

Stress e disturbi alimentari psicogeni

Stress and eating disorders

C. LO SAURO,
V. RICCA,
S. BATINI,
L. NATRELLA,
F. LEJEUNE,
F. ROTELLA,
S. VALGIUSTI,
E. BOLOGNESI,
M. CATENA,
C. FARAVELLI

Dipartimento di Scienze
Neurologiche e Psichiatriche
e Dipartimento di Psicologia,
Università di Firenze e Azienda
Ospedaliero-Universitaria Careggi,
Firenze

Key words

Eating disorders • *Stress* • *Events* •
HPA axis

Correspondence: Prof. Carlo Faravelli, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italy
Tel. + 39 055 4298447, Fax + 39 055 4298424
E-mail: carlo.faravelli@unifi.it

Summary

Introduction

Incidence and prevalence of Eating Disorders (ED) have considerably increased in the last decades. Many Authors have investigated the possible factors involved in their etiopathogenesis and the possible role of stress in the onset and maintenance of these disorders.

The relationship between stress and psychiatric illness has been widely studied in affective disorders, as well as in other psychiatric disorders. The main approaches to evaluate these relationships are: a) the study of the weight of stressful events in the cause/exacerbation of the disorder; b) the analysis of the association between the syndrome and some biological markers of stress (i.e. alterations of HPA axis); c) the integration of both methods.

Stress

Early life events and stressful life events, such as anxious, painful and doleful ones, seem to play a precipitating role in vulnerable subjects, as well as an history of sexual abuse. Furthermore, emotional status such as negative or positive emotions influence eating behaviour and food intake; this relationship is stronger in obese subjects, than in non obese ones, and in restrained subjects, than in unrestrained ones

However, there is evidence that eating-disordered individuals perceive certain events as more stressful than controls.

BDNF

Recent researches have explored also the role of hippocampus and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in stress mechanisms, considering that chronic stress may modify hippocampal plasticity, cognitive function and neurogenesis. Moreover, studies on animal and human models have demonstrated that BDNF is one of the mediating factors involved in the regulation of eating behaviour and body weight. Considering these data, some Authors have hypothesized that mutations in the BDNF gene may account for certain types of eating disorder.

Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis (HPAA)

Cortisol secretion is a major component of the stress response. An excessive stimulation of the HPA axis, resulting in hypercortisolemia and diminished sensitivity to HPA negative feedback, is well documented in affective disorders and in other psychiatric syndromes. HPA axis dysfunctions (i.e., increased plasmatic, urinary, salivary and cerebrospinal cortisol levels and blunted suppression of cortisol after a dexamethasone suppression test) have been found also in eating-disordered individuals. These alterations have been observed mostly in AN, BN and obesity, while HPA axis functioning in BED remains unclear.

Anorexia nervosa (AN)

An HPA axis arousal, with abnormalities of its regulation has been repeatedly demonstrated in anorexic patients. In fact, a reduced or absent suppression after DST, an increased basal and after stress cortisol level in all the studies but one, an increased ACTH in two works and a normal level in other two, an increased CRH level in two studies and a negative Dex-CRH Test have been found. Moreover, the circadian rhythm is similar to that of controls.

Bulimia nervosa (BN)

Recently, it has been hypothesized that cortisol secretion, being one of the major components of the stress response, could play a role in binge eating. DST non suppression of plasma cortisol has been found in about 35-67% of bulimic patients; six studies observed increased basal cortisol levels; three studies registered a rise in cortisol secretion just after a stress; four studies reported normal cortisol levels. Furthermore,

one study observed an increased ACTH level, after CRH, while one other reported normal levels of this hormone after the same stimuli.

Binge eating disorder (BED)

Some Authors suggest that endogenous cortisol release stimulated by stress may mediate stress-induced eating in BED subjects. However, most of the studies regarding HPA axis in BED haven't yet found any alteration, neither in cortisol levels nor in DST. Indeed, some studies found that BED subjects are suppressors after DST (with a small difference between overweight or obese BED and obese non-BED) and that their plasma levels are normal or slightly altered, respect to anthropometric measures of central obesity (like BMI, WHR and sagittal trunk diameter).

Obesity

Increased cortisol has been shown to be positively related to central fat distribution. An high percentage of obese subjects suppress after DST; moreover, two studies observed normal cortisol levels, while four studies found it increased, particularly in higher BMI, WHR and sagittal trunk diameter subjects; ACTH was also found at normal level in three studies and the circadian rhythm altered in one study and normal in another one.

