

IMPIEGO ILLECITO DI SOSTANZE ANABOLIZZANTI, LE FIGURE IN GIOCO

Gli allevatori.....

I medici veterinari.....

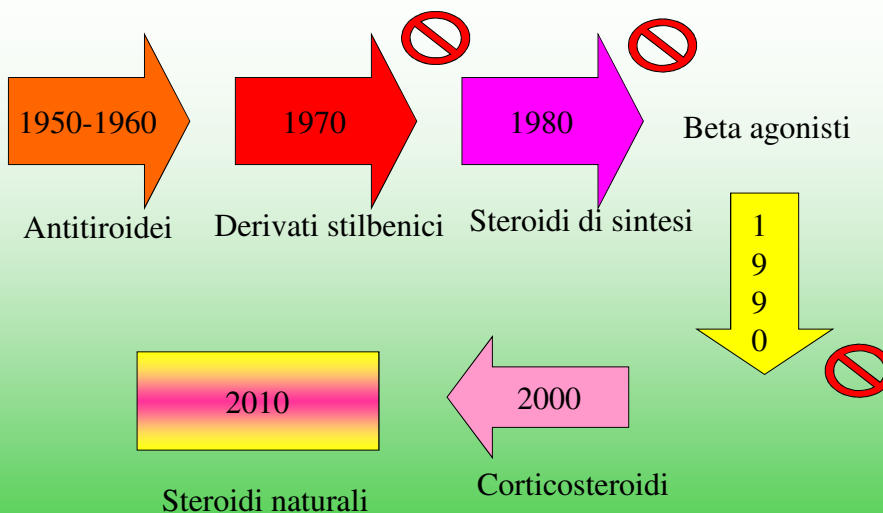
Le autorità preposte al controllo.....

L'opinione pubblica.....

Gli animali.....

I laboratori di analisi.....

I laboratori clandestini.....



STRATEGIE ...

ILLECITO

- nuove molecole
- cocktails
- diuretici
- siti improbabili
- weekend

CONTROLLO

- screening multiresiduo
- a sorpresa in allevamento
- matrici diversificate
- a prescindere dall'esito legale si concentrano i controlli

Tabella 54. Risultati di analisi di flaconi di anabolizzanti, venduti al mercato nero negli anni 1989-1990 (15 cocktails), riportati da Maghuin-Rogister (1991).

1. Etinil-estradiolo + desametasone isonicotinato
2. Desametasone isonicotinato
3. Etinil-estradiolo + desametasone isonicotinato + clormadinone acetato
4. Desametasone
5. Estradiolo benzoato + cortisone acetato
6. 4-vinil-testosterone (esteri)
7. Estradiolo benzoato
8. Estradiolo benzoato + testosterone
9. Nortestosterone decanoato + testosterone propionato + etinil-estradiolo
10. Etinil-estradiolo + nortestosterone decanoato
11. Clormadinone acetato + etinil-estradiolo
12. Estradiolo benzoato + nortestosterone decanoato + testosterone cipionato
13. Estradiolo benzoato + testosterone cipionato
14. Clormadinone acetato + testosterone cipionato
15. Estradiolo + metandienone + metiltestosterone + progesterone + (isomero) + pregnenedienone + clor-testosterone acetato (clostebol) + stanazolol

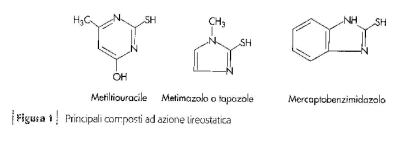


dal PNR 2010

Positività trattamenti illeciti

- Nel caso di sospetto o di conferma di trattamento illecito devono essere **avviate indagini nell'allevamento di provenienza degli animali e negli allevamenti funzionalmente o amministrativamente collegati** (art. 18.1b).(DLvo 158/06)
- Qualora si constati un trattamento illecito (Art 22) si dispone inoltre il **sequestro degli allevamenti sottoposti alle indagini e si procede al prelievo di campioni ufficiali su una percentuale significativa di animali** appartenenti allo stesso gruppo, o ad altro gruppo nella fase produttiva più prossima a quella dell'animale risultato positivo, applicando la tabella "Numerosità campionaria" di seguito riportata.
- Qualora a seguito di un prelievo di campioni effettuato ai sensi dell'art.22 sia confermato un trattamento illecito, l'autorità competente dispone l'**immediato abbattimento**, in loco o nello stabilimento di macellazione, **degli animali riconosciuti non conformi** e ne ordina l'invio ad uno stabilimento autorizzato ai sensi del Reg.1774/02/CE.
- Se è confermato il trattamento illecito **con positività di almeno la metà dei campioni**, devono essere **abbattuti tutti gli animali sospetti presenti in azienda** (Art.25.3).
- **Per un periodo successivo di almeno dodici mesi l'azienda o le aziende appartenenti al medesimo proprietario saranno sottoposte ad un controllo più rigoroso** per la ricerca dei residui (Art. 25.4).
- **Controlli ufficiali supplementari** per rivelare l'origine della sostanza oggetto di non conformità devono altresì essere **disposti nelle aziende o negli stabilimenti (produttori di farmaci, di mangimi, ecc.) che riforniscono l'azienda interessata** nonché in tutte le aziende e stabilimenti appartenenti alla stessa catena di fornitori di animali e di alimenti per animali.

