

La Questione della Food-addiction

Gian Luigi Luxardi

Fiorenza Marchiol

Pamela Rigotti

Introduzione

Nel corso degli anni, diverse teorie sono state sviluppate nel tentativo di far luce sugli elementi sottostanti la patologia alimentare. L'attenzione si è spostata selettivamente da fattori ambientali e culturali, con focalizzazione sulla moda e il richiamo alla magrezza, alle caratteristiche di personalità e alla storia personale, identificando, per esempio, tra le possibili cause una storia di abusi, di obesità o una famiglia altamente invischiata. Oggi la teoria che trova maggior diffusione nella comunità scientifica è quella multifattoriale, esplicitata nel modello bio-psico-sociale. Gli elementi sopra elencati, difatti, rivestono effettivamente un valore importante, ma presi singolarmente non sono in grado di spiegare il quadro complessivo del DA, lasciando tasselli mancanti che impediscono di coglierne appieno la complessità.

Nel 90% delle situazioni, le problematiche alimentari si aprono con uno stato di dieta restrittiva, che induce la paziente a una diminuzione dell'introito calorico e a un controllo della sua alimentazione. Dopo una fase iniziale di benessere ed euforia alla vista dei primi risultati, subentrano frequentemente stati d'irritabilità e depressione, ai quali la persona può far fronte in due modi: continuando la dieta e la restrizione nel tentativo di ripristinare lo stato iniziale, o cedendo alle compulsioni alimentari, aprendo la strada a un possibile quadro bulimico.

Nonostante i fattori ambientali e la spinta alla magrezza sembrano avere un peso importante nella determinazione del disturbo, non sembrano essere sufficienti nello spiegare il mantenimento della sintomatologia. In questo senso, negli studiosi si accentua l'attenzione ai meccanismi neurologici, cercando in essi fattori predisponenti e perpetuanti il disturbo. Nello specifico, vista la sovrapposizione di alcuni aspetti sintomatologici e l'alta comorbidità, un forte interesse si è sviluppato nell'identificazione di una possibile comunaltà dei meccanismi cerebrali sottostanti il disturbo alimentare e quello di dipendenza da sostanze.

Gli studi in questa direzione mostrano, come vedremo, una certa convergenza, ma hanno origini diverse. Un primo filone parte dallo studio degli alimenti palatabili e dalla loro relazione con l'obesità. A ciò si affiancano le osservazioni sull'effetto della restrizione calorica che scatena il Binge Eating quando il cibo diventa disponibile, in presenza di determinate condizioni psicologiche (Polivy, 1996). Lo studio delle modalità con cui i farmaci attivano il circuito della gratificazione neurale (circuitry reward) per le droghe, comuni per il cibo, offre potenti strumenti per comprendere i comportamenti alimentari (Volkow, 2005). Non secondari sono inoltre gli studi epidemiologici che confermano rilevanti comorbidità tra disturbi alimentari e abuso di sostanze. Studi su animale (Avena, 2009) e studi di neuro-imaging nell'uomo focalizzano l'attenzione sul circuito della gratificazione in rapporto alla assunzione di cibo (Wang, 2002).

È stato inoltre sviluppato e validato un questionario, la Yale Food Addiction Scale (Gearhardt, 2009) per valutare questa dimensione.

Il disturbo alimentare potrebbe essere osservato attraverso l'ottica delle dipendenze, aprendo diverse possibilità di interpretazione e individuando altre possibili forme di trattamento.

Drug addiction e Food addiction

Nella valutazione delle comunalità tra queste patologie, un cambiamento importante si osserverà con la pubblicazione del DSM V, dove la diagnosi di "substance-related disorders" verrà sostituita con quella di "addiction and related disorders"; questo permetterà una diagnosi di dipendenza non così strettamente legata all'abuso di sostanze e che includa quelle forme che riguardano ad esempio il gioco, internet e anche il cibo (Avena, Bocarsly, Hoebel, Gold, 2011).

La dipendenza da sostanze è un disturbo cronico caratterizzato da tre fasi ben distinte: una fase di binge, nella quale assumono valore fondamentale le proprietà rinforzanti della droga; una fase di astinenza, accompagnata da stati emotivi negativi e, infine, una fase anticipatoria, il craving, che precede la riassunzione della sostanza. Le stesse tre fasi sembrano governare anche l'assunzione di zuccheri e altri alimenti palatabili (Parylak, Koob, Zorrilla, 2011).

Il DSM IV fornisce una serie di criteri per la diagnosi di dipendenza da sostanze, che sembrano essere confermati da studi sia su soggetti animali che umani per ciò che riguarda la sovralimentazione e il disturbo alimentare.

La dipendenza da sostanze viene definita come una modalità patologica d'uso della sostanza che conduce a menomazione o a disagio clinicamente significativi, come manifestato da tre (o più) delle condizioni seguenti, che ricorrono in qualunque momento dello stesso periodo di 12 mesi:

1. tolleranza, come definita da ciascuno dei seguenti:

a) il bisogno di dosi notevolmente più elevate della sostanza per raggiungere l'intossicazione o l'effetto desiderato

b) un effetto notevolmente diminuito con l'uso continuativo della stessa quantità della sostanza

2. astinenza, come manifestata da ciascuno dei seguenti:

a) la caratteristica sindrome da astinenza per la sostanza (riferirsi ai Criteri A e B dei set di criteri per l'Astinenza dalle sostanze specifiche)

b) la stessa sostanza (o una strettamente correlata) è assunta per attenuare o evitare i sintomi di astinenza.

3. la sostanza è spesso assunta in quantità maggiori o per periodi più prolungati rispetto a quanto previsto dal soggetto.

4. desiderio persistente o tentativi infruttuosi di ridurre o controllare l'uso della sostanza.

5. una grande quantità di tempo viene spesa in attività necessarie a procurarsi la sostanza (per es., fumando "in catena"), o a riprendersi dai suoi effetti.

6. interruzione o riduzione di importanti attività sociali, lavorative o ricreative a causa dell'uso della sostanza.

7. uso continuativo della sostanza nonostante la consapevolezza di avere un problema persistente o ricorrente, di natura fisica o psicologica, verosimilmente causato o esacerbato dalla sostanza (per es. il soggetto continua ad usare cocaina malgrado il riconoscimento di una depressione

indotta da cocaina, oppure continua a bere malgrado il riconoscimento del peggioramento di un'ulcera a causa dell'assunzione di alcool).

