



**UNIVERSITÀ DI PISA**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

Tesi di Laurea Specialistica

**Profilo psicopatologico e correlati metabolici in un campione di  
soggetti obesi.**

Relatori:

**Prof. Mauro MAURI**

**Prof. Ferruccio SANTINI**

Candidato

**Pasquale Fabio CALABRO'**

A.A. 2007/2008

<b>RIASSUNTO.....</b>	<b>pag. 3</b>
<b>1. INTRODUZIONE</b>	
<b>1.1 Epidemiologia dell'Obesità.....</b>	<b>pag. 6</b>
<b>1.2 Comorbidità Psichiatrica.....</b>	<b>pag. 8</b>
<b>1.2.1 Depressione Atipica.....</b>	<b>pag. 13</b>
<b>1.2.2 Disturbi della Condotta Alimentare.....</b>	<b>pag. 16</b>
<b>1.2.3 Serotonina.....</b>	<b>pag. 21</b>
<b>1.3 Alterazioni Endocrine</b>	
<b>1.3.1 Sindrome Metabolica.....</b>	<b>pag. 26</b>
<b>1.3.2 Adipocitochine.....</b>	<b>pag. 32</b>
<b>1.3.3 Asse Ipotalamo-Ipofisi-Adrenocorticale.....</b>	<b>pag. 44</b>
<b>1.3.4 Asse Ipotalamo-Ipofisi-Somatotropo.....</b>	<b>pag. 51</b>
<b>2. SCOPO DELLA TESI.....</b>	<b>pag. 58</b>
<b>3. SOGGETTI E METODI</b>	
<b>3.1 Soggetti.....</b>	<b>pag. 59</b>
<b>3.2 Metodi.....</b>	<b>pag. 60</b>
<b>3.3 Strumenti Psicodiagnostici.....</b>	<b>pag. 61</b>
<b>4. RISULTATI.....</b>	<b>pag. 68</b>
<b>5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....</b>	<b>pag. 71</b>
<b>6. TABELLE E GRAFICI.....</b>	<b>pag. 80</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag. 94</b>

## **RIASSUNTO**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'obesità come una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo, in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute.

Numerosi dati di letteratura mostrano alti tassi di comorbidità tra obesità e disturbi psichiatrici in particolar modo i disturbi dell'umore e i disturbi della condotta alimentare.

Pertanto, sebbene la sovrapposizione fra disturbi dell'umore e obesità possa essere casuale, è possibile che vi siano fattori comuni nell'eziopatogenesi e nello sviluppo di questi disturbi.

Spesso l'obesità rappresenta l'esito di comportamenti patologici attuati nell'ambito di un disturbo della condotta alimentare pur non configurandosi un disturbo di Asse I, pertanto è importante evidenziare il concetto di "spettro", modello che contempla sintomi atipici o isolati, segni, comportamenti, manifestazioni sottosoglia.

La Sindrome Metabolica include una serie di condizioni cliniche caratterizzate dall'associazione tra obesità viscerale, alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico ed ipertensione arteriosa; in ambito psichiatrico, i pazienti con malattie mentali hanno un'augmentata prevalenza di sindrome metabolica.

Il tessuto adiposo non rappresenta un semplice deposito passivo di energia ma un organo endocrino a tutti gli effetti, in grado di secernere sostanze.

Molte delle sostanze secrete dal tessuto adiposo hanno attività proinfiammatoria, il loro coinvolgimento nel meccanismo di insulino-resistenza giustifica le opinioni secondo le quali l'obesità e l'insulino-resistenza costituirebbero uno stato di infiammazione cronica subclinica che diventa il substrato per le complicanze vascolari.

In ambito psichiatrico, alterazioni delle citochine proinfiammatorie si sono riscontrate nei pazienti depressi.

L'iperattività dell'asse HPA e una ridotta funzione dell'asse HPS è responsabile anche di modificazioni comportamentali e del frequente riscontro di sintomi depressivi, ansiosi e ossessivi nei soggetti obesi.

In questo studio sono state valutate, in previsione dell'intervento di bendaggio gastrico, 110 donne obese (BMI medio = 42.79) di età compresa tra i 20 e 67 anni (età media = 41.19), afferite al Centro Multidisciplinare per la Diagnosi e Cura dell'Obesità e dei Disturbi del Comportamento Alimentare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, in collaborazione fra il Dipartimento di Endocrinologia e il Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa.

Lo scopo di questa tesi è: descrivere la prevalenza di disturbi psichiatrici di Asse I e II in un campione di donne affette da obesità di grado III in attesa di intervento di bendaggio gastrico; valutare la correlazione tra i parametri metabolici e la sintomatologia di Asse I e II e sottosoglia.

In conclusione, dal presente studio emerge una complessa correlazione tra parametri metabolici e sintomi psichiatrici di Asse I e sottosoglia in soggetti affetti da obesità.

Questo dato supporta l'ipotesi di una molteplice integrazione tra fattori endocrino-metabolici (glicemia, IL-6, PAI-1, TNF-alfa, GH) e psichiatrici (sintomi di panico, flessione del tono dell'umore, tratti ossessivo-compulsivi) sia nello sviluppo dell'obesità sia dei sintomi affettivi.

Tuttavia, trattandosi di uno studio osservazionale, ulteriori valutazioni dovranno essere effettuate confrontando il nostro campione con controlli sani ed eseguendo prelievi dopo test di stimolo.

## **1. INTRODUZIONE**

### **1.1 Epidemiologia dell'Obesità**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito l'obesità come una condizione cronica caratterizzata da un eccessivo peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo, in misura tale da influire negativamente sullo stato di salute.

Si tratta di una condizione cronica ad elevata incidenza e ad eziologia multifattoriale, accompagnata da un aumento del rischio di morbilità e mortalità e con una prevalenza in costante aumento in tutte le fasce d'età, tanto da giustificare il termine di "epidemia".

Come riassunto da Ogden et al. in una review del 2007, è verosimile che l'interazione fra genetica e ambiente induca gli individui suscettibili ad aumentare il consumo di cibi appetibili e altamente calorici e a ridurre il dispendio energetico.

Particolarmente preoccupante è l'aumento dell'incidenza dell'obesità tra i bambini e gli adolescenti in quanto prelude ad un'ulteriore espansione della pandemia nei prossimi decenni.

In Italia la diffusione del sovrappeso e dell'obesità è aumentata del 25% negli ultimi 5 anni e, secondo indagini epidemiologiche, sembra

seguire un gradiente Nord-Sud, con una prevalenza maggiore al Sud e nelle isole.

L'attuale definizione di Obesità si basa su criteri clinici ed è definita in base al concetto di Body Mass Index o Indice di Massa Corporea (BMI o IMC), ossia dal rapporto tra peso corporeo espresso in Kg e altezza in metri al quadrato.

Le linee guida sviluppate nel 1998 dal "National Heart, Lung and Blood Institute" definiscono come sovrappeso un BMI di 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> e come obesità un BMI >30 kg/m<sup>2</sup>.

L'obesità viene inoltre distinta in tre categorie; ovvero si parla di I classe per un BMI di 30-34.9 kg/m<sup>2</sup> , di II classe per un BMI di 35-39.9 kg/m<sup>2</sup> e infine di obesità di III classe per un BMI maggiore di 40 kg/m<sup>2</sup>. Un altro parametro antropometrico largamente utilizzato è la valutazione del rapporto tra circonferenza della vita e circonferenza dei fianchi (waist to hip ratio - WHR) che dà un'indicazione sulla distribuzione del grasso corporeo.

Un WHR maggiore di 1,0 nell'uomo e di 0,85 nella donna identifica un accumulo di adipe a livello addominale, che si associa ad un maggiore rischio di comorbidità. A questo scopo può essere sufficiente considerare il solo parametro della circonferenza vita, che è risultato correlare positivamente con l'accumulo di adipe

addominale. La soglia che deve essere considerata come indicatore dell'aumento del rischio, secondo il rapporto sulla valutazione e il trattamento dell'ipercolesterolemia negli adulti (Adult Treatment Panel III - ATP III), è di 102 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna.

Secondo una più recente definizione della International Diabetes Federation (IDF) si parla di obesità centrale quando la circonferenza della vita è maggiore di 94 centimetri nell'uomo o maggiore di 80 centimetri nella donna.

## **1.2 Comorbidità Psichiatrica**

La definizione di obesità appena utilizzata risulta però limitante in quanto puramente descrittiva; in realtà tale definizione non contempla gli aspetti di natura psichiatrica spesso connessi a tale patologia. L'obesità patologica ha multiple conseguenze negative sulla salute psicologica, questi pazienti sono descritti come depressi, ansiosi, impulsivi, con bassa autostima e una compromessa qualità di vita e la gravità di questi disturbi psicologici sembra correlarsi al grado di obesità. I pazienti obesi hanno più alti livelli di stress, ansia, depressione, craving per il cibo, sintomi legati a disturbi della condotta alimentare e più bassi livelli di autostima e qualità della vita rispetto ai controlli normopeso. Sebbene la presenza di disturbi

psicopatologici non possa essere presa come un criterio assoluto di esclusione dei candidati alla chirurgia bariatrica, una miglior comprensione della relazione di queste variabili con la perdita di peso e gli altri risultati della chirurgia bariatrica può migliorare la selezione dei pazienti e facilitare interventi più appropriati (Abilés et al., 2008).

Benchè non ci sia una sola caratteristica tipica della personalità degli obesi patologici, costoro differiscono dalla popolazione generale per la loro più bassa autostima e il più basso controllo impulsivo. Hanno tratti di personalità passivo-dipendente e passivo-aggressiva, così come una tendenza alla somatizzazione e alla negazione del problema; di solito, il loro pensare è dicotomico e catastrofico e mostrano anche una bassa cooperatività e non riescono a vedersi autonomi e integrati. Negli obesi patologici prima di sottoporsi al trattamento chirurgico, è stata osservata una prevalenza di depressione e ansia. Essi sono soggetti al pregiudizio e alla discriminazione e dovrebbero essere trattati per alleviare i loro sentimenti di rifiuto e di colpa (Lykouras, 2008).

Le donne sovrappeso sperimentano più eventi stressanti della vita rispetto alle donne normopeso e gli individui estremamente obesi di entrambi i generi hanno più probabilità di riportare molti specifici eventi stressanti della vita rispetto agli individui normopeso.

Dati epidemiologici suggeriscono un'associazione fra obesità e depressione, ma i risultati variano attraverso gli studi e ipotizzano una più forte relazione nelle donne rispetto agli uomini (Barry et al., 2008).

Nel 2008 Scott et al. hanno condotto uno studio trasversale sulla popolazione generale, col fine di:

- 1) indagare se esiste un'associazione fra obesità e disturbi mentali nella popolazione generale di diversi stati;
- 2) stabilire l'associazione con le variabili demografiche osservate.

I risultati suggerivano una modesta relazione fra obesità (particolarmente l'obesità grave) e disturbi emotivi fra le donne nella popolazione generale; anche se non si può chiarire la direzione o la natura della relazione osservata, tuttavia è necessario focalizzare le ricerche cliniche sulla eterogeneità psicologica della popolazione obesa.

La relazione fra BMI, disturbi mentali e disabilità funzionale nella popolazione generale è stata indagata in uno studio prospettico sulla popolazione europea. E' stato osservato che l'essere sovrappeso od obeso è una condizione comune nello studio ESEMeD su 6 nazioni, che evidenzia un'associazione moderata fra obesità e disturbi mentali. Il BMI non sembra influenzare in maniera indipendente la

disabilità funzionale dato che, a differenza dei disturbi mentali, non avrebbe alcun impatto sui giorni persi al lavoro (Bruffaerts et al., 2008).

Uno studio epidemiologico trasversale ha valutato la relazione fra obesità e disturbi dell'umore, d'ansia, d'uso di sostanze nella popolazione generale degli USA. Le conclusioni sono state che l'obesità è associata ad una maggiore probabilità (incremento del 25%) di avere disturbi dell'umore e d'ansia e ad una minore probabilità (diminuzione del 25%) di disturbi da uso di sostanze. La variazione attraverso i gruppi demografici suggerisce che fattori sociali o culturali possono mediare l'associazione fra obesità e disturbi dell'umore (Simon et al., 2006).

Secondo uno studio longitudinale sulla coorte di nati nel 1966 nella Finlandia del Nord, l'obesità nell'adolescenza può essere associata alla successiva depressione da giovane adulto, l'obesità addominale fra i maschi può essere strettamente collegata alla depressione concomitante e l'essere sovrappeso od obeso sia in adolescenza sia da adulto può costituire un rischio di depressione fra le donne (Herva et al., 2006).

Nella loro review del 2004 sul legame fra obesità e disturbi dell'umore, McElroy et al. hanno valutato gli studi per l'obesità in

persone con disturbi dell'umore e gli studi per i disturbi dell'umore in persone obese; sono stati anche confrontati gli studi dell'obesità e dei disturbi dell'umore rispetto alla fenomenologia, comorbidità, storia familiare, biologia e risposta al trattamento farmacologico.

Gli studi clinici più rigorosi suggerivano che:

- 1) i bambini e gli adolescenti con disturbo depressivo maggiore possono avere un rischio aumentato di sviluppare sovrappeso;
- 2) i pazienti con disturbo bipolare possono avere elevati tassi di sovrappeso, obesità e obesità addominale;
- 3) le persone obese alla ricerca di un trattamento per perdere peso possono avere elevati tassi di disturbi depressivi e bipolari.

Gli studi di comunità più rigorosi suggerivano che:

- 1) la depressione con sintomi atipici nelle donne ha una maggiore probabilità di essere associata al sovrappeso rispetto alla depressione con sintomi tipici;
- 2) l'obesità è associata al disturbo depressivo maggiore nelle donne;
- 3) l'obesità addominale può essere associata ai sintomi depressivi nelle donne e negli uomini;
- 4) ma molte persone sovrappeso ed obese non hanno disturbi dell'umore.

Gli studi per la fenomenologia, comorbidità, storia familiare, biologia e risposta al trattamento farmacologico dei disturbi dell'umore e dell'obesità mostravano che entrambe le condizioni condividono molti aspetti simili fra tutti questi indici.

Pertanto, sebbene la sovrapposizione fra disturbi dell'umore e obesità possa essere casuale, è possibile che le due condizioni siano legate.

### **1.2.1 Depressione Atipica**

Il concetto di depressione atipica è emerso negli anni Cinquanta per descrivere un sotto-insieme di pazienti con un particolare assetto clinico e in grado di rispondere meglio al trattamento con IMAO rispetto ai triciclici. La prevalenza a un anno della depressione atipica è di circa 1-4%, inoltre dal 15% al 29% dei pazienti con disturbo depressivo maggiore ha una depressione atipica (Thase, 2007).

Negli ultimi 50 anni, la ricerca ha ridefinito i criteri per la Depressione Atipica, portando alla stesura dei criteri diagnostici tracciati nel DSM-IV-TR:

- A. Reattività dell'umore (cioè, l'umore si risolveva in risposta ad eventi positivi attuali o potenziali).
- B. Due (o più) delle seguenti caratteristiche:

1. significativo incremento ponderale o aumento dell'appetito
2. ipersonnia
3. "paralisi plumbea" (sensazione di pesantezza o di avere le braccia e le gambe di piombo)
4. un quadro duraturo di ipersensibilità al rifiuto interpersonale (non limitato agli episodi di alterazione dell'umore) che determina una compromissione sociale o lavorativa significativa.

C. Non risultano soddisfatti, durante lo stesso episodio, i criteri per le manifestazioni melancoliche o per le manifestazioni catatoniche.

La depressione atipica è anche comune nei disturbi distimico e bipolare tipo II ed è evidenziabile per la sua precoce età di insorgenza, il decorso più cronico e gli alti tassi di comorbidità con la fobia sociale e il disturbo di panico con agorafobia. Sia la depressione sia i disturbi d'ansia affliggono le donne in proporzioni singnificativamente più grandi degli uomini. Le donne hanno anche una più alta frequenza accertata di depressione in comorbidità coi disturbi d'ansia e una prevalenza tre volte più alta di depressione

atipica. Queste differenze di genere sono principalmente dovute a specifici fenotipi depressivi fra cui la depressione ansiosa e quella atipica. La prevalenza di ansia in comorbidità con la depressione indica fortemente una sovrapposizione di meccanismi fisiopatologici che nelle donne sono anche sottoposti alle fluttuazioni degli ormoni gonadici (Halbreich et al., 2007).

In uno studio prospettico ventennale è stato osservato che la depressione atipica e le abbuffate sono positivamente associate sia all'incremento ponderale sia all'essere sovrappeso. Tale studio ha dunque messo in luce associazioni relativamente strette fra condizioni psichiatriche caratterizzate da depressione atipica, irritabilità, alimentazione compulsiva e sovrappeso (Hasler et al., 2004).

E' stato ipotizzato che un deficit della neurotrasmissione serotoninergica centrale possa spiegare la concomitanza di un disturbo alimentare con quello dell'umore; quindi l'eccessivo consumo di carboidrati, attraverso un meccanismo mediato dagli aminoacidi plasmatici, potrebbe ristabilire la trasmissione serotoninergica e in tal modo alleviare i sintomi della depressione atipica (Moller, 1992).

Il craving per i carboidrati è presente nei soggetti obesi con depressione atipica, infatti tali pazienti con craving per carboidrati mostrano punteggi più alti per l'irritabilità e l'affaticamento e più

bassi per l'umore, rispetto ai pazienti obesi senza craving per carboidrati (Toornvliet et al., 1997).

### **1.2.2 Disturbi della Condotta Alimentare**

È innegabile il fatto che spesso l'obesità rappresenta l'esito di comportamenti patologici attuati nell'ambito di un disturbo della condotta alimentare; pertanto sarebbe erroneo o quantomeno riduttivo considerarla solo come patologia di pertinenza endocrinologica o internistica. In ambito psichiatrico infatti l'obesità presenta una forte correlazione con i disturbi della condotta alimentare (DCA) ma, non essendo nosograficamente inclusa nel DSM-IV-TR, viene comunemente associata alla diagnosi di disturbo alimentare non altrimenti specificato (Zimmerman et al., 2008).

