli Stati membri. Purtroppo però, la commercializzazione on-line - specie nei negozi virtuali di scarsa reputazione - è in grado di aggirare agevolmente la normativa, esponendo l’*e-consumer* a rischi per la propria salute. Quali sono, dunque, gli elementi di rilievo tossicologico che possono derivare da questa situazione? Di seguito, senza entrare nel campo dell’efficacia, si tenterà di fornire un breve e sintetico quadro dei possibili rischi derivanti dall’uso di prodotti non-UE privi di adeguate certificazioni, reperibili nel mercato digitale.

Un primo aspetto che può avere considerevoli conseguenze consiste nella non rispondenza a requisiti di qualità dei processi di fabbricazione. Ad esempio, se il produttore utilizza ingredienti scadenti a basso titolo di purezza, verranno immessi nel mercato prodotti contenenti contaminanti potenzialmente tossici. Uno studio su 33 prodotti a base di creatina ha rivelato come

tra essi ve ne fossero alcuni a basso prezzo con purezza dichiarata del 99% a fronte di un dato reale dell’88/92%, con presenza di dicianodiamide e diidro-1,3,5-triazina⁽³⁾. Quantità rilevanti di metalli pesanti (arsenico, cadmio, piombo) o di *endocrine disruptors* naturali o sintetici sono spesso rinvenute in prodotti non-UE⁽⁴⁾. Per quanto riguarda la quantità dei contaminanti, va inoltre considerato che alcuni prodotti per sportivi vengono consumati in dosi assai elevate (decine di grammi al giorno come nel caso delle proteine in polvere); conseguentemente anche le impurezze così assunte possono accumularsi in modo significativo e pericoloso. La promiscuità d’uso degli impianti e la scarsa attenzione nei processi produttivi può portare anche a cross-contaminazioni tra una lavorazione e l’altra, col risultato di lotti di produzione accidentalmente contenenti sostanze non dichiarate in etichetta, finanche sostanze dopanti. Questo fenomeno sembra essere la causa dei cosiddetti e frequenti casi di “doping involontario”⁽¹⁾ in cui l’atleta risulta positivo a sostanze inintenzionalmente presenti negli integratori che assume.

Il problema della qualità degli ingredienti riguarda anche i prodotti contenenti estratti vegetali in cui, in assenza di adeguate certificazioni, possono essere presenti contaminazioni da metalli pesanti, pesticidi e micotossine. I prodotti extra-UE sono tendenzialmente più a rischio, ma un allarme sulla relativa fragilità delle normative comunitarie (ancora oggi sostanzialmente immutate) in questo specifico settore era stato lanciato nel 2011⁽⁵⁾.

La presenza di sostanze proibite e/o pericolose non dichiarate in etichetta non sempre è accidentale⁽⁶⁾: piuttosto è spesso intenzionale per il chiaro scopo di aumentare

fraudolentemente l'efficacia del prodotto e stimolarne la vendita⁽⁷⁾. Il caso più frequente è quello del deidroepiandrosterone (DHEA), steroide vietato dalla *World Antidoping Agency* (WADA). Si ritiene che il DHEA, altri steroidi e gli *androgen receptors modulators* siano presenti nel 15% degli integratori non-UE⁽⁸⁾, specie quelli di provenienza USA venduti on-line. Frequente anche la presenza di FANS o di stimolanti centrali come la N,α-dietil-fenilettilamina⁽⁹⁾, l'efedrina o la 1-3 dimetilamilamina (DMAA). La DMAA ed altri simpaticomimetici erano contenuti in alcuni integratori assai popolari in USA di cui fu ordinato il ritiro nel 2014, che si sospetta abbiano causato 6 decessi e più di 100 segnalazioni per effetti cardiovascolari gravi⁽¹⁰⁾. Il mercato USA, facilmente accessibile via WEB anche dall'UE, desta particolare preoccupazione a causa della debolezza delle normative statunitensi di settore, caratterizzate da strumenti blandamente reattivi che si applicano per lo più alla fase *after-market*. La mancanza di norme proattive fa sì che quasi ogni nuova sostanza potenzialmente dopante non ancora censita dal WADA possa ritrovarsi automaticamente all'interno di prodotti per sportivi "made in USA". Questa situazione è ben descritta in un articolo dall'assai esplicito titolo "American roulette - contaminated dietary supplements"⁽¹¹⁾.