Tireostatici



- I farmaci antitiroidei sono derivati del tiouracile o dell'imidazolo (più attivi)
- Alcuni utilizzati in campo umano per la terapia dell'ipertiroidismo
- Facile reperibilità, basso costo, discreta efficacia
- Somministrati illegalmente con l'alimento o nell'acqua
- Un nuovo composto, il mercaptobenzimidazolo è stato recentemente segnalato nell'UE

IMPIEGO ILLECITO DI FARMACI ANTITIROIDEI

- Somministrati con l'alimento nelle ultime 4-8 settimane prima della macellazione; rapidamente assorbiti, prevengono la sintesi degli ormoni tiroidei
- Nei soggetti giovani determinerebbero un arresto dell'accrescimento, si utilizzano perciò nei vitelloni e nei suini magroni (dopo i 70-80 kg di peso); si calcola che nei vitelloni l'incremento di peso si aggiri intorno ai 20-30 kg
- Un calo dei livelli circolanti degli ormoni tiroidei (T_3 e T_4), si manifesta una settimana dopo l'inizio del trattamento quando sono esaurite nella ghiandola le riserve di ormoni iodati: si assiste così ad una stimolazione protratta della ghiandola, per mancanza di feed-back negativo, da parte dell'ipofisi (TSH)
- L'effetto metabolico che viene sfruttato è quello di un aumento della ritenzione idrica dei tessuti: si ottiene pertanto una carne che pesa di più ma non ha maggiore valore nutritivo (frode), inoltre l'animale aumenta in peso perché va incontro a ipomotilità gastrica, coprostasi e ripienezza della vescica

7

EFFETTI SUGLI ANIMALI CONNESSI ALL'IMPIEGO DI ANTITIROIDEI

Gli effetti metabolici sono complessi trattandosi della inibizione di ormoni che regolano l'accrescimento e il funzionamento dei tessuti

E' possibile rilevare negli animali trattati:

- debolezza, diminuita tonicità muscolare, ipotermia e minore resistenza al freddo
- turbe nervose come sonnolenza e difficoltà di locomozione
- edemi diffusi, in particolare agli arti
- bradicardia e difficoltà respiratorie
- coprostasi e distensione della vescica

L'alterazione tipica resta comunque l'ipertrofia della tiroide che è rilevabile dopo la macellazione dell'animale: la tiroide di un bovino pesa mediamente 25 grammi, nei suini varia tra 12 e 40 grammi. Il PNR prevede i campionamenti su tutti gli animali con tiroidi di peso superiore a 50 grammi

8

Rischi da residui di antitiroidei

- Benché siano prevalenti a livello tiroideo, sono **rilevabili anche nei tessuti edibili**
- Sperimentalmente rilevati **100 ppb nel muscolo** anche **dopo 30 gg di sospensione** del trattamento
- Il 'vantaggio' da replezione gastroenterica si perde applicando un tempo di sospensione, pertanto **niente tempo di sospensione** negli illeciti
- In Spagna, negli anni '80, **aumento di casi** di neonati con **aplasia cutis** (assenza cute in zone circoscritte, di solito del capo), la patologia osservata in nati da madri trattate in gravidanza con metimazolo...

ORMONI STEROIDI SESSUALI (NATURALI E DI SINTESI)

- Gli ormoni **steroidi naturali**, estradiolo*, progesterone* e testosterone*, sono sostanze normalmente presenti nell'organismo animale
- Gli ormoni **steroidi di sintesi** possono essere composti **in grado di liberare in vivo l'ormone naturale** (estradiolo benzoato*, testosterone palmitato*) oppure **molecole che mimano l'attività degli ormoni naturali** ma sono soggette a più lenta metabolizzazione (etinilestradiolo, metiltestosterone, zeranolo**, melengestrolone**, trenbolone**)
- Da noi l'utilizzo di queste sostanze è previsto solo (per le specialità omologate) su animali d'azienda non all'ingrasso al fine di trattamenti terapeutici, di sincronizzazione del ciclo estrale, di interruzione di gestazione indesiderata, di miglioramento della fertilità e di preparazione per l'impianto di embrioni
- I **trattamenti negli USA** (e in alcuni Stati del Sud America) avvengono in genere tramite **impianti nel sottocute dell'orecchio**; in condizioni di **impiego illecito** queste sostanze sono invece utilizzabili anche **mescolate all'alimento o per iniezioni in veicoli a lento assorbimento**

* consentiti negli USA senza prescrizione di tempi di sospensione

** consentito negli USA con tempi di sospensione (60-65 gg dall'impianto)

- # ASAC - 090909

11

11

Total Daily Production	Estrogen (nanograms)	Progesterone (nanograms)	Testosterone (nanograms)
Prepubescent girls	54,000	250,000	32,000
Prepubescent boys	41,600	150,000	65,000
Non-pregnant women	192,000 – 1,192,000	420,000 – 19,600,000	240,000
Men	136,000	410,000	6,400,000

	Estrogen (nanograms)	Progesterone (nanograms)
Oral Contraceptive (per pill)	20,000-50,000	100,000-500,000
Hormone replacement therapy (per pill)	625,000	2,500,000
Beef from cattle not given hormonal growth promotants 100g	1.5	27
Beef from cattle given hormonal growth promotants 100g	2.2	44
Soybean oil, 15 mL	28,773**	Not applicable
Cabbage, 100 g	2,381**	Not applicable
Milk, 250 mL	35.9	Not applicable

6

Carni bovine provenienti dagli USA: sospensione delle importazioni (1999)

- Uno studio scientifico indipendente ha rivelato la presenza di **tracce di ormoni di crescita sintetici nel 12% dei campioni di carni bovine americane dichiarate prive di ormoni.**
- In seguito a ciò la Commissione ha deciso di **sospendere le importazioni dagli USA** di carni e frattaglie bovine destinate al consumo umano.
- Un'altra decisione prevede che, nel frattempo, gli Stati membri **estendano i controlli al 100% di questi prodotti**, analizzando campioni di ciascuna partita importata.
- Queste decisioni potranno essere **modificate se gli USA comunicheranno l'adozione di misure intese a garantire l'efficacia del loro programma "Carni bovine senza ormoni"** in relazione alle esportazioni verso l'Unione, sulla base di un sistema che consenta di risalire all'origine degli animali e di verificare le dichiarazioni degli allevatori e la separazione tra le carni con e senza ormoni nei macelli statunitensi. ¹³