Il fenomeno della tolleranza, condizione chiave nella dipendenza da sostanze, si riscontra anche nei confronti del cibo: studi animali evidenziano come roditori zuccheri-dipendenti tendono ad aumentare la quantità di alimento assunto e comportamenti riconducibili alla tolleranza si riscontrano anche nei pazienti bulimici, per esempio l'aumento progressivo della quantità di cibo durante un'abbuffata. Il fenomeno della tolleranza sembra associabile a una minor risposta dei neuroni all'assunzione, che porta a un aumento della quantità per riprodurre gli stessi effetti euforici o tranquillizzanti (Fortuna, 2012). Nello specifico, i recettori coinvolti sembrano essere i D2 dopaminergici nel NAC (Fortuna 2012) (Umberg & al., 2012) (Avena & al. 2011) (Garber & Lustig, 2011).

L'astinenza è un altro nodo centrale nel contesto della dipendenza, che comporta una sintomatologia comportamentale e fisiologica, oltre a cambiamenti a livello neurologico. In studi animali i roditori manifestano comportamenti quali tremori, vocalizzazioni, manifestazioni di ansia, aggressività e distress. Anche nei pazienti con binge eating si osservano irritabilità, ansia, disturbi del sonno e mal di testa quando non hanno la possibilità di abbuffarsi.

La fase anticipatoria di una nuova assunzione della sostanza è caratterizzata da un intenso desiderio e motivazione nella ricerca della droga o, nel caso della food addiction, del cibo; tale desiderio viene definito comunemente craving e comporta la precipitazione del binge. È stato osservato che questa ricerca non è necessariamente determinata dalla restrizione alimentare, quanto dalla continua privazione di certi cibi o categorie di cibo, osservazione che porta a ipotizzare la necessità di maggiore bilanciamento e maggiore varietà nell'alimentazione quotidiana (Alsio, Olszewski, Levine, Schioth, 2012).

Infine, come vedremo più dettagliatamente in seguito, la persona non è in grado di smettere di abbuffarsi o sovralimentarsi, indipendentemente dalla conoscenza delle conseguenze negative determinate da questo comportamento, con interferenze nello svolgimento delle attività quotidiane e nella qualità della vita.

DUS & DAO: aspetti epidemiologici

In letteratura è riportato che il 27% delle pazienti anoressiche presenta un disturbo di abuso di sostanze e che il 32% delle pazienti che dichiarano di abusare di cocaina presenta un quadro di anoressia diagnosticabile (Barbarich-Marsteller, Foltin, Walsh, 2011). Allo stesso modo, pazienti tossicodipendenti riferiscono compulsioni alimentari a seguito dell'interruzione dell'uso della sostanza. Questi elementi portano a ipotizzare una connessione tra i circuiti sottostanti i due comportamenti. Tra il 30% e il 50% dei pazienti con diagnosi di bulimia nervosa abusano o presentano una dipendenza da alcool o droga, contro il 9% della popolazione generale. Inoltre, più del 35% d'individui che abusano o presentano una dipendenza da alcool o droga, manifestano un disturbo alimentare in comorbidità, contro l'1,6% della popolazione generale (Umberg & al., 2012).

Questi dati portano a introdurre un altro fenomeno caratteristico della dipendenza da sostanze: quello della sensibilizzazione (o tolleranza avversa) e della sensibilizzazione crociata. Si osserva che la ripetuta somministrazione di una sostanza rende il soggetto iper-responsivo ad altre sostanze. La letteratura riporta una tale generalizzazione della sensibilizzazione anche per il cibo palatabile, permettendo di ipotizzare meccanismi cerebrali simili tra alimentazione e assunzione di droghe: ad esempio, roditori sensibilizzati alle anfetamine manifestano comportamenti iperfagici (Umberg & al., 2012).

Ancora, è stata considerata alla stregua delle dipendenze l'attività fisica caratterizzante l'anoressia nervosa; stime retrospettive evidenziano come l'80% delle pazienti mostra un'attività fisica eccessiva o estenuante nel corso del disturbo, che nel 30% dei casi potrebbe rispondere ai criteri per una dipendenza (Barbarich-Marsteller, Foltin, Walsh, 2011).

Inoltre, i pazienti BED stessi tendono a descriversi come "food addicts" o "compulsive overeaters", riferendo essi stessi di percepire il cibo alla stregua di una droga (Avena & al., 2011). Osservazioni di tipo epidemiologico e clinico hanno portato allo sviluppo di diversi studi sia in ambito umano che animale, nel tentativo di confermare l'ipotesi di una dipendenza da cibo e la sovrapposizione dei meccanismi sottostanti la "drug addiction" e la "food addiction".

Con cosa ha a che fare questa connessione? La domanda fondamentale riporta a un criterio definito per la dipendenza da sostanze: cosa spinge una persona a mantenere questo stile di vita, viste le conseguenze negative che questo ha sulla sua salute e qualità di vita in generale?

Aspetti biologici della food addiction

Come abbiamo visto, la dipendenza da sostanze e il sovraconsumo di cibo condividono somiglianze sia da un punto di vista fisiologico che comportamentale, che può portare a ipotizzare una comunanza dei meccanismi neurali sottostanti. Effettivamente, studi di micro dialisi e studi PET evidenziano come sia la sostanza d'abuso che il cibo attivano il sistema dopaminergico mesolimbico e che il livello di piacere sperimentato soggettivamente è correlato con la quantità di dopamina rilasciata nello striato, in particolar modo nel nucleo accumbens (NAc). La sensazione soggettiva di piacere varia tra gli individui relativamente al livello basale di attività dopaminergica e l'aumento del rilascio di questo neurotrasmettitore è un elemento cruciale nei fenomeni di rinforzo, dipendenza, edonia, motivazione.

Tale circuito risulta implicato sia nell'abuso alimentare che nell'uso/abuso di droghe e la sovrapposizione dei meccanismi si evidenzia principalmente nella fase binge (Umberg & al., 2012). Eppure, se il circuito mesolimbico rappresenta il sito d'azione primario delle sostanze additive, gli effetti dell'alimento appaiono meno diretti rispetto all'abuso di sostanze. Baldo e colleghi hanno condotto uno studio sui roditori, al fine di osservare come si modificava il comportamento di assunzione di cibo, acqua e l'attività motoria in seguito al blocco dei recettori D1 e D2 nel NAc; ciò che è emerso è che la quantità totale di cibo e acqua assunta non diminuiva, come poteva essere atteso, mentre si riduceva l'attività motoria e, conseguentemente, aumentava la durata del pasto. (Baldo B., Sadeghian K, Basso A.M., Kelley A., 2002) (DiLeone,

Taylor, Picciotto, 2012). Nonostante sia difficile distinguere gli effetti del movimento da quelli dell'assunzione del cibo e rinforzo in sé, dati simili permettono di considerare, oltre al NAc, il coinvolgimento di altre aree nel fornire rinforzo all'introito alimentare, tra cui l'area tegmentale ventrale (VTA) e la corteccia prefrontale (PFC), dove sia il NAc che la VTA ricevono input da altri centri, quali l'amigdala e la corteccia, per quanto riguarda sia il controllo dei comportamenti alimentari che di assunzione delle sostanze.