Conclusion

In conclusion, starving and malnutrition of anorexic and bulimic patients, as well as hyperphagia of binge eaters and obese subjects, can promote an HPA axis alteration. However, the nutritional status itself can't explain these abnormalities and studies on patients after weight recovery support this finding. It remains unclear if intrinsic psychopathological characteristics of ED may promote HPA axis dysfunction, or rather if the disturbed eating behaviours (starving, binge eating, vomiting) or their consequences are the main factors involved in these endocrine alterations. The present article reviews the available evidence on the relationship between stress, events, HPA axis and eating disorders.

Introduzione

I disturbi alimentari psicogeni (o Disturbi del Comportamento Alimentare, DCA) sono un gruppo di sindromi psichiatriche caratterizzate da una condotta alimentare disturbata e sono classificati dal DSM-IV in tre categorie:

- *Anoressia nervosa* (AN);
- *Bulimia nervosa* (BN);
- *Disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati* (DCA NAS); tra questi rientra il *Disturbo da Alimentazione Incontrollata* (DAI) o *Binge Eating Disorder* (BED).

Numerosi autori riportano un incremento di incidenza e di prevalenza di questi disturbi a partire dagli anni '70-80 ad oggi, in particolare nelle femmine adolescenti e giovani adulte¹. Secondo una recente indagine epidemiologica, l'1,21% della popolazione generale² e l'8-10% delle ragazze di età compresa tra 12 e 25 anni soffrono di un disturbo del comportamento alimentare, anche se nella maggior parte dei casi si tratta di una *sindrome parziale*, ovvero quadri clinici che presentano una sintomatologia attenuata rispetto a quanto osservato per le forme classiche di Anoressia e Bulimia Nervosa³⁻⁷.

Negli anni, sono stati ipotizzati diversi modelli eziopatogenetici, che hanno cercato di individuare i fattori implicati nell'insorgenza e nella cronicizzazione di tali sindromi.

Al tempo stesso, una letteratura sempre più ampia ha

evidenziato l'importanza dello *stress* nella patogenesi di tali disturbi psicopatologici.

In questa breve *review*, ci proponiamo di esaminare la letteratura esistente circa i possibili rapporti tra *stress* e Disturbi del Comportamento Alimentare.

È noto che dopo esposizione ad uno stress acuto o cronico e comunque indipendentemente dalla natura dello stress, si verifica un aumento dei livelli di cortisolo circolante, legato ad un'aumentata secrezione di *corticotropin-releasing hormone* (CRH) e, di conseguenza, anche di *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), e un'alterazione del ritmo circadiano della secrezione di cortisolo. In queste condizioni, i glucocorticoidi circolanti non riescono ad espletare il *feedback* negativo sull'asse; da ciò ne consegue l'ipercortisolemia, l'aumento del cortisolo urinario e la diminuita soppressione dell'HPAA, evidenziabile con il test di soppressione con desametasone (DST).

Studi recenti hanno indagato il coinvolgimento dell'ippocampo e del *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) nel meccanismo dello stress. È ormai accertato che alcuni stimoli stressanti possono essere responsabili di un danno a livello neuronale, il quale a sua volta può dare inizio a processi di degenerazione cellulare. Studi in tal senso hanno dimostrato che stress cronici modificano la plasticità dell'ippocampo, le funzioni cognitive e la neurogenesi. Recentemente è stato ipotizzato che questa azione sia mediata dal BDNF⁸.

Inoltre, sulla base di ricerche condotte sia su animali da esperimento che sull'uomo, alcuni Autori hanno ipotizzato un possibile coinvolgimento di questa neuro-

tropina nel comportamento alimentare, nella regolazione del peso corporeo e nell'eziopatogenesi dei DCA⁸. L'infusione intraventricolare di BDNF nei ratti induce digiuno e perdita di peso, mentre topi *knockout* per il gene del BDNF o per il suo recettore sviluppano obesità e iperfagia. Inoltre è stato osservato che l'infusione di BDNF nell'ipotalamo di ratti può ridurre l'aumento di peso, attraverso la riduzione dell'appetito. Il BDNF potrebbe essere un indicatore di vulnerabilità verso l'AN di tipo *restricter* e verso un basso BMI⁹.

In conclusione, questi ed altri dati hanno suggerito che il BDNF potrebbe essere una molecola coinvolta nella funzione dell'ipotalamo che regola il comportamento alimentare e che mutazioni del gene del BDNF potrebbero essere implicate in certi tipi di obesità o di DCA.