Anche laddove la qualità e l'affidabilità del produttore siano solide, l'assenza di precise informazioni nell'etichetta dei prodotti non-UE può costituire un rischio. Ad esempio, particolarmente richiesti sono oggi i supplementi multi-ingrediente pre-workout, prodotti che contengono miscele di caffeina, beta-alanina, aminoacidi, citrullina, polifenoli e numerosi altri la cui combinazione dovrebbe produrre effetti sinergici in termini

di miglioramento della prestazione e di adattamento al training. In molti di questi prodotti non-UE la composizione è omessa e sostituita con la dicitura "miscela proprietaria" o "esclusiva". Poiché la caffeina è spesso il principale ingrediente, non riportarne la concentrazione si traduce nel rischio concreto e documentato di sovradosaggi - accidentali o intenzionali che siano - tali da produrre sintomi quali cefalee, aritmie, tachicardie e palpitazioni⁽¹²⁾.

L'assenza di un solido razionale scientifico alla base di queste associazioni apre il campo allo sviluppo e vendita di prodotti dalla composizione sempre più complessa: a questo proposito è stata posta la questione se queste miscele diano luogo ad interazioni ed effetti nocivi piuttosto che positivi, sollecitando interventi mirati sia da parte della comunità scientifica che del legislatore⁽¹⁾. In particolare è stata rimarcata la necessità di stabilire delle linee guida per l'uso prudente e razionale di questi prodotti e di incrementare gli studi sugli effetti derivanti dal loro consumo a lungo termine⁽²⁾.

La situazione è infine aggravata dalla comune credenza, fondata per lo più su basi aneddotiche, che un supplemento sia tanto più efficace quanto più ne viene assunto, e che associando diversi prodotti si ottengano risultati ancora migliori.

A ben vedere quindi il quadro - di cui abbiamo fornito non più che un brevissimo tratteggio - merita attenzione ed effettivamente alcuni interventi da parte del legislatore o degli *stakeholders* più seri sono stati attuati o sono in divenire. Per quanto riguarda la UE, ad esempio, più volte si è tentato di includere i supplementi per sportivi nella categoria degli alimenti destinati a gruppi specifici (regolamento CE n. 609/2013), allo scopo di

sottoporli a norme più stringenti rispetto alle attuali, e non è escluso che questo o simili provvedimenti verranno a breve adottati. Allo stesso tempo alcuni produttori, anche non-UE, per i propri integratori sportivi hanno sviluppato e adottato disciplinari di produzione molto restrittivi, a garanzia della qualità e della sicurezza d'uso. La certificazione "American National Standard for dietary Supplements" (NSF/ANSI 173) è stata elaborata per colmare le carenze normative degli USA, ma il limite della sua efficacia è che l'adesione è su base volontaria. Anche le federazioni olimpiche hanno adottato iniziative proprie, e il WADA ha pubblicato numerosi studi e documenti volti a contrastare la diffusione di integratori pericolosi⁽¹³⁾.

Tutte queste misure risulteranno tuttavia inefficaci fin quando si potrà acquistare dal WEB qualunque prodotto, ovvero fin quando non si affronterà il tema dell'e-commerce sottoponendolo a norme adeguate e rigorose, almeno a livello comunitario. Nel frattempo uno strumento senz'altro efficace resta - come sempre - quello di reagire sul piano scientifico e culturale con gli attori e gli strumenti propri della formazione e dell'educazione alla salute.

