

Biologia e terapia delle malattie da cibo e sostanze

Francesca Brambilla

Introduzione

Recentemente è stato aneddoticamente suggerito che due patologie, la Bulimia Nervosa (BN) e la Sindrome da Abbuffata Compulsiva (BED), potrebbero essere incluse fra i disturbi da abuso di sostanze. Infatti queste due patologie sono molto frequentemente associate. Come osservato nei soggetti che assumono cronicamente droghe, i pazienti affetti da BN e BED presentano smodate e incontrollabili assunzioni compulsive di cibo che richiamano le modalità di assunzione delle sostanze da abuso classiche. La brama di cibo precede l'abbuffata ed è del tutto indipendente dalla sensazione di fame e sazietà, la perdita di controllo sul comportamento consumatorio, e la progressiva ed ingravescente frequenza e intensità delle abbuffate delineano un quadro di assuefazione. Se impedito, sia di propria volontà che forzatamente, a compiere l'episodio di abbuffata-vomito, il paziente con BN o BED presenta una sintomatologia psicofisica che riproduce quella della crisi di astinenza. Inoltre, il soggetto con BN o BED utilizza l'abbuffata per controllare il proprio stato emozionale e per trovare una forma di addattamento, anche se impropria, a stati ansiosi o stressanti, divenendo ossessivamente preoccupato per l'abuso di cibi che egli tenta ripetutamente, anche se in genere senza risultato, di interrompere. Tutti questi dati suggeriscono che i due tipi di Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) siano in realtà delle forme "addittive" al cibo, con le

Turbe funzionali dei sistemi neurotrasmettitoriali simili a quelle dei disturbi del comportamento alimentare si osservano in corso di sindromi da assunzione e di astinenza da sostanze d'abuso.

stesse caratteristiche psicofisiche e possibilmente le stesse basi biologiche che si osservano nel consumo cronico delle droghe classiche.

L'Anoressia Nervosa (AN) invece non è mai stata associata o inglobata nelle patologie "addictive", dato che in questa malattia è totalmente assente l'aspetto consumatorio compulsivo. Tuttavia, se osserviamo attentamente la sintomatologia dell'AN notiamo anzitutto che la sua definizione nosografica include due tipi di patologie: la forma restrittiva (AN-R), con marcata riduzione di assunzione di cibo e spesso anche di bevande, e la forma con abbuffate compulsive seguita da sistemi di eliminazione del cibo ingerito (AN-BP). Questa seconda forma ha molte caratteristiche psicofisiche in comune con quelle della BN e del BED (da cui si discosta soprattutto per il diverso

peso), e in particolare gli aspetti psicopatologici e "tossicomani", che non sembrano essere presenti nell'AN. Tuttavia alcune caratteristiche psichiche dell'AN richiamano una "addittività al non mangiare", che potrebbero paradossalmente far includere anche questa patologia fra quelle da "addittività" classica. Se poi, come spesso suggerito, si considerano le sindromi da assunzione cronica di sostanze da abuso come espressione di una ricerca più o meno abnorme di gratificazione, è chiaro che AN-R, AN-BP, BN e BED possono tutte, per diverse ragioni, rientrare nella classificazione di patologie del sistema di gratificazione. I substrati naturali della gratificazione sono rappresentati dalle secrezioni cerebrali di dopamina (DA), noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) oppioidi endogeni e per alcuni tipi specifici di gratificazione da altri neuroormoni cerebrali (neuropeptide Y e YY e colecistochinina). La funzionalità di tutti questi sistemi è alterata in corso di assunzione di sostanze da abuso. Lo studio delle basi biologiche, e delle terapie psicofarmacologiche che ne derivano, dovrebbe chiarire il problema di una possibile associazione dei DCA alle patologie "addictive" vere e proprie. Le basi biologiche dei DCA (AN, BN e BED), sono sempre state oggetto di dibattito e controversia, poiché i fenomeni di denutrizione o malnutrizione che accompagnano queste patologie sono loro stessi causa di profonde conseguenze biochimiche che oscurano il significato