EFFETTI ANABOLIZZANTI DEGLI ORMONI STEROIDI

Bovini

In generale il principio che detta il tipo di ormone utilizzato è quello di **rimpiazzare il tipo di ormone che è naturalmente carente** nell'animale da trattare

Le **risposte sono in genere più consistenti negli animali adulti** che nei giovani

Il miglioramento dell'efficienza di conversione dell'alimento è collegato a **ritenzione di azoto** nell'organismo, con **aumento nelle carni della parte magra** rispetto alla deposizione di grasso

Se si eccettuano segnalazioni relative ad un aumento di collagene nelle carni dei vitelli, **non sembrano esserci effetti negativi sulle carni**

Ovini

Ci sono risposte analoghe a quelle osservabili nei bovini; tuttavia, in rapporto al più **breve ciclo di allevamento** il trattamento offre **vantaggi meno significativi** ed è pertanto meno praticato

Suini

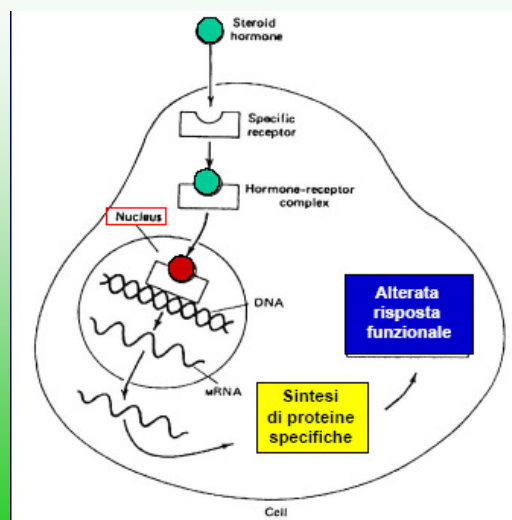
Non sembrano esserci effetti significativi degli ormoni steroidei sulla velocità di crescita e sul peso della carcassa dei suini, a prescindere dal sesso; tuttavia sembra possibile ottenere delle **carni più magre con l'impiego combinato di testosterone e estradiolo nei soggetti castrati**

MECCANISMO DELL'AZIONE ANABOLIZZANTE DEGLI ORMONI STEROIDI SESSUALI

- Gli ormoni steroidi sessuali agirebbero, direttamente, attraverso recettori specifici presenti nelle cellule muscolari e, indirettamente, modificando l'attività degli ormoni endogeni
- In effetti gli steroidi sessuali vanno a modificare la trascrizione nel nucleo in modo da stimolare la sintesi di differenti proteine (ormoni, recettori, enzimi o proteine strutturali)
- Ci sarebbe uno stimolo alla sintesi proteica e una limitazione della degradazione delle proteine, pure meccanismi indiretti quali lo stimolo alla secrezione dell'ormone della crescita sarebbero in gioco
- In generale, per ottenere gli effetti sono necessarie piccole dosi somministrate per periodi prolungati (mesi), per questo motivo l'impianto sottocutaneo si presta particolarmente per questi trattamenti

15

Meccanismo d'azione degli ormoni steroidi



PROBLEMI POSTI DAL CONTROLLO DELL'IMPIEGO ILLECITO DEGLI ORMONI STEROIDI NATURALI

- Se per le altre sostanze è sufficiente rilevarne la presenza nei tessuti o nei fluidi biologici per procedere nei confronti dell'allevatore, ciò non è ovviamente possibile con gli steroidi naturali
- E' stato quindi necessario stabilire per queste sostanze (estradiolo, progesterone, testosterone) dei **range di livelli fisiologici**, necessariamente **differenti per le diverse categorie di bovini** (età, sesso, interi o castrati) [DM 14/11/96]
- La variabilità naturale dei livelli e le sempre possibili eccezioni biologiche fanno sì che in pratica il **rilevamento di valori fuori dalla norma ha un certo peso solo se si verifica per un certo numero di animali all'interno di un gruppo**
- La **difficoltà di applicare i controlli** rappresenta uno dei punti deboli del divieto di impiego di queste sostanze nell'EU, anche in relazione alla diversa presa di posizione a riguardo da parte di Paesi come gli USA; risulta **molto difficile garantire un controllo sulle derrate importate**

DM 14 novembre 1996

Livelli fisiologici massimi nel plasma o nel siero di sangue dei bovini espressi in ng/ml			
Sesso-età	Estradiolo 17 beta (libero, non coniugato)	Progesterone	Testosterone
Maschi fino a sei mesi	0,040 (0,040)	1 (1)	10 (10)
Femmine sino a sei mesi	0,040 (0,040)	1 (1)	0,5 (0,5)
Maschi oltre i sei mesi	0,040 (0,040)	1,5 (1)	30 (30)
Femmine oltre i sei mesi (non gravide)	0,040 (0,040)	14 (10)	0,5 (0,5)
Maschi castrati	-	2 (2)	0,5 (0,5)
40 ppt M 1-2 ppb F 1-14 ppb 0,5-30 ppb 0,5 ppb			
(40 pg/mL) (1-14 ng/mL) (0,5-30ng/mL)			
MINISTERO DELLA SANITA			