E' importante comunque evidenziare il concetto di "spettro" per i disturbi della condotta alimentare, tale modello contempla sintomi atipici o isolati, segni, comportamenti, manifestazioni sottosoglia e subsindromiche che non rientrano nelle attuali categorie diagnostiche. Alla fine degli anni Cinquanta, Stunkard per primo ha descritto il sottogruppo di pazienti obesi che riferivano ricorrenti, incontrollati episodi di abbuffate. Molti di questi soggetti soddisferebbero i criteri per il Disturbo da Alimentazione

Incontrollata o Binge Eating Disorder (BED), in assenza delle estreme condotte di eliminazione (vomito autoindotto, abuso di lassativi e diuretici) caratteristiche della bulimia nervosa, ossia:

A. Episodi ricorrenti di alimentazione incontrollata.

Un episodio di alimentazione incontrollata si caratterizza per la presenza di entrambi i seguenti elementi:

- 1) mangiare, in un periodo definito di tempo, un quantitativo di cibo chiaramente più abbondante di quello che la maggior parte delle persone mangerebbe in un periodo simile di tempo e in circostanze simili
- 2) sensazione di perdita di controllo nel mangiare durante un episodio

B. Gli episodi di alimentazione incontrollata sono associati con tre o più dei seguenti sintomi:

- 1) mangiare molto più rapidamente del normale
- 2) mangiare fino a sentirsi sgradevolmente pieni
- 3) mangiare grandi quantitativi di cibo anche senza sentire fame
- 4) mangiare da soli a causa dell'imbarazzo per quanto si sta mangiando

Sebbene non si conosca l'esatta prevalenza del BED tra gli individui affetti da obesità, il 20-30% degli obesi in trattamento presenta delle abbuffate; la prevalenza del BED nella popolazione generale è comunque più bassa ed è stimata fra il 5% e l'8% (De Zwaan, 2001). Confrontando gli individui obesi con diagnosi di BED e quelli senza storia di alimentazione incontrollata si evidenziano alcune differenze nella clinica e nel decorso.

Nel 2008 Grilo et al. hanno effettuato uno studio il cui obiettivo era di determinare la comorbidità del disturbo psichiatrico nell'arco della vita e attuale in pazienti col BED e di esaminare le associazioni della comorbidità col genere, alcune variabili legate alla storia dell'obesità e l'attuale psicopatologia dei disturbi alimentari.

Ad una serie consecutiva di 404 pazienti col BED (310 donne e 94 uomini) sono stati somministrati in modo affidabile interviste cliniche diagnostiche semistrutturate per valutare secondo il DSM-IV i disturbi psichiatrici e le caratteristiche dei disturbi alimentari. In generale, il 73.8 % dei pazienti col BED aveva almeno un disturbo psichiatrico aggiuntivo nell'arco della vita e il 43.1 % aveva almeno un disturbo psichiatrico attuale. Nell'arco della vita, i disturbi più comuni erano dell'umore (54.2%), d'ansia (37.1%), abuso di sostanze (24.8%). Nei termini di comorbidità attuale, i più comuni erano dell'umore (26.0%)

e d'ansia (24.5%). Sono state osservate poche differenze di genere, gli uomini avevano più alti tassi di disturbi da uso di sostanze nell'arco della vita e di Disturbo Ossessivo-Compulsivo attuale. I pazienti col BED con comorbidità psichiatrica attuale avevano riferito un'età più precoce della prima dieta e un più alto BMI nell'arco della vita. I pazienti con comorbidità attuale avevano anche più alti livelli significativi di disturbi alimentari attuali e più bassa autostima rispetto ai pazienti col BED con o senza precedenti psichiatrici.

La perdita del controllo nell'assunzione del cibo è strettamente legata a maggiori sintomi depressivi, insoddisfazione del proprio aspetto e peggiore qualità di vita. Infine è ancora discussa la questione di quanto l'obesità, oltre ad essere un possibile esito di un disturbo alimentare, possa contribuire invece a favorirne lo sviluppo quando siano presenti restrizioni dietetiche estreme; in particolare i binge-eaters presentano un più precoce esordio dell'obesità e dell'inizio delle diete ed una maggiore frequenza di cicliche variazioni di peso (Colles et al., 2008).

Vi sono anche alcune differenze dal punto di vista psicopatologico nel controllo delle condotte alimentari e nella valutazione dell'immagine corporea; infatti nella valutazione con il TCI (Temperament and Character Inventory) i binge-eaters

differivano nei punteggi della Novelty Seeking (NS), Harm Avoidance (HA), Cooperativeness (C), Self-Directedness (SD). (Fassino et al., 2002).

Un'altra sindrome connessa all'obesità è la Night Eating Syndrome (NES), i cui criteri diagnostici provvisori redatti nel 1999 da Birketvedt et al. sono:

- 1) anoressia mattutina, anche se il soggetto consuma la prima colazione
- 2) iperfagia serale, in cui è consumato il 50% o più dell'introito energetico giornaliero dopo l'ultimo pasto serale
- 3) uno o più risvegli notturni
- 4) consumo di snack durante i risvegli
- 5) ripetizione dei criteri provvisori per tre o più mesi
- 6) i soggetti non soddisfano i criteri diagnostici per la bulimia nervosa o il BED

La prevalenza della NES è stata stimata in circa il 2% della popolazione generale e in circa il 9% dei soggetti obesi.

La NES deve essere distinta dallo SRED (sleep-related eating disorder) anche se entrambe queste condizioni rappresentano

un'interruzione del digiuno notturno che caratterizza il sonno umano. Mentre la NES potrebbe essere considerata un'anomalia dei tempi dell'alimentazione con normale ritmo sonno-veglia, nello SRED invece il comportamento alimentare è caratterizzato da ricorrenti episodi di ingestione di cibo dopo un risveglio notturno con o senza amnesia e in associazione ad altri disturbi del sonno come le parasonnie (Howell et al., 2008).

Inoltre, uno studio teso a indagare le relazioni fra NES, BED, obesità e stress psicologico, ha messo in evidenza che la NES era positivamente associata al BMI, al BED e al genere maschile.

Lo stress psicologico elevato (valutato come maggiori sintomi depressivi, peggiore qualità di vita e senso di fame più accentuato) era solo evidente in coloro che consumavano snack notturni (Colles et al., 2007). Anche in altri due studi si è osservato che la NES predice l'incremento ponderale e che è associata a depressione e bassa autostima (Gluck et al., 2001, 2008).

### **1.2.3 Serotonina**

La serotonina o 5-idrossitriptamina (5-HT) è un'amina biogena a struttura indolica derivante dal metabolismo dell'aminoacido essenziale L-triptofano; essa è presente ad elevate concentrazioni in

varie strutture, fra le quali il sistema nervoso centrale (SNC), quello periferico (SNP), l'intestino e le piastrine, ove è implicata in diverse funzioni, principalmente neurotrasmettitoriali, vasodinamiche, endocrine e modulatorie della risposta infiammatoria.

Molti studi sui roditori indicano che, a basse dosi, la serotonina inibisce l'ingestione specialmente di carboidrati. Tale fenomeno è mediato dai recettori serotoninergici situati nei nuclei mediali dell'ipotalamo ossia: l'ingestione di carboidrati aumenta la sintesi e la liberazione della serotonina ipotalamica, la quale a sua volta esercita il suo effetto inibitorio sulla successiva assunzione dei carboidrati soprattutto dopo l'inizio del pasto (Leibowitz et al., 1998).

Ci sono sette famiglie di recettori per la serotonina ma solo tre di queste sembrano essere implicate nel controllo alimentare; la serotonina può aumentare l'introito alimentare agendo sui recettori 5-HT<sub>1A</sub> e invece può ridurlo quando agisce sui recettori postgangliari 5-HT<sub>1B / 1D</sub> (roditori / umani) e 5-HT<sub>2C</sub>.

Tuttavia, il recente sviluppo di ligandi selettivi per ulteriori recettori come i 5-HT<sub>2B</sub> e 5-HT<sub>6</sub> potrebbe suggerire un loro ruolo nel trattamento dell'obesità (Vickers et al., 2004). Anche i ligandi per il recettore 5-HT<sub>6</sub> (come il PRX-07034 e il BVT-74316) hanno evidenziato nei modelli animali una diminuzione dell'introito

alimentare, una marcata perdita di peso nei roditori obesi e un concomitante miglioramento dei fattori di rischio cardio-metabolico, suggerendo quindi una loro potenziale migliore efficacia nel trattamento dell'obesità rispetto ai farmaci attualmente impiegati (Heal et al., 2008).

Molti farmaci con azione serotoninergica - fra cui: fluoxetina (SSRI), dexfenfluramina (rilasciante serotonina), sibutramina (SNRI) e clorofenilpiperazina (agonista del recettore 5-HT<sub>2C</sub>) - possono ridurre tanto l'appetito prima del pasto (sia nei soggetti magri sia negli obesi), quanto l'introito calorico dei pasti *ad libitum*. La perdita di peso negli obesi può anche essere prodotta dall'assunzione del 5-idrossi-triptofano (precursore della serotonina) e degli agonisti del recettore 5-HT<sub>2C</sub>, l'ultimo dei quali è stato chiamato "Lorcaserin" ed è attualmente sottoposto a trials clinici (Halford et al., 2007).

Un grande interesse è attualmente indirizzato verso il trasportatore della serotonina (SERT) sia perché bersaglio di azione di antidepressivi triciclici e SSRI, sia perché le vie fosforilative intracellulari sono implicate nei cambiamenti adattativi dei recettori e del trasportatore. Il SERT è costituito da un polipeptide di 630 aminoacidi organizzati in 12 domini idrofobici transmembrana; il processo di reuptake della serotonina è strettamente legato alla

presenza di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ . Il complesso molecolare di trasporto è paragonabile ad un canale ionico che lega prima il  $\text{Na}^+$  poi la serotonina infine il  $\text{Cl}^-$ . Il  $\text{Na}^+$  è importante nella fase di captazione dell'amina dall'ambiente extracellulare e il  $\text{Cl}^-$  ha un ruolo essenziale nel trasferimento della serotonina nell'ambiente intracellulare.

Questi legami causano delle modificazioni steriche del trasportatore che provocano la liberazione dei tre componenti all'interno della cellula; a questo punto il trasportatore libero lega uno ione  $\text{K}^+$  che permette la nuova esposizione del canale al mezzo extracellulare, una volta che si è distaccato il  $\text{K}^+$  il sistema è pronto ad effettuare un altro ciclo. La massima concentrazione del SERT è stata riscontrata a livello della substantia nigra e del corpo striato, comunque notevoli quantità sono state rilevate anche nell'ipotalamo, nel sistema limbico (ippocampo, amigdala, giro del cingolo); la sostanza bianca e il cervelletto ne sono quasi privi.

Uno studio del 2008 di Koskela et al. ha valutato l'associazione fra obesità e serotonina, osservando con la metodica SPECT il legame del SERT cerebrale ad un radioligando specifico in un campione di 16 coppie di gemelli monozigoti con differenze variabili di BMI; inoltre è stato identificato il genotipo del SERT per tutti i soggetti distinguendoli in tre genotipi:

LL-omozigoti, LS-eterozigoti, SS-omozigoti.

I risultati hanno mostrato che, nelle analisi di confronto, i gemelli con maggiore BMI avevano un più alto legame del SERT, a livello ipotalamico e talamico, rispetto ai gemelli più magri e la differenza era più evidente nelle donne rispetto agli uomini. Invece, nei singoli individui nessuna correlazione è emersa fra legame del SERT e BMI, inoltre nessuna differenza è stata trovata nel legame del SERT fra i tre genotipi. Questi risultati suggeriscono un'associazione fra obesità acquisita e il sistema serotoninergico, specialmente fra le donne; però quest'associazione è stata osservata solo fra i gemelli, dove gli effetti genetici e molti fattori ambientali condivisi vengono eliminati.

Pertanto, il sistema serotoninergico riveste sicuramente un ruolo importante nella regolazione dell'omeostasi energetica, infatti farmaci attivi su questa via di trasmissione possono modificare il peso corporeo ed è possibile che difetti a livello di questo sistema siano implicati nella patogenesi dell'obesità e dei disturbi del comportamento alimentare.

## **1.3 Alterazioni Endocrine**

### **1.3.1 Sindrome Metabolica**

Una caratteristica tipica dell'obesità viscerale è l'iperinsulinemia che è la manifestazione più comune dell'insulino-resistenza, cioè la ridotta capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio sotto lo stimolo dell'insulina. Il suo legame al recettore di membrana è stato trovato ridotto nell'obesità e, dato che l'insulina induce una down-regulation del suo stesso recettore, si è ipotizzato che il difetto recettoriale del soggetto obeso non diabetico sia conseguenza dell'iperinsulinemia cronica. Questo meccanismo è confermato dal fatto che la riduzione di peso è frequentemente accompagnata da riduzione dell'iperinsulinemia, aumento del legame cellulare e miglioramento della sensibilità all'insulina stessa.

Oltre all'iperinsulinemia, anche gli acidi grassi liberi (FFA) circolanti sono implicati nella fisiopatologia dell'obesità, infatti l'insulina inibisce la lipasi ormono-sensibile e riduce così la lipolisi; ciò determina un'aumentata disponibilità di FFA il cui effetto complessivo nell'organismo è quello di stimolare la gluconeogenesi epatica e di inibire l'utilizzazione di glucosio da parte del muscolo, determinando dunque insulino-resistenza.

La evidente associazione che, da un lato, lega tra di loro i maggiori fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, ridotta tolleranza glucidica o diabete di tipo 2 con resistenza insulinica e alterazioni del metabolismo lipidico quali ipertrigliceridemia, ridotte HDL ed elevate LDL piccole e dense) e, dall'altro, lega l'obesità a tutte le precedenti condizioni definisce la Sindrome Metabolica. Questa denominazione è l'ultima di una serie di definizioni proposte per la stessa associazione: sindrome plurimetabolica, sindrome X, sindrome da insulino-resistenza; quest'ultima è stata anche raccomandata poiché la resistenza alla captazione del glucosio mediata dall'insulina è un aspetto prioritario.

Molti degli effetti non strettamente metabolici dell'associazione iperinsulinemia/insulino-resistenza presente nell'obesità contribuiscono a spiegare l'evidenza degli elevati livelli di pressione arteriosa di frequente riscontro nei soggetti obesi.

L'insulina può infatti influenzare la pressione arteriosa determinando: disfunzione endoteliale attraverso una ridotta produzione di ossido nitrico e conseguente alterazione della vasodilatazione flusso-dipendente, la stimolazione della crescita delle cellule muscolari lisce vascolari, la stimolazione del sistema nervoso simpatico, la ritenzione renale di sodio.

Pertanto, la sindrome metabolica include una serie di condizioni cliniche caratterizzate dall'associazione tra obesità viscerale, alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico ed ipertensione arteriosa. Il riscontro di marker di danno d'organo, quali la microalbuminuria, l'ipertrofia ventricolare sinistra ed una ridotta distensibilità arteriosa, è frequente nei pazienti con sindrome metabolica e il loro rischio di sviluppare eventi cardiovascolari è raddoppiato, mentre quello per il diabete è quintuplicato.

Quando le componenti della sindrome sono presenti in soggetti non obesi, in verità esse sono raramente associate, mentre esse usualmente coesistono nel soggetto obeso, inoltre deve essere fatta una distinzione fra obesità viscerale e obesità sottocutanea.

Non è facile determinare l'esatta quantità del grasso corporeo che è composto da cellule adipose ricche di trigliceridi; i depositi sono localizzati soprattutto a livello sottocutaneo e intraddominale, ma considerevoli quantità di grasso possono anche essere osservate tra le fibre muscolari oppure all'interno delle fibre muscolari stesse.

Poiché il grasso è diffuso e inaccessibile, la misura diretta dell'intera adiposità corporea può essere effettuata attraverso metodiche strumentali come la bioimpedenziometria, la densitometria a raggi X a doppio raggio fotonico (DEXA o Dual Energy X-Ray

Absorptiometry), la Tomografia Computerizzata e la Risonanza Magnetica. L'ammontare del grasso viscerale è buon predittore dell'entità del grasso rilevabile dentro le strutture muscolari, inoltre sia il primo sia il secondo aumentano progressivamente con l'invecchiamento e sono negativamente associati alla sensibilità all'insulina. Pertanto, il grasso corporeo deve essere suddiviso in almeno tre compartimenti separati: sottocutaneo, intramuscolare e viscerale.

L'OMS nel 1999 ha proposto una definizione operativa di sindrome metabolica, questa considera l'iperglicemia e si basa sull'interazione tra tale alterazione metabolica e la presenza contemporanea di almeno altri due dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e/o basso colesterolo HDL, obesità centrale e/o BMI elevato, microalbuminuria.

Nel 2001, il Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP-ATP III), ha fornito una diversa definizione meglio utilizzabile per rilevazioni epidemiologiche e basata su dati clinici e antropometrici. L'ATP III ha tentato di facilitare la diagnosi di sindrome metabolica, evitando la necessità di

identificare un disordine prevalente poiché tutti i soggetti avrebbero dovuto soddisfare almeno tre dei seguenti criteri:

- 1) Obesità centrale: circonferenza vita  $> 102$  nei maschi,  
 $> 88$  nelle femmine
- 2) Alterata regolazione glicemica: glicemia a digiuno  $> 110$   
mg/dl
- 3) Iperensione arteriosa: PA  $> 130/85$  mmHg
- 4) Ridotto colesterolo HDL  $< 40$  mg/dl nei maschi,  
 $< 50$  mg/dl nelle femmine
- 5) Ipertrigliceridemia  $> 150$  mg/dl

Nel 2005 un gruppo di esperti della International Diabetes Federation ha prodotto una nuova definizione della Sindrome Metabolica che presenta sostanziali variazioni rispetto a quelle dell'OMS e dell'ATP III; infatti il valore soglia di glicemia viene ridotto a 100 mg/dl contro i 110 mg/dl dell'ATP III, la soglia della circonferenza addominale viene ridotta a 94 - 80 cm (maschio - femmina) contro i 102 - 88 cm dell'ATP III, viene considerata la presenza di un trattamento farmacologico già in atto con antipertensivi o ipolipemizzanti o ipoglicemizzanti.

In ambito psichiatrico, i pazienti con malattie mentali hanno un'augmentata prevalenza di sindrome metabolica. Le cause di un

aumentato rischio cardio-metabolico in questa popolazione possono includere fattori non legati alla malattia come povertà e ridotto accesso alle cure mediche, così come gli avversi effetti metabolici associati ai farmaci antipsicotici (Newcomer, 2007).

La sindrome metabolica e il disturbo bipolare sembrano condividere comuni fattori di rischio e comuni schemi comportamentali quali l'inattività fisica e la sovralimentazione. Inoltre molti dei farmaci usati nella terapia del disturbo bipolare possono intensificare l'incremento ponderale e le alterazioni metaboliche e vascolari fino a contribuire alla prematura mortalità osservata nei pazienti bipolari (Fagiolini et al., 2008).

Uno studio del 2008 di Pan et al. ha invece valutato l'associazione fra l'insulino-resistenza (calcolata usando il modello HOMA2-IR) e i sintomi depressivi (definiti da un punteggio superiore a 16 nella scala CES-D) in un campione di 3285 cittadini cinesi di età compresa fra i 50 e i 70 anni. Il valore di HOMA2-IR era significativamente più alto nei partecipanti con sintomi depressivi (0.284 vs 0.261,  $p = 0.008$ ), anche dopo aver controllato per vari fattori nel modello di regressione (0.331 vs 0.291,  $p = 0.026$ ).