eziopatogenetico del quadro biologico che le accompagna. Tuttavia le seguenti osservazioni suggeriscono che il fenomeno malnutrizione-denutrizione non può essere l'unica causale delle alterazioni biochimiche cerebrali sinora riscontrate. Alcune alterazioni secretorie dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali dei soggetti anoressici e bulimici si discostano qualitativamente e quantitativamente da quelle di soggetti denutriti-malnutriti. Esse possono essere presenti anche quando il fenomeno denutrizione-malnutrizione è totalmente regredito, o almeno è in stato di sostanziale miglioramento qualora perduri in parte o in toto la psicopatologia tipica dei DCA. La manipolazione farmacologica di diversi sistemi neurotrasmettitoriali si traduce in modificazioni di gruppi sintomatologici che fanno parte integrante delle due malattie e questo può avvenire quando ancora l'elemento malnutrizione-denutrizione è al suo massimo. Infine, spiccate alterazioni del senso di fame, sazietà e gusto fanno parte integrante dei DCA, e non sono sempre presenti nello stato di denutrizione semplice. L'ampia costellazione di neurotrasmettitori neuropeptidi-neurormoni, responsabile della regolazione sensoriale dell'alimentazione, può intervenire nello sviluppo e nel decorso dei DCA come fattore causale, o essere un elemento di tratto, indispensabile perché fattori esterni ben

FAMILIARITÀ NEI DISTURBI DELL'ALIMENTAZIONE

Fattori familiari e genetici sono coinvolti nella etiologia dei disturbi dell'alimentazione. Parecchi studi suggeriscono l'esistenza di aggregazione familiare. Nei gemelli la concordanza per anoressia nervosa è significativamente maggiore negli omozigoti rispetto ai dizigoti. L'anoressia nervosa sembra avere una specifica trasmissione per cui viene riscontrata in famiglie di probandi con anoressia e bulimia mentre non la si riscontra in famiglie con probandi affetti da altre malattie mentali. Il disturbo sembra pertanto ereditario. Ciò che probabilmente viene trasmesso non è la malattia in sé, ma una condizione predisponente caratterizzata dalla preminenza di particolari tratti del carattere: riservatezza, controllo, condiscendenza, evitamento del conflitto, perfezionismo. Questi tratti si riscontrano anche in familiari di probandi con anoressia nervosa.

(Grilo CM, Devlin MJ, Cachelin FM, Yanovski SZ: Report of the National Institutes of Health workshop on the development of research priorities in eating disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 33 (3): 321-333, 1997. DSM IV Pg. 596)

specifici scatenino le manifestazioni cliniche della AN, della BN e del BED.

Alterazioni Neurotrasmettitoriali nei DCA

Sistema Noradrenergico

Fra i sistemi neurotrasmettitoriali classici quello noradrenergico (NE) è stato il più largamente studiato. Questa amina ha dimostrato di regolare nell'animale da esperimento e nell'uomo la stimolazione della fame e l'assunzione preferenziale di cibi specifici. Nell'AN in fase attiva di malattia le concentrazioni liquorali, plasmatiche e urinarie di NE, e dei suoi principali metaboliti [3 metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG), 3-4-diidrossifenilettilglicole e acido vanilmandelico (VMA)] sono in genere ridotte in condizioni di base, dopo sforzo, dopo cambiamenti posturali, dopo assunzione di cibo e (come secrezione circadiana) nelle ore notturne. La fase di remissione è caratterizzata da: "adeguata" nutrizione, recupero del peso fino a livelli normali o normali-bassi. In questa fase la paziente mantiene ancora gli elementi psicopatologici specifici della malattia e le alterazioni del sistema NE tendono, anche se non in tutti i casi, a permanere.