Il circuito edonico attivato in seguito all'assunzione del cibo e della sostanza viaggia dalla VTA al NAc che, da un punto di vista evolucionistico, fornisce meccanismi di rinforzo a comportamenti essenziali per la perpetuazione della specie, quali il sesso e l'alimentazione.

Cibi palatabili (ricchi in zuccheri o zuccheri e grassi) determinano un aumento del rilascio di dopamina nel NAc, che si osserva anche in risposta a stimoli alimentari visivi o alla semplice percezione del sapore. Ciò significa che, nella patologia bulimica, l'eliminazione del cibo ingerito non ha alcun effetto: il sapore e l'odore sono in grado di determinare il rinforzo.

Facciamo riferimento in particolar modo al sapore dolce in quanto studi condotti sui macronutrienti e loro proprietà rinforzanti mettono in luce che lo zucchero è la molecola che in misura maggiore determina il rilascio di dopamina nel NAc, osservazione che si rispecchia anche a livello comportamentale. Il craving si osserva, difatti, in particolar modo per cibi dolci (Avena & al., 2012) (Fortuna, 2012)(Garber & Lustig, 2011).

Con l'assunzione di una dose di sostanza stupefacente si è visto aumentare il livello extracellulare di dopamina a ogni somministrazione; questo non sembra accadere nel caso del cibo, dove l'assunzione dello stesso alimento non provoca i medesimi effetti iniziali. In questo contesto assume importanza dunque la novità (Avena & al., 2011).

La disponibilità intermittente al cibo sembra essere una modalità cruciale. Studi sui roditori mostrano che l'intermittenza dell'assunzione accentua la sensibilizzazione, favorendo lo stato di dipendenza. Uno studio condotto da Berner (2008) prevedeva di sottoporre gruppi di roditori a differenti pattern alimentari: nel primo gruppo l'animale aveva libero accesso al mangime da laboratorio per tutta la giornata e a cibi palatabili (ricchi in zuccheri e grassi) solo per due ore al giorno. Nel secondo gruppo il libero accesso al cibo palatabile era previsto solo per 2 ore, 3 giorni alla settimana e gli ultimi due gruppi prevedevano rispettivamente un accesso libero al mangime da laboratorio e a cibi palatabili. Gli autori hanno osservato che i roditori facenti parte dei primi due gruppi manifestavano comportamenti binge che non si presentavano nei roditori inclusi nei gruppi di libero accesso al cibo. I comportamenti binge si associavano a un aumento di peso, in particolar modo per i roditori che avevano accesso intermittente a cibi palatabili (Berner, Avena, Hoebel, 2008). Lo zucchero è la molecola che più di altre ha dimostrato di determinare dipendenza: oltre ai comportamenti binge sopra descritti, i roditori privati dallo zucchero manifestavano astinenza e successivamente craving. Inoltre, si è osservata una sensibilizzazione crociata, con un passaggio dall'assunzione di zucchero a quello di anfetamine (Garber & Lustig, 2011)(Berner & al., 2008).

Il meccanismo identificato ricorda ciò che si verifica nel contesto di una dieta, dove la restrizione alimentare provoca una maggiore sensibilità dell'individuo al rinforzo alimentare. Per converso, la persona rinforza la

dieta per controllare l'aumentata sensibilità e la tendenza ad aumentare di peso (Garber & Lustig, 2011). Soggetti umani riportano di sentirsi irritabili, depressi e ansiosi nel momento in cui non possono accedere alla sostanza zuccherina, che viene conseguentemente utilizzata per trattare il sintomo disforico. La relazione non è ben definita, non riuscendo bene ad identificare quanto lo zucchero (o meglio la sua assenza) rappresenti la causa primaria del malessere o la sua cura (Avena & al., 2011). In conclusione, si può ipotizzare che il cibo, che non è una sostanza dopante, lo diventi a causa della restrizione, creando un circolo vizioso che si alimenta da solo.

L'attività dopaminergica nella PFC appare incrementare in risposta all'assunzione di sostanze d'abuso o in presenza di stimoli condizionati associati alla droga (Umberg & al., 2012). L'attività della PFC influenza il controllo inibitorio, e un'alterazione del circuito limbico cortico-striatale può rappresentare un fattore di vulnerabilità come pure una conseguenza di fenomeni di dipendenza. Tali forme di attivazione si osservano anche in pazienti con food addiction (DiLeone & al., 2012). Avena evidenzia l'attivazione di aree quali l'amigdala, il cingolato anteriore e la corteccia orbito-frontale in risposta a stimoli alimentari. La sola visione di questi stimoli (nell'esperimento si trattava di un frappè al cioccolato comparato con una bevanda priva di sapore) portava a un maggior rilascio di dopamina, in misura correlata al livello di food addiction, come misurato dalla Yale Food Addiction Scale. Questo, secondo l'autrice, potrebbe essere associato a un minor livello di controllo e a una forma di rinforzo attivata alla sola vista del cibo, correlabile con maggiore probabilità a un'alimentazione compulsiva (Avena & al., 2012). Allo stesso modo, pazienti bulimici mostrano un'attivazione della corteccia mediale prefrontale in risposta al cibo, non osservabile in controlli sani o in pazienti anoressici (Umberg & al., 2012).

Oltre all'importanza della dopamina nel rinforzare l'assunzione di cibi palatabili, va considerato il contributo degli oppioidi endogeni (endorfine). Il loro rilascio, sia a livello corticale che mediante attivazione recettoriale nel VTA e conseguente rilascio di DA nel NAc, aumenterebbe il valore edonico dell'alimento. Il rilascio di oppioidi e la presenza di recettori si osservano in tutte le aree cerebrali: nel tronco cerebrale, nell'ipotalamo, nell'area tegmentale ventrale e in differenti compartimenti striatali. La somministrazione di un antagonista oppioide attenua l'attività in alcuni centri legati all'alimentazione, portando a una diminuzione dell'assunzione di cibo; tra questi, il nucleo arcuato, il nucleo paraventricolare, il nucleo ipotalamico laterale, il nucleo accumbens, l'area tegmentale ventrale, l'amigdala. Uno dei ruoli specifici degli oppioidi nel sovraconsumo di cibo sembra quello di mediare il suo impatto edonico, e dunque il piacere derivante da questo.

L'aumento di endorfine non si osserva solamente nella fase di assunzione del cibo, ma anche in quella di purging e, considerando i due aspetti congiuntamente, è possibile ipotizzare un ruolo chiave di queste molecole nello sviluppo e mantenimento del disturbo bulimico. Difatti, un aumento nel rilascio di endorfine si osserva concomitante al vomito, all'esercizio fisico, al digiuno. Un punto critico resta nel valutare, a partire da queste considerazioni, il ruolo di questi meccanismi nell'anoressia, vista da alcuni come una forma di dipendenza alle endorfine; tale ipotesi verrà successivamente discussa (DiLeone & al., 2012) (Umberg & al., 2012).