Le analisi di regressione logistica hanno mostrato che i partecipanti con sintomi depressivi avevano un più alto rischio di sviluppare

insulino-resistenza (definita dal quartile più alto dei valori di HOMA2-IR, odds ratio = 1.54, intervallo di confidenza al 95% = 1.17-2.04). I risultati hanno dunque evidenziato associazioni positive fra sintomi depressivi e insulino-resistenza ma, a causa del disegno crociato dello studio, la relazione causale è rimasta sconosciuta, perciò si rendono necessari ulteriori studi prospettici per confermare i risultati e cercare la relazione temporale e causale.

### **1.3.2 Adipocitochine**

Come riassunto da Kershaw et al. in una review del 2004, il tessuto adiposo non rappresenta un semplice deposito passivo di energia ma un organo endocrino a tutti gli effetti, in grado di secernere sostanze come: acidi grassi liberi prodotti dalla lipolisi; ormoni proteici quali leptina, adiponectina, resistina; citochine proinfiammatorie quali TNF-alfa (tumor necrosis factor-alfa), IL-6 (interleuchina-6); proteine coinvolte nelle funzioni emato-vascolari quali aptoglobina, angiotensinogeno, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1).

Secondo un'accezione più rigorosa, col termine "adipochine" si fa riferimento solo alle sostanze secrete in maniera specifica dagli adipociti, mentre col termine "adipocitochine" si intendono tutti quei

prodotti secreti sia dagli adipociti sia dagli altri tipi cellulari presenti nel tessuto adiposo o in altri organi. Molte delle sostanze secrete dal tessuto adiposo hanno attività proinfiammatoria, il loro coinvolgimento nel meccanismo di insulino-resistenza giustifica le opinioni secondo le quali l'obesità e l'insulino-resistenza costituirebbero uno stato di infiammazione cronica subclinica che diventa il substrato per le complicanze vascolari.

Tutti i fattori della sindrome metabolica si associano singolarmente con anomalie del sistema della coagulazione, le quali promuovono la formazione di trombina e la produzione di fibrina, determinando una predisposizione ai microtrombi e favorendo un'aumentata aggregazione piastrinica. Inoltre, le citochine proinfiammatorie inducono resistenza all'IGF-1 mentre IGF-1 può ridurre la sensibilità al TNF-alfa cerebrale, regolando anche molti aspetti del comportamento (O'Connor et al., 2008).

In ambito psichiatrico, le citochine proinfiammatorie inducono alterazioni nella funzione cerebrale analoghe alle anomalie comportamentali e biologiche che si verificano nei pazienti depressi (Capuron et al., 2003).

La "ipotesi delle citochine nella depressione" implica che le citochine proinfiammatorie, agendo come neuromodulatori,

rappresentino il fattore chiave nella mediazione centrale delle caratteristiche comportamentali, neuroendocrine e neurochimiche dei disturbi depressivi. La somministrazione di citochine proinfiammatorie negli animali induce un “comportamento di malattia” che costituisce un modello di alterazioni molto simili ai sintomi comportamentali della depressione negli umani. L’azione centrale delle citochine può anche render conto dell’iperattività dell’asse HPA che è stata frequentemente osservata nei disturbi depressivi, dato che le citochine proinfiammatorie possono causare una sua iperattività disturbando l’inibizione del feedback negativo dei corticosteroidi circolanti sull’asse HPA. Riguardo al deficit della neurotrasmissione serotoninergica che è concomitante nella depressione maggiore, le citochine possono ridurre i livelli di serotonina diminuendo la disponibilità del suo precursore triptofano attraverso l’attivazione dell’enzima indolamina 2,3-diossigenasi (IDO). (Schiepers et al., 2005).

La somministrazione terapeutica di citochine proinfiammatorie induce sintomi depressivi nell’uomo. Pazienti con diagnosi di depressione tendono ad avere alti livelli di attività delle citochine e ridotta risposta immunitaria, così come quei pazienti che soffrono di processi infiammatori (Wilson et al., 2008).

Sebbene gli effetti centrali delle citochine proinfiammatorie appaiano poter spiegare molti dei sintomi della depressione, rimane da stabilire se le citochine giocano un ruolo causale nella malattia depressiva o rappresentano epifenomeni senza maggior significato.

**Leptina.** Essa è stata scoperta nel 1994 ed è sintetizzata e rilasciata nel torrente circolatorio dagli adipociti, rappresentando un segnale di natura ormonale che informa il sistema nervoso centrale sullo stato delle riserve energetiche dell'individuo. E' presente in circolo in concentrazioni direttamente proporzionali alle riserve di grasso ed esplica la sua azione mediante l'interazione con specifici recettori.

Sono state identificate diverse isoforme del recettore della leptina (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd e Ob-Re): l'Ob-Ra è considerato il trasportatore della leptina; l'Ob-Re è la forma solubile del recettore transmembrana della leptina. L' Ob-Rb è la forma lunga contenente un dominio intracellulare, presente ad elevate concentrazioni nei centri della fame dell'ipotalamo dove informa il sistema nervoso centrale sui depositi di grasso del corpo.

La leptina ha un'azione anoressizzante stimolando sia la secrezione del CRH, potente inibitore dello stimolo della fame, sia il sistema della melanocortina, inibendo al contempo la sintesi e il rilascio del neuropeptide Y (NPY). Il fatto che molti soggetti obesi presentino

livelli di leptina più elevati rispetto a quelli normopeso suggerisce che, nell'uomo, l'obesità è legata a una resistenza all'azione della leptina a livello dei centri ipotalamici piuttosto che a un suo deficit secretorio.

In ambito psichiatrico, recenti studi suggeriscono un ruolo insolito della leptina nella regolazione dell'umore e dell'emotività. Bassi livelli di leptina sono stati associati a comportamenti depressivi nei roditori e negli umani, inoltre studi farmacologici indicano che la leptina ha un'efficacia simil-antidepressiva; quindi sia il deficit di leptina sia la resistenza ad essa possono contribuire ad alterazioni dello stato affettivo (Lu, 2007).

Ridotti livelli di leptina sembrano essere associati sia alla depressione e sia alla comorbidità del DOC con la depressione in pazienti psichiatrici rispetto ai controlli (Atmaca et al., 2005); inoltre non è emersa alcuna associazione significativa fra leptina e il DOC da solo (Emul et al., 2007).

Secondo studi sulle caratteristiche neuroendocrine e comportamentali della NES, sono state riscontrate negli adulti sani con uno stile di vita notturno ridotte concentrazioni di leptina e melatonina simili a quelle presenti nei soggetti con NES (Qin et al., 2003; Birketvedt et al., 1999).

**Adiponectina.** Essa viene prodotta durante la differenziazione degli adipociti e la sua secrezione è stimolata dall'insulina. Sono stati individuati e clonati due recettori specifici per l'adiponectina, AdipoR1, prodotto soprattutto nel muscolo scheletrico, e AdipoR2, trovato a livello epatico.

Una delle caratteristiche più interessanti dell'adiponectina è che, in contrasto con le altre adipocitochine le quali sono up-regolate in caso di obesità, la sua espressione nel tessuto adiposo e la sua concentrazione plasmatica sono ridotte nei soggetti in sovrappeso od obesi. I livelli di adiponectina si abbassano in presenza di insulino-resistenza e di iperinsulinemia, infatti pazienti con diabete di tipo 2 presentano basse concentrazioni della proteina.

I meccanismi attraverso i quali lo stato di insulino-resistenza sia associato a bassi livelli di adiponectina ancora non sono ben chiari.

La sintesi e la secrezione dell'adiponectina sembrano regolate da diversi meccanismi, inoltre essa diminuisce la produzione e gli effetti biologici del TNF-alfa da parte dei monociti / macrofagi.

L'adiponectina gioca quindi anche ruoli antiaterogenici e antinfiammatori, le azioni antinfiammatorie dell'adiponectina si manifestano anche attraverso l'inibizione della produzione di IL-6 e l'induzione delle citochine antinfiammatorie IL-10 e l'antagonista del

recettore IL-1. Inoltre, l'adiponectina riduce l'induzione delle molecole di adesione endoteliale ICAM-1 e VCAM-1 mediante il TNF-alfa. Tutto questo fa pensare che questa citochina potrebbe avere un ruolo antinfiammatorio e antiaterogenico, soprattutto nelle cellule endoteliali e nei macrofagi, avendo così un ruolo protettivo nei processi aterosclerotici.

In ambito psichiatrico, uno studio ha indicato un più elevato rischio di sindrome metabolica, diabete e patologia cardiovascolare in 32 donne obese sottoposte a terapia psicofarmacologica per diversi disturbi, alle quali erano stati dosati i livelli sierici di leptina, adiponectina e paraoxonasi-1 (Ozenoglu et al., 2008).

**Resistina.** E' stata identificata nel 2001 ed è prodotta nel tessuto adiposo e sembra antagonizzare l'azione dell'insulina, sono state trovate più alte concentrazioni di resistina negli obesi piuttosto che nei soggetti normali. Essa riduce l'utilizzazione di glucosio nei preadipociti differenziati, inducendo insulino-resistenza con aumentata produzione epatica di glucosio.

**TNF-alfa.** E' una citochina presente in alcune cellule del sistema immunitario tra cui i macrofagi attivati, nel tessuto adiposo e nel tessuto muscolare scheletrico. Si tratta di una proteina che esplica le sue funzioni interagendo con due tipi di recettori: il recettore di tipo 1

(TNFR-1) e il recettore di tipo 2 (TNFR-2). Il TNF-alfa rappresenta un legame molecolare tra obesità e insulino-resistenza infatti, da un lato, sembra che il TNF-alfa possa agire direttamente sulle vie di trasduzione del segnale dell'insulina inibendo l'attività tirosin-chinasica del recettore dell'insulina (IRS), dall'altro il TNF-alfa potrebbe causare indirettamente l'insulino-resistenza provocando un incremento della lipolisi e dei livelli plasmatici degli FFA.

Il TNF-alfa nell'uomo ha dunque il ruolo di mediare un effetto autocrino o paracrino sul glucosio presente negli adipociti, sul metabolismo dei grassi e sul differenziamento degli adipociti (Antuna-Puente et al., 2008).

Recentemente, si è visto che l'attivazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> della serotonina nelle cellule muscolari lisce della parete aortica da parte dell'agonista (R)-DOI produce un'inibizione precedentemente sconosciuta ed estremamente potente dell'infiammazione mediata dal TNF-alfa. Questi risultati indicano che l'attivazione dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> rappresenta un'insolita e straordinariamente potente via terapeutica potenziale per il trattamento dei disturbi che coinvolgono l'infiammazione mediata dal TNF-alfa (Yu et al., 2008).

In ambito psichiatrico, la depressione è frequentemente associata ad altre malattie fisiche ed a cambiamenti nel sistema delle

citochine, è stato confermato che un' aumentata attivazione del sistema TNF-alfa può contribuire allo sviluppo di un disturbo depressivo (Himmerich et al., 2008).

Alterati livelli di TNF-alfa sono stati osservati anche nel DOC (Disturbo Ossessivo-Compulsivo). Alcuni studi hanno mostrato che la concentrazione di TNF-alfa è significativamente più bassa nei pazienti rispetto ai controlli (Brambilla et al., 1997; Monteleone et al., 1998; Denys et al., 2004). Mentre nel 2007 Konuk et al. hanno osservato che pazienti col DOC avevano valori aumentati di TNF-alfa e IL-6 rispetto ai controlli sani.

Comunque, tutti questi studi forniscono l'evidenza che alterazioni delle citochine proinfiammatorie sottendono il coinvolgimento del sistema immunitario nella fisiopatologia del DOC.

**IL-6.** Essa è un' importante citochina liberata nella fase acuta della risposta infiammatoria e secreta principalmente dai macrofagi attivati e dai linfociti. Il tessuto adiposo riesce a produrre più di un terzo della IL-6 circolante ed essa è maggiormente espressa nel tessuto adiposo viscerale rispetto a quello sottocutaneo. Inoltre, tale citochina incrementa la secrezione di CRH, la produzione di ACTH e di cortisolo, predisponendo gli individui all'obesità centrale, all'insulino-resistenza e alla dislipidemia.

Uno studio ha evidenziato che, con un'analisi di regressione logistica aggiustata per età e sesso e usata per determinare l'associazione fra IGF-1, IL-6 e le componenti della sindrome metabolica, sia IGF-1 sia IL-6 erano correlati con l'insulino-resistenza e le singole componenti della sindrome metabolica, ma in direzioni opposte cioè: più alti livelli di IL-6 e più bassi di IGF-1 conferivano un aumentato rischio di avere sindrome metabolica, obesità viscerale e insulino-resistenza (Succurro et al., 2008).

In ambito psichiatrico, sia lo stress sia la depressione sono stati associati ad un'alterata funzione immunitaria. Le concentrazioni plasmatiche di IL-6 e altre citochine sono significativamente più alte nei pazienti con depressione maggiore rispetto ai soggetti sani di controllo (Sluzewska et al., 1996).

L'aumentata secrezione di citochine come IL-6 è implicata nel meccanismo attraverso il quale lo stress può indurre depressione, inoltre è stato riportato che l'attivazione immunitaria induce cambiamenti comportamentali e neurochimici "stress-simili" negli animali da laboratorio e tali cambiamenti sono stati spesso spiegati da alterazioni della funzione neurotrasmettitoriale nel cervello (Connor et al., 1998).

Uno studio ha mostrato che gli aumenti di IL-6 indotti dal Trier Social Stress Test erano più grandi nei pazienti con depressione maggiore con aumentato "early life stress" ed erano indipendentemente correlati alla gravità della depressione, ma non agli "early life stress". Quindi i pazienti maschi con depressione maggiore e con aumentato "early life stress" mostravano un'elevata risposta infiammatoria allo stress psicosociale, fornendo l'indicazione preliminare di un legame fra depressione maggiore, "early life stress" ed esiti sfavorevoli nelle malattie associate all'infiammazione (Pace et al., 2006).

La sindrome metabolica è associata ad una più alta sintomatologia depressiva (misurata col BDI) contraddistinta primariamente da caratteristiche neurovegetative, inoltre lo stato infiammatorio (valutato coi livelli di Proteina-C Reattiva e di IL-6) è un determinante dei sintomi depressivi negli individui con sindrome metabolica (Capuron et al., 2008).

**Aptoglobina.** Essa è una glicoproteina sintetizzata dal fegato, in grado di combinarsi con l'emoglobina libera e trasportarla al sistema reticolo-endoteliale. Il complesso aptoglobina-emoglobina è rimosso rapidamente dal sistema reticolo-endoteliale ed è metabolizzato ad aminoacidi liberi e ferro in poche ore, rappresentando un mezzo di

conservazione del ferro. La sua diminuzione è indice di emolisi intra- ed extra-vascolare o di insufficienza epatica; invece un suo aumento è presente in infiammazioni acute e croniche, infarto miocardico, collagenopatie, ustioni. L'aptoglobina può essere considerata un nuovo marker di adiposità nell'uomo, infatti sia la sua espressione genica nel tessuto adiposo bianco sia i suoi livelli sierici correlano positivamente e significativamente con il grado di obesità (Chiellini, Santini et al., 2004).

**Angiotensinogeno.** Esso è il precursore dell'angiotensina II, molecola ad azione vasocostrittrice e pro-aterogena. Nei soggetti obesi si osserva un aumento sia dell'attività plasmatica della renina e dell'aldosterone sia dei livelli circolanti di angiotensinogeno, infatti l'incremento dell'attività del sistema renina-angiotensina potrebbe avere un ruolo importante nell'eziologia dell'ipertensione legata all'obesità, poiché l'espressione dell'angiotensinogeno negli adipociti è stimolata dall'aumento del tessuto adiposo viscerale.

**PAI-1.** Esso è il principale inibitore del tPa, limita la produzione di plasmina e inibisce la fibrinolisi; è espresso principalmente dalle cellule epatiche ed endoteliali, ma è stato trovato anche nel tessuto adiposo soprattutto in quello viscerale. I soggetti obesi hanno quindi elevati livelli di PAI-1 e si ritiene che questo fattore contribuisca allo

sviluppo dello stato protrombotico che si accompagna all'obesità, portando così alle sue complicanze cardiovascolari.

In ambito psichiatrico, è stato mostrato come lo stress psicologico e l'ansia producano un'attivazione della coagulazione.

Uno studio ha evidenziato che pazienti ansiosi con disturbo di panico e fobia sociale avevano un punteggio più alto nella somma del punteggio della fibrinolisi a confronto col gruppo di controllo, con un'attivazione predominante degli inibitori della fibrinolisi.

La variabile psicologica con la più vicina associazione all'emostasi non è stata il tratto ansioso, ma la preoccupazione auto-percepita riguardo al prelievo ematico prima della sua esecuzione.

Pertanto, il sistema della coagulazione e fibrinolisi è attivato nella direzione di uno stato di ipercoagulabilità in pazienti con grave ansia fobica scatenata dalla paura del prelievo ematico e questo potrebbe essere un fattore di mediazione per l'aumentato rischio cardiovascolare in questa popolazione (Geiser et al., 2008).

### **1.3.3 Asse Ipotalamo-Ipofisi-Adrenocorticale**

La produzione del cortisolo da parte della corticale del surrene è stimolata da ACTH ipofisario, a sua volta soggetto all'azione di CRH e vasopressina o AVP; il cortisolo inibisce la secrezione di ACTH con

un feedback negativo che si realizza a livello ipofisario e ipotalamico. La secrezione di ACTH e di cortisolo è di tipo pulsatile e presenta un evidente ritmo circadiano caratterizzato per entrambi da un picco nelle prime ore del mattino e da un minimo durante le ore notturne.

Gli effetti metabolici dei glucocorticoidi sono:

- inibizione della captazione del glucosio nei tessuti periferici
- stimolazione della gluconeogenesi
- aumento dell'insulinemia e della glicemia in fase post-assorbitiva
- alterazione post-recettoriale della funzione insulinica.

Nel 1963 Schteingart et al. hanno evidenziato un'aumentata produzione di cortisolo nei soggetti obesi. La risposta di ACTH e cortisolo agli stimoli fisiologici e farmacologici è alterata nei soggetti con obesità viscerale: l'incremento percentuale di ACTH e cortisolo dopo somministrazione di CRH da solo o in associazione con AVP è nettamente maggiore rispetto ai soggetti con obesità gluteo-femorale.

La causa dell'iperattività dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Adrenocorticale (asse HPA) e del risultante ipercortisolismo osservato nell'obesità viscerale può dipendere sia da fattori centrali sia da alterazioni periferiche riguardanti il fegato e il tessuto adiposo.