I livelli di tirosina, l'aminoacido essenziale per la produzione di NE, sono ridotti nel liquido cefalorachidiano (CSF) e normali nel plasma, mentre sono normali le concentrazioni di dopamina - beta idrossilasi (DBH), l'enzima che converte la dopamina (DA) in NE. Le caratteristiche di funzionalità del sistema recettoriale noradrenergico sono state studiate in modo indiretto a livello cerebrale utilizzando tests farmacologici di stimolazione e inibizione. Alla periferia le osservazioni si sono concentrate sulle piastrine e sui monociti, che hanno caratteristiche secretorie e recettoriali neurotrasmettitoriali simili a quelle dei neuroni centrali. È stata osservata in genere una ridotta sensibilità dei

recettori Beta-noradrenergici pre- e postsinaptici, benchè la risposta recettoriale allo stimolo con isoproterenolo sia normale. La sensibilità dei recettori beta 2-noradrenergici è aumentata o diminuita, con livelli plasmatici basali e sotto stimolo di AMPc normali o ridotti.

Nella BN i livelli liquorali e plasmatici di NE basali sono normali o ridotti durante la fase attiva della malattia, e ridotti alla sua remissione. Dopo assunzione di cibo essi sono elevati, ma la risposta alla posizione ortostatica è ridotta o assente. Lo stato di funzionalità dei recettori beta-adrenergici è normale, mentre i recettori beta-2-noradrenergici sono aumentati di numero e di affinità. I

livelli plasmatici di AMPc basali e sotto stimolo sono normali.

Sistema Dopaminergico

La funzionalità del sistema dopaminergico è stata studiata in corso di DCA. La dopamina infatti potrebbe influire sullo sviluppo e decorso delle due patologie, data la sua capacità di modulare il comportamento alimentare con un'inibizione del senso della fame e dell'assunzione di cibi a prevalente contenuto proteico.

Nella fase attiva dell'AN i dati riguardanti le concentrazioni di DA e dei suoi principali metaboliti acido omovanilico (HVA) e acido diidrossi-fenilacetico (DOPAC) sono nettamente contraddittori, con valori aumentati o ridotti nel CSF, plasma e urine. La sensibilità dei recettori D-2 postsinaptici a livello ipotalamico è ridotta, come dimostrato dalla ridotta o assente risposta dell'ormone somatotropo (GH) alla stimolazione con L-DOPA o apomorfina.

In genere, queste alterazioni si correggono completamente alla ripresa dell'alimentazione e del peso, anche in presenza di alcuni elementi psicopatologici della malattia.

Nella BN in fase attiva i dati riguardanti i livelli liquorali di HVA sono molto scarsi e contraddittori (valori normali, ridotti o aumentati) specialmente nei pazienti con più frequenti episodi di abbuffata e vomito. Nella fase iniziale di remissione della malattia i livelli di HVA sembrano essere aumentati.

Sistema Serotoninergico

Il sistema serotoninergico è stato indagato con particolare interesse nei DCA. Sull'animale da esperimento e nell'uomo la serotonina (5-HT) agisce come stimolatore fisiologico del senso della sazietà, inibendo in particolare l'assunzione di cibi ad alto contenuto glucidico e lipidico.

Nell'AN, l'analisi dei livelli liquorali dell'acido 5-idrossindolacetico [(5 HIAA), il principale metabolita della

5-HT], sia in condizioni di base che dopo assunzione di probenecid, e di quelli plasmatici di 5-HT ha messo in luce risultati molto contraddittori con livelli normali, aumentati o ridotti nella fase attiva di malattia. Alla ripresa dell'alimentazione e del peso le concentrazioni dell'amina, quando alterate, ritornano alla norma nelle pazienti anoressiche restrittive, per raggiungere addirittura livelli elevati alla totale guarigione della malattia. Nelle pazienti anoressiche-bulimiche invece i livelli liquorali di 5-HIAA si mantengono ridotti anche in fase di remissione di malattia.

I livelli plasmatici di triptofano, l'aminoacido essenziale per la produzione di 5-HT, sono normali o diminuiti tanto in fase attiva che in fase di remissione della malattia.