Bibliografia

¹ Maughan, R.J., et al., IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med*, 2018. 52(7): p. 439-455.

² Martinez-Sanz, J.M., Sospedra, I., Baladía, E., Arranz, L., Ortiz-Moncada, R., and Gil-Izquierdo, A., Current Status of Legislation on Dietary Products for Sportspeople in a European Framework. *Nutrients*, 2017. 9(11).

³ Moret, S., Prevarin, A., and Tubaro, F., Levels of creatine, organic contaminants and heavy metals in creatine dietary supplements. *Food Chemistry*, 2011. 126(3): p. 1232 - 1238.

⁴ <https://www.cleanlabelproject.org/protein-powder-raw-data/>. 2019.

⁵ Sanzini, E., Badea, M., Santos, A.D., Restani, P., and Sievers, H., Quality control of plant food supplements *Food Funct*, 2011. 2(12): p. 740-6.

⁶ Mc Cullin, A., Sports supplements and accidental doping - how big is the risk? *CyclingTips*, 2018. <https://cyclingtips.com/2015/12/sports-supplements-and-accidental-doping-how-big-are-the-risks/>.

⁷ Martinez-Sanz, J.M., Sospedra, I., Ortiz, C.M., Baladía, E., Gil-Izquierdo, A., and Ortiz-Moncada, R., Intended or Unintended Doping? A Review of the Presence of Doping Substances in Dietary Supplements Used in Sports. *Nutrients*, 2017. 9(10).

⁸ Geyer, H., Parr, M.K., Mareck, U., Reinhart, U., Schrader, Y., and Schanzer, W., Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study. *Int J Sports Med*, 2004. 25(2): p. 124-9.

⁹ Cohen, P.A., Travis, J.C., and Venhuis, B.J., A methamphetamine analog (N,alpha-diethyl phenylethylamine) identified in a mainstream dietary supplement. *Drug Test Anal*, 2014. 6(7-8): p. 805-7.

¹⁰ Lieberman, H.R., Austin, K.G., and Farina, E.K., Surveillance of the armed forces as a sentinel system for detecting adverse effects of dietary supplements in the general population. *Public Health Nutr*, 2018. 21(5): p. 882-887.

¹¹ Cohen, P.A., American roulette - contaminated dietary supplements. *N Engl J Med*, 2009. 361(16): p. 1523-5.

¹² Kaplan, G.B., Greenblatt, D.J., Ehrenberg, B.L., Goddard, J.E., Cotreau, M.M., Harmatz, J.S., and Shader, R.I., Dose dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol*, 1997. 37(8): p. 693-703.

¹³ AA.VV., <https://www.wada-ama.org/en/resources/search?k=supplements&searchcategory=resources&op=Search>. 2019.

L'immagine pubblica della SITOX tra quotidiani, tv e social. L'analisi: dove siamo e prossimi obiettivi

Marco Pivato

Agenzia DNA Media Lab, Ufficio Stampa SITOX

Discutere l'immagine pubblica della Società Italiana di Tossicologia (SITOX) significa da un lato valutarne la presenza mediatica, in termini quantitativi, e dall'altra la reputazione, vale a dire la stessa presenza mediatica ma in termini qualitativi. Rispetto all'ultimo Congresso, svoltosi nell'aprile del 2018, SITOX è stata indubbiamente in grado di penetrare, con una certa frequenza, i media tradizionali: quotidiani, radio e TV, locali e nazionali, collezionando una buona rassegna stampa. Rassegna (aggiornata per ora all'intero 2019 e presto anche per l'anno 2018) che, da pochi mesi, è visibile a tutti i soci e gli utenti del web sul nuovo sito, pubblicato a marzo: è sufficiente andare alla pagina "La Società" e cliccare sulla sezione "Area Comunicazione". I temi che hanno avuto più risonanza sui media, durante e appena dopo il Congresso 2018, sono stati, decisamente, gli stupefacenti (NPS), il capitolo su e-cig, i nuovi dispositivi sostitutivi della sigaretta tradizionale e il doping: tutti argomenti di spiegabile curiosità pubblica. In particolare, il capitolo del doping, a cascata, nei mesi successivi, ha generato un vivo interesse nelle redazioni per via del fiorente mondo degli integratori. In un secondo momento abbiamo quindi avuto domande sull'abuso degli stessi, sino al giro illegale di sostanze nelle palestre e richieste, per contrasto, su efficacia e sicurezza delle cosiddette "medicines complementari". Proprio SkyTG24 ha realizzato un servizio TV con una lunga intervista alla Past President Patrizia