Oltre ai circuiti e meccanismi sopra descritti, non solo nell'assunzione di cibo palatabile ma nel comportamento alimentare in generale, assumono importanza particolare i centri ipotalamici, che ricevono e integrano segnali provenienti dalle vie periferiche e coordinano i bisogni periferici metabolici e la ricerca di cibo. I nuclei ipotalamici integrano differenti tipi di segnali, riguardanti sia l'aspetto edonico che non edonico del comportamento alimentare, tra cui quelli degli ormoni leptina, insulina e grelina, sui neuroni ipotalamici NPY/AgRP e CART/POMC. Insulina e grelina sono implicate nell'alimentazione edonica e nel rinforzo; l'aumento dei livelli d'insulina porterebbe a una diminuzione del rilascio di dopamina, mentre la grelina, ormone oresizzante, ne determinerebbe un maggior rilascio, giocando un ruolo nel processo motivazionale di avvicinamento al cibo e nel rinforzo, per effetto sulla VTA. L'azione della grelina nel NAC sarebbe invece riconducibile a un aumento dell'appetito, e dunque a una componente non edonica dell'alimentazione. Infine, la leptina inibendo i neuroni NPY/AgRP nell'ipotalamo e stimolando gli anoressizzanti POMC/CART bloccherebbe l'assunzione di cibo. Questi meccanismi ormonali risultano alterati nei pazienti con disturbi del comportamento alimentare; pazienti bulimici presentano una risposta insulinica ridotta e una minor sensibilità, che si associa a un rilascio acuto di DA e a un aumento delle proprietà rinforzanti del binge. La risposta insulinica ridotta si osserva anche in seguito al comportamento purgativo, rafforzato sulla base dello stesso meccanismo. Una resistenza non si osserverebbe solo nei confronti dell'insulina, ma anche della leptina, altro ormone con effetto anoressizzante; per quanto riguarda la grelina, si osservano livelli significativamente maggiori di questo ormone in pazienti bulimici prima del pasto, rispetto ai controlli, e la soppressione successiva appare attenuata. In pazienti BED se ne osservano livelli più bassi, sia prima del pasto, che dopo; non sembra un caso il fatto che pazienti obesi rispondano in misura maggiore a stimoli esterni (quali l'orario) come guida all'alimentazione, rispetto a quelli interni (Alsio & al., 2012) (DiLeone & al., 2012) (Schellekens & al., 2012) (Berthoud HR, 2011).

Un'altra prospettiva è quella degli studi sul rapporto tra stress e alimentazione. La relazione tra stress e cibo ha le sue radici in considerazioni a livello evolutivo: è ipotizzabile che comportamenti di sovralimentazione avessero la funzione di permettere la sopravvivenza in relazione a periodi nei quali il cibo non era disponibile. Nella società occidentale moderna, vista l'alta disponibilità di cibo tale funzione non appare attuale; eppure, una relazione tra stress e alimentazione sembra persistere.

Esiste una connessione tra intestino e cervello che regola appetito e sazietà, e mantiene l'omeostasi energetica dell'organismo (Schellekens & al., 2012). Una disregolazione di questo circuito è associata a squilibri metabolici che possono portare a condizioni quali obesità, ma anche a stress, ansia e depressione. Questa relazione viene supportata dalla sovrapposizione dei circuiti che governano lo stress e i comportamenti alimentari. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che regola lo stress e i circuiti che governano l'alimentazione convergono nel Nucleo Paraventricolare (PVN), dove sono presenti neuroni che producono l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH). La liberazione di questa molecola provocherebbe a sua volta un innalzamento dei livelli di glucocorticoidi, ormoni prodotti in risposta a una condizione di stress, coinvolti nel favorire l'adattamento dell'individuo all'ambiente (Schellekens & al.,

2012). La stimolazione dell'HPA sarebbe anche responsabile del rilascio di oppioidi, che concorrono a migliorare la risposta allo stress. Riprendendo l'osservazione per cui anche l'assunzione di cibo palatabile determina un aumento del rilascio di oppioidi, assume valore l'ipotesi per cui la persona potrebbe essere portata a "medicare" il proprio stato di stress mediante l'alimentazione.

La risposta allo stress è in grado di spiegare perché in alcuni soggetti c'è il passaggio dall'uso di una sostanza alla dipendenza: l'iniziale somministrazione della droga è associata alle classiche risposte da stress, che contribuiscono ai processi di rinforzo e alla ricerca della sostanza. La ripetuta attivazione dell'asse porta alla produzione massiccia di glucocorticoidi che agiscono come feedback negativo bloccando l'attività dell'asse e sensibilizzando altre aree al rilascio del CRF. L'iperattività di queste aree extraipotalamiche sembra associata ai fenomeni di astinenza, alla compulsione e alla ricerca, segnando il passaggio all'addiction.

Lo stress può influenzare il comportamento alimentare in entrambe le direzioni, incentivandolo o inibendolo; è vero, difatti, che ci sono persone che in condizioni di stress mangiano di più, ed altre che mangiano di meno (il 30% dai dati presenti in letteratura) (Schellekens & al., 2012) (Garber & Lustig, 2011) (Adam & Epel, 2007). Oltre all'alta disponibilità di cibo nella società occidentale, che favorisce la risposta alimentare in condizioni di stress, esistono altri fattori che concorrono a stabilire la risposta comportamentale; innanzitutto, la percezione che una persona ha dello stressor, se come minaccia o come sfida, dove la percezione di un pericolo sembra portare a un aumento dell'introduzione alimentare (Adam & Epel, 2007).

In secondo luogo, e aspetto di centrale importanza, la reattività individuale allo stress gioca un ruolo decisivo nel determinare il comportamento alimentare: Epel e colleghi osservano come persone con livelli circolanti di cortisolo maggiori, e dunque con una maggiore vulnerabilità allo stress, tendevano a mangiare di più in seguito a un evento stressante. Potremmo tuttavia chiederci quale condizione emerga prima, se esiste una predisposizione al rilascio di alte quantità di cortisolo, o se questa sia una conseguenza della sovrastimolazione (Adam & Epel, 2007).