Lo studio della funzionalità dei recettori serotoninergici cerebrali è stato condotto mediante tests di stimolazione farmacologica a livello pre- e postsinaptico. L'utilizzo delle risposte secretorie di GH, cortisolo e prolattina (PRL) alla stimolazione acuta con L-triptofano, m-clorofenilpiperazina (mCPP) e DL- o D-fenfluramina, ha messo in evidenza delle risposte ridotte o assenti, indici di una ridotta sensibilità recettoriale a livello ipotalamico. Questo tipo di alterazione si osserva spesso anche nelle fasi di rinutrizione e di netta ripresa del peso. Il legame della paroxetina alle piastrine, considerato come indice di sensibilità recettoriale serotoninergica simile a quella neuronale cerebrale, è normale mentre quello dell'imipramina è ridotto. L'"uptake" e la "release" della 5-HT nelle piastrine sono normali. L'attività monoaminossidasi (MAO) nelle piastrine è in genere ridotta nelle pazienti anoressiche giovani e in quelle più anziane con severa sintomatologia depressiva e più alta incidenza di Depressione Maggiore. Nella BN in fase attiva di malattia le concentrazioni liquorali, plasmatiche e urinarie e il "turnover" globale di 5-HT e di 5-HIAA sono normali o ridotti, mentre nella fase di remissione sono elevati. Le concentrazioni e la captazione di 5-HT nelle piastrine sono però normali. I livelli plasmatici

ANSIOLITICI, ANSIA E CIBO

Molti psicofarmaci aumentano l'appetito: gli antidepressivi tricyclici, i neurolettici, i sali di litio, mentre gli antidepressivi inibitori del "reuptake" della serotonina (SRI) sembrano diminuirlo. Oltre a questi, anche le benzodiazepine, una tra le classi di farmaci più prescritte al mondo, sono in grado di aumentare il consumo di cibo in numerose specie animali (topi, ratti, scimmie). Il flumazenil, antagonista dei recettori centrali alle benzodiazepine, blocca l'iperfagia indotta da questa categoria di farmaci. Sembra che questo effetto delle benzodiazepine nell'animale sia collegato ad una stimolazione dell'appetito e consegua ad una migliore "apprezzamento" della palatabilità del cibo.

Recentemente un gruppo di ricercatori della Columbia University di New York ha studiato nell'uomo l'effetto dell'alprazolam sul consumo di cibo, dimostrando un aumento del consumo medio di chilocalorie da 2800 a 3775 al giorno.

Questi dati confermano le prime osservazioni cliniche degli anni '60 e '70 sull'effetto di stimolazione dell'appetito in una porzione significativa di pazienti ansiosi.

(Haney M, Comer SD, Fischman MW, Folstein RW: Alprazolam increases food intake in humans. *Psychopharmacol.* 132: 311-314, 1997.)

di triptofano sono normali o ridotti, e ritornano alla norma con la guarigione della BN, mentre le concentrazioni delle MAO sono normali. La sensibilità dei recettori serotoninergici è stata indagata a livello piastrinico: il legame della imipramina è ridotto, la captazione di 5-HT e l'aggregazione piastrinica sono aumentati. In alcuni casi però la captazione piastrinica della 5-HT e l'aggregazione piastrinica sono normali. I tests psicoendocrini che indagano lo stato di funzionalità dei recettori 5-HT pre- e postsinaptici utilizzano come farmaci stimolanti l'L-triptofano, la mCPP, la DL-fenfluramina e il bupirone e come

risposte i cambiamenti nei livelli plasmatici di PRL, ACTH, cortisolo e GH. Questi studi hanno dato luogo a risposte ridotte o assenti, espressione sia di ridotta secrezione di 5-HT che di ridotta risposta dei recettori 5-HT postsinaptici allo stimolo serotoninergico. In altri studi invece la risposta di PRL e cortisolo allo stimolo con L-triptofano e mCPP erano normali.

Alterazioni Neuromoniche nei DCA

Tra i neuropeptidi e neuroormoni cerebrali le cui alterazioni secretorie potrebbero avere una rilevante influenza sullo sviluppo e decorso dei DCA sono stati presi in considerazione: il gruppo degli oppioidi endogeni, il gruppo neuropeptide Y (NPY) e neuropeptide YY (NPYY) e la colecistochinina (CCK).