Hrelia, in merito a questi argomenti, e ancora una nuova puntata con Carlo Locatelli (entrambi i servizi sono visibili sul sito). Notevole spazio, quest'anno, è stato dedicato ad altri argomenti comprensibilmente molto popolari, anche su testate nazionali, e non solo riviste specializzate in sanità, come *La Repubblica* e *Corriere della Sera*, come la presunta tossicità delle radiofrequenze emesse dai cellulari, il caso Glifosato, l'epidemia da oppioidi negli USA, di nuovo le dipendenze patologiche in generale, la sperimentazione animale e la sicurezza della filiera alimentare. A proposito di filiera alimentare, tra tutti, da segnalare, perché emblematico dei caratteri dell'immagine pubblica della tossicologia, è il nostro comunicato stampa che ha smorzato l'allarme sulla presunta tossicità dei dolcificanti come l'aspartame. Emblematico, innanzitutto perché affronta il negletto (per il consumatore) tema della dose – il perché e il come lo specificherò più avanti – ed emblematico della psicologia dell'utente e del cittadino in generale che resta chiuso sulle proprie convinzioni anche di fronte ai fatti, come hanno dimostrato i *feed back* della pagina Facebook, con i commenti, da parte di persone non qualificate a pontificare sulle proprietà nocive dei dolcificanti, citando studi privi di crediti e valenza scientifica. L'esempio dell'aspartame è emblematico tanto quanto quello dei vaccini, dell'omeopatia, e dell'avversione ai farmaci in generale o dell'"innamoramento" per il cibo biologico: personalmente ho sempre sostenuto, contro molti, che i *new media* e lo sviluppo di internet avrebbero dato una smorzata alle pseudoscienze. Infatti, molti colleghi e anche sociologi della scienza ritengono che proprio la liquidità dei *new media* amplifichi le *fake news*. Ciò è innegabile. Lo vediamo tutti i giorni. Anche

Umberto Eco, nel 2015, era arrivato alle stesse conclusioni con la *boutade*: “I *social media* danno diritto di parola a legioni di imbecilli che prima parlavano solo al bar dopo un bicchiere di vino, senza danneggiare la collettività. Venivano subito messi a tacere, mentre ora hanno lo stesso diritto di parola di un Premio Nobel. È l’invasione degli imbecilli”. Ma è vero anche, invece, che proprio lo spazio maggiore che esiste per le pseudoscienze, dato da internet, esiste anche per le smentite, assieme alla possibilità di reperire informazioni che un tempo si trovavano in maniera soltanto passiva e soltanto in edicola o alla TV: la comunicazione bidirezionale (interattiva), per l’appunto quella dei social, dà spazio alla comunità scientifica di intervenire. Facciamo un esempio: se dovessi scrivere una notizia errata sul quotidiano dove curo con altri colleghi temi di scienza e sanità (*La Stampa*), un tempo non avevo molte possibilità di essere smentito, mentre adesso sono certo che il giorno dopo troverò su Facebook o Twitter l’esperto che mi contraddice con tanto di bibliografia e richiesta di rettifica. Per molti versi, quindi, i giornalisti stanno molto più attenti adesso alla verifica delle fonti che non un tempo quando non esistevano i *social*. La difficoltà, semmai, è delle persone. Non dei mezzi di comunicazione di massa. Esistono individui “irraggiungibili”: si potrà loro spiegare la verità con bibliografia e fatti documentati, ma non cambieranno mai idea e cercheranno comunque conferme alla propria visione della realtà: si tratta di un bias cognitivo spiegato dalle neuroscienze e dalla psicologia, verso il quale l’esperto può fare ben poco. Teniamo presente, infatti, che le spiegazioni che fornisce la scienza sono razionali, mentre la percezione del rischio, tanto per dirne una, è un processo completamente emotivo, dove i dati non