ALCUNE MODIFICAZIONI OSSERVABILI IN RAPPORTO ALL'IMPIEGO DI ORMONI STEROIDI NEI BOVINI

- Ipofunzione testicolare e ginecomastia nei maschi
- Edemi vaginali e ipertrofia clitoridea nelle femmine
- Edemi genitali e presenza di secrezione mammaria in animali impuberi
- **Alterazioni comportamentali** sono pure possibili, in relazione al ruolo importante che gli ormoni sessuali svolgono a tale livello, ad esempio soggetti giovani possano mostrare **irrequietezza e aggressività** nei primi giorni dopo l'impianto, e può comparire la **tendenza a montarsi**
- In condizioni di utilizzo illecito comunque è molto **difficile prevedere il tipo di effetti** in relazione all'utilizzo di **dosaggi impropri** e soprattutto di **cocktails di sostanze** che hanno lo scopo, da un lato di limitare gli effetti collaterali, dall'altro di rendere più difficile il compito di chi effettua i controlli

19

COMPOSTI SIMILSTEROIDI DI SINTESI (derivati STILBENICI)

- Gli ormoni sintetici quali il DES (dietilstilbestrolo) sono **analoghi degli ormoni steroidei endogeni** e producono effetti simili agli ormoni steroidei
- Venivano **impiegati negli anni '60** sia per la terapia (in campo umano) che per gli effetti anabolizzanti (in campo veterinario)
- Da quando venne **dimostrata l'attività cancerogena del DES** sono stati progressivamente banditi
- Attualmente il loro **impiego è rigorosamente vietato** sia in EU che negli USA e ne è proibita anche la produzione, commercializzazione e detenzione
- Hanno una **notevole attività** e vanno soggetti a un **lento metabolismo**, pertanto il loro impiego negli animali comporta **grossi problemi di residui** e anche gli effetti indesiderati sull'apparato riproduttore degli animali possono essere accentuati
- Non si può escludere che trattamenti illeciti possano verificarsi, anche se implicano la sintesi clandestina di questi composti; considerata la loro notevole attività è **ipotizzabile un impiego illecito anche in specie a breve ciclo di allevamento (conigli, tacchini)**
- Rispetto agli ormoni steroidei naturali il **controllo è più semplice**, viene **effettuato sulle urine** degli animali in allevamento ed è **sufficiente riscontrare la semplice positività** (a prescindere dai livelli) in un soggetto perché scattino i provvedimenti

BOLDENONE

- E' uno steroide androgeno di sintesi
- Il suo **metabolita 17alfa-boldenone può essere anche di origine naturale** e presentarsi nelle urine di animali non trattati
- Il **composto originario 17beta-boldenone** sarebbe invece riscontrabile (livelli superiori a 1-2 ppb) **solo nelle urine di soggetti trattati**
- Esiste anche un **precursore detto boldione somministrabile per via orale** che nell'organismo viene ridotto a 17betaboldenone (e 17alfaboldenone)
- **Numerosi casi di positività riscontrati in nord Italia; gli allevatori sostenevano fosse di origine naturale...**

21

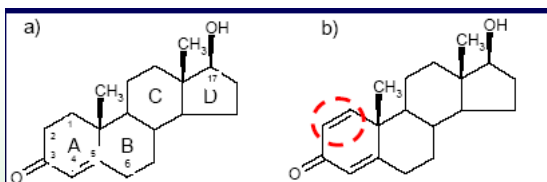
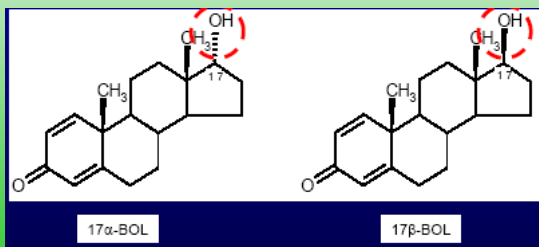


Fig. 1 - Formule chimiche del testosterone (a) e del boldenone (b)

Il doppio legame in C1-C2 conferirebbe al boldenone spiccate proprietà anabolizzanti



Il 17 α -Boldenone si presenta anche nelle urine di animali non trattati.....

dal PNR 2010

per il boldenone, il livello minimo di prestazione analitica riportato in tabella è 1ppb, sia per l'alfa- che per il beta-boldenone

ma, per quanto riguarda il giudizio di conformità del campione, le procedure legate al trattamento illecito scattano per la presenza di beta-boldenone coniugato, mentre la sola presenza di alfa-boldenone coniugato >2ppb è da considerarsi come un sospetto di trattamento illecito con conseguente disposizione di approfondimento delle indagini.

23

EFFETTI TOSSICI DELLE SOSTANZE ORMONALI COMUNEMENTE IMPIEGATE COME ANABOLIZZANTI

•Nel 1971 venne dimostrato una relativamente alta incidenza di adenocarcinomi vaginali in giovani donne figlie di madri che erano state trattate con **DES** durante la gravidanza; in seguito si vide che tale sostanza aveva **responsabilità dirette** anche negli adenocarcinomi del collo dell'utero

•Degli ormoni steroidi **naturali** invece, **soltanto l'estradiolo** sembra possedere una potenziale **genotossicità**: la capacità di queste sostanze di aumentare l'incidenza di tumori, che si manifesta solo con dosaggi consistenti, viene sostanzialmente riferita agli effetti ormonali che determinano uno stimolo alla riproduzione delle cellule di tessuti ormono sensibili (**attività promotrice dei tumori**)

Altri effetti nefasti di queste sostanze (**sia naturali che non**) sono ovviamente quelli sul **controllo endocrino della riproduzione, dello sviluppo sessuale dei bambini e degli adolescenti e dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari**

24

Cronaca degli anni '90

- *Sospetti incidenti cardiovascolari in addetti alla preparazione di alimenti per i bovini*
- *Intossicazioni collettive in seguito ad ingestione di fegato bovino contaminato da clenbuterolo*
- *La rivista 'Test Achats' rivela la frequente contaminazione di carni bovine con ormoni e clenbuterolo*
- *Viene assassinato il veterinario belga Van Noppen, che cercava di contrastare l'uso illegale di anabolizzanti negli allevamenti*