Il tessuto adiposo dei soggetti obesi è in grado di aumentare la produzione locale di cortisolo a partire dal cortisone; questo processo mediato dall'enzima 11-beta-idrossisteroidodeidrogenasi tipo 1 favorirebbe lo sviluppo di un ipercortisolismo locale, potenzialmente responsabile di un'aumentata differenziazione adipocitaria e di una maggiore secrezione di acidi grassi liberi e di altre sostanze coinvolte nelle complicanze metaboliche e cardiovascolari dell'obesità.

L'obesità è anche associata a bassi livelli di GH mentre i livelli di IGF-1 sono normali, i livelli di GH-BP (binding protein) sono aumentati e la risposta del GH al GHRH è diminuita, anche se questi cambiamenti sono reversibili con una drastica riduzione del peso (Douyon et al., 2002).

Inoltre le persone con obesità addominale mostrano un incremento del cortisolo libero urinario, ma hanno normali o diminuiti livelli sierici di cortisolo e normali di ACTH; queste modificazioni sono spiegate da un aumento della clearance del cortisolo e c'è anche un'aumentata risposta al CRH.

Negli individui sani, lo stress mentale incrementa la frequenza cardiaca ma diminuisce simultaneamente le resistenze vascolari nel muscolo scheletrico; ciò porta ad un modesto aumento della pressione arteriosa e ad un acuto incremento del consumo di glucosio insulino-

mediato. Nei pazienti obesi, lo stress mentale evoca risposte che differiscono enormemente da quelle degli individui sani; mentre lo stress mentale promuove il dispendio energetico catecolamino-mediato sia nei pazienti obesi sia nei soggetti magri, esso non diminuisce le resistenze vascolari sistemiche dovute alla disfunzione endoteliale. Questo porta ad aumentate risposte pressorie e all'assenza di stimolazione del consumo glucidico nei soggetti obesi durante lo stress mentale. Si può ipotizzare che ripetuti stress professionali o sociali possono attivare la stimolazione del sistema adrenosimpatico con gli alti livelli di cortisolo e la secrezione di adrenalina.

Tutti questi fattori possono eventualmente portare allo sviluppo di obesità centrale e insulino-resistenza, inoltre le risposte pressorie allo stress mentale possono essere aumentate in individui con insulino-resistenza, favorendo lo sviluppo di complicanze vascolari (Seematter et al., 2005).

L'iperattività dell'asse HPA è responsabile anche di modificazioni comportamentali e del frequente riscontro di depressione nei soggetti obesi, analogamente a quanto descritto nella sindrome di Cushing, rendendo necessaria una diagnosi differenziale mediante il test di soppressione con desametasone, il test con CRH e, recentemente, anche mediante il test con desmopressina che comporta

un significativo aumento di ACTH e cortisolo solo nei pazienti con malattia di Cushing.

In ambito psichiatrico, è stato osservato che esiste una fortissima relazione fra elevato cortisolo e depressione, atrofia dell'ippocampo, decadimento cognitivo, obesità addominale e perdita di densità ossea (Brown et al., 2004).

I cambiamenti nell'asse HPA e i livelli di leptina sono stati valutati durante il trattamento antidepressivo, in cui è stato evidenziato un aumento della sensibilità del recettore glucocorticoideo fra i pazienti depressi durante la terapia antidepressiva e una conseguente incrementata influenza dei glucocorticoidi sui livelli di leptina (Himmerich et al., 2007).

La depressione ipercortisolemica è anche associata alla sindrome metabolica nei soggetti anziani (Vogelzangs et al., 2007). Inoltre, uno studio ha esaminato le associazioni di sintomi depressivi con le concentrazioni di glucosio e i livelli mattutini di cortisolo in 665 afro-americani e 4216 caucasici, osservando che i sintomi depressivi erano positivamente associati alla concentrazione di glucosio e cortisolo in entrambi i gruppi etnici (Boyle et al., 2007).

Le risposte neuroendocrine, cardiovascolari e immunitarie ad uno stress acuto psicosociale (parlare in pubblico) hanno mostrato che

la risposta del cortisolo allo stress è significativamente aumentata nelle donne obese, portando anche ad un significativo incremento della frequenza cardiaca, della pressione diastolica e delle concentrazioni di IL-6 (Benson et al., 2008).

E' stata osservata una correlazione significativa fra la reattività dell'asse HPA e i sintomi dissociativi (l'amnesia psicogena, la fuga, la depersonalizzazione, la derealizzazione) nei pazienti con depressione unipolare, tali sintomi possono coesistere con varie diagnosi psichiatriche quali depressione, schizofrenia, disturbo di personalità borderline o disturbi d'ansia (Bob et al., 2008).

Per quanto riguarda il Disturbo Ossessivo-Compulsivo, rispetto ai controlli sani c'è un'aumentata secrezione notturna di ACTH e cortisolo in pazienti col DOC e senza comorbidità per depressione maggiore (Kluge et al., 2007).

Per quanto concerne il comportamento alimentare, uno studio su donne obese col BED ha valutato il cortisolo, la fame e il desiderio di abbuffarsi dopo l'applicazione di uno stimolo freddo; esso ha confermato l'ipotesi che l'asse HPA è iperattivo nel BED, potendo così contribuire ad un maggior senso di fame e alla presenza di abbuffate (Gluck et al., 2004). Nella pratica clinica i pazienti obesi affermano che lo stress è la prima causa delle abbuffate, perciò la

secrezione del cortisolo potrebbe giocare un ruolo nel BED, dal momento che è stata osservata una maggiore risposta del cortisolo allo stress in donne obese col BED rispetto a quelle senza BED (Gluck, 2006).

Poiché un'adeguata regolazione dell'introito alimentare sotto stress è importante per la sopravvivenza, non sorprende che l'asse HPA sia anche strettamente connesso con la regolazione endocrina dell'appetito. Il cibo può quindi essere considerato come una ricompensa in risposta allo stress e la letteratura sulla dipendenza suggerisce che i circuiti cerebrali della ricompensa possono essere un giocatore-chiave nel consumo del cibo stress-indotto. Infatti, esso può stimolare il rilascio degli oppioidi endogeni che, a loro volta, sembrano esser parte di un potente meccanismo di difesa dell'organismo finalizzato a proteggere dagli effetti nocivi dello stress mediante la diminuzione dell'attività dell'asse HPA.

Stimolazioni ripetute delle vie della ricompensa mediante ulteriori stress inducono la stimolazione dell'asse HPA, il consumo di cibo molto appetitoso o entrambe le cose, promuovendo la natura compulsiva della sovralimentazione. Il cortisolo può influenzare il valore della ricompensa del cibo attraverso mediatori neuroendocrini peptidici quali la leptina, l'insulina e il Neuropeptide Y.

Mentre i glucocorticoidi sono antagonizzati in acuto da insulina e leptina, sotto stress cronico, quel sistema finemente bilanciato è deregolato, contribuendo forse ad aumentare il consumo di cibo e ad accumulare grasso viscerale (Adam et al., 2007).

Questi meccanismi non sono ancora stati completamente chiariti negli uomini, tuttavia è ipotizzabile che il costante aumento dell'obesità può essere aggravato dallo stress cronico indotto anche dagli infruttuosi tentativi di restrizione alimentare, incrementando ulteriormente il valore della ricompensa dei cibi molto appetitosi.

#### **1.3.4 Asse Ipotalamo-Ipofisi-Somatotropo**

La secrezione del GH (growth hormone) è direttamente controllata da fattori ipotalamici e periferici; quelli ipotalamici sono il GHRH (growth hormone releasing hormone) e la somatostatina che rispettivamente stimolano e inibiscono il rilascio di GH; quelli periferici possono essere un pasto ad alto contenuto proteico o la somministrazione endovenosa di aminoacidi che ne stimolano la secrezione; la quale invece viene inibita dall'iperglicemia, dall'aumento di acidi grassi liberi e dalla leptina. La secrezione del GH è pulsatile e segue un ritmo circadiano con picco di concentrazione durante il sonno, la sua azione fondamentale è

stimolare la sintesi epatica e la secrezione di IGF-1 che media gli effetti anabolici; i livelli sierici di IGF-1 esercitano, a loro volta, un feed-back negativo sul GH.

Nell'obesità, la secrezione del GH sia spontanea sia evocata da stimoli provocatori è marcatamente diminuita. Infatti i pazienti obesi, paragonati ai soggetti normo-peso, mostrano una ridotta emivita, frequenza di picchi secretori e tasso di produzione quotidiana dell'ormone. Inoltre, in questi pazienti la secrezione del GH è diminuita in risposta a tutti gli stimoli farmacologici tradizionali agenti sull'ipotalamo (ipoglicemia insulino-indotta, arginina, galanina, L-dopa, clonidina, somministrazione acuta di glucocorticoidi) e in risposta alla stimolazione somatotropa diretta con GHRH esogeno.

Composti pensati per inibire il rilascio di somatostatina ipotalamica (piridostigmina, arginina, galanina, atenololo) migliorano costantemente, anche se non normalizzano, la risposta della somatotropina al GHRH nell'obesità. I peptidi secretagoghi sintetici del GH (GHRPs) come GHRP-6 ed esarelina ottengono nei pazienti obesi risposte del GH più grandi di quelle evocate da GHRH, ma ancora più basse di quelle osservate nei soggetti magri (Scacchi et al., 1999).

Per quanto riguarda il braccio periferico dell'asse HPS, nell'obesità sono stati descritti alti livelli circolanti di IGF-1 libera, bassi livelli delle proteine di legame IGFBP-1 e IGFBP-2, normali o alti livelli di IGFBP-3 e aumentati livelli della proteina di legame GHBP. La leptina esercita un effetto stimolatorio sul rilascio di GH la coesistenza di alti livelli sierici di leptina e bassi di GH si adatterebbe bene al concetto di una resistenza alla leptina nell'obesità.

Riguardo all'influenza di fattori metabolici e nutrizionali, una diminuita risposta della somatotropina all'ipoglicemia e una carenza del carico di glucosio che inibisce il rilascio spontaneo e stimolato di GH sono ben documentate nei pazienti obesi. Inoltre, farmaci bloccanti la lipolisi e in grado di abbassare gli acidi grassi sierici liberi non esterificati (NEFA) migliorano significativamente la secrezione di somatotropina nell'obesità. La restrizione calorica e la perdita di peso sono seguite da un ristabilimento di un normale rilascio di GH spontaneo e stimolato. Tutto considerato, i fattori ipotalamici, ipofisari e periferici appaiono essere coinvolti nell'iposecrezione di GH nell'obesità (Scacchi et al., 1999).

Un ipertono del sistema ipotalamico inibente il rilascio di somatostatina, una carenza di GHRH o un deficit funzionale del somatotropo sono stati proposti come fattori contribuenti. Una

manca di ligandi endogeni per i recettori GHRP è un'altra ipotesi stimolante mentre, sul versante periferico, i livelli plasmatici elevati di NEFA e IGF-1 libera possono giocare un ruolo rilevante.

Qualunque sia la causa, il difetto di secrezione del GH nell'obesità appare essere di natura secondaria, probabilmente adattiva, dato che è completamente reversibile con la normalizzazione del peso corporeo.

Il GH è un importante fattore di regolazione della composizione corporea: un suo deficit comporta un aumento della massa grassa mentre una sua somministrazione comporta un aumento significativo della massa magra. L'obesità si caratterizza per importanti modificazioni della concentrazione di GH, i suoi livelli medi registrati lungo l'arco delle 24 ore sono significativamente più bassi nei soggetti obesi rispetto ai normopeso, sia per ridotta secrezione ipofisaria, sia per aumentata clearance metabolica (Scacchi et al., 1999).

La riduzione dei livelli di GH nelle donne obese è strettamente dipendente dall'entità dell'eccesso ponderale, inoltre la risposta di GH a stimoli fisiologici e farmacologici è nettamente ridotta nell'obeso. Nonostante i bassi livelli di GH, la concentrazione sierica di IGF-1 è normale o solo raramente diminuita ed è attribuibile ai livelli di androgeni. Le alterazioni della secrezione di GH, anche se secondarie all'eccesso di massa grassa, possono direttamente influenzare la

distribuzione dell'adipe, favorendo un progressivo accumulo di grasso viscerale (Utz et al., 2008).

In ambito psichiatrico, alcuni studi hanno evidenziato che la secrezione notturna di GH nei pazienti con DOC è significativamente alterata in confronto ai controlli, in particolare le risposte di GH alla stimolazione di GHRH erano significativamente più basse nei pazienti con DOC rispetto ai soggetti sani di controllo; inoltre l'assenza di una patologia delle concentrazioni di GH basale e IGF-1 indicava che le risposte ridotte del GH alla stimolazione di GHRH non erano dovute ad un meccanismo a feedback negativo ma suggeriva che una patologia centrale neurotrasmettitoriale o neuropeptidica potesse essere coinvolta nel fenomeno (Brambilla et al., 1998; Kluge et al., 2006).

In uno studio condotto per esplorare e confrontare la funzione dell'asse HPS e dell'asse HPA nella depressione, sono stati eseguiti il test Dex/CRH e il test GHRH su pazienti con depressione nel momento del ricovero e della dimissione. I pazienti che hanno avuto una ricaduta entro sei mesi dalla dimissione hanno presentato risposte significativamente più basse del GH al GHRH al momento della dimissione rispetto a quelli che non hanno avuto ricadute.

Le scoperte di questo studio suggeriscono che i risultati del test GHRH possono essere un predittore di una futura ricaduta in pazienti con depressione (Owashi et al., 2008).

Un altro studio dello stesso autore ha valutato le modificazioni neuroendocrine longitudinali stabilite dal test Dex/CRH e dal test GHRH nella depressione psicotica. Il gruppo della depressione psicotica mostrava una più ampia elevazione delle risposte di ACTH al test Dex/CRH e diminuzioni più forti nelle risposte di GH al test GHRH rispetto al gruppo della depressione non-psicotica nel momento del ricovero. Nel momento della dimissione, le risposte neuroendocrine al test Dex/CRH del gruppo con depressione psicotica erano ancora più forti rispetto a quelle del gruppo con depressione non-psicotica, sebbene ci fossero differenze non significative nella gravità della depressione fra i due gruppi. Ci sono stati cambiamenti longitudinali significativi nelle risposte neuroendocrine al test Dex/CRH fra il ricovero e la dimissione. Il gruppo con depressione psicotica mostrava aumentate risposte del GH al GHRH nel momento della dimissione confrontate con quelle del ricovero, mentre nessun cambiamento longitudinale significativo nella risposta del GH è stato trovato nel gruppo della depressione non-psicotica. Conseguentemente, non ci sono state differenze significative nelle

risposte del GH al GHRH fra i due gruppi al momento della dimissione. I risultati del test GHRH non hanno mostrato alcuna relazione significativa con la gravità della depressione ad eccezione dei temi psicotici e dei risultati del test Dex/CRH. Tali scoperte suggeriscono che l'asse HPS può essere associato ai temi psicotici piuttosto che alla generica gravità della depressione (Owashi et al., 2008).

## **2. SCOPO DELLA TESI**

Lo scopo di questa tesi è:

- descrivere la prevalenza di disturbi psichiatrici di Asse I e II in un campione di donne affette da obesità di grado III in attesa di intervento di bendaggio gastrico
- valutare la correlazione tra i parametri metabolici e la sintomatologia di Asse I e II e sottosoglia.

### **3. SOGGETTI E METODI**

#### **3.1 Soggetti**

In questo studio sono state valutate, in previsione dell'intervento di bendaggio gastrico, 110 donne obese (BMI medio = 42.79) di età compresa tra i 20 e 67 anni (età media = 41.19), afferite al Centro Multidisciplinare per la Diagnosi e Cura dell'Obesità e dei Disturbi del Comportamento Alimentare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, in collaborazione fra il Dipartimento di Endocrinologia e il Dipartimento di Psichiatria dell'Università di Pisa.

Presso questo centro è stato istituito un servizio allo scopo di valutare, la prevalenza dei disturbi psichiatrici di Asse I e di Asse II (DSM-IV, 1994), la presenza di sintomi degli spettri Panico-Agorafobico, dell'Umore, Anoressico-Bulimico, Ossessivo-Compulsivo e Fobico-Sociale, ed infine l'impatto della fenomenica psicopatologica sulla qualità della vita.

I criteri di esclusione sono stati: l'età inferiore ai 20 anni o superiore ai 70 anni, la presenza di precedenti eventi cardiovascolari, di neoplasie maligne o di malattie croniche in stadio avanzato, la presenza di un Disturbo Mentale Organico o di un Disturbo da Uso di Sostanze negli ultimi sei mesi, la difficoltà di comprensione dei questionari proposti, la mancata collaborazione allo studio.

### **3.3 Metodi**

Per ogni paziente sono stati effettuati: un'anamnesi mirata ad indagare la storia dell'aumento ponderale, la familiarità per obesità e la presenza di altre comorbidità associate; l'esame obiettivo finalizzato alla valutazione globale della paziente e all'inquadramento antropometrico del grado di obesità; un prelievo ematico in cui sono stati dosati anche i seguenti analiti: aptoglobina, IL-6, TNF-alfa, PAI-1, glucosio al tempo 0, glucosio dopo 120 minuti, insulina al tempo 0, picco dell'insulina, insulina dopo 120 minuti, HOMA, GH, IGF-1, leptina, cortisolo e ACTH basali, cortisolo e ACTH dopo soppressione con 1 mg di Desametasone.

Ogni paziente è stata altresì sottoposta ad un colloquio clinico con finalità diagnostiche secondo i criteri del DSM IV; nella stessa seduta sono stati compilati questionari in eterovalutazione per confermare un'eventuale diagnosi di Asse I o di Asse II; al termine del colloquio sono state consegnate delle interviste in autovalutazione per la rilevazione dei dati demografici e per la valutazione dei vari spettri.

I questionari e le interviste strutturate sono stati effettuati dopo aver ottenuto il consenso informato dei pazienti e rispettando i criteri di riservatezza comunemente adottati nelle ricerche cliniche.

### **3.4 Strumenti Psicodiagnostici.**

Gli strumenti utilizzati per la valutazione psichiatrica sono stati:

1. La Structured Clinical Interview for DSM-IV per la diagnosi di Asse I e Asse II (SCID I e SCID II)
2. Le versioni autosomministrate delle Interviste Cliniche Strutturate per
  - a. lo Spettro Panico-Agorafobico (SCI-PAS-SR),
  - b. lo Spettro dell'Umore (SCI-MOODS-SR) Lifetime e Ultimo mese,
  - c. lo Spettro Anoressico-Bulimico (SCI-ABS-SR) Lifetime e Ultimo mese,
  - d. lo Spettro Ossessivo-Compulsivo (SCI-OBS-SR),
  - e. lo Spettro Fobico Sociale (SCI-SHY-SR)
3. Il Temperament and Character Inventory (TCI)
4. Il Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q)

#### **1. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID I e II):**

é un'intervista semistrutturata sviluppata nel 1995 da First et al. per la diagnosi della maggior parte dei disturbi di Asse I e per quelli di personalità di Asse II secondo il DSM-IV.