Inoltre, se studi animali dimostrano che i roditori tendono ad alimentarsi di più in condizioni dove si combinano stress e restrizione alimentare, nell'uomo sembra che la dieta medi la relazione tra stress e iperalimentazione: la restrizione può esacerbare l'alimentazione in risposta a stimoli alimentari ed altri stimoli, incluso lo stress, mentre l'alimentazione emotiva potrebbe servire a migliorare le emozioni negative (Adam & Epel, 2007; Herman & Polivy, 1975). Se i cibi privilegiati in condizioni stressanti sono quelli altamente palatabili, come precedentemente definito, la percezione di deprivazione può aumentare il rischio di sovralimentazione (Garber&Lustig, 2011). A questo si collegano i dati presenti in letteratura sul comportamento binge nella bulimia nervosa, correlato sia alla condizione di restrizione alimentare, sia alla presenza di stressor (Schellekens & al., 2012). Differenze individuali sono state studiate in passato rispetto all'ipotesi che individui in sovrappeso (versus individui normopeso) tendano a ridurre lo stress mangiando (Stunkard, 1959), in relazione alla concezione psicosomatica dell'obesità (Kaplan e Kaplan, 1957) secondo cui gli individui obesi non avrebbero appreso a distinguere tra fame e ansia. Sempre in chiave storica, merita

attenzione la teoria dell'esternalità (Shachter, Goldman e Gordon, 1968) che suggerisce che i mangiatori esterni rispondono a stimoli legati alla presenza di cibo, indipendentemente dallo stato interno di fame e sazietà. Uno studio sperimentale (Conner, Fitter e Fletcher, 1999) mostra come i mangiatori esterni siano più soggetti ad assumere una maggiore quantità di cibo in presenza di condizioni stressanti.

Un'adeguata regolazione del comportamento alimentare in condizioni di stress è importante per la sopravvivenza; in condizioni di cronicità il sistema tende a uno sbilanciamento, che sembra essere associato a condizioni di sovrappeso e/o obesità, o, più in generale, di sovralimentazione. Nello specifico, si osservano dei fenomeni di resistenza all'insulina e alla leptina che, mediante multipli meccanismi, porterebbero la persona a incrementare l'introito alimentare (Adam & Epel, 2007). Inoltre, i glucocorticoidi sembrano stimolare l'attività del neuropeptide Y (NPY), che, a sua volta, condurrebbe a iperfagia e iperinsulinemia. Oltre alle sue proprietà oreizzanti, il NPY possiede anche un effetto ansiolitico, che presumibilmente media la risposta allo stress e potrebbe fungere da mediatore di quella che viene chiamata fame emotiva. (Garber & Lustig, 2011) (Adam & Epel, 2007).

Stili di vita e palatabilità degli alimenti

Se riportiamo quanto detto alla vita quotidiana, l'aspetto che maggiormente colpisce è il fatto che i soggetti obesi non siano in grado di modificare il proprio stile di vita indipendentemente dalle conseguenze avverse sul piano fisico, personale e sociale. Considerando la popolazione americana nel corso degli ultimi 25 anni, il tasso di obesi si è più che duplicato; quasi i due terzi della popolazione (63%) è sovrappeso (37%) o obesa (26%). Le morti associate vengono stimate dalle 50.000 alle 170.000 (Garber & Lustig, 2011).

Un indice relativo allo stile di vita e di consumo, correlabile a questo fenomeno, è la crescita del numero dei fast food, che va aumentando parallelamente all'aumento del numero di obesi. Se viene stimato che nel 1958 negli USA erano presenti 600 fast food, nel 2010 il numero è salito a 222.000; in media, un americano spende il 48% del denaro destinato alla sua alimentazione in queste strutture di ristorazione (National Restaurant Association, 2006). Sul successo di questa forma di distribuzione incidono indubbiamente aspetti strutturali e di marketing ("più cibo a meno prezzo"): sono poco costosi, si trovano con maggiore frequenza nei quartieri più poveri, rurali, rispetto alle aree centrali della città, o vicino alle scuole e alle aree frequentate da giovani. In questo senso, sono stati indicati come una minaccia al benessere e alla salute di bambini e adolescenti, che vengono facilmente fidelizzati a questo stile di consumo (Fortuna, 2012).

Eppure, al puzzle descritto sembra mancare qualche pezzo: cos'è che spinge le persone, oltre all'economicità dei pasti, alla velocità con la quale vengono serviti e, se vogliamo, al sapore del cibo, a perseverare nella sua assunzione (nella consapevolezza delle conseguenze negative)? Una serie d'indagini hanno valutato quale o quali macronutrienti palatabili possano essere legati a meccanismi di dipendenza. Gli zuccheri sono le molecole che, in una serie di studi, vengono in misura maggiore legate al fenomeno

della dipendenza: negli studi su animali, come riportato, si osservano comportamenti binge nei confronti dei cibi zuccherati, fenomeni di astinenza e craving quando al roditore ne viene impedita l'assunzione. Come abbiamo visto, un ruolo chiave viene giocato dalla somministrazione intermittente della sostanza zuccherina. Allo stesso modo, soggetti umani riportano irritabilità e malessere quando non possono accedere al cibo dolce, e un suo successivo uso per placare lo stato di disforia (Avena & al., 2011).

La seconda categoria considerata è quella dei grassi, rispetto a cui, similmente, nei roditori si osservano comportamenti binge in situazioni di accesso intermittente (Garber & Lustig, 2011); si è ipotizzato una predisposizione biologica, in una categoria di persone, all'assunzione preferenziale di cibi ricchi di grassi (Garber & Lustig, 2011). In realtà, nei fast food si ritrovano prevalentemente combinazioni di macronutrienti: ai cibi grassi vengono aggiunte componenti zuccherate che sembrano portare a una maggior dipendenza rispetto ai cibi grassi in sé (Garber & Lustig, 2011). In ogni caso, la mancanza d'astinenza nei roditori in condizioni di privazione da grassi rispetto a quanto avviene per gli zuccheri, porta a ipotizzare l'esistenza di meccanismi differenti attivati dai diversi alimenti (Avena, Gold, Kroll, Gold, 2012).

Per quanto riguarda la caffeina, vari studi portano a identificare fenomeni di dipendenza in bambini, adolescenti e adulti; riconosciuta come "droga modello" di dipendenza negli umani, risponde ai criteri del DSM IV per ciò che riguarda la dipendenza fisiologica e psicologica.

Alcuni studi sono stati condotti sul sale: mentre nell'uomo rappresenta presumibilmente una preferenza, più che di una dipendenza, modificabile nel corso del tempo, sono stati riscontrati nei roditori fenomeni di binge, craving e sensibilizzazione crociata con le anfetamine (Garber & Lustig, 2011).

Obesità, BED e Food addiction

L'obesità è un banco di prova delle proprietà additive dei fast food e del cibo palatabile in generale. La persona obesa risponde ai criteri di dipendenza forniti dal DSM IV. Associati a questa condizione, sono stati identificati differenti fattori che possono essere visti sia come causa, che come conseguenza della condizione di obesità e food addiction, tra questi: un'alta disponibilità di cibo palatabile, l'uso dell'alimento per sedare emozioni negative, l'alterazione dei meccanismi che regolano il senso di fame e di sazietà e dei circuiti neurochimici. Alla fMRI si osserva, difatti, un rilascio maggiore di dopamina in risposta a immagini di cibo palatabile, rispetto a soggetti normopeso e, aspetto interessante, il rilascio del neurotrasmettitore è maggiore nei momenti antecedenti l'assunzione dell'alimento che durante il consumo stesso. Questa differenza viene associata a una diminuita espressione del recettore D2, che va di pari passo all'aumento del peso. La sovrastimolazione cronica del recettore, a seguito dell'assunzione continua della sostanza porta a una diminuita espressione dei D2 anche nel contesto delle sostanze d'abuso (Alsio & al., 2012) (Schellekens & al., 2012).