25

β2-AGONISTI, INFORMAZIONI GENERALI

- Sono sostanze progettate dall'industria farmaceutica per ottenere una **stimolazione selettiva dei recettori β2**
- L'impiego farmacologico 'corretto' di queste sostanze ha riguardato sia in campo umano che veterinario, la **terapia di forme asmatiche** e bronchiti ostruttive oppure la prevenzione di aborto e **l'intervento nei parti distocici**
- Negli anni '80 si era visto che **l'impiego ad alto dosaggio** negli animali da produzione (in particolare nei bovini) poteva migliorarne gli indici di conversione ed inoltre **conferire alle carni caratteristiche più gradite** al consumatore medio
- Tutto questo portò ad un **fiorire di trattamenti illeciti** nei Paesi europei
- Gli incidenti verificatisi hanno **spinto le autorità a prendere provvedimenti**
- Da alcuni anni **l'impiego lecito** in campo veterinario è **limitato ad animali non produttori di alimenti** (se si eccettua l'impiego ancora consentito delle preparazioni per via parenterale nelle vacche partorienti come tocolitici)

EFFETTI ANABOLIZZANTI DEI β 2-AGONISTI

- Mentre il dosaggio terapeutico dei β 2-agonisti è dell'ordine di 1 μ g/kg, per ottenere gli effetti anabolizzanti nel bovino è richiesto un dosaggio 10-20 volte superiore
 - I composti vengono (illecitamente) aggiunti ai mangimi o al latte (vitelli a carne bianca) in forma di polveri o di soluzioni acquose
 - Il trattamento avviene per lunghi periodi (alcuni mesi); la sospensione del trattamento non viene effettuata che pochi giorni prima della macellazione
 - In generale: miglioramento degli indici di conversione, aumento del contenuto proteico delle masse muscolari, riduzione dei grassi
- Le miofibre di tipo bianco (tipo II) sono maggiormente interessate di quelle di tipo rosso (tipo I) ed infatti l'ipertrofia riguarda in prevalenza il quarto posteriore dove le tipo II sono prevalenti

EFFETTI TOSSICI NELL'ANIMALE DOVUTI AD ALTO DOSAGGIO DI β 2AGONISTI

- L'effetto tossico principale è una sovrastimolazione del miocardio (tachicardia) e, con dosaggi elevati e prolungati, una miocardiosi
- Gli effetti sul sistema cardiovascolare (vasodilatazione e iperattività cardiaca) possono determinare collassi degli animali, soprattutto in occasione di clima caldo-umido, tenuto conto anche dell'incremento di t° corporea (circa 1°C) che causano
- Può comparire una tosse stizzosa, soprattutto nei vitelli, per irritazione bronchiale dovuta all'aumento di volume corrente che porta nelle vie respiratorie, le cui secrezioni sono inoltre ridotte, una maggior quantità di aria fredda
- Con dosaggi elevati possono comparire tremori e crampi muscolari: difficoltà di stazione, legata anche alle patologie del piede (peso eccessivo)

ALTERAZIONI RILEVABILI ALL'ESAME POST-MORTEM CONNESSE AL TRATTAMENTO CON β 2-AGONISTI

- Quarti posteriori particolarmente sviluppati
- Scarsa deposizione di grassi
- Cuore ipertrofico, sfiancato
- Trachea appiattita e fragile
- Fegato di colorito scuro
- Mucometra

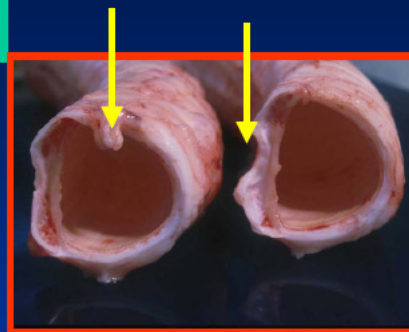
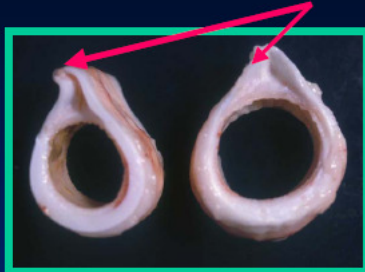
29

β -AGONISTI : EFFETTI SU CONFORMAZIONE



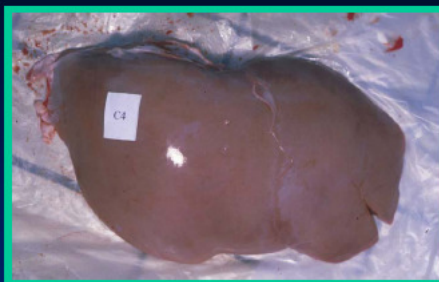
Dip. di Patologia Animale

β -AGONISTI : EFFETTI SU ORGANI BERSAGLIO



Dip. di Patologia Animale

β -AGONISTI : EFFETTI SU ORGANI BERSAGLIO



Dip. di Patologia Animale

RISCHI PER IL CONSUMATORE DA RESIDUI DI β 2AGONISTI

Di tipo acuto, connessi a notevoli quantità di residuo (episodi in Spagna, Francia, Italia)

- Tremori, tachicardia, cefalea, mialgie, astenia, vertigini, vomito, febbre.
- Particolare **pericolo per i soggetti cardiopatici**, eventualmente già in terapia con altri farmaci.
- **Interferenza col parto nella donna**, in relazione all'attività tocolitica.

Di tipo cronico, connessi a piccole quantità di residuo

- Refrattarietà alla terapia farmacologica in soggetti asmatici come conseguenza della down regulation recettoriale indotta da piccole dosi ripetute nel tempo?