Per i disturbi di Asse I, la SCID fornisce anche una valutazione di gravità e consente di stabilire la percentuale di tempo in cui i disturbi sono stati presenti negli ultimi 5 anni.

La SCID per la diagnosi di Asse I è composta da 8 o 9 moduli contenenti ciascuno le domande per indagare l'esistenza dei criteri per diverse categorie diagnostiche. Ogni modulo è indipendente e può essere usato disgiuntamente dagli altri in funzione di specifiche ricerche. La SCID deve essere utilizzata da intervistatori con buona esperienza clinica e che abbiano fatto un adeguato training, poiché la maggior parte dell'intervista è affidata al giudizio del clinico il quale, non essendo vincolato da un'intervista rigidamente strutturata e potendo raccogliere le notizie da più fonti, deve essere in grado, di fronte ad informazioni contrastanti, di estrapolare la valutazione dei criteri sulla base delle risposte. La SCID inizia con un'intervista libera che consente di avere un'idea generale sui disturbi attuali, il loro esordio e la loro evoluzione. Ciò consente di ipotizzare un inquadramento diagnostico che sarà sistematicamente esplorato nella parte strutturata dell'intervista. Essendo stata ideata specificatamente per scopi diagnostici, la SCID non fornisce una descrizione dettagliata e completa della psicopatologia ed è provvista, anzi, di domande di screening che consentono di evitare l'esplorazione di specifici disturbi se non vengono soddisfatti i criteri di base per quei disturbi. L'intervista è organizzata secondo le categorie diagnostiche del DSM-IV, la sequenza delle domande ricalca la struttura del

Manuale e gli item esplorano i criteri diagnostici. È obbligatorio porre una serie di domande (con eventuali domande accessorie ed esempi a scopo di chiarimento) per stabilire la presenza dei criteri diagnostici fondamentali, ma quando questi mancano, non vengono indagati i rimanenti item relativi a quell'area diagnostica. L'intervista segue delle regole gerarchiche per cui, se la presenza di un disturbo ne esclude un altro, il secondo non viene indagato.

Oltre a questo strumento, che indaga i disturbi di Asse I, è stata messa a punto specificatamente per la valutazione diagnostica dei disturbi di Asse II, la SCID-II la cui versione attuale (First et al., 1997) fa riferimento al DSM-IV.

La SCID II è composta da 120 item valutati su di una scala a 4 livelli ed articolati in undici sezioni, una per ogni disturbo di personalità (DP), oltre al disturbo di personalità Non Altrimenti Specificato.

Ogni DP è indagato separatamente dagli altri in modo da rendere più immediata per l'intervistatore la valutazione della presenza/assenza di quello specifico DP (per la cui diagnosi devono essere soddisfatti un certo numero di criteri secondo quanto previsto dal DSM-IV). Trattandosi di un'intervista semistrutturata, l'intervistatore formula delle domande, in aggiunta a quelle previste dallo strumento, laddove le risposte risultino ambigue o di difficile interpretazione.

Nella SCID-II è compresa anche la SCID-Personality Questionnaire (SCID-PQ) una sezione facoltativa che può essere utilizzata come screening iniziale prima dell'intervista, a cui far seguire le domande della SCID-II se la risposta alla SCID-PQ risulta positiva.

**2. Le versioni autosomministrate delle Interviste Cliniche Strutturate per :**

- a. **lo Spettro Panico-Agorafobico (SCI-PAS-SR):** è costituito da 8 Domini: Ansia di separazione (1), Sintomi da panico (2), Sensibilità allo stress (3), Sensibilità alle sostanze e ai farmaci (4), Ansia anticipatoria (5), Agorafobia (6), Paura delle malattie ed ipocondria (7), Sensibilità alla rassicurazione (8);
- b. **lo Spettro dell'Umore (SCI-MOODS-SR):** è costituito da 7 Domini: Umore depresso (1), Umore maniaco (2), Energia BD (3), Energia BM (4), Funzioni cognitive CD (5), Funzioni cognitive CM (6), Ritmicità (7);
- c. **lo Spettro Anoressico-Bulimico (SCI-ABS-SR):** è costituito da 9 Domini: Attitudini e convinzioni (1), Storia del peso (2) , Autostima (3), Fobie (4), Comportamenti evitanti e compulsivi (5), Mantenimento del peso (6), Discontrollo sul cibo (7), Aspetti associati e conseguenze (8), Compromissione ed insight (9);

d. **lo Spettro Ossessivo-Compulsivo (SCI-OBS-SR):** è costituito da 7 Domini: Aspetti OC nell'infanzia e nell'adolescenza (1), Dubbi-Incertezza-Insicurezza-Indecisione (2), Ipercontrollo (3), Dimensione temporale (4), Perfezionismo (5), Ripetitività e automatismo (6), Temi specifici (7);

e. **lo Spettro Fobico Sociale (SCI-SHY-SR):** è costituito da 5 Domini ossia Infanzia e adolescenza (1), Sensibilità interpersonale (2), Comportamento e fenomeni associati (3), Fobie specifiche (4), Abuso di sostanze (5).

Si tratta di scale di autovalutazione, le cui proprietà psicometriche sono state validate internazionalmente da diversi studi (PAS: Cassano et al. 1999, Frank et al. 2005; MOODS: Fagiolini et al. 1999, Dell'Osso et al. 2002, Cassano et al. 2008; ABS: Mauri et al. 2000; OBS: Dell'Osso et al. 2000; SHY: Dell'Osso et al. 2000).

Esse valutano i sintomi nucleari, tipici, atipici, attenuati e genericamente di spettro delle varie aree psicopatologiche, articolate in domini e sottodomini esplorati con un set di domande, dove ciascuna prevede una mancanza di informazione, informazione assente e presente.

**3. Temperament and Character Inventory (TCI):** è uno strumento basato su una teoria biosociale generale della personalità

proposta da Cloninger nel 1987. Il modello originale descriveva tre dimensioni della personalità geneticamente indipendenti l'una dall'altra in relazione ad uno specifico substrato neurochimico: la Novelty Seeking (NS) o ricerca della novità legato al sistema dopaminergico; l'Harm Avoidance (HA) o evitamento del danno legato al sistema serotoninergico; la Reward Dependence (RD) o dipendenza dalla ricompensa legata al sistema noradrenergico. Studi successivi hanno portato ad un ulteriore sviluppo di questo modello nel quale sono state inserite altre tre dimensioni correlate allo sviluppo del concetto di sé: Self Directedness (SD) o autodirettività, la Cooperativeness (C) o cooperatività e la Self Transcendence (ST) o trascendenza.

Le tre dimensioni originali (NS) (RD) ed (HA) sono state considerate tratti temperamentali associati ad una quarta dimensione distinta, la persistenza (P), mentre le altre (SD) (C) ed (ST) sono considerate tratti caratteriali legati allo sviluppo della personalità.

Per tali valutazioni, nel 1993-1994 Cloninger ha elaborato il TCI.

**4. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q):** è una scala di autovalutazione proposta nel 1993 da Endicott et al. col fine di ottenere agevolmente una misura sensibile del grado di piacere e di soddisfazione che i soggetti, con patologia

psichica o somatica, sperimentano nei diversi settori in cui si articola la vita quotidiana. Il periodo preso in considerazione per la valutazione è la settimana precedente l'intervista. Il Q-LES-Q è composto da 58 item che esplorano cinque aree, la salute fisica (13 item), le sensazioni soggettive (14 item), le attività del tempo libero (6 item), i rapporti sociali (11 item) e le attività generali (14 item). Sono previste inoltre tre scale in rapporto all'attività lavorativa [lavoro retribuito (13 item), casalinga (10 item) e studente (10 item)] delle quali, naturalmente, ognuno compilerà quella che lo riguarda. Oltre a questi item, ve ne sono due che vengono valutati separatamente e che esprimono, uno il gradimento del trattamento (se il soggetto ne riceve qualcuno) ed uno la soddisfazione generale e l'appagamento. I punteggi sono valutati su di una scala a 5 punti (da 1 a 5), ed i punteggi più elevati esprimono la soddisfazione ed il maggior piacere. I punteggi relativi a ciascun settore esplorato vengono convertiti in percentuali rispetto al punteggio massimo in modo da rendere confrontabili i punteggi dei diversi settori per ogni soggetto o per gruppi di soggetti.

#### **4. RISULTATI**

Sono state reclutate 110 donne obese (BMI medio = 42.79) di età compresa tra i 20 e 67 anni (età media = 41.19).

È stato eseguito il test non-parametrico di Kolmogorov-Smirnov per verificare la normalità delle distribuzioni campionarie di ogni variabile, quindi si è operata una trasformazione logaritmica per le variabili ematiche.

I livelli di GH non hanno presentato differenze significative correlate all'età del campione.

Il valore medio di IL-6 risulta significativamente più elevato in soggetti che presentano almeno un disturbo di Asse I nell'ultimo mese (AxisI\_UM) ( $p=0.007$ ).

I livelli di glicemia valutati al T0 e al T120 mettono in evidenza una differenza significativa nei pazienti con almeno un disturbo di Asse I rispetto ai soggetti senza disturbi (T0,  $p = 0.002$ ) e (T120,  $p = 0.011$ ).

La presenza di EDM (Episodio Depressivo Maggiore) risulta significativamente associata ad un livello di glicemia basale (T0) superiore rispetto al livello di soggetti senza un disturbo affettivo ( $p = 0.023$ ).

Per quanto riguarda i Disturbi di Asse II, è emerso che la glicemia al T0 e T120 risulta più elevata in soggetti con Disturbo di Personalità

Ossessivo-Compulsivo (QOC) rispetto ai soggetti che non lo presentano (T0,  $p = 0.005$ ) e (T120,  $p = 0.018$ ).

La Sindrome Metabolica valutata con criteri IDF e con criteri ATP-III ha mostrato una significativa associazione ( $p = 0.000$ ) con la presenza di almeno un disturbo di Asse I ma anche con il Disturbo di Personalità Ossessivo-Compulsivo in Asse II.

Anche la Familiarità per l'Obesità è significativamente associata alla presenza di almeno un disturbo di Asse I nell'ultimo mese ( $p = 0.051$ ).

Prendendo successivamente in analisi i punteggi dei vari spettri, dai nostri dati sono emerse importanti correlazioni sia direttamente sia inversamente proporzionali fra alcuni parametri metabolici e i punteggi delle diverse scale (*cfr.* Tabelle).

Successivamente, sono state calcolate le seguenti equazioni delle rette di regressione lineare con studio dell'analisi della varianza (ANOVA *cfr.* Grafici):

$$- \text{Mantenimento}_{ABS} = +0.829 \text{ LnTNFalfa} + 2.703 ; t = +2.637 ; p = 0.012$$

$$- \text{Discontrollo}_{ABS} = +0.982 \text{ LnTNFalfa} + 2.909 ; t = +2.555 ; p = 0.015$$

$$- \text{Panico} = +4.222 \text{ LnPAII} - 12.768 ; t = +2.348 ; p = 0.024$$

$$- \text{Panico} = -0.962 \text{ LnGH} + 4.842 ; t = -2.283 ; p = 0.025$$

- *SensInt\_SHY* =  $-1.743 \text{ LnGH} + 6.801$  ;  $t = -2.813$  ;  $p = 0.006$
- *Avoidance\_TCI* =  $-3.196 \text{ LnGH} + 92.177$  ;  $t = -2.320$  ;  $p = 0.023$
- *Tot\_Obs* =  $-5.575 \text{ LnGH} + 26.762$  ;  $t = -2.855$  ;  $p = 0.005$
- *MOOD\_tot* =  $-6.139 \text{ LnGH} + 29.238$  ;  $t = -2.992$  ;  $p = 0.004$
- *Psychomotor\_Retardation* =  $-0.839 \text{ LnGH} + 1.726$  ;  $t = -3.119$  ;  $p = 0.002$
- *Depressive\_Mood* =  $-1.521 \text{ LnGH} + 5.425$  ;  $t = -2.980$  ;  $p = 0.004$
- *Dep\_tot* =  $-3.795 \text{ LnGH} + 10.917$  ;  $t = -3.421$  ;  $p = 0.001$

E' stata inoltre valutata l'influenza del BMI sulla correlazione fra punteggi degli spettri e valori ematici presi in esame, dai dati è emerso che il BMI non condiziona le relazioni osservate.

Sono stati altresì elaborati alcuni modelli di regressione lineare con studio dell'ANOVA Multivariata, in cui è emerso il contributo significativo dei suddetti parametri metabolici nel condizionare la presenza di elevati punteggi degli spettri.

## **5. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI**

Dai dati è emerso che il 27.9% del campione presenta la sindrome metabolica secondo i criteri ATP-III, il 33.3% secondo i criteri IDF, il 78.4% presenta la familiarità per l'obesità.

Per quanto riguarda la prevalenza di disturbi psichiatrici, il 30.6% ha avuto un disturbo lifetime, il 13.5% un disturbo nell'ultimo mese.

In Asse I, la diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore si è riscontrata nel 17.1%, di BED e di Fobie Specifiche nel 5.4%, di Disturbo di Panico nel 4.5%, di Agorafobia nel 2.7%, di Disturbo Ossessivo-Compulsivo, di Disturbo d'Ansia Generalizzata e di Bulimia Nervosa nell'1.8%, di altri sette disturbi di Asse I nell'0.9% per ciascuno.

In Asse II, la diagnosi di Disturbo di Personalità Ossessivo-Compulsivo si è riscontrata nell'11.7%, di Disturbo di Personalità Evitante nel 2.7%, di altri tre disturbi di Asse II nell'0.9% per ciascuno

Queste percentuali sono in accordo con numerosi dati di letteratura (Abilés et al., 2008; Lykouras, 2008; Barry et al., 2008; Scott et al., 2008; Bruffaerts et al., 2008; McElroy et al., 2004).

Nelle pazienti obese con almeno un disturbo di Asse I, con diagnosi di Episodio Depressivo Maggiore e con diagnosi di Disturbo di

Personalità Ossessivo-Compulsivo, si sono osservate differenze significative per il profilo glicemico.

Ciò è stato osservato anche in letteratura, infatti i sintomi depressivi risultano positivamente associati alla concentrazione di glucosio (Boyle et al., 2008).

I soggetti affetti da obesità patologica presentano un profilo psicopatologico caratterizzato da una maggiore sensibilità allo stress, ansia, depressione, craving per il cibo, sintomi legati a disturbi della condotta alimentare e più bassi livelli di autostima e qualità della vita rispetto ai controlli normopeso (Abilés et al., 2008).

Presentano inoltre caratteristiche di pensiero dicotomico, un più basso controllo degli impulsi, una bassa cooperatività e non riescono a vedersi autonomi e integrati (Lykouras, 2008).

Gli individui obesi ed estremamente obesi, in particolar modo le donne, hanno più probabilità di riportare molti specifici eventi stressanti della vita rispetto agli individui normopeso (Barry et al., 2008).

Sono state osservate anche associazioni relativamente strette fra la depressione atipica, irritabilità, alimentazione compulsiva e sovrappeso (Hasler et al., 2004).

Le donne hanno altresì una più alta frequenza accertata di depressione in comorbidità coi disturbi d'ansia e una prevalenza tre volte più alta di depressione atipica (Halbreich et al., 2007).

La perdita del controllo nell'assunzione del cibo è strettamente legata a maggiori sintomi depressivi, insoddisfazione del proprio aspetto e peggiore qualità di vita (Colles et al., 2008).

Dati epidemiologici suggeriscono un'associazione fra obesità e depressione, ma i risultati variano attraverso gli studi e ipotizzano una più forte relazione nelle donne rispetto agli uomini.

Pertanto, sebbene la sovrapposizione fra disturbi dell'umore e obesità possa essere casuale, è possibile che le due condizioni siano legate.

Nelle pazienti con almeno un disturbo di Asse I nell'ultimo mese si è osservata una media più alta per IL-6, ciò trova conferma in uno studio del 2008 di Capuron et al., che ha evidenziato come la sindrome metabolica sia associata ad una più alta sintomatologia depressiva contraddistinta primariamente da caratteristiche neurovegetative e come lo stato infiammatorio (valutato coi livelli di Proteina-C Reattiva e di IL-6) sia un determinante dei sintomi depressivi negli individui con sindrome metabolica.

In ambito psichiatrico, sia lo stress sia la depressione sono stati associati ad un'alterata funzione immunitaria.

Le concentrazioni plasmatiche di IL-6 e altre citochine sono significativamente più alte nei pazienti con depressione maggiore rispetto ai soggetti sani di controllo (Sluzewska et al., 1996).

L'aumentata secrezione di citochine come IL-6 è implicata nel meccanismo attraverso il quale lo stress può indurre depressione, inoltre è stato riportato che l'attivazione immunitaria induce cambiamenti comportamentali e neurochimici "stress-simili" negli animali da laboratorio e tali cambiamenti sono stati spesso spiegati da alterazioni della funzione neurotrasmettitoriale nel cervello (Connor et al., 1998).

Gli aumenti di IL-6 indotti dal Trier Social Stress Test erano più grandi nei pazienti con depressione maggiore con aumentato "early life stress" ed erano indipendentemente correlati alla gravità della depressione, ma non agli "early life stress" (Pace et al., 2006).

Le due correlazioni significative nello SCI-ABS fra il TNF-alfa e i domini Mantenimento e Discontrollo possono essere interpretate alla luce del fatto che il TNF-alfa secreto dal tessuto adiposo, agendo sull'ipotalamo, induce l'espressione di neurotrasmettitori coinvolti nel controllo alimentare, nella omeostasi energetica e nella termogenesi. (Romanatto et al., 2007 ; Amaral et al., 2006).

Il TNF-alfa può agire direttamente sulle vie di trasduzione del segnale dell'insulina inibendo l'attività tirosin-chinasica del recettore dell'insulina (IRS), inoltre il TNF-alfa potrebbe causare indirettamente l'insulino-resistenza provocando un incremento della lipolisi e dei livelli plasmatici degli FFA (Antuna-Puente et al., 2008). Inoltre nella recente letteratura è stata confermata l'ipotesi che l'attivazione del sistema TNF-alfa può contribuire allo sviluppo di un disturbo depressivo, e che pazienti con DOC (Disturbo Ossessivo-Compulsivo) presentano valori aumentati di TNF-alfa e IL-6 rispetto ai controlli sani. (Himmerich et al., 2008; Konuk et al., 2007).

Nello SCI-PAS, il 24.2% del punteggio nel dominio del Panico è statisticamente esplicito dall'incremento dei livelli di PAI-1 e dalla diminuzione del GH.