Tra i neuroormoni cerebrali stimolatori del senso di fame, un ruolo di primo piano sembrano esercitare gli oppioidi endogeni cerebrali, inducendo anche una tendenza preferenziale all'assunzione di glucidi. Questo ha portato a suggerire una loro possibile interferenza nella patogenesi dell'AN, della BN e del BED. Nell'AN in fase attiva è stato osservato un aumento liquorale di "attività oppioide", definizione che include tutte le sostanze ad azione genericamente definibili come morfina-simile beta-endorfina, metenkefalina, leuencefalina, dinorfina ecc.). Questa attività si riduce con la ripresa dell'alimentazione e del peso, raggiungendo valori inferiori alla norma alla totale guarigione della sindrome. L'analisi differenziale delle varie frazioni della attività oppioide liquorale ha messo in luce livelli normali o addirittura ridotti di beta-endorfina (beta-EP), con un ritorno alla norma o un perdurare dei bassi livelli dell'oppioide dopo la guarigione della malattia. I livelli di dinorfina sono risultati essere normali sia in fase attiva che in remissione. I livelli plasmatici di beta-EP sono normali o elevati nella fase attiva dell'anoressia, con un'alterazione del profilo secretorio circadiano per

aumento della concentrazione serale del peptide.

Nella BN non si hanno dati sulla concentrazione liquorale degli oppioidi, mentre lo studio dei livelli plasmatici di beta-EP ha fornito risultati contraddittori, con valori normali, ridotti o aumentati.

Altri due peptidi che hanno assunto un ruolo predominante nella regolazione del senso di fame sono l'NPY e il NPY. Essi stimolano in particolare l'assunzione e il metabolismo di carboidrati.

I livelli di NPY possono essere normali nell'AN, ma più frequentemente elevati sia nella fase attiva che alla ripresa del peso quando perdurino amenorrea e aspetti psicopatologici tipici della malattia. Essi ritornano alla norma con la completa guarigione. Le concentrazioni di NPY sono normali durante la fase attiva dell'AN, per divenire fortemente elevate quando essa volga a guarigione.

Nella BN i livelli di NPY e di NPY sono normali, e quelli di NPY divengono elevati in fase di astinenza dalle crisi di abbuffata e vomito.

La CCK è un fisiologico stimolatore del senso di sazietà, e tende ad inibire l'assunzione preferenziale di lipidi.

Nella fase attiva dell'AN le concentrazioni liquorali e plasmatiche della CCK possono essere normali o elevate, mentre l'incremento dei livelli plasmatici dell'ormone dopo pasto-stimolo non è diverso da quello di soggetti normali.

Nella BN i livelli liquorali di CCK sono ridotti. Tuttavia, un'analisi statistica di correlazione ha rivelato che l'alterazione non sembra legata né al peso del soggetto né all'intensità e frequenza dei fenomeni di abbuffata-vomito, bensì al grado di ansia, ostilità e rabbia manifestato dai pazienti. Nel plasma, la risposta di CCK alla somministrazione di un pasto-stimolo ha dato esito a livelli dell'ormone ridotti.

Terapie Farmacologiche dei DCA

Il riconoscimento dell'esistenza in corso di DCA di alterazioni funzionali importanti per la loro frequenza e gravità a carico dei sistemi neurotrasmettitoriali-neuropeptidici-neuromonici centrali è di fondamentale significato perché esso può e deve condizionare gli approcci terapeutici psicofarmacologici all'AN, BN e BED.

Il trattamento dei DCA si è avvalso in passato prevalentemente di approcci psicodinamici che, pur dando esito a risultati spesso positivi sul decorso e sull'esito delle tre patologie, hanno tuttavia lasciato margine ad alcuni problemi irrisolti. Il primo riguarda il fatto che solo una percentuale decisamente troppo bassa di pazienti trattati con psicoterapie raggiunge la guarigione, il 35-40% dei casi va incontro invece a cronicizzazione o morte. Il secondo punto riguarda il fenomeno delle ricadute dopo



l'interruzione delle terapie, che è inaccettabilmente elevato. Fondamentalmente per queste ragioni negli anni '70-'80 ha avuto inizio l'approccio psicofarmacologico ai DCA. Gli psicofarmaci che sono stati usati in corso di DCA sono gli antidepressivi, i neurolettici, gli antiepilettici, gli antagonisti oppioidi, e meno frequentemente altri tipi di sostanze ad azione sul sistema nervoso centrale.