33

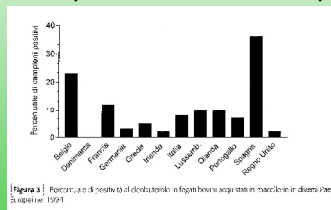
Tabella III | Principali casi di intossicazione da clenbuterolo documentati in letteratura

Paese	Anno	Derrata/ preparazione alimentare	Soggetti colpiti	Sintomi principali	Residui ($\mu\text{g}/\text{kg}$ o $\mu\text{g}/\text{L}$)
Spagna	1990	Fegato	135	Palpitazioni, tachicardia, irrequietezza, cefalea, mialgia	160-291
Francia	1990	Fegato	22	Senso di vertigine, palpitazioni	375-500
Spagna	1992	Fegato, lingua, cannelloni	232	Tremori muscolari, tachicardia, irrequietezza, cefalea	11-486 (in urine soggetti colpiti)
Italia (Caserta)	1996	Carne ("fettine" e carne tritata)	62	Tachicardia, palpitazioni, irrequietezza, tremori, senso di vertigine, mialgia-artralgia	800-7400
Italia (Assisi)	1997	Vitello tonnato	15	Tremori, senso di vertigine, mal di testa, tachicardia, tachipnea irrequietezza, leucocitosi, iperglicemia ipokalemia	1140-1480
Messico	2002	Carni e visceri	centinaia	Non precisati	Non precisati
Portogallo	1998- 2002	Carni (anche di agnello) e fegato	50	Tachicardia, tremori, nausea, dolori colici, diarrea, senso di vertigine, ipertensione	300-1400

Il boom del Clenbuterolo

Nel 1992-93 i risultati dei PNR riportano, tra allevamenti e macelli, percentuali di positività degne di rilievo (5,4 Portogallo; 6,8 Italia; 17,6 Belgio).

Nel 1994, indagini delle associazioni dei consumatori su campioni di fegato bovino prelevati da punti vendita al dettaglio rivelano alte percentuali di positività. In Spagna, un campione su tre risulta positivo!



In seguito, il divieto di impiego e i controlli più assidui portano a un calo del ricorso a questa molecola e alla comparsa, sul mercato nero, di nuovi composti che sfuggono alle indagini di screening

35

Nuove opportunità...

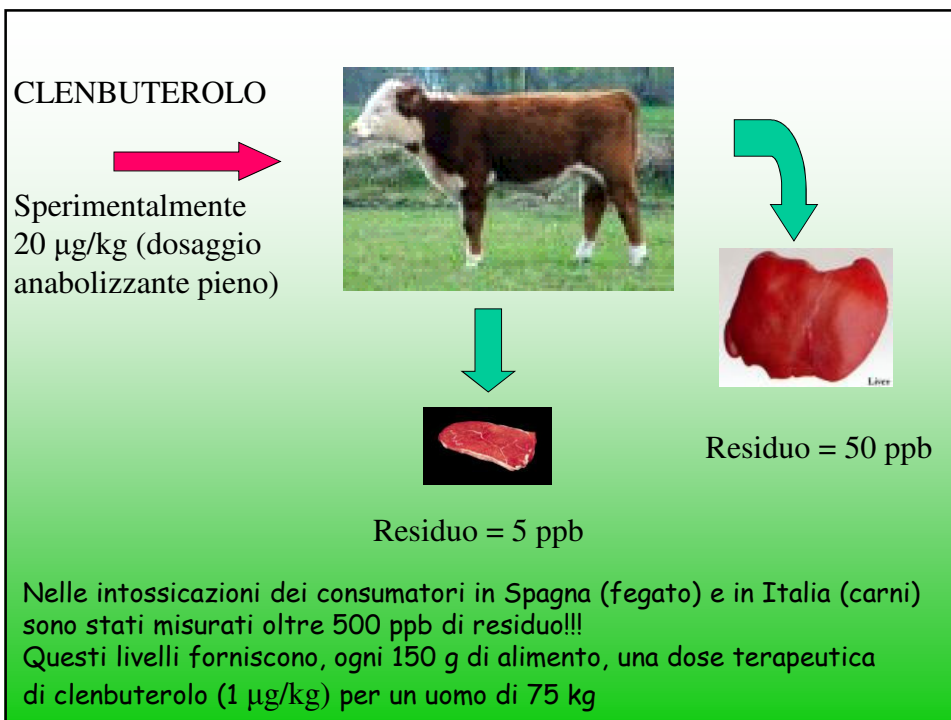
Sul mercato nero compaiono **composti più liposolubili** che consentono un prolungamento dell'azione anabolizzante

I **glicocorticoidi** riducono gli effetti collaterali dei beta2-agonisti e ne ravvivano l'attività tramite un **up-regulation recettoriale** che contrasta l'inevitabile down-regulation dovuta al trattamento prolungato

Dal 1999 viene **autorizzato negli USA** l'impiego della **ractopamina** come agente di ripartizione per i suini

Di recente lo **zilpaterolo** viene licenziato in **Messico e Sud Africa** come promotore di crescita nel bovino