“attaccano”. Qualcuno si fida dei dati, per convincere altri bisogna invece parlare “alla pancia”. In base a questo gli studiosi della comunicazione del rischio hanno elaborato due approcci, nel progettare le campagne stampa: il primo è razionale, mentre il secondo è viscerale, potremmo dire. Il primo, chiamato “modello deficit” offre al lettore fatti, dati e spiegazioni, con una direzione quindi *top-down*, dove l’esperto elenca i motivi razionali della propria visione. Il secondo, chiamato “modello fear”, punta invece al ventre, all’emotività e, per capirci facilmente, è quello adottato dai governi che si avvalgono di immagini raccapriccianti sui pacchetti di sigarette. Secondo la letteratura nel campo della comunicazione della scienza e della sociologia della scienza, non esiste un modello più efficace dell’altro: dipende dalla campagna che si intende intraprendere e possono essere integrati, perché a qualcuno convincono solo i dati, mentre qualcun altro deve invece anche vivere emotivamente il significato del dato. Ma a noi, in questa sede, interessa discutere di questi meccanismi per delineare chiaramente il quadro della tossicologia quando esce dalla proverbiale “torre d’Avorio” ed entra nelle case delle persone: andiamo quindi nel merito di alcuni esempi. Di nuovo torno sul caso dell’aspartame (ma varrebbe anche per il Glifosato, gli OGM o il cibo Bio) sia perché è emblematico dei processi cognitivi descritti sopra, sia perché ha permesso a SITOX, nelle sue campagne stampa, di affrontare un tema, meglio: il tema, fondamentale della tossicologia, vale a dire il concetto di dose (tema dell’imminente Congresso) e presentarlo al lettore e spettatore, normalmente difficilmente abituato a ragionare in termini di “soglie”. Abbiamo avuto occasione, durante la scorsa primavera, di entrare nello specifico del concetto, al

tempo del delitto di Imane Fadil, l'ex modella coinvolta nel giro di "olgettine", oltre a essere teste nel processo Ruby Ter, morta a marzo in circostanze misteriose. È stato inizialmente ipotizzato un avvelenamento da metalli pesanti, ma le concentrazioni rilevate nel sangue non erano sufficienti a risultare letali. Scartata anche l'ipotesi del ricorso a elementi radioattivi. Ne ha discusso il Presidente SITOX Corrado Lodovico Galli, in più di una occasione: ai microfoni del *TG2* e a quelli di *SkyTG24*, oltre che su *La Repubblica* e *Il Quotidiano Nazionale*. La spiegazione razionale che fa capo alla dose (in questo caso insufficiente a essere letale) non dipana sempre i dubbi del lettore, che alla parola «piombo» o «cadmio» cade con il pensiero (ovvero: l'emozione) quasi automaticamente, e irreversibilmente, sull'avvelenamento. Non ricordandosi lui stesso, probabilmente, che quando assume del paracetamolo per abbassare la febbre, ne assume 1 g. e non 1 kg. Il concetto di dose, tema del Congresso di febbraio, è quindi senz'altro uno dei concetti più difficili da veicolare al pubblico.