Ma quale la causa e quale la conseguenza? Una bassa espressione recettoriale, difatti, sembra adattarsi bene anche all'ipotesi della "reward deficiency", per cui la persona obesa presenterebbe deficienze

preesistenti dei recettori D2 che la porterebbero ad assumere una maggior quantità di cibo per ottenere la gratificazione. In realtà, un'ipotesi non esclude l'altra. È possibile che una resistenza precedente aumenti il rischio di obesità, così come la condizione stessa di obesità raggiunta può esacerbare l'attività dopaminergica. La dinamica descritta può essere ricondotta al fenomeno della tolleranza, primo criterio definito per la dipendenza da sostanze (Avena & al., 2012)(Schellekens & al., 2012) (Garber & Lustig, 2011).

Oltre al sistema dopaminergico, anche il sistema oppioide sembra subire delle modificazioni in seguito al sovraconsumo alimentare cronico; partendo dal presupposto per cui gli oppioidi guidano all'assunzione di cibo palatabile, si è osservato un aumento dell'espressione ipotalamica dell'mRNA di prodinorfina dopo una settimana di accesso libero ad alimenti ricchi in zuccheri e in grassi. Alti livelli di prodinorfina si osservano anche nel PVN per diminuire in entrambe le regioni dopo il ripristino di una dieta equilibrata (Alsio & al., 2012) (Avena & al., 2012). Ancora, l'espressione dei recettori MOR aumenta in diverse aree cerebrali, incluso nel ARC, in presenza di una dieta ricca di grassi e in condizione di accesso intermittente allo zucchero (Alsio & al., 2012). Per contro, la somministrazione di naloxone a roditori in condizioni di accesso intermittente a soluzioni glucosate per periodi lunghi, provoca gli stessi sintomi di astinenza osservabili nella deprivazione da cibo, non riscontrabili in condizioni di accesso intermittente al mangime da laboratorio o di accesso libero sia a questo che allo zucchero. Tali dati sembrano suggerire che l'accesso intermittente al cibo (particolarmente ai carboidrati semplici) provochi uno stato di dipendenza legato al sistema oppioide (Alsio & al., 2012).

L'obesità BED appare la condizione che maggiormente rispecchia fenomeno logicamente la dinamica della dipendenza. I BED tendono a descriversi come dipendenti dal cibo, manifestano distress a seguito del binge e difficoltà nella sua gestione, nonostante i problemi medici associati. Il craving è un'altra caratteristica chiave, e pazienti BED sembrano presentare maggior desiderio nei confronti del cibo rispetto a pazienti non BED (Avena & al., 2012)(Avena & al., 2011).

Food addiction & Bulimia Nervosa

La bulimia nervosa e la dipendenza da sostanze presentano caratteristiche molto simili e, osservando questa comunaltà, non sorprende l'alto tasso di comorbidità esistente tra le due.

Tra i fattori coincidenti si rilevano l'alterazione dello stato d'umore conseguente l'assunzione (di sostanze o di cibo), la forte influenza degli stimoli ambientali, il rinforzo, la compulsione, il craving, la perdita di controllo (Umberg & al., 2012). Entrando maggiormente nel dettaglio, la bulimia nervosa sembra in grado di soddisfare tutti i criteri necessari per la diagnosi di una dipendenza. Innanzitutto, le pazienti riportano un aumento progressivo della quantità di cibo ingerita durante un'abbuffata, aspetto che richiama il fenomeno della tolleranza e la necessità di aumentare "le dosi" per raggiungere gli stessi effetti benefici. In secondo luogo, si osservano manifestazioni di astinenza da cibo, che si sviluppa in particolar modo nei confronti di quello dolce, durante i quali la persona

mostra i comportamenti tipici di un'astinenza da sostanze: irritabilità, ansia, disturbi del sonno.

Inoltre, chi soffre di bulimia occupa gran parte del suo tempo tra abbuffate e comportamenti purgativi, talvolta con un'attenzione minuziosa alla programmazione degli eventi. In maniera non dissimile, i tossicodipendenti spendono buona parte del loro tempo nella ricerca e nell'uso della sostanza, e le conseguenze di questo sovrainvestimento sono visibili nel depauperamento della vita quotidiana, a livello fisico, psicologico e per quanto riguarda le attività sociali.

Infine, le pazienti faticano a rompere questo pattern: i tentativi sono molto onerosi e c'è un ampio margine di ricaduta post-trattamento (Avena & al., 2011) (Ifland, Preuss, Marcus, Rourke, Taylor, Barau, Jacobs, Kadish, Manso, 2009) (Umberg & al., 2012).

Alcuni aspetti caratteristici del comportamento bulimico richiamano le osservazioni sperimentali riportate precedentemente e appaiono in grado di favorire lo stato di dipendenza: innanzitutto, il fatto che non sia necessario un assorbimento completo dell'alimento per determinare l'attivazione del circuito della ricompensa e dunque il rinforzo, in quanto appare sufficiente il semplice sapore del cibo, in particolar modo quello dolce. Questa osservazione presenta rilevanza particolare in quanto sottolinea come nonostante i meccanismi di compenso che mediano l'assorbimento della sostanza riducendo anche l'azione a livello cerebrale, esiste comunque un'attivazione dei circuiti del rinforzo, che favorisce lo stato di dipendenza (Fortuna, 2012) (Avena & al., 2011).

In secondo luogo, assume importanza l'intermittenza con la quale avviene il fenomeno dell'abbuffata, che abitualmente interrompe uno stato di restrizione alimentare. Questo pattern riveste un'importanza fondamentale nel rendere conto della differenza esistente tra cibo e sostanza d'abuso. Se nel caso della droga si osserva un aumento di dopamina in seguito ad ogni somministrazione, questo non accade nel caso dell'alimento, che in condizioni normali perde efficacia dopo le prime assunzioni. Nei roditori si è però osservato come un accesso intermittente all'alimento mantenga la condizione di "novità", determinando la costanza del rilascio del neurotrasmettitore e favorendo lo stato di dipendenza. Come accennato, ciò accade anche quando si fa una dieta: l'assunzione di cibo proibito, che scatena un'abbuffata, viene rinforzata dall'abbuffata stessa (Avena & al., 2012) (Avena & al., 2011) (Umberg & al., 2012) (Garber & Lustig, 2011).