36



EFFETTI DEI β 2-AGONISTI SULLA QUALITÀ DELLE CARNI

- Negli animali trattati i livelli di glicogeno muscolare sono diminuiti, questo comporta una **ridotta acidificazione post-mortem** con pH che si abbassa più lentamente e può rimanere superiore a 6; ne derivano alterazioni del rigor mortis: le carni risultano meno tenere e più scure, **tipo carni DFD**, e le alterazioni microbiche vengono favorite
- Il clenbuterolo porterebbe ad un aumento della calpastatina e ad una **riduzione della calpaina** che interviene nell'attività proteolitica **responsabile della frollatura delle carni**.
- La riduzione del grasso di copertura determina un **aumento del calo durante la refrigerazione**; nello stesso tempo il raffreddamento rapido determina il fenomeno conosciuto come **accorciamento da freddo**, che pure influisce negativamente sulla tenerezza
- La **manca di mazzatura** delle carni (grasso intramuscolare) contribuisce a renderle meno sapide e tenere, la tenerezza sarebbe anche limitata dall'**aumento dei legami crociati termostabili del collagene**
- il tessuto adiposo tende a presentare una maggior quantità di acidi grassi insaturi rispetto a quello dei soggetti non trattati: **favoriti i processi di ossidazione** (problemi per i tagli a lunga stagionatura: suini)

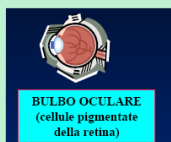
CONTROLLI PER BETA2-AGONISTI



Prelievo in allevamento: + fino a 7 gg dopo



Prelievo al macello: + fino a 42 gg



Prelievo al macello: + fino a 120 gg



Prelievo in allevamento: + fino a 5 mesi



Prelievo dai frigoriferi: + fino a 60 gg

IMPIEGO ILLECITO DEI CORTISONICI NEGLI ANIMALI DA PRODUZIONE

- Benché tali sostanze siano **consentite per i molteplici impieghi terapeutici**, sono ovviamente previsti dei tempi di sospensione e **non è ammesso alcun trattamento a scopo anabolizzante**
- Il noto effetto di **stimolazione dell'appetito e di generale sensazione di benessere** indotto da queste sostanze può essere responsabile della crescita migliore; l'associazione con i **β 2-agonisti** avrebbe inoltre il vantaggio di **limitarne gli effetti collaterali (a volte sarebbero associati anche a steroidi naturali)**
- L'impiego dei corticosteroidi rappresenta oggi probabilmente il fenomeno illecito più frequente nell'allevamento del vitello a carne bianca, ma si verifica anche nei vitelloni (115 riscontri nel PNR 2006)
- I cortisonici illegalmente impiegati sono o **quelli fluorati** (desametasone, betametasone) o **quelli del gruppo del prednisone**; questi ultimi hanno una minore attività antiinfiammatoria ed esercitano una minore inibizione sull'asse ipofisi-surrene ma hanno maggiore attività sodio ritentiva

MODALITÀ DI IMPIEGO ILLECITO DEI GLICOCORTICOIDI NEI VITELLI A CARNE BIANCA

- Queste sostanze verrebbero utilizzate da sole, con **trattamenti per via orale**, diluendo opportunamente **nel latte ricostituito** le soluzioni di normale impiego parenterale (per i vitelloni verrebbero sciolte in acqua con cui poi 'annaffiare' l'unifeed);
- Le somministrazioni avverrebbero quotidianamente **per almeno 2-3 settimane e verrebbero sospesi solo qualche giorno prima della macellazione**; **dosaggi molto inferiori a quelli impiegati nella terapia** dello shock ed inferiori anche a quelli impiegati nella terapia delle artriti
- L'impiego anabolizzante fa sì che possano essere trattati tutti i soggetti di un allevamento, rendendo la **presenza dei residui di queste sostanze, per quanto a livelli molto bassi, tutt'altro che occasionale**
- Non vanno infine dimenticati tutti i **rischi connessi ad un impiego incontrollato**: dosaggi volontariamente o involontariamente **eccessivi**, trattamenti **prolungati** fino al momento della macellazione, **somministrazione parenterale** anziché orale (con eventuale picco dei residui nel punto di inoculo)

41

'Vantaggi' dei corticosteroidi

- Attenuazione degli effetti collaterali di altri anabolizzanti
- Diluizione dei principi attivi legata alla poliuria
- Schiarimento delle carni per maggiore ritenzione idrica
- Diminuita entità di eventuali reazioni al punto di inoculo di altre sostanze
- Impiego a basso dosaggio e rapida negativizzazione delle matrici

42

EFFETTI COLLATERALI CONNESSI ALL'IMPIEGO ANABOLIZZANTE DEI CORTISONICI

- **Diatesi emorragiche, melena**
- **Squilibri idroelettrolitici:** possono favorire la comparsa di edemi, particolarmente in soggetti con insufficienza cardiaca o con problemi renali
- **Effetti negativi sulle difese organiche:** possono predisporre gli animali all'attacco da parte di germi e virus e anche alla riacutizzazione di forme croniche latenti, d'altra parte i marcati effetti antinfiammatori possono fare progredire le infezioni in maniera subdola in quanto le normali manifestazioni dello stato infettivo in atto sono inibite
- **Attività antifibroblastica:** questo oltre ad avere ripercussioni negative sui processi infiammatori cronici, può ritardare la guarigione di ulcere e ferite
- **Atrofia del surrene:** limita le capacità di risposta allo stress da parte degli animali

43

TOSSICITÀ DEI GLICOCORTICOIDI

- Gli studi di tossicità hanno evidenziato degli **effetti teratogeni nel coniglio** per dosi quotidiane (dal giorno 6 al giorno 18 di gestazione) pari a circa **1/4 della dose terapeutica**.
- Nel **macaco** gravido il Triamcinolone somministrato tra il 23° e il 41° giorno a diverse dosi ha causato l'insorgenza di alterazioni in tutti i nati dagli animali trattati. Tra le più importanti meritano di essere ricordate: **malformazioni craniofacciali**, **meningocele**, **encefalocele occipitale e idrocefalo**.
- E' inoltre noto che queste sostanze hanno **una serie di effetti farmacologici complessi** (azione antinfiammatoria, immunosoppressiva, inibente l'asse ipofisi-surrene, azione sul metabolismo protidico, lipidico e idro-minerale)
- Per questi motivi è ovvio che **bisogna evitare il più possibile la presenza di residui** negli alimenti e quanto meno far sì che siano rispettati i limiti massimi di residuo, tenuto conto anche che queste sostanze introdotte **per via orale nell'uomo hanno una buona biodisponibilità (circa il 70%)**

Indici di trattamento con corticosteroidi

- Abnorme umidità della lettiera (poliuria)
- Atrofia del timo: parenchima sostituito progressivamente da tessuto adiposo
- Ipotrofia della corticale del surrene
- Matrici bersaglio per le analisi:
 - Urina (+ 3-10gg)
 - Pelo (non ufficiale, potenzialmente + valida)
 - Fegato (+3-8gg)

Un caso particolare nel veronese...