Proprio nel momento in cui il Presidente andava in onda e veniva intervistato dai principali quotidiani italiani, la Procura di Milano, che aveva ascoltato e letto i suoi interventi sulla stampa ha deciso di nominarlo perito per il caso Imane Fadil. Esattamente uno di quei casi in cui la visibilità si trasforma in reputazione. SITOX deve continuare su questa strada: aumentare il tasso di conversione tra visibilità e reputazione, diventando il punto di riferimento in Italia per chi intende avere informazioni in tutti i campi in cui si spende la tossicologia. Ci aiuterà in questo progetto sicuramente il nuovo sito, ma soprattutto il progetto, diventato esecutivo dopo l'approvazione del Consiglio Direttivo, di applicare le strategie del *web marketing* ai canali web della Società.

Al sito stanno quindi lavorando informatici e ingegneri informatici in modo da implementare strategie (Strategie SEO: *Search Engine Optimization*) che permettano di migliorare l'indicizzazione dei temi: se un utente cerca in rete informazioni sulla pericolosità di una sostanza (come spesso accade) www.sitox.org dovrà comparire tra le prime ricerche, lasciando indietro siti meno affidabili. Analoghi interventi sono in corso sui *social media*. Nati come un "gioco" i *social* sono infatti sempre più uno strumento di lavoro: attraverso Facebook, LinkedIn e Twitter (grazie all'aiuto della scienza informatica) riusciremo a raggiungere, con i nostri temi e pareri, un pubblico più selezionato e interessato, aumentando il coinvolgimento (*engagement*) con i nostri post. Il tutto è misurabile, e ci aiuterà, questa volta in maniera scientifica, dato che la gestione del sito e dei *social* da amatoriale diventerà professionale, ad avere veri *feedback* sull'immagine pubblica della SITOX.

19° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA Paracelso nel XXI secolo: “Dosis sola facit, ut venenum non fit”

Lettera del Presidente

La salute, la società, la ricerca scientifica, l'industria, la politica e la comunicazione: la modernità impone un dialogo proficuo e bidirezionale tra i soggetti responsabili della qualità di vita dell'uomo nel proprio ambiente. Il progresso della conoscenza e della tecnologia ci ha dotato di strumenti straordinari, ma complessi da impiegare con efficienza e sicurezza, e anche da illustrare: ecco perché la Società Italiana di Tossicologia (SITOX) ha deciso di dedicare il 19° Congresso al tema della rilevanza della dose nel manifestarsi dell'effetto tossico. Come in effetti insegnava il “padre” della Tossicologia, Paracelso, “Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto”. Una sostanza chimica può agire da veleno, oppure come componente fondamentale per la vita, o ancora non sortire alcun effetto sull'organismo.

Ciò dipende ovviamente dalla qualità, quindi dalla sua natura chimica, ma anche dalla quantità. E quindi dalla dose. Un concetto spesso sottovalutato o sconosciuto e alla base di numerose *fake news* moderne.

L'evento coprirà in modo armonico i differenti aspetti curati dai rispettivi Tavoli di Lavoro e Gruppi Scientifici della SITOX, coinvolgendo il più possibile i Soci Ordinari e i Soci Sostenitori, anime essenziali per progettare il dibattito attorno a questo rilevante e ricorrente tema. Particolare enfasi verrà dedicata alla comunicazione del pericolo e del rischio derivante da un corretto utilizzo delle sostanze chimiche nella vita quotidiana. Non a caso, infatti,

concetti come farmaco, alimento, veleno, contaminante, pesticida e molti altri attinenti alla tossicologia, soffrono di una immagine pubblica spesso distorta, bisognosa della collaborazione tra gli esperti dei vari campi per renderla più trasparente e immediata, a beneficio della collettività. La Società Italiana di Tossicologia è un'associazione scientifica senza scopo di lucro, che conta oltre 400 soci attivi nell'Università, nell'Industria ed in Enti e Aziende statali (Ministero, Istituto Superiore di Sanità, ASL). È membro della International Union of Toxicology (IUTOX) e della European Societies of Toxicology (EUROTOX) e ha notevoli interazioni con la Comunità Europea, con i Ministeri competenti e gli Enti pubblici e privati di ricerca. La mission della SITOX è promuovere la ricerca tossicologica nei suoi vasti ambiti applicativi e proporre, condividere e diffondere la conoscenza sulla sicurezza d'uso delle sostanze chimiche.