Infine, non è solo il binge a produrre dipendenza, ma anche il comportamento compensatorio: il vomito, ad esempio, provoca un incremento rilevante del rilascio di oppioidi endogeni, allo stesso modo dell'esercizio fisico, che viene spesso utilizzato come meccanismo di compenso (Umberg & al., 2012) (Avena & al., 2011).

E' chiara dunque l'importanza del sistema dopaminergico nel favorire una condizione di dipendenza e, a sostegno di ciò, differenti studi evidenziano la presenza di un'attività neurochimica alterata nella bulimia nervosa, che si manifesta innanzitutto con una diminuzione delle concentrazioni e dei legami della dopamina (Alsio & al., 2012) (Umberg & al., 2012). Pazienti con frequenti crisi bulimiche evidenziano livelli ridotti del metabolita dopaminergico nel liquido cerebrospinale e nel plasma, anche se i valori sembrano ristabilirsi in seguito al trattamento e alla normalizzazione del comportamento alimentare. Anche il trasportatore dopaminergico (DAT) sembra presentare un'attività alterata; l'allele s corto del gene che codifica per

il DAT provocherebbe un legame minore del neurotrasmettitore con il trasportatore, caratteristica osservabile anche nel contesto dell'abuso di sostanze (Umberg & al., 2012).

Come nel paziente obeso, anche nel paziente bulimico si osserva una diminuita concentrazione dei recettori D2; a riguardo vengono fornite, come per l'obesità, due spiegazioni alternative. La prima è l'ipotesi della "reward deficiency syndrome", per cui esisterebbe una diminuita concentrazione di recettori che porterebbe a un sovraconsumo per sperimentare le sensazioni di benessere e rinforzanti provenienti dal cibo. In secondo luogo si ipotizza che, mediante un processo di down regulation, si verifichi una minore espressione recettoriale da parte del neurone, al fine di far fronte alla sovrastimolazione conseguente un'assunzione di cibo eccessiva. Come si può notare, la condizione finale è la stessa in entrambe le ipotesi e si associa a un innalzamento della soglia di appagamento, con conseguente diminuzione del livello di piacere a parità di sostanza. L'incremento delle dosi rappresenta evidentemente il passo successivo (Umberg & al., 2012).

È evidente la forte connessione tra bulimia e food addiction. Ciò che va tuttavia sottolineato è che non è il cibo ad essere additivo, ma il comportamento binge e sua conseguente compensazione. Queste condotte conferiscono proprietà additive al cibo, in particolare a quello dolce (Umberg & al., 2012) (Garber & Lustig, 2011).

Anoressia Nervosa e Food Addiction

Sembra paradossale parlare di food addiction nel contesto dell'anoressia nervosa, dato che l'oggetto della dipendenza è la privazione da cibo che spesso si accompagna a un'estenuante attività fisica. L'ipotesi di una correlazione viene supportata dall'importante comorbidità tra anoressia e DUS. Una somiglianza, a livello fenomenologico, è data dalla continuità nel perseguire il comportamento disadattivo, indipendentemente dalle conseguenze che questo ha sulla salute fisica, sul benessere psicologico e sulla vita sociale (Barbarich-Marsteller, 2011). Ma quali sono gli aspetti che legano i due disturbi?

Storicamente, la teoria dell'*auto addiction* (Heubner, 1993; Marrazzi & Luby, 1986) ha ricevuto una certa attenzione. Tale teoria prevede che i disturbi alimentari cronici, sia anoressia che bulimia, siano forme di dipendenza dagli oppioidi endogeni, in particolar modo alle beta-endorfine, senza differenze particolari rispetto ad altre modalità additive. Questa ipotesi si basa sull'osservazione per cui sia un'alimentazione sregolata (restrizione o assunzione di cibi palatabili), che l'intensa attività fisica, portano a un aumento del rilascio di queste molecole.

Come precedentemente riportato, difatti, sono alte le percentuali di pazienti che manifestano comportamenti di iperattività nella fase acuta del disturbo (80% delle pazienti anoressiche, 50% delle pazienti bulimiche) in molti casi a livello compulsivo (30-50%). L'elemento cruciale sembra essere una maggiore vulnerabilità all'auto-produzione di oppioidi nella persona sofferente di anoressia, come conseguenza della restrizione e dell'attività fisica strenua. Alla base di questa maggiore sensibilità viene ipotizzato un umore depresso e uno stato di ansia, nei cui confronti l'attività fisica e la restrizione alimentare determinerebbero non necessariamente euforia,

quanto una riduzione delle emozioni negative (Lienard, Vamecq, 2004)(Heubner, 1993).

In questo modo, il senso di controllo della fame e il miglioramento dello stato d'umore rinforzerebbero il comportamento di restrizione, favorendo uno stato di dipendenza.

In quello che viene a configurarsi come una "auto-medicazione", non solo le endorfine assumono rilevanza, ma anche l'attività dopaminergica. Difatti, le pazienti anoressiche, dimostrano un aumento del legame con i recettori D2 e D3 nello striato anteroventrale, area implicata nella risposta ottimale a uno stimolo e nel circuito della ricompensa. La riduzione dell'alimentazione e l'aumento dell'esercizio fisico attiverrebbero il fattore di rilascio della corticotropina, che andrebbe ad agire su alcune cellule dell'ippocampo. Queste attiverrebbero i neuroni dopaminergici mesolimbici e le cellule noradrenergiche del locus coeruleus, alla base della ricompensa e dell'attenzione. Il comportamento anoressico, dunque, sarebbe legato a dei comportamenti che inizialmente provocano piacere e, per questo, sono difficili da modificare (Barbarich-Marsteller, Foltin, Walsh, 2011) (Zandian, 2007).

Se tuttavia separiamo la restrizione dall'iperattività, dove si riscontra l'andamento tipico delle condotte addittive, si evidenzia come la prima favorisca una successiva risposta dopaminergica, potenziando e rinforzando, oltre che dell'iperattività, anche gli effetti di psicostimolanti. Ad esempio, nei primati la restrizione sembra amplificare gli effetti della cocaina (Barbarich-Marsteller, 2011). Inoltre, l'associazione tra anoressia e psicostimolanti è nota sia dal punto di vista epidemiologico (vedi sopra) che per il loro uso finalizzato alla soppressione dell'appetito. Nel corso del '900 c'è stato il boom dell'uso di queste sostanze come metodo di dimagrimento. Si può ipotizzare un circolo vizioso in cui l'auto-imposizione di una restrizione alimentare aumenta la vulnerabilità nei confronti della sostanza d'abuso che, a sua volta, diminuisce l'appetito.