Il rapporto tra stress e patologia psichiatrica può quindi essere studiato avvalendosi di tre diversi approcci: a) indagare la possibile relazione tra *stressors* e malattia (in particolare, valutare il peso di eventi stressanti sull'insorgenza e/o sul mantenimento della patologia); b) analizzare l'associazione

tra malattia e correlati dello stress (ovvero le alterazioni dell'asse HPA); c) il metodo più adeguato e completo è quello che integra i due approcci appena descritti.

Stress ed eventi nei DCA

Per quanto riguarda la natura degli stressors nell'uomo, la maggior parte degli studi si è concentrata sulle conseguenze di eventi di vita stressanti (*stressful life events*).

L'evento stressante rappresenterebbe un fattore scatenante in soggetti che abbiano una certa vulnerabilità. Quest'ultima consta, da un lato, del carico genetico, dall'altro, da eventi di vita lontani nel tempo rispetto all'esordio della malattia, in particolare eventi dell'infanzia (*eventi precoci*), che incidono sullo sviluppo della struttura della personalità del soggetto. La relazione tra stress, eventi stressanti e DCA è stata studiata da numerosi Autori e i dati ottenuti sono riportati in Tabella I.

Tab. I. Eventi stressanti e disturbi del comportamento alimentare. *Stressful life events and eating disorders*.

Autore e anno	Tipo di evento	Disturbo
Waller et al., 1940; Lorand, 1943	Eventi stressanti recenti	AN
Cuzzolaro et al., 1985; Rastam et al., 1992	Insuccessi scolastici, separazioni dalla famiglia, incidenti o morte di familiari, conflitti con il coniuge	DCA
Goldfarb, 1987; Schechter et al., 1987; Kearney-Cooke, 1988; McFarlane et al., 1988; Hall et al., 1989	Storia infantile di abusi sessuali o maltrattamenti fisici	DCA in età adolescenziale e adulta
Lingswiler et al., 1987; Telch et al., 1996	Stress	Inizio episodi di abbuffata
Cattanach et al., 1988	Stress	Insorgenza e mantenimento BN
Kanter et al., 1992	Eventi avversi nell'infanzia (abuso sessuale e/o fisico, problemi di relazione con e tra i genitori, abuso di alcol nei genitori)	BED
Sohlberg et al., 1992	Eventi stressanti	DCA
Waller, 1991; Pitts et al., 1993; Lanzi et al., 1997	Violenza e/o abuso	BN
Dahl et al., 1989; Putnam et al., 1997; Thompson et al., 2003	Abuso sessuale	PTSD, Disturbi dell'umore, Disturbi da uso di sostanze, DCA, Disturbi psicosessuali
Faravelli et al., 2004	Violenza sessuale	PTSD, Disturbi psicosessuali, Depressione maggiore, DCA, altri disturbi d'ansia
Raffi et al., 2000	Eventi di vita stressanti	BN
Basurte et al., 2004	Eventi traumatici dell'infanzia	DCA
Claes et al., 2004	Esperienze precoci di abusi fisici o sessuali	psicopatologia in età adulta

Già negli anni '40, alcuni Autori associavano l'insorgenza dell'anoressia nervosa ad eventi stressanti recenti^{10 11}, anche se molti altri hanno sempre attribuito un maggior peso a quelli precoci.

Eventi ansiogeni, dolorosi, o di perdita sono quelli che sembrano avere maggior peso, soprattutto in soggetti con regime alimentare restrittivo.

Inoltre, insuccessi scolastici, separazioni dalla famiglia, incidenti o morte di familiari e conflitti con il coniuge sono spesso indicati come fattori precipitanti^{12 13}.

Numerosi studi longitudinali condotti dagli anni '80 in poi hanno posto l'attenzione anche su una possibile relazione tra storia di abusi o molestie sessuali e sviluppo di DCA.

Uno studio prospettico¹⁹ ha infine confermato il ruolo determinante degli eventi stressanti nell'esordio dei disturbi dell'alimentazione ed ha puntualizzato come il peso di questi sia sempre meno determinante nelle successive ricadute.

È tuttavia opportuno ricordare che soggetti affetti da DCA percepiscono certi eventi come più stressanti rispetto ai controlli sani^{18 27 28}.