Il contributo del PAI-1, i cui livelli sono aumentati nei soggetti con obesità viscerale, trova conferma nel fatto che lo stress psicologico e l'ansia producono un'attivazione della coagulazione con un'attivazione predominante degli inibitori della fibrinolisi, promuovendo lo sviluppo dello stato protrombotico che conduce anche alle complicanze cardiovascolari associate all'obesità. (Geiser et al., 2008)

Il contributo del GH, i cui livelli sono diminuiti nelle donne obese può essere spiegato in base alla osservazione di ridotte risposte del GH nei soggetti con panico e con sintomi ansiosi. (Utz et al., 2008; Cameron, 2006; Uhde et al., 1992).

Nello SCI-OBS, il 39% del punteggio totale Tot\_Obs è statisticamente esplicito dalla riduzione significativa del GH; tale osservazione a livello di spettro trova conferma in alcuni studi che hanno mostrato che le risposte del GH alla stimolazione di GHRH erano significativamente più basse nei pazienti con diagnosi di DOC rispetto ai soggetti sani di controllo. (Brambilla et al., 1998; Kluge et al., 2006).

Nello SCI-MOODS, il 70.8% del punteggio totale Dep\_Tot e il 43.5% del punteggio totale Man\_Tot sono statisticamente determinati dalla riduzione significativa del GH; tali osservazioni a livello di spettro trovano conferma in due studi dello stesso autore, in cui si è evidenziata una riduzione del coinvolgimento dell'asse HPS nella depressione e nei temi psicotici, associati maggiormente ad aumentata attività dell'asse HPA. (Owashi et al., 2008).

Alcuni studi suggeriscono un ruolo di mediazione da parte del Neuropeptide Y (NPY) circa un suo coinvolgimento nei meccanismi di resistenza allo stress, nella secrezione del GH, in alcune

manifestazioni psicopatologiche, nella regolazione del comportamento alimentare, nelle alterazioni monoaminergiche cerebrali e nell'insorgenza dell'obesità. In un ulteriore studio sono state rilevate con metodica immunoistochimica alcune associazioni nel diencefalo umano fra i sistemi immunoreattivi per il GHRH e il NPY (Deltondo et al., 2008).

Dal momento che i livelli plasmatici del NPY sono aumentati dall'esposizione ad agenti stressogeni, esso attenua la liberazione di GHRH e riduce così la secrezione del GH. Tale studio dunque suggerisce un possibile substrato morfologico per l'impatto dello stress sull'asse HPS.

I GH secretagoghi possono stimolare diverse popolazioni di neuroni NPY-ergici, ottenendo effetti opposti sulla secrezione del GH: i neuroni del nucleo arcuato agiscono come induttori indiretti del rilascio di GHRH, mentre quelli che proiettano all'ipotalamo periventricolare sembrano attivare il rilascio di somatostatina o SRIH (Bluet-Pajot et al., 2001).

Nell'ipotalamo il NPY gioca un ruolo essenziale nel controllo dell'introito alimentare e del peso corporeo, esercitando un effetto oressizzante (Kamiji et al., 2007).

Inoltre una densa localizzazione del NPY e dei suoi recettori è stata osservata anche in aree cerebrali implicate nella fisiopatologia di molte condizioni psicopatologiche come: nell'amigdala, nell'ippocampo, nel caudato-putamen e nel locus coeruleus (Eaton et al., 2007).

Un recente studio ha indagato la relazione fra il bilanciamento monoaminergico e il deficit di NPY nel cervello murino, poiché noradrenalina e serotonina sono importanti regolatori dell'appetito e del metabolismo (Gehlert et al, 2008).

Questi sistemi sono stati valutati in topi con deficit di NPY; le sezioni cerebrali dei topi con deficit di NPY e di topi wild type sono state marcate sia con (3)H-nisoxetina per il trasportatore della noradrenalina (NET) sia con (3)H-citalopram per il trasportatore della serotonina (SERT). Queste misurazioni hanno rilevato un aumentato turnover della noradrenalina e un diminuito contenuto della serotonina nell'ipotalamo. Pertanto, un bilanciamento compensatorio dei sistemi noradrenergico e serotoninergico può contribuire all'assenza di un fenotipo per il peso corporeo nei topi con deficit di NPY.

A livello extra-cerebrale, lo stress aggrava l'obesità indotta dalla dieta attraverso un meccanismo periferico a livello del tessuto adiposo bianco addominale e mediato dal NPY. Gli stimoli stressanti causano

il rilascio del NPY dai nervi simpatici, attivando i suoi recettori  $Y_2$  che stimolano l'angiogenesi del tessuto adiposo, l'infiltrazione dei macrofagi e la proliferazione e la differenziazione di nuovi adipociti, con conseguente obesità addominale e sindrome metabolica. Il NPY stimola la crescita del tessuto adiposo, mentre l'inibizione farmacologica dei recettori  $Y_2$  ha effetti anti-angiogenici ed anti-adipogenici, con riduzione dell'obesità addominale e delle anomalie metaboliche (Kuo et al., 2007).

In conclusione, dal presente studio emerge una complessa correlazione tra parametri metabolici e sintomi psichiatrici di Asse I e sottosoglia in soggetti affetti da obesità.

Questo dato supporta l'ipotesi di una molteplice integrazione tra fattori endocrino-metabolici (glicemia, IL-6, PAI-1, TNF-alfa, GH) e psichiatrici (sintomi di panico, flessione del tono dell'umore, tratti ossessivo-compulsivi) sia nello sviluppo dell'obesità sia dei sintomi affettivi.

Tuttavia, trattandosi di uno studio osservazionale, ulteriori valutazioni dovranno essere effettuate confrontando il nostro campione con controlli sani ed eseguendo prelievi dopo test di stimolo.

## 6. TABELLE E GRAFICI

Statistiche descrittive

	Numerosità	Media	Deviazione standard	Minimo	Massimo
età	110	41,19	11,002	20	67
BMI	111	42,79123	5,235485	32,653	58,821
aptoglobina	78	1,6428	,54524	,64	3,06
IL6	37	12,068	20,1547	,2	102,1
TNFA	40	74,041	93,3757	,1	341,5
PAI1	40	64,82	21,951	28	118
glucosio0	103	97,83	22,676	48	201
glucosio120	91	126,19	40,797	41	263
insu 0	98	17,65	9,741	0	56
insu picco	82	123,21	68,187	29	360
insu 120	81	84,49	58,316	5	351
HOMA	98	4,40117	3,064950	,083	20,100
GH	92	,77370	1,784362	,050	15,700
IGF1	85	142,07	71,278	22	471
Leptina	93	52,868	25,3193	12,4	141,0
cortisolo	94	143,09	54,484	54	297
ACTH	88	25,22	22,005	5	159
cortisoloDS	84	11,34	3,412	10	32
ACTH DS	82	5,87	2,858	5	23

Statistiche

		SM_ATP_III	SM_IDF	familiarità
N	Validi	88	90	104
	Mancanti	23	21	7
Mediana		,00	,00	1,00
Percentili	25	,00	,00	1,00
	50	,00	,00	1,00
	75	1,00	1,00	1,00

SM\_ATP\_III

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	0	57	51,4	64,8	64,8
	1	31	27,9	35,2	100,0
	Totale	88	79,3	100,0	
Mancanti	Mancante di sistema	23	20,7		
Totale		111	100,0		

SM\_IDF

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	0	53	47,7	58,9	58,9
	1	37	33,3	41,1	100,0
	Totale	90	81,1	100,0	
Mancanti	Mancante di sistema	21	18,9		
Totale		111	100,0		

Familiarità per obesità

		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Validi	0	17	15,3	16,3	16,3
	1	87	78,4	83,7	100,0
	Totale	104	93,7	100,0	
Mancanti	Mancante di sistema	7	6,3		
Totale		111	100,0		

**Correlazioni Positive**

		LnTNFalfa	Mantenimento abs	Discontrollo abs	ABS_tot	LnPAI1	Panic
LnTNFalfa	Correlazione di Pearson	1	,398*	,387*	,274	-,095	,169
	Sig. (2-code)		,012	,015	,092	,624	,303
	N	40	39	39	39	29	39
Mantenimento abs	Correlazione di Pearson	,398*	1	,465**	,730**	,281	,187
	Sig. (2-code)	,012		,000	,000	,079	,055
	N	39	107	107	107	40	106
Discontrollo abs	Correlazione di Pearson	,387*	,465**	1	,749**	,201	,414**
	Sig. (2-code)	,015	,000		,000	,214	,000
	N	39	107	107	107	40	106
ABS_tot	Correlazione di Pearson	,274	,730**	,749**	1	,315*	,430**
	Sig. (2-code)	,092	,000	,000		,047	,000
	N	39	107	107	107	40	106
LnPAI1	Correlazione di Pearson	-,095	,281	,201	,315*	1	,356*
	Sig. (2-code)	,624	,079	,214	,047		,024
	N	29	40	40	40	40	40
Panic	Correlazione di Pearson	,169	,187	,414**	,430**	,356*	1
	Sig. (2-code)	,303	,055	,000	,000	,024	
	N	39	106	106	106	40	106

\*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

\*\* . La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

**Correlazioni Negative fra GH e punteggi nello SCI-OBS**

		LnGH	ObsInfAd	ObsDub	ObsSpec	TotObs
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,254*	-,261*	-,249*	-,296**
	Sig. (2-code)		,018	,015	,020	,005
	N	92	87	87	87	87
ObsInfAd	Correlazione di Pearson	-,254*	1	,724**	,141	,505**
	Sig. (2-code)	,018		,000	,150	,000
	N	87	106	106	106	106
ObsDub	Correlazione di Pearson	-,261*	,724**	1	,295**	,649**
	Sig. (2-code)	,015	,000		,002	,000
	N	87	106	106	106	106
ObsSpec	Correlazione di Pearson	-,249*	,141	,295**	1	,787**
	Sig. (2-code)	,020	,150	,002		,000
	N	87	106	106	106	106
TotObs	Correlazione di Pearson	-,296**	,505**	,649**	,787**	1
	Sig. (2-code)	,005	,000	,000	,000	
	N	87	106	106	106	106

\*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

\*\* . La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

**Correlazioni Negative fra GH e punteggi nello SCI-PAS**

		LnGH	Panic	SepAnx	Loss_sensitivity
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,240 <sup>+</sup>	-,236 <sup>+</sup>	-,258 <sup>+</sup>
	Sig. (2-code)		,025	,028	,016
	N	92	87	87	87
Panic	Correlazione di Pearson	-,240 <sup>+</sup>	1	,602 <sup>**</sup>	,528 <sup>**</sup>
	Sig. (2-code)	,025		,000	,000
	N	87	106	106	106
Sep_Anx	Correlazione di Pearson	-,236 <sup>+</sup>	,602 <sup>**</sup>	1	,554 <sup>**</sup>
	Sig. (2-code)	,028	,000		,000
	N	87	106	106	106
Loss_sensitivity	Correlazione di Pearson	-,258 <sup>+</sup>	,528 <sup>**</sup>	,554 <sup>**</sup>	1
	Sig. (2-code)	,016	,000	,000	
	N	87	106	106	106

\*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

\*\*.. La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

**Altre Correlazioni Negative del GH**

		LnGH	sensit_inter_shy	Avoidance_TCI	associati_abs
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,293 <sup>**</sup>	-,243 <sup>+</sup>	-,213 <sup>+</sup>
	Sig. (2-code)		,006	,023	,046
	N	92	86	88	88
sensit_inter_shy	Correlazione di Pearson	-,293 <sup>**</sup>	1	,522 <sup>**</sup>	,243 <sup>+</sup>
	Sig. (2-code)	,006		,000	,012
	N	86	105	105	105
Avoidance_TCI	Correlazione di Pearson	-,243 <sup>+</sup>	,522 <sup>**</sup>	1	,339 <sup>**</sup>
	Sig. (2-code)	,023	,000		,000
	N	88	105	107	107
associati_abs	Correlazione di Pearson	-,213 <sup>+</sup>	,243 <sup>+</sup>	,339 <sup>**</sup>	1
	Sig. (2-code)	,046	,012	,000	
	N	88	105	107	107

\*\*.. La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

**Correlazioni Negative fra GH e punteggi totali nello SCI-MOODS**

		LnGH	moodtot	Deptot
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,309**	-,350**
	Sig. (2-code)		,004	,001
	N	92	87	86
moodtot	Correlazione di Pearson	-,309**	1	,905**
	Sig. (2-code)	,004		,000
	N	87	106	105
Deptot	Correlazione di Pearson	-,350**	,905**	1
	Sig. (2-code)	,001	,000	
	N	86	105	105

\*\* . La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

**Correlazioni Negative fra GH e punteggi di alcuni domini nello SCI-MOODS**

		LnGH	Mixed irritability	Inflated selfesteem	Wasteful. Reckless.	ritm_s
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,251*	-,241*	-,226*	-,243*
	Sig. (2-code)		,020	,025	,036	,023
	N	92	86	86	86	87
Mixed irritability	Correlazione di Pearson	-,251*	1	,547**	,512**	,590**
	Sig. (2-code)	,020		,000	,000	,000
	N	86	105	105	105	105
Inflated selfesteem	Correlazione di Pearson	-,241*	,547**	1	,481**	,393**
	Sig. (2-code)	,025	,000		,000	,000
	N	86	105	105	105	105
Wasteful. Reckless.	Correlazione di Pearson	-,226*	,512**	,481**	1	,333**
	Sig. (2-code)	,036	,000	,000		,001
	N	86	105	105	105	105
ritm_s	Correlazione di Pearson	-,243*	,590**	,393**	,333**	1
	Sig. (2-code)	,023	,000	,000	,001	
	N	87	105	105	105	106

\*. La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

\*\* . La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

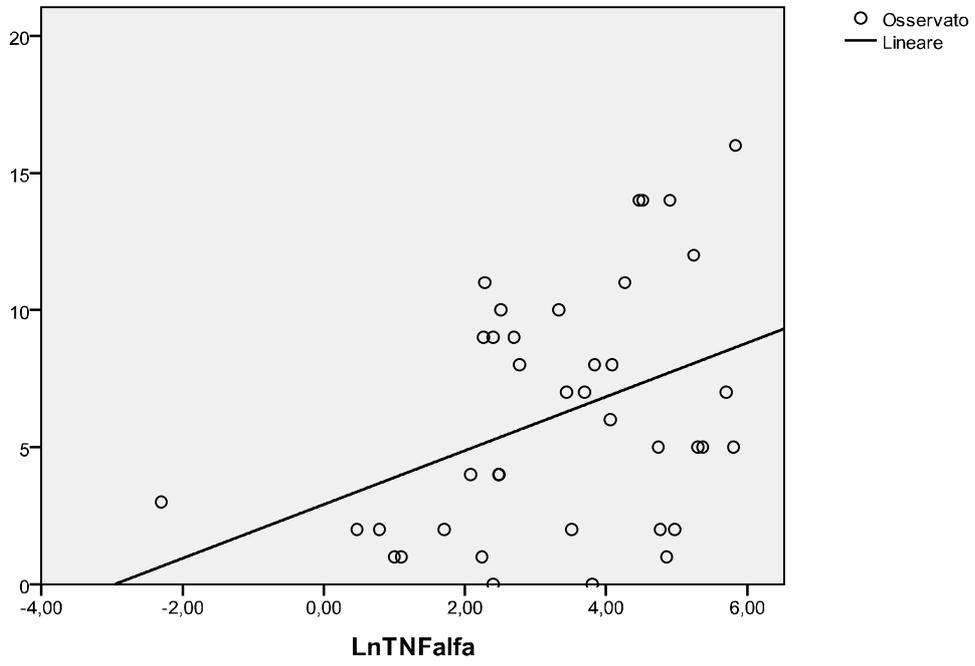
**Correlazioni Negative fra GH e punteggi di alcuni domini nello SCI-MOODS**

		LnGH	Depressive Mood NUOVO	Psychomotor Retardation NUOVO	Psychotic Symp NUOVO	Creativity
LnGH	Correlazione di Pearson	1	-,308**	-,320**	-,268*	-,228*
	Sig. (2-code)		,004	,002	,012	,035
	N	92	87	87	87	86
Depressive Mood NUOVO	Correlazione di Pearson	-,308**	1	,639**	,592**	,268**
	Sig. (2-code)	,004		,000	,000	,006
	N	87	106	106	106	105
Psychomotor Retardation NUOVO	Correlazione di Pearson	-,320**	,639**	1	,692**	,336**
	Sig. (2-code)	,002	,000		,000	,000
	N	87	106	106	106	105
Psychotic symp_NUOVO	Correlazione di Pearson	-,268*	,592**	,692**	1	,306**
	Sig. (2-code)	,012	,000	,000		,001
	N	87	106	106	106	105
Creativity	Correlazione di Pearson	-,228*	,268**	,336**	,306**	1
	Sig. (2-code)	,035	,006	,000	,001	
	N	86	105	105	105	105

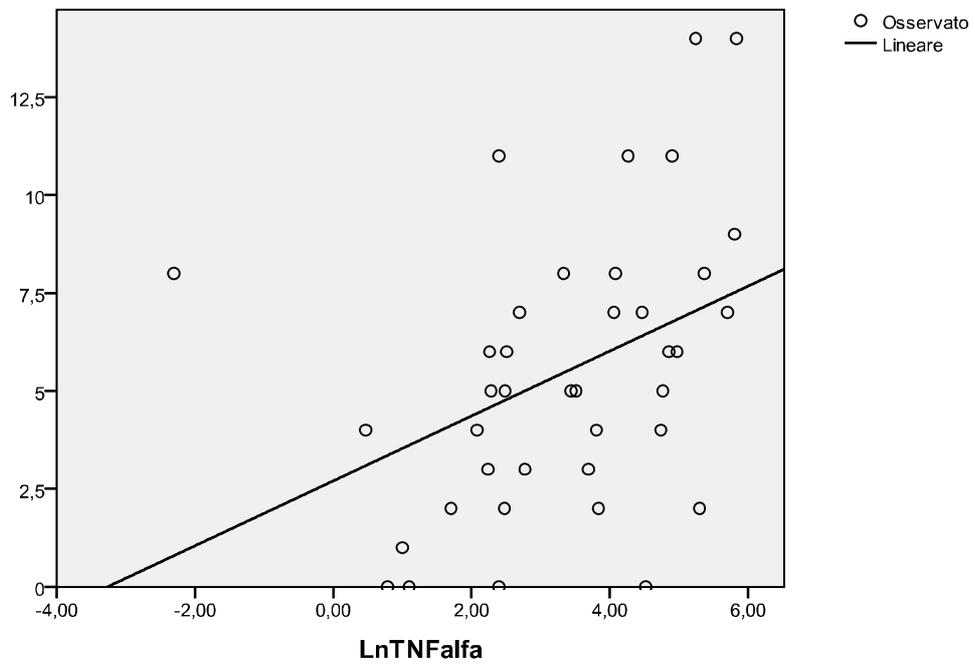
\*\* . La correlazione è significativa al livello 0,01 (2-code).