Farmaci Antidepressivi

Nell'AN, i classici farmaci antidepressivi tricyclici (amitriptilina, imipramina, nortriptilina, desimipramina, clorimipramina), gli antidepressivi atipici (trazodone, amoxapina), gli antidepressivi anti-MAO (isocarbossazide, fenelzina, tranilcipromina) da soli o in associazione con triptofano sono stati utilizzati per l'effetto specifico che essi esercitano a livello dei sistemi aminici cerebrali. In studi in aperto alcuni casi associati a diversi tipi di psicoterapie sembrano dimostrare una netta efficacia sullo stato depressivo, sul comportamento alimentare e sulla ripresa del peso. Più recentemente sono stati utilizzati, sempre in aperto, gli "Selective Serotonin Reuptake Inhibitors" (SSRI) e in particolare la fluoxetina, con esiti nettamente positivi. Tuttavia, i risultati del trattamento con i farmaci antidepressivi si sono dimostrati meno validi quando controllati in cieco e verso placebo. In questi studi sono stati utilizzati prevalentemente clorimipramina e amitriptilina, e se il miglioramento dello stato depressivo è stato confermato, i dati riguardanti la psicopatologia anoressica e la ripresa del peso sono stati più deludenti. Trattamenti in cieco con fluoxetina hanno dato esito a risultati francamente incoraggianti e più validi di quelli ottenuti con le psicoterapie. Anche i sali di Litio sono stati utilizzati nel trattamento dell'AN, in genere in associazione a psicoterapie di vario tipo. Essi hanno indotto un buon recupero del peso ma non un miglioramento dei

sintomi anoressici veri e propri, che entro alcuni limiti sono andati addirittura peggiorando come conseguenza dell'ingrassamento legato all'assunzione del farmaco, fenomeno non realmente voluto e non sostenuto da una adeguata correzione della psicopatologia in atto. Anche nella BN e nel BED sono stati somministrati in studi in aperto e in cieco farmaci antidepressivi tricyclici (clorimipramina, amitriptilina, imipramina, desimipramina), antidepressivi atipici (trazodone, mianserina, nomifensina, bupropione) e antidepressivi anti-MAO (tranilcipromina, isocarbossazide, fenelzina), sia in protocolli in aperto che in cieco. I risultati sono stati nella maggior parte dei casi decisamente positivi, con riduzione degli episodi di abbuffata e vomito, della depressione, dell'ansia e dell'impulsività, in particolare quando sono stati utilizzati farmaci a spiccato effetto stimolatorio del sistema serotoninergico, mentre sono stati molto più modesti con gli altri farmaci. Va ricordato tuttavia, che in una certa percentuale di pazienti si è assistito a una ripresa della malattia poco dopo l'interruzione della terapia farmacologica e talvolta anche nel corso della medesima. Gli antidepressivi SSRI invece, e in particolare la fluoxetina e la fluvoxamina, hanno rivelato di possedere una notevole efficacia per un rapido e duraturo miglioramento della malattia. I sali di Litio sono stati somministrati in soggetti bulimici in studi in aperto e spesso in associazione con psico-terapie, con risultati molto modesti.