È stato osservato inoltre che pazienti restrittivi e pazienti *emotional eaters* ingeriscono eccessive quantità di cibo in risposta ad uno stress: in particolare consumano più dolci, cibi grassi e pasti più calorici rispetto a pazienti non stressati e non *emotional eaters*.

Emozioni negative tuttavia sono associate sia ad un aumento che ad una riduzione dell'introduzione di cibo e, viceversa, si può osservare un aumento dell'ingestione di cibo sia in relazione ad emozioni negative che a quelle positive (ad esempio, gioia e rabbia hanno un forte impatto sull'alimentazione, sia nei soggetti normopeso che in quelli sovrappeso).

L'influenza dello stato emotivo sulla condotta alimentare è comunque maggiore negli obesi, rispetto ai non obesi, e nei soggetti sottoposti a dieta restrittiva, rispetto a quelli che non lo sono²⁹.

A conferma di ciò, stress e disturbi dell'umore sono risultati essere i precursori più frequentemente citati del BED^{30 31}.

Stress, eventi, HPA e DCA

Numerosi Autori hanno rilevato una forte implicazione dell'asse HPA nelle risposte adattative dell'organismo agli eventi di vita stressanti e hanno indagato la relazione tra asse HPA e patologia psichiatrica³²⁻³⁴. Un'iperattivazione di tale sistema è ormai ben documentata nei disturbi dell'umore e in altre patologie psichiatriche, ma i dati relativi ai DCA sono pochi e spesso disomogenei (Tabb. II-V).

Un recente lavoro²⁵ ha suggerito che anomalie nel meccanismo di risposta allo stress e nel funzionamento dell'HPAA potrebbero essere importanti nella fisiopatologia di questi disturbi. Infatti ha riportato una correlazione significativa tra soppressione del cortisolo e presenza di una storia di trauma nell'infanzia in soggetti con DCA, che a sua volta è associata ad una maggiore impulsività e alla presenza di tratti *borderline* di personalità.

In accordo con quanto appena riportato, Claes et al.²⁶ ha osservato il ruolo del CRH nella reazione ad uno stress e ha ipotizzato che le modificazioni metaboliche, neuroendocrine e autonome conseguenti a tale stress siano regolate da un delicato equilibrio che può essere permanentemente disturbato da esperienze precoci di abusi fisici o sessuali, cui conseguirebbe lo sviluppo di una psicopatologia in età adulta.

Il meccanismo che starebbe alla base dell'iperattività dell'HPAA è stato approfondito soprattutto nell'AN ed è emerso che, siccome il cortisolo inibisce la produzione di CRH, direttamente e attraverso l'ippocampo, il suo aumento nelle pazienti anoressiche è dovuto ad un'aumentata produzione a livello del sistema nervoso centrale. Test di stimolazione, come il DST, confermano questo dato, rilevando una ridotta per-

Tab. II. Modifiche dell'Asse HPA nei DCA. *HPA Axis changes in DCA.*

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo
Fukata et al., 1988	AN (16), BN (6)	No	Plasma	No (62%)	Aumentato (↑) post-dex in soggetti con basso peso corporeo
Ferrari et al., 1997	AN (26), BN (7) e obesità (27)	No	Plasma	-	Anomalie del ritmo circadiano
Basurte et al., 2004	DCA	No	Plasma	Si aumentata (↑)	-
Poor et al., 2004	AN, BN e bulimarexia (15)	Sani (15)	Urine	-	Aumentati (↑) metaboliti del cortisolo

Tab. III. Modifiche dell'Asse HPA nell'AN. HPA Axis changes in AN.

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH	CRH	Dex-CRH test	Ritmo circadiano
Takahara et al., 1976	AN (14)	No	Plasma	No (la maggior parte dei pazienti)	Aumentato (↑)	Aumentato (↑)	-	-	-
Walsh et al., 1981	AN (10)	No	Plasma	-	Aumentato (↑) ma si riduce dopo recupero di peso	Aumentato (↑) ma si riduce dopo recupero di peso	-	-	-
Germer et al., 1981	AN (22)	No	Plasma	-	Aumentato (↑) in pazienti con < 80% peso corporeo ideale	Aumentato (↑) in pazienti con < 80% peso corporeo ideale	-	-	-
Fichter et al., 1982	AN (24)	No	Plasma Liquor	No	Aumentato (↑)	Aumentato (↑)	-	-	-
Rolla et al., 1984	AN (17)	No	Plasma	No (solo nelle pazienti più gravi)	Aumentato (↑) (solo nelle pazienti più gravi)	Aumentato (↑) (solo nelle pazienti più gravi)	-	-	-
Abou-Saleh et al., 1985	AN (54)	No	Plasma	No	-	-	-	-	-
Kuhs et al., 1985	AN (20)	No	Plasma	No	-	-	-	-	-
Walsh et al., 1987	AN (9)	Sani (9)	Plasma Liquor	No (77,7%)	Aumentato (↑)	Aumentato (↑)	Aumentato (↑) anche dopo recupero di peso	-	-