\* . La correlazione è significativa al livello 0,05 (2-code).

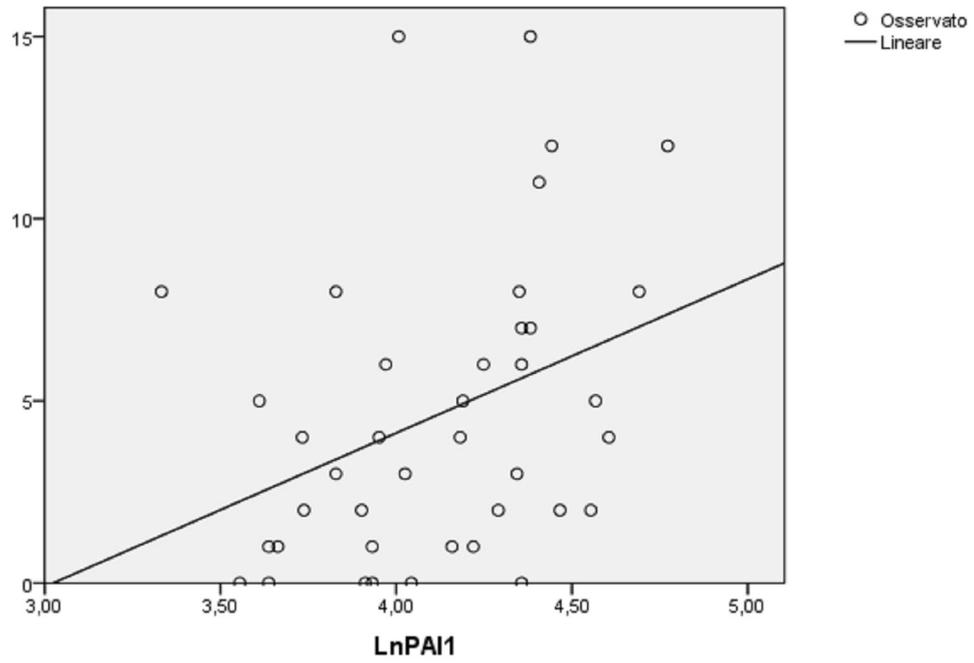
discontrollo\_abs



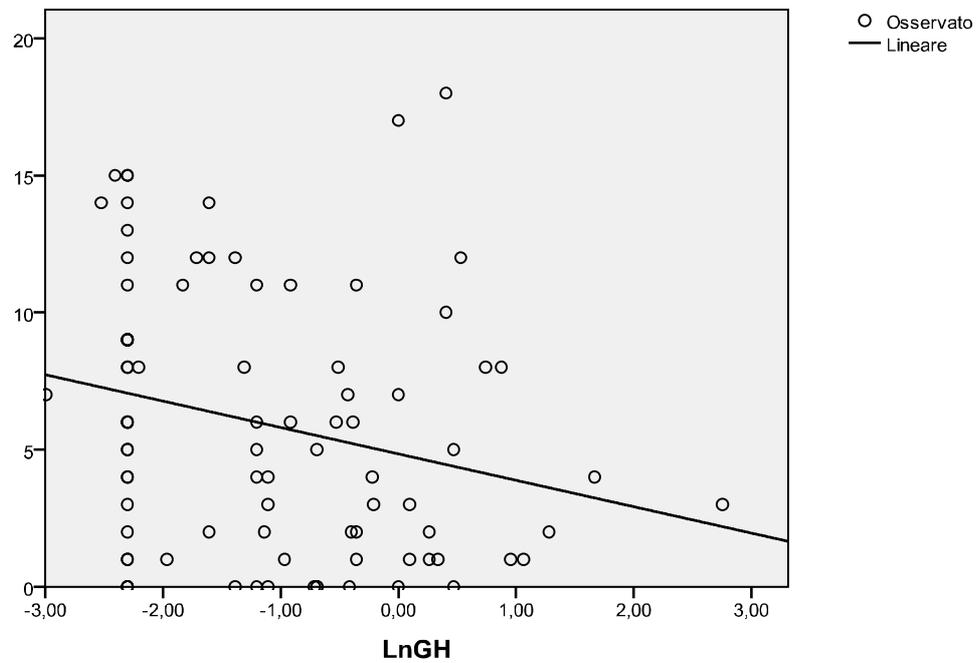
mantenimento\_abs



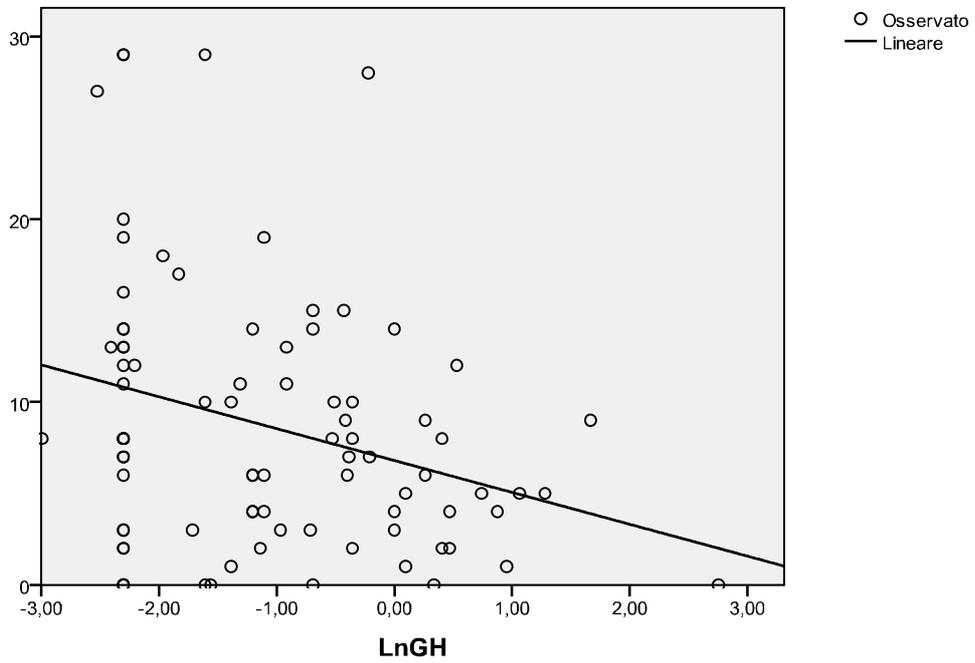
F\_1\_Panic



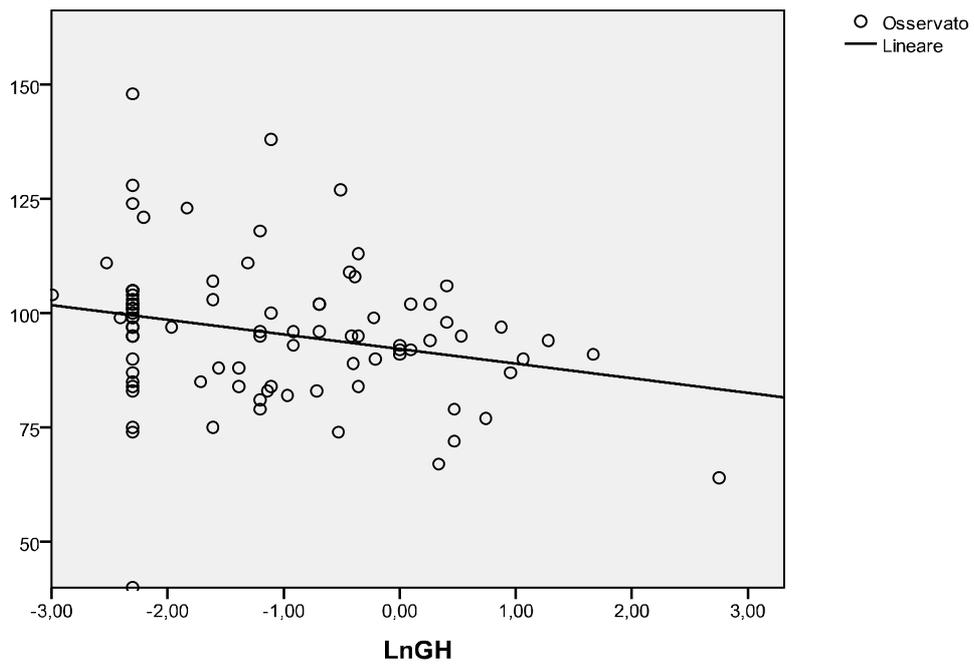
F\_1\_Panic



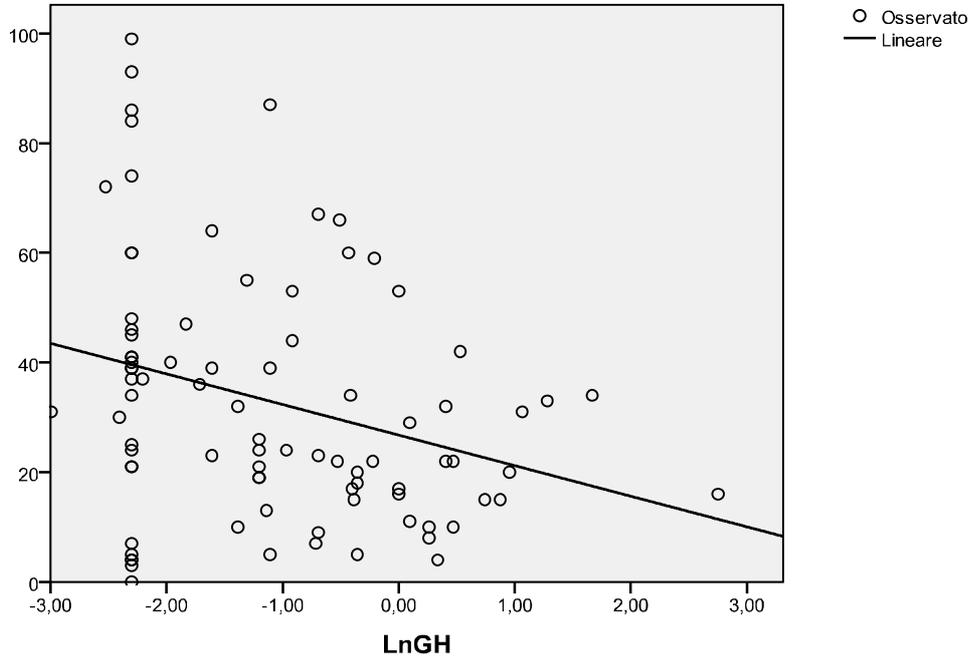
**sensit\_inter\_shy**



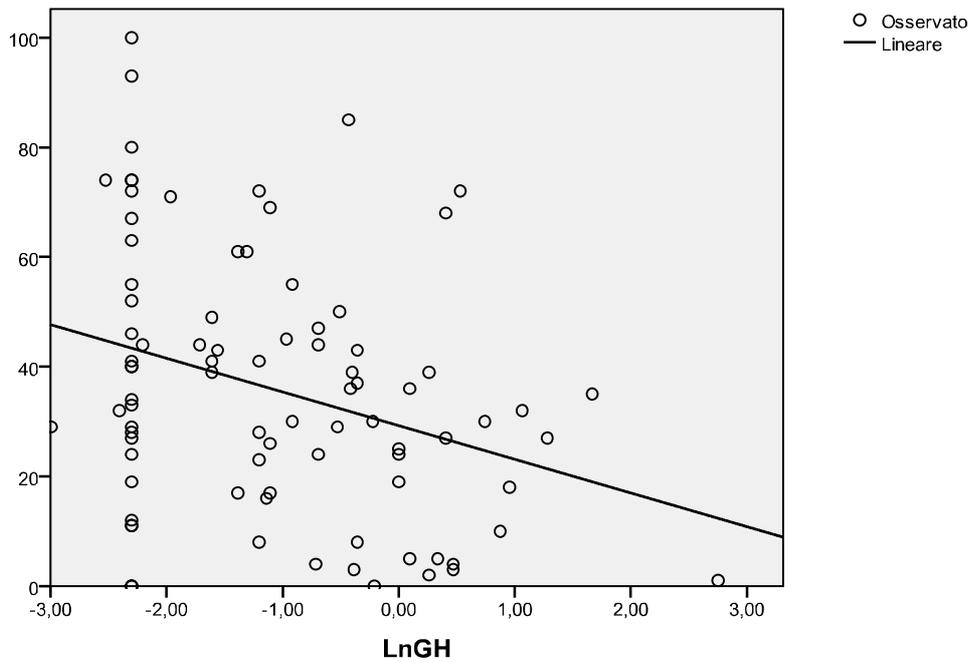
**Avoidance\_TCI**



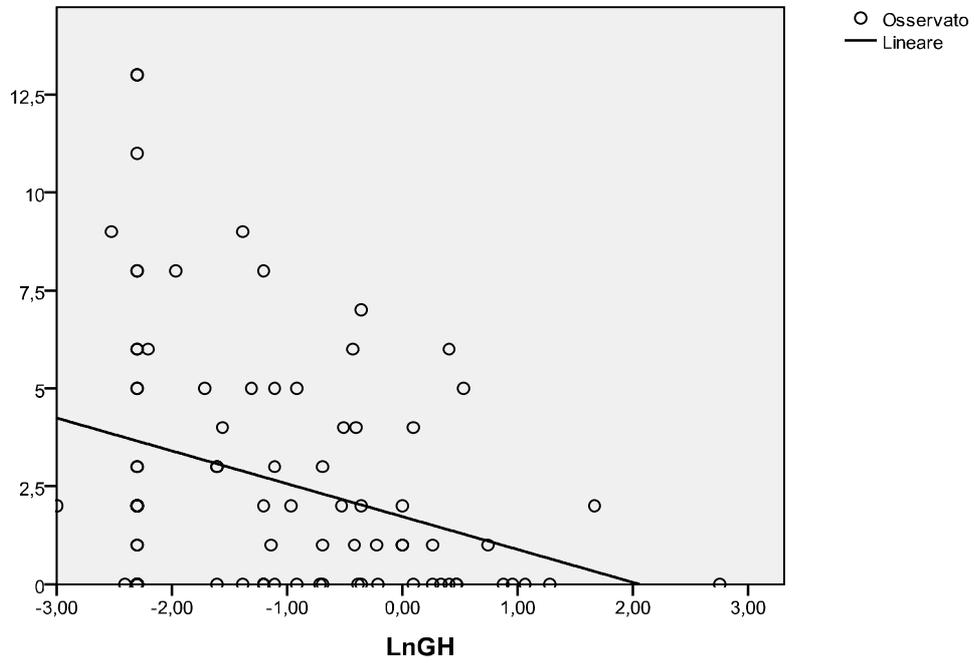
**TotObs**



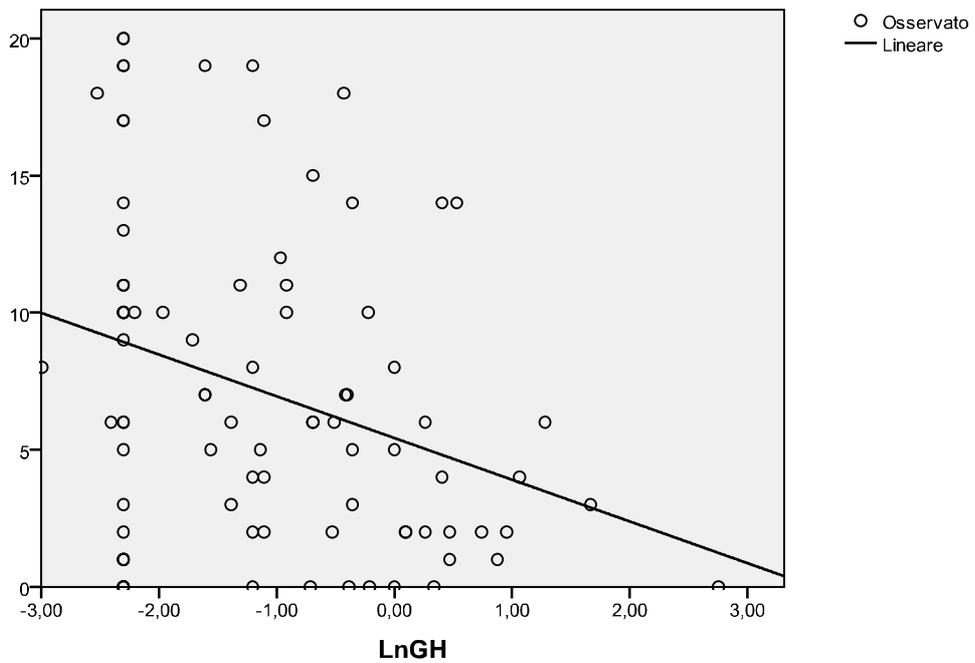
**moodtot**



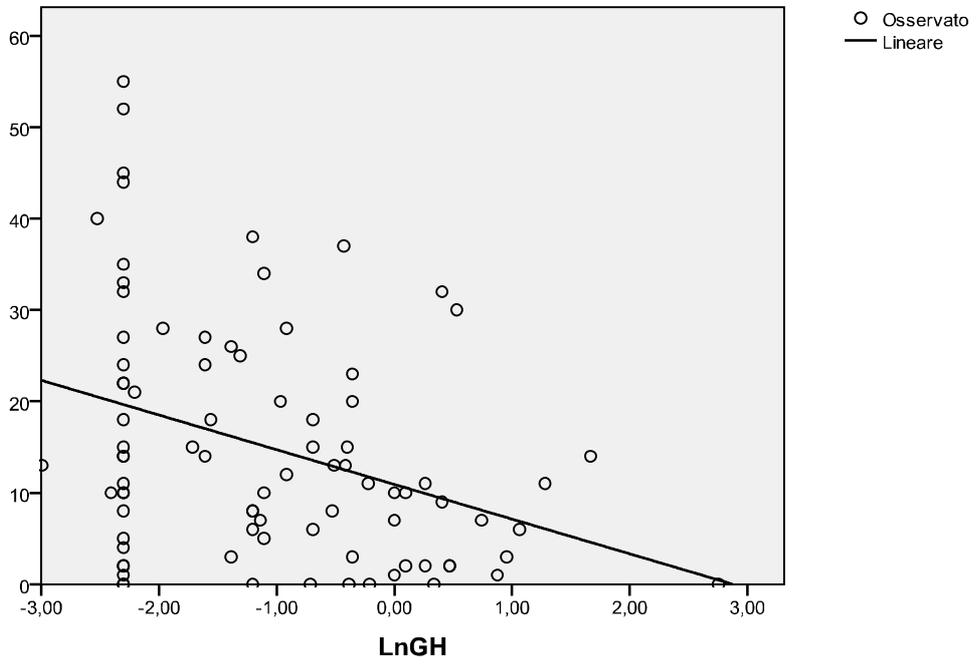
### Psychomotor\_retardation\_NUOVO



### depressive\_mood\_NUOVO



### Deptot



## 7. BIBLIOGRAFIA

1. Ogden C.L. et al.: *The epidemiology of obesity.*  
Gastroenterology 2007; 132(6): 2087-102.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High  
Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): *Executive  
Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education  
Program (NCEP)* JAMA 2001; 285;2486-2497.
3. International Diabetes Federation: *The IDF Consensus Worldwide  
Definition of the Metabolic Syndrome.* 2005.
4. Abilés V. et al.: *Psychological Characteristics of Morbidly Obese Candidates  
for Bariatric Surgery.* Obes Surg. 2008 Oct 29.
5. Lykouras L.: *Psychological profile of obese patients.*  
Dig Dis. 2008;26(1):36-9.
6. Barry D. et al.: *Gender differences in associations between stressful life events  
and body mass index.* Prev Med. 2008 Nov;47(5):498-503.
7. Scott K.M. et al.: *Obesity and mental disorders in the adult general population.*  
J. Psychosom Res. 2008 Jan;64(1):97-105.