Farmaci Neurolettici

I farmaci neurolettici (NL) sono stati usati nell'AN per il marcato effetto che essi esercitano a livello del sistema dopaminergico e per l'effetto stimolatorio sulla fame con conseguente aumento netto del peso. Questo fenomeno è probabilmente legato all'azione antagonista che i NL esercitano sulla funzione dopaminergica cerebrale, inibitrice del senso della fame. L'uso di neurolettici è stato

suggerito anche dall'ipotesi che nell'AN vi sia un accentuato tono dopaminergico cerebrale, responsabile sia della ridotta alimentazione che dell'iperattività delle pazienti. Sono stati fatti tentativi terapeutici con cloropromazina sola o associata a insulina, con aloperidolo, pimozide e sulpiride, in pazienti ospedalizzati e allettati e spesso sottoposti contemporaneamente a psicoterapie. I risultati immediati sono stati molto positivi per quanto atteneva alla ripresa dell'alimentazione e del peso, ma nulli a riguardo della psicopatologia anoressica vera e propria, con rapide ricadute per il permanere delle turbe psichiche. Non si hanno dati riguardanti il trattamento di BN e BED con neurolettici.

Farmaci Oppioido-Antagonisti

Sulla scorta dell'influenza esercitata dagli oppioidi endogeni sul comportamento alimentare, piccoli gruppi di pazienti anoressici sono stati trattati per breve tempo e in aperto con i narcoantagonisti naloxone e naltrexone, con un buon aumento del peso ma non variazioni dei sintomi tipici dell'anoressia. Studi in cieco, hanno fatto rilevare un significativo miglioramento in soggetti anoressici del tipo "binging-purging", per quanto attiene alla riduzione delle abbuffate, del vomito indotto e alla ripresa del peso. Il Naltrexone è stato somministrato anche nella BN e nel BED nel tentativo di bloccare il senso di fame e la scelta preferenziale di glucidi. Esso ha dimostrato di possedere una rapida e valida efficacia nel ridurre gli episodi di abbuffata-vomito, tuttavia con una netta tendenza a rapide ricadute anche in corso di terapia.

Conclusioni

I dati biologici e farmacologici sopracitati suggeriscono che la funzione di almeno tre dei sistemi neurotrasmettitoriali cerebrali: il noradrenergico, il dopaminergico e il serotoninergico, e dei sistemi neuroormonali degli oppioidi, della



CCK e di NPY-NPYY sia sicuramente alterata nel corso dei DCA, qualunque sia l'espressione sintomatologica dei medesimi. L'ipotesi tanto ripetutamente e autorevolmente enunciata che le alterazioni neurotrasmettitoriali-neurormonali siano unicamente dovute allo stato di deficitaria nutrizione nell'AN e alla malnutrizione nella BN e nel BED non sembra essere oggi più sostenibile. Attualmente i dati rivelano un perdurare di patologia biochimica cerebrale anche quando i fenomeni di alterata nutrizione sono ormai sostanzialmente regrediti. Ciò porterebbe a suggerire che almeno queste specifiche alterazioni non possano essere considerate come secondarie alla patologia nutrizionale, sia quantitativa che qualitativa, ma che esse rappresentino un substrato biochimico con possibili implicazioni eziopatogenetiche nelle tre malattie mentali. Naturalmente, il fatto che alterazioni siano presenti in corso di DCA conclamati e nella fase di guarigione delle turbe nutrizionali vere e proprie, non è sufficiente per affermare che esse precedano e che possano essere causa delle due malattie; per lo meno la loro presenza

sembra proporre l'esistenza di uno stretto legame fra disordini chimici cerebrali e psicopatologie mentali. Queste stesse alterazioni suggeriscono l'esistenza di una correlazione fra DCA e patologie "addictive" classiche. Infatti, turbe funzionali dei sistemi neurotrasmettitoriali neurormonali simili a quelle dei DCA, nelle fasi attive e o in quelle di remissione, si osservano in corso di sindromi da assunzione e di astinenza da sostanze d'abuso. L'iperfunzione osservata nell'AN e nella BN nei test di stimolazione farmacologica del sistema dopaminergico (principale regolatore del fenomeno di gratificazione), sembra rappresentare l'anello di congiunzione tra le patologie DCA e quelle da abuso di sostanze. Anche le altre alterazioni neurotrasmettitoriali-neurormoniche però devono essere prese in seria considerazione. Un deficit serotoninergico, quale osservato nell'AN e nella BN, potrebbe essere alla base di una mancata inibizione del sistema DA, così come un deficit oppioidergico e di CCK potrebbe portare ad una disinibizione del sistema DA. È difficile definire quale sia il "primum movens" fra le alterazioni sopracitate