- *È durato non più di otto giorni il sequestro degli allevamenti, un provvedimento cautelativo firmato dal sindaco...*
- *A far scattare la drastica richiesta era stato un riscontro di «non conformità» emerso dagli esami effettuati sul fegato di un bovino, un vitello che era stato importato dalla Francia in Italia da non più di una trentina di giorni.*
- *Le analisi sul fegato dell'animale avevano rilevato del desametasone*
- *Dissequestro «a seguito di controlli effettuati con esito favorevole»*

TRATTAMENTI ILLECITI NON ANABOLIZZANTI

•I **cortisonici** possono a volte essere somministrati con lo scopo di **coprire patologie** alla visita ante-mortem

•Esistono farmaci che inoculati all'animale possono **diminuire lo stress da trasporto** negli animali : **beta-bloccanti** o neurolettici quali l'**azaperone** e tranquillanti come le **benzodiazepine** sembra siano utilizzati fuorilegge per il trasporto dei suini (e bovini) al macello in modo da **ridurre la mortalità** e soprattutto ridurre il **consumo di glicogeno** a beneficio della qualità delle carni

•L'**aspirina** sembra venga impropriamente utilizzata **nei suini** per **favorire un miglior dissanguamento alla macellazione** (colorito delle carni più chiaro) e nello stesso tempo ridurre lo stress da trasporto; altro uso illecito dell'**aspirina**: **nelle bovine** per **ridurre le cellule somatiche nel latte**

•**Verri** potrebbero essere trattati con **estrogeni** per **diminuire l'odore sessuale** in vista della macellazione

47

Chemioterapici in tabella II del Reg. 37/2010

- Cloramfenicolo
- Furanici (furaltadone, furazolidone e nitrofurazone)
- Nitroimidazolici (dimetridazolo e ronidazolo)
- altri..

Queste sostanze creano problemi relativamente agli alimenti importati da Paesi con legislazione inadeguata (gamberetti al CAF o al furazolidone sono recenti casi di cronaca)

Inoltre, allevatori senza scrupoli comprano tali sostanze al mercato nero e le utilizzano perché efficaci ed economiche...

(ANSA) - BOLOGNA, 20 MARZO 2004 Le indagini presero le mosse da un controllo di routine e dall'attività sospetta di un mediatore residente nel riminese. Gli animali da reddito (tra i **quaranta allevamenti coinvolti** figura un po' di tutto, compresi pesci e fagiani), secondo l'accusa venivano imbottiti di antibiotici, e gli ultimi risultati delle analisi hanno riscontrato la presenza nelle carni - anche in quelle dei pesci - di **Cloramfenicolo, Dimetridazolo, Olaquinox**, sostanze cancerogene o mutagene in alcuni casi somministrate in cocktail. (ANSA).

48

EFFETTI NEGATIVI DEL DIVIETO DI IMPIEGO DI ORMONI ANABOLIZZANTI

- I **trattamenti illeciti** tendono ad essere **fuori da ogni controllo veterinario** (dosi, vie, tipo di sostanze impiegate)
- Tende a svilupparsi un **fiorente mercato nero**, con produzione di cocktails ormonali che comprendono **anche sostanze notoriamente pericolose**
- Si spendono **grosse cifre di denaro per attuare i controlli**, che sono spesso inadeguati perché nuove molecole vengono introdotte
- I **consumatori possono sentirsi poco tutelati e rispondere negativamente**
- Nella concorrenza, i **produttori onesti vengono svantaggiati**
- I **Paesi terzi possono esercitare una concorrenza sleale** ⁴⁹

MOTIVI CHE RENDONO INEVITABILE IL DIVIETO NELL'EU

- Esiste in Europa il **mito dell'alimento naturale**, per cui poche persone sarebbero favorevoli a un cambiamento in tal senso
- Non esiste probabilmente in Europa un'Autorità Sanitaria stimata come la FDA negli USA e su cui i cittadini facciano cieco affidamento (**cultura più scettica**)
- Il **cambiamento rappresenterebbe una sconfitta ed un passo indietro**
- Bisogna **orientarsi verso la qualità e non verso la quantità delle produzioni** ⁵⁰

POSSIBILI RIMEDI
ALL'ATTUALE SITUAZIONE DI ILLEGALITA'

- Effettuare un **controllo capillare a monte** per svelare gli illeciti (laboratori clandestini, allevamenti)
- Aumentare la **collaborazione con gli altri Stati Europei** per combattere meglio i traffici illeciti
- Sviluppare **metodi di analisi di screening** che consentano di individuare rapidamente gli illeciti
- Introdurre **marchi di qualità** con laboratori autorizzati che garantiscono i prodotti e li valorizzano
- Fornire sufficienti **informazioni agli allevatori** circa i rischi connessi all'impiego di molecole non testate e posologie errate
- Utilizzare i mass-media per migliorare **l'informazione dei consumatori** e orientarli nella scelta di prodotti di qualità

51