8. Bruffaerts R. et al.: *The relation between body mass index, mental health, and functional disability: a European population perspective.*

Can J Psychiatry. 2008 Oct;53(10):679-88.

9. Simon G.E. et al.: *Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population.*

Arch Gen Psychiatry. 2006 Jul;63(7):824-30.

10. Herva A. et al.: *Obesity and depression: results from the longitudinal Northern Finland 1966 Birth Cohort Study.*

Int J Obes (Lond). 2006 Mar;30(3):520-7.

11. McElroy S.L. et al.: *Are mood disorders and obesity related? A review for the mental health professional.*

J Clin Psychiatry. 2004 May;65(5):634-51, quiz 730.

12. Thase M.E.: *Recognition and diagnosis of atypical depression.*

J Clin Psychiatry. 2007;68 Suppl 8:11-6.

13. Halbreich U. et al.: *Atypical depression, somatic depression and anxious depression in women: are they gender-preferred phenotypes?*

J Affect Disord. 2007 Sep;102(1-3):245-58.

14. Hasler G. et al.: *The associations between psychopathology and being overweight: a 20-year prospective study.*

Psychol Med. 2004 Aug;34(6):1047-57.

15. Moller S.E.: *Serotonin, carbohydrates, and atypical depression.*

Pharmacol Toxicol. 1992;71 Suppl 1:61-71.

16. Toornvliet A.C. et al.: *Psychological and metabolic responses of carbohydrate craving obese patients to carbohydrate, fat and protein-rich meals.*

Int J Obes Relat Metab Disord. 1997 Oct;21(10):860-4.

17. Zimmerman M. et al.: *Problems applying the DSM-IV eating disorders diagnostic criteria in a general psychiatric outpatient practice.*

J Clin Psychiatry. 2008 Mar;69(3):381-4.

18. Stunkard A.J.: *Eating patterns and obesity.*

Psychiatr Q. 1959 Apr;33:284-95.

19. De Zwaan M.: *Binge eating disorder and obesity.*

Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 May;25 Suppl 1:S51-5.

20. Grilo C.M. et al.: *DSM-IV psychiatric disorder comorbidity and its correlates in binge eating disorder.* Int J Eat Disord. 2008 Oct 24.

21. Colles S.L. et al.: *Loss of control is central to psychological disturbance associated with binge eating disorder.*

Obesity (Silver Spring).2008 Mar;16(3):608-14.

22. Fassino S. et al.: *Temperament and character in obese women with and without binge eating disorder.*

Compr Psychiatry. 2002 Nov-Dec;43(6):431-7.

23. Birketvedt G.S. et al.: *Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome.*

JAMA. 1999 Aug 18;282(7):657-63.

24. Stunkard A.J. et al.: *The night-eating syndrome; a pattern of food intake among certain obese patients.*

Am J Med. 1955 Jul;19(1):78-86.

25. Howell M.J. et al.: *A review of nighttime eating disorders.*

Sleep Med Rev. 2008 Sep 24.

26. Colles S.L. et al.: *Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress.*

Int J Obes (Lond). 2007 Nov;31(11):1722-30.

27. Gluck M.E. et al.: *Nighttime eating: commonly observed and related to weight gain in an inpatient food intake study.* Am J Clin Nutr. 2008 Oct;88(4):900-5.

28. Gluck M.E. et al.: *Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients.*  
Obes Res. 2001 Apr;9(4):264-7.

29. Leibowitz S.F. et al.: *Hypothalamic serotonin in control of eating behavior, meal size, and body weight.*  
Biol Psychiatry. 1998 Nov 1;44(9):851-64.

30. Vickers S.P. et al.: *Serotonin receptor ligands and the treatment of obesity.*  
Curr Opin Investig Drugs. 2004 Apr;5(4):377-88.

31. Heal D.J. et al.: *Selective 5-HT<sub>6</sub> receptor ligands: progress in the development of a novel pharmacological approach to the treatment of obesity and related metabolic disorders.*  
Pharmacol Ther. 2008 Feb;117(2):207-31.

32. Halford J.C. et al.: *Serotonergic drugs : effects on appetite expression and use for the treatment of obesity.*  
Drugs. 2007;67(1):27-55.

33. Koskela A.K. et al.: *Serotonin transporter binding and acquired obesity -- an imaging study of monozygotic twin pairs.*  
Physiol Behav. 2008 Mar 18;93(4-5):724-32.

34. Newcomer J.W.: *Metabolic syndrome and mental illness.*  
Am J Manag Care. 2007 Nov;13(7 Suppl):S170-7.
35. Fagiolini A. et al.: *Bipolar disorder and the metabolic syndrome: causal factors, psychiatric outcomes and economic burden.*  
CNS Drugs. 2008;22(8):655-69.
36. Pan A. et al.: *Insulin resistance and depressive symptoms in middle-aged and elderly Chinese: findings from the Nutrition and Health of Aging Population in China Study.*  
J Affect Disord. 2008 Jul;109(1-2):75-82.
37. Kershaw E.E. et al.: *Adipose tissue as an endocrine organ.*  
J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2548-56.
38. O'Connor J.C. et al.: *Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology.*  
Cell Immunol. 2008 Mar-Apr;252(1-2):91-110.
39. Capuron L. et al.: *Cytokines and depression: the need for a new paradigm.*  
Brain Behav Immun. 2003 Feb;17 Suppl 1:S119-24.
40. Schiepers O.J. et al.: *Cytokines and major depression.*  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005 Feb;29(2):201-17.

41. Wilson D.R. et al.: *Cytokines and their role in depression.*  
Perspect Psychiatr Care. 2008 Oct;44(4):285-9.
42. Lu X.Y.: *The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?*  
Curr Opin Pharmacol. 2007 Dec;7(6):648-52.
43. Atmaca M. et al.: *Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder.*  
Psychiatry Clin Neurosci. 2005 Apr;59(2):189-93.
44. Emül H.M. et al.: *Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder.*  
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007 Aug 15;31(6):1270-4.
45. Qin L.Q. et al.: *The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults.* Life Sci. 2003 Sep 26;73(19):2467-75.
46. Ozenoglu A. et al.: *The relationships of leptin, adiponectin levels and paraoxonase activity with metabolic and cardiovascular risk factors in females treated with psychiatric drugs.* Clinics. 2008 Oct;63(5):651-60.
47. Antuna-Puente B. et al.: *Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity.* Diabetes Metab. 2008 Feb;34(1):2-11.

48. Yu B. et al.: *Serotonin 5-hydroxytryptamine(2A) receptor activation suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation with extraordinary potency.* J Pharmacol Exp Ther. 2008 Nov;327(2):316-23.
49. Himmerich H. et al.: *Depression, comorbidities and the TNF-alpha system.* Eur Psychiatry. 2008 Sep;23(6):421-9.
50. Brambilla F. et al.: *Plasma interleukin-1 beta and tumor necrosis factor concentrations in obsessive-compulsive disorders.* Biol Psychiatry. 1997 Dec 1;42(11):976-81.
51. Monteleone P. et al.: *Decreased blood levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with obsessive-compulsive disorder.* Neuropsychobiology. 1998;37(4):182-5.
52. Denys D. et al.: *Decreased TNF-alpha and NK activity in obsessive-compulsive disorder.* Psychoneuroendocrinology. 2004 Aug;29(7):945-52.
53. Konuk N. et al.: *Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder.* Mediators Inflamm. 2007;2007:65704.
54. Succurro E. et al.: *Reciprocal association of plasma IGF-1 and interleukin-6 levels with cardiometabolic risk factors in nondiabetic subjects.* Diabetes Care. 2008 Sep;31(9):1886-8.

55. Sluzewska A. et al.: *Indicators of immune activation in major depression.*  
Psychiatry Res. 1996 Oct 16;64(3):161-7.
56. Connor T.J. et al.: *Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders.* Life Sci. 1998;62(7):583-606.
57. Pace T.W. et al.: *Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress.*  
Am J Psychiatry. 2006 Sep;163(9):1630-3.
58. Capuron L. et al.: *Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link?*  
Biol Psychiatry. 2008 Nov 15;64(10):896-900.
59. Chiellini C., Santini F., Vitti P., Del Prato S., Pinchera A. et al.: *Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans.*  
J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2678-83.
60. Geiser F. et al.: *Association between anxiety and factors of coagulation and fibrinolysis.* Psychother Psychosom. 2008;77(6):377-83.
61. Scheingart D.E. et al.: *A comparison of the characteristics of increased adrenocortical function in obesity and in Cushing's syndrome.*  
Metabolism. 1963 Jun;12:484-97.

62. Douyon L. et al.: *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion.*

Endocrinol Metab Clin North Am. 2002 Mar;31(1):173-89.

63. Seematter G. et al.: *Stress and metabolism.*

Metab Syndr Relat Disord. 2005;3(1):8-13.

64. Brown E.S. et al.: *Association of depression with medical illness: does cortisol play a role?* Biol Psychiatry. 2004 Jan 1;55(1):1-9.

65. Himmerich H. et al.: *Changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and leptin levels during antidepressant treatment.*

Neuropsychobiology. 2007;55(1):28-35.

66. Vogelzangs N. et al.: *Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life.*

Psychoneuroendocrinology. 2007 Feb;32(2):151-9.

67. Boyle S.H. et al.: *Depressive symptoms, race, and glucose concentrations: the role of cortisol as mediator.* Diabetes Care. 2007 Oct;30(10):2484-8.

68. Benson S. et al.: *Effects of obesity on neuroendocrine, cardiovascular, and immune cell responses to acute psychosocial stress in premenopausal women.*

Psychoneuroendocrinology. 2008 Oct 4.

69. Bob P. et al.: *Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression.*

Med Sci Monit. 2008 Oct;14(10):CR499-504.

70. Kluge M. et al.: *Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder.*

J Psychiatr Res. 2007 Dec;41(11):928-33.

71. Gluck M.E. et al.: *Cortisol, hunger, and desire to binge eat following a cold stress test in obese women with binge eating disorder.*

Psychosom Med. 2004 Nov-Dec;66(6):876-81.

72. Gluck M.E.: *Stress response and binge eating disorder.*

Appetite. 2006 Jan;46(1):26-30.

73. Adam T.C. et al.: *Stress, eating and the reward system.*

Physiol Behav. 2007 Jul 24;91(4):449-58.

74. Scacchi M. et al.: *Growth hormone in obesity.*

Int J Obes Relat Metab Disord. 1999 Mar;23(3):260-71.

75. Utz A.L. et al.: *Androgens may mediate a relative preservation of IGF-I levels in overweight and obese women despite reduced growth hormone secretion.*

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):4033-40.

76. Brambilla F. et al.: *Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone stimulation in obsessive-compulsive disorder.*

Psychiatry Res. 1998 Dec 14;81(3):293-9.

77. Kluge M. et al.: *Altered nocturnal growth hormone (GH) secretion in obsessive compulsive disorder.*

Psychoneuroendocrinology. 2006 Oct;31(9):1098-104.

78. Owashi T. et al.: *Relationships of DEX/CRH and GHRH test results to the outcome of depression--preliminary results suggest the GHRH test may predict relapse after discharge.* J Psychiatr Res. 2008 Apr;42(5):356-64.

79. Owashi T. et al.: *Longitudinal neuroendocrine changes assessed by dexamethasone/CRH and growth hormone releasing hormone tests in psychotic depression.* Psychoneuroendocrinology. 2008 Feb;33(2):152-61.

80. First M.B. et al.: *Structured clinical interview for DSM-IV—clinical version (SCID-CV) (User's Guide and Interview).* Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc. (1997).

81. Cassano G.B., Banti S., Mauri M., Dell'Osso L., Miniati M. et al.: *Internal consistency and discriminant validity of the Structured Clinical Interview for Panic-Agoraphobic Spectrum (SCI-PAS).*

Int J Meth Psych Res 8:138-145, 1999.

82. Frank E., Mauri M., Cassano G.B. et al.: *Cross-cultural validity of the structured clinical interview for panic-agoraphobic spectrum.*

Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2005 Apr;40(4):283-90.

83. Fagiolini A., Dell'Osso L., Pini S., Armani A., Cassano G.B. et al.: *Validity and reliability of a new instrument for assessing mood symptomatology: the Structured Clinical Interview for Mood Spectrum (SCI MOODS).*

Int J Meth Psych Res 8:71-81, 1999.

84. Dell'Osso L., Armani A., Cassano G.B. et al.: *Measuring mood spectrum disorder: Comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments.* Compr Psychiatry, 43:69-73, 2002.

85. Cassano G.B. et al.: *The structure of lifetime manic-hypomanic spectrum.*

J Affect Disord. 2008 Jun 7.

86. Mauri M., Cassano G.B. et al.: *Acceptability and psychometric properties of the Structured Clinical Interview for Anorexic – Bulimic Spectrum (SCI-ABS).*

Int J Meth Psych Res 9:68-78, 2000.

87. Dell'Osso L., Cassano G.B. et al.: *Validity and reliability of the Structured Clinical Interview for Obsessive-Compulsive Spectrum (SCI-OBS) and of the Structured Clinical Interview for Social Phobia Spectrum (SCI-SHY).*

Int J Meth Psych Res 9:11-24,2000.

88. Cloninger C.R.: *A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal.*  
Arch Gen Psychiatry. 1987 Jun;44(6):573-88.
89. Cloninger C.R. et al.: *A psychobiological model of temperament and character.* Arch Gen Psychiatry. 1993 Dec;50(12):975-90.
90. Cloninger C.R.: *The genetic structure of personality and learning: a phylogenetic model.* Clin Genet. 1994 Jul;46(1 Spec No):124-37.
91. Cloninger C.R.: *Temperament and personality.*  
Curr Opin Neurobiol. 1994 Apr;4(2):266-73.
92. Endicott J. et al.: *Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure.* Psychopharmacol Bull. 1993;29(2):321-6.
93. Amaral M.E. et al.: *Tumor necrosis factor-alpha activates signal transduction in hypothalamus and modulates the expression of pro-inflammatory proteins and orexigenic/anorexigenic neurotransmitters.* J Neurochem. 2006 Jul;98(1):203-12.
94. Romanatto T. et al.: *TNF-alpha acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient--effects on leptin and insulin signaling pathways.* Peptides. 2007 May;28(5):1050-8.

95. Cameron O.G.: *Anxious-depressive comorbidity: effects on HPA axis and CNS noradrenergic functions*. *Essent Psychopharmacol*. 2006;7(1):24-34.
96. Uhde T.W. et al.: *Evidence for hypothalamo-growth hormone dysfunction in panic disorder: profile of growth hormone (GH) responses to clonidine, yohimbine, caffeine, glucose, GRF and TRH in panic disorder patients versus healthy volunteers*. *Neuropsychopharmacology*. 1992 Feb;6(2):101-18.
97. Deltondo J. et al.: *Associations between the human growth hormone-releasing hormone- and neuropeptide-Y-immunoreactive systems in the human diencephalon: a possible morphological substrate of the impact of stress on growth*. *Neuroscience*. 2008 Jun 2;153(4):1146-52.
98. Bluet-Pajot M.T. et al.: *Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks*. *Endocrine*. 2001 Feb;14(1):1-8.
99. Kamiji M.M. et al.: *Neuropeptide Y receptor selective ligands in the treatment of obesity*. *Endocr Rev*. 2007 Oct;28(6):664-84.
100. Eaton K. et al.: *Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry*. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(17):1645-59.
101. Gehlert D.R. et al.: *Monoaminergic compensation in the neuropeptide Y deficient mouse brain*. *Neuropeptides*. 2008 Jun;42(3):367-75.

102. Kuo L.E. et al.: *Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome.*

Nat Med. 2007 Jul;13(7):803-11.

103. Kuo L.E. et al.: *Stress, NPY and vascular remodeling: Implications for stress-related diseases.* Peptides. 2007 Feb;28(2):435-40.

## ***Ringraziamenti***

*Desidero porgere i miei rispettosi ringraziamenti ai Professori G.B. Cassano e A. Pinchera i quali, durante le attività didattiche del Corso di Laurea, hanno rafforzato in me un interesse sempre crescente nelle loro rispettive discipline, tale da collocarlo nella giusta prospettiva di un'armoniosa integrazione fra la Psichiatria e l'Endocrinologia, nella consapevolezza che il sistema nervoso ed il sistema endocrino costituiscono una unità embricata nel controllo delle funzioni vegetative e di relazione.*

*Ringrazio il Prof. M. Mauri per avermi dato l'opportunità di rivolgere la mia attenzione su di un ambito di ricerca interdisciplinare e per avermi permesso di frequentare l'ambulatorio sui disturbi della condotta alimentare.*

*Ringrazio il Prof. F. Santini per avermi offerto sempre preziosi spunti di riflessione sui parametri metabolici valutati e per avermi consentito di frequentare il centro multidisciplinare per la diagnosi e cura dell'obesità.*

*Ringrazio il Dott. G. Massimetti per la puntuale elaborazione statistica dei dati raccolti.*

*Desidero esprimere sentimenti di cordiale gratitudine alle Dottoresse A. Calderone, A. Armani e A. Romano. Sotto la loro supervisione ho trascorso assiduamente l'internato per la preparazione di questa tesi sperimentale e ho avuto modo di apprezzare la loro professionalità e umanità nella quotidiana attività di ambulatorio e di consulenza nei reparti ospedalieri, nella somministrazione delle interviste cliniche strutturate e nel costante aiuto per la stesura di questa tesi, rendendo questo lungo periodo un momento per me altamente formativo.*