che porti da un lato all'evolversi dei DCA e dall'altro alle sindromi da abuso di sostanze. E se questo "primum movens" sia il medesimo o sia differente fra i due tipi di patologie, e uguale sia solo il punto di arrivo delle alterazioni. In altre parole, non possiamo ancora definire se la patologia dominante nelle due forme sia quella dopaminergica, e quella degli altri neurotrasmettitori neurormonali ne sia solo una conseguenza; oppure se la patologia dopaminergica sia primitiva in una patologia e secondaria nell'altra. Il dirimere questo quesito è determinante per instaurare una terapia mirata che sia la più valida per la risoluzione delle patologie. Il fatto che, ad esempio, nei DCA le terapie farmacologiche più efficaci sembrano essere quelle a spiccato effetto serotonin-stimolante e non quelle dopamino-inibenti porterebbe a suggerire che il deficit di 5-HT e non l'eccesso di DA sia il fattore dominante di queste patologie. L'alterazione DA potrebbe essere in questo caso essere un fattore dipendente da quella di 5-HT, mentre potrebbe il fattore primario nelle sindromi da abuso di droghe.



Hieronymus Bosch: *I sette peccati capitali*; particolare, *La gola*.

È chiaro che il problema resta aperto ed è tutto da definire nelle sue caratteristiche, ma i dati a nostra disposizione sembrano orientare verso uno studio multifattoriale che includa i diversi sistemi sopracitati e quanti altri a questi siano collegati. Solo in questo modo potremo risolvere il problema dell'“addictivity” nelle sue varie manifestazioni.

Riferimenti bibliografici

Brambilla F. Neurotrasmettitori, neuropeptidi e neuroormoni nei disordini del comportamento alimentare. In Muller E. E., Brambilla F. (eds) *Disordini del comportamento alimentare - Anoressia Nervosa e Bulimia Nervosa*. Pythagora Press, Milano 1997, pp. 81-104

Brambilla F. Il trattamento farmacologico dei disordini del comportamento alimentare. In Muller E.E., Brambilla F.(eds) *Disordini del comportamento alimentare - Anoressia Nervosa e Bulimia Nervosa*. Pythagora Press, Milano, 1997, pp. 293-308

Gori E., Muller E.E. Basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze. Pythagora Press, Milano, 1992

Halmi K.A. Psychobiology of eating behavior. In Halmi K.A. (ed) *Psychobiology and treatment of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa*. Amer. Psychiat. Press Inc, Washington D.C., 1993, pp. 79-92

Kaye W.H., Lilenfeld L.R., Plotnikov K., Merikangas K.R., Nagy L., Strober M., Bulik C.M., Moss H., Greeno C.G. Bulimia Nervosa and substance dependence: association and family transmission. *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 20: 878-881, 1996

Krahn D.D. The relationship of eating disorders and substance abuse. *J. Substance Abuse* 3: 239-254, 1991

Lacey J.H. Self-damaging and addictive behaviour in Bulimia Nervosa. A catchment area. *Brit. J. Psychiat.* 163: 190-194, 1993

Schuckit M.A., Tipp J.E., Anthenelli R.M., Bucholz K.K., Hesselbrock

V.M., Nurnberger J.N. Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa in alcohol dependent men and women and their relatives. *Am. J. Psychiat.* 153: 74-82, 1996

Wilson G.T. The addiction model of eating disorders: a critical analysis. *Adv. Behav. Res. Ther.* 13:239-253, 1991

Wilson G.T. Binge eating and addictive disorders. In Fairburn G., Wilson G.T. (eds) *Binge eating: nature, assessment and treatment*. Guilford Press, New York, 1993, pp. 97-120

Francesca Brambilla

Dipartimento
di Scienze Neuropsichiche,
Istituto Scientifico
Ospedale S. Raffaele,
Milano