Inoltre, vanno considerate importanti differenze tra il comportamento anoressico e quello finalizzato alla ricerca dello "sballo" (quale che sia il modo per perseguirlo, incluso il comportamento bulimico). Nel secondo caso il comportamento ha a che fare con un'azione precisa, circoscritta nel tempo, finalizzata a una soddisfazione immediata ed è anticipato da un rimuginio costante che amplifica il carving. Nell'anoressia c'è invece l'obiettivo di mantenere una condotta stazionaria e controllata. Oltre a questo, in chi assume droghe, fa abbuffate, gioca in modo compulsivo, ecc, si osserva un atteggiamento quantomeno ambivalente e non è assente il pensiero che queste condotte dovranno essere prima o poi interrotte; chi soffre di anoressia, al contrario, mostra un atteggiamento egosintonico e il comportamento restrittivo diventa un rinforzo all'autostima.

Si potrebbe ipotizzare un diverso legame tra anoressia e dipendenze, dove la prima non viene connotata come addiction, ma contribuisce a preparare il terreno per il suo instaurarsi. In altre parole, lo stato di privazione causato dalla restrizione avrebbe un effetto di sensibilizzazione sul circuito della ricompensa, rendendolo maggiormente vulnerabile nei confronti dei comportamenti a rischio (assunzione di sostanze psicoattive, iperattività, abbuffate e vomito, ecc). In questo senso potrebbero essere letti i dati presentati più sopra, dove si vede come l'anoressia sensibilizzi i recettori dopaminergici (Carr, 2011), laddove gli altri comportamenti portano ad una down-regulation. Analogamente, la restrizione potrebbe riprodurre gli effetti stressanti correlati all'intermittenza

nella somministrazione del cibo visti nei roditori (Berner, Avena, Hoebel, 2008).

Non abbiamo ancora una spiegazione del comportamento anoressico che permetta di capire come alcuni individui possano perseguire in una restrizione alimentare progressiva, laddove la maggioranza delle persone sarebbero indotte alla ricerca del cibo. Non è neppure possibile, al momento attuale, andare oltre alle ipotesi nel cercare un legame tra le osservazioni presentate. È auspicabile che ricerche in questo senso forniscano nuovi elementi che potrebbero anche contribuire a chiarire i fenomeni di disinibizione correlati al viraggio bulimico.

Bibliografia

Adam TC and Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav.* 2007 Jul 24;91(4):449-58.

Alsiö J et al. Feed-forward mechanisms: addiction-like behavioral and molecular adaptations in overeating. *Front Neuroendocrinol.* 2012 Apr;33(2):127-39. doi: 10.1016/j.yfrne.2012.01.002.

Avena NM. Binge eating: neurochemical insights from animal models. *Eat Disord.* 2009 Jan-Feb;17(1):89-92. doi: 10.1080/10640260802371604.

Avena NM et al. Further developments in the neurobiology of food and addiction: update on the state of the science. *Nutrition.* 2012 Apr;28(4):341-3. doi: 10.1016/j.nut.2011.11.002.

Avena NM and Rada PV. Cholinergic modulation of food and drug satiety and withdrawal. *Physiol Behav.* 2012 Jun 6;106(3):332-6. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.03.020.

Avena NM et al. Overlaps in the nosology of substance abuse and overeating: the translational implications of "food addiction". *Curr Drug Abuse Rev.* 2011 Sep;4(3):133-9.

Baldo BA et al. Effects of selective dopamine D1 or D2 receptor blockade within nucleus accumbens subregions on ingestive behaviour and associated motor activity. *Behav Brain Res.* 2002 Dec 2;137(1-2):165-77.

Barbarich-Marsteller NC et al. Does anorexia nervosa resemble an addiction? *Curr Drug Abuse Rev.* 2011 Sep;4(3):197-200.

Berner LA et al. Bingeing, self-restriction, and increased body weight in rats with limited access to a sweet-fat diet. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Sep;16(9):1998-2002. doi: 10.1038/oby.2008.328.

Berthoud HR. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr Opin Neurobiol.* 2011 Dec; 21(6):888-96. doi: 10.1016/j.conb.2011.09.004.

Carr KA et al. Reinforcement pathology and obesity. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011 Sep;4(3):190-6.

Conner M et al. Stress and snacking: A diary study of daily hassles and between-meal snacking. *Psychology & Health.* 1999 Vol. 14, Iss. 1.

DiLeone RJ et al. The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. *Nat Neurosci*. 2012 Oct;15(10):1330-5. doi: 10.1038/nn.3202.

Fortuna JL. The obesity epidemic and food addiction: clinical similarities to drug dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2012 Jan-Mar;44(1):56-63.

Garber AK and Lustig RH. Is fast food addictive? *Curr Drug Abuse Rev*. 2011 Sep;4(3):146-62.

Gearhardt AN et al. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale. *Appetite*. 2009 Apr;52(2):430-6. doi: 10.1016/j.appet.2008.12.003.

Herman CP and Polivy J. Anxiety, restraint, and eating behavior. *J Abnorm Psychol*. 1975 Dec;84(6):66-72.

Heubner HF. Endorphins, Eating Disorders, and other Addictive Behaviors. New York: W.W. Norton and Company Inc. 1993.

Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, Rourke KM, Taylor WC, Burau K, Jacobs WS, Kadish W, Manso G. Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses*. 2009 May;72(5):518-26. doi: 10.1016/j.mehy.2008.11.035.

Kaplan HI and Kaplan HS. The psychosomatic concept of obesity. *J Nerv Ment Dis*. 1957 Apr-Jun;125(2):181-201.

Lienard Y and Vamecq J. [The auto-addictive hypothesis of pathological eating disorders]. *Presse Med*. 2004 Oct 23;33(18 Suppl):33-40.

Marrazzi MA and Luby ED. An auto-addiction opioid model of chronic anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord*. 1986 5: 191-208. doi: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<191::AID-EAT2260050202>3.0.CO;2-I

Parylak SL et al. The dark side of food addiction. *Physiol Behav*. 2011 Jul 25;104(1):149-56. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.04.063.

Polivy J. Psychological consequences of food restriction. *J Am Diet Assoc*. 1996 Jun;96(6):589-92; quiz 593-4.

Schachter S et al. Effects of fear, food deprivation, and obesity on eating. *J Pers Soc Psychol*. 1968 Oct;10(2):91-7.

Schellekens H et al. Ghrelin signalling and obesity: at the interface of stress, mood and food reward. *Pharmacol Ther*. 2012 Sep;135(3):316-26. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.004.

Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatr Q*. 1959 Apr;33:284-95.

Umberg EN et al. From disordered eating to addiction: the "food drug" in bulimia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Jun;32(3):376-89. doi:10.1097/JCP.0b013e318252464f.

Volkow ND. What do we know about drug addiction? *Am J Psychiatry*. 2005 Aug;162(8):1401-2.

Wang GJ, et al. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*. 2002 Oct;6(5):601-9.

Zandian M et al. Cause and treatment of anorexia nervosa. *Physiol Behav.* 2007 Sep 10;92(1-2):283-90.