Il Congresso Nazionale della SITOX è un evento che ricorre ogni 18 mesi e rappresenta un'occasione unica per delineare lo stato dell'arte di ricerca ed innovazione nel settore tossicologico con il contributo dei ricercatori che saranno presenti al congresso.

Vi aspettiamo numerosissimi a Bologna!

Corrado Lodovico Galli
Presidente SITOX

19° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

PROGRAMMA

Lunedì 10 febbraio 2020
Corsi pre-congressuali

	SALA GLORIA	SALA FALCO
11.00-14.00	 Tossicologia Perinatale	Linking In Silico Methods to Navigation of Chemical Safety/Risk Assessment
15.30-18.30	 Gestione ospedaliera del disturbo da uso di sostanze	Linking In Silico Methods to Navigation of Chemical Safety/Risk Assessment

Martedì 11 febbraio 2020

	AUDITORIUM (Plenary Session)	
11.00-11.45	Lettura Magistrale Micro e nanoplastiche: origine, esposizione e rischio per l'ambiente e per l'uomo	
11.45-12.00	Certificazione delle competenze della figura professionale del tossicologo AICQ/SICEV e Accredia	
12.00-12.50	Cerimonia di Premiazione Borsisti SITOX	
12.50-14.00	<i>Light lunch</i>	
	SALA GARISENDA	SALA ASINELLI
14.00-16.00	Cannabis light e cannabis terapeutica: facciamo chiarezza	Leveraging Existing Toxicity Data And Chemoinformatics To Strengthen Chemical Safety Assessment
16.00-18.00	Biomarcatori dal drug discovery alla pratica clinica	Interferenti endocrini
18.15-19.15	ASSEMBLEA GENERALE ANNUALE SITOX	

Mercoledì 12 febbraio 2020

	SALA GARISENDA	SALA ASINELLI
9.00-11.00	Nuovi approcci terapeutici nel mondo dell'addiction	Co-esposizione a residui di prodotti fitosanitari
11.00-13.00	Metodi alternativi in campo biologico	Inquinanti organici persistenti
13.00-14.00	<i>Light lunch</i>	
14.00-16.00	Tossicologia perinatale	Botanicals: caratterizzazione e valutazione della sicurezza
16.00-18.00	La valutazione di sicurezza dei dispositivi medici	Botanicals: Regolamentazione e casi studio

Siamo lieti di informarvi che dallo scorso anno SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook  e Twitter 

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

SITOX Informa è scaricabile online.

Visita il nostro sito **www.sitox.org**

SITOX INFORMA

Periodico della Società Italiana di Tossicologia

Fondata nel 1967

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580

Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XXII n. 2 - Dicembre 2019

Direttore Responsabile: Sarah Vecchio

Comitato Editoriale: Salvatore Bianco, Claudio Colosio, Ivano Eberini, Annarita Meneguz, Marco Pivato, Costanza Rovida

Segreteria Editoriale: Ida Ceserani, M. Elena Scamoni

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente: Corrado Lodovico Galli

Presidente Eletto: Orazio Cantoni

Consiglieri: Guido Mannaioni, Angelo Moretto, Michele Navarra, Emanuela Testai, Sarah Vecchio, Barbara Viviani

Segretario: Francesca Maffei

Past President: Patrizia Hrelia

Sede Legale & Sede Operativa:

Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 700590939

E-mail: sitox@segr.it

Sito Web: www.sitox.org

Impaginazione e stampa:

RBS graphic productions S.r.l. - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97