(continua)

(segue Tab. III)

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH	CRH	Dex-CRH test	Ritmo circadiano
Kaye et al., 1987	AN (10)	Sani (11)	Plasma Liquor	-	Aumentato (↑)	-	-	-	-
Schweitzer et al., 1990	AN (20)	No	Plasma	No (50%)	-	=	-	-	-
Vierhapper et al., 1990	AN (8)	Sani (6)	Plasma	-	Aumentato (↑) sia basale che dopo stimolazione con ACTH	-	-	-	Pattern normale ma a livello più alto
Hidalgo et al., 1991	AN (27)	No	Plasma	No (74,1%)	-	-	-	-	-
Gross et al., 1994	AN (8)	Sani sottopeso (8) e normopeso (10)	Saliva	-	Aumentato (↑) dopo stress	-	-	-	-
Brambilla et al., 1996	AN <i>restrictere binge purging</i> (11)	Sani (11)	Plasma	No (55%)	Aumentato (↑)	Aumentato (↑)	-	-	-
Duclos et al., 1999	AN (19)	Sani (6)	Plasma	No (36,8%)	Aumentato (↑)	=	-	Negativo (100%)	-
Monteleone et al., 1999	AN (21)	Sani (21)	Urina	-	Aumentato (↑)	-	-	-	-
Monteleone et al., 2001	AN (30)	Sani (30)	Plasma	-	Aumentato (↑)	-	-	-	-

(continua)

(segue Tab. III)

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH	CRH	Dex-CRH test	Ritmo circadiano
Putignano et al., 2001	AN (77): 30 in trattamento psicofarmacologico e 47 non in trattamento	Sani normopeso (63)	Plasma e saliva	No (35,3-52,9% tra le AN in trattamento; 14,3-19,0% tra le AN non in trattamento)	-	-	-	-	-
			Saliva	-	Aumentato (↑) ma diminuito (↓) rapporto 8/24 (stesse alterazioni meno gravi in AN in trattamento)	-	-	-	-
			Plasma	-	Aumentato (↑) ma diminuito (↓) rapporto 8/24 (stesse alterazioni meno gravi in AN in trattamento)	-	-	-	-
			Urina	-	Aumentato (↑) (stesse alterazioni meno gravi in AN in trattamento)	-	-	-	-
Misra et al., 2004	AN(23)	Sani (21)	Plasma	-	Aumentato (↑)	-	-	-	Aumentato (↑) freq. Picchi secretori
Lanfranco et al., 2004	AN (10)	Sani (10)	Urina	-	Aumentato (↑)	-	-	-	-
			Plasma	-	Normale di base e dopo stimolo con ACTH	-	-	-	-
			Urina	-	Normale di base e dopo stimolo con ACTH	-	-	-	-

Tab. IV. Modifiche dell'Asse HPA nella BN. *HPA Axis changes in BN.*

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH
Hudson et al., 1983	BN (47)	Sani (22)	Plasma	No (47%)	-	-
Gwirtsman et al. 1983	BN (18)	No	Plasma	No (67%)	-	-
Mitchell et al., 1984	BN (28)	No	Plasma	No (50%)	-	-
Lindy et al., 1985	BN (55)	No	Plasma	No (35%)	-	-
Hughes et al., 1986	BN (23)	No	Plasma	No pretrattamento (47,8%), si dopo trattamento (85,7%)	-	-
Walsh et al., 1987	BN normopeso (12)	Sani (9)	Plasma	No (32%)	=	-
Blinder et al., 1987	BN normopeso (29)	No	Plasma	No (59%)	-	-
Walsh et al., 1987	BN (66)	Sani (26)	Plasma	No (32%)	-	-
Levy et al., 1987	BN	No	Plasma	No	-	-
O'Brien et al., 1988	BN (19)	Sani (13)	Plasma	No (50%)	-	-
Perez et al., 1988	BN (33)	No	Plasma	No (58%)	-	-
Copeland et al., 1988	BN normopeso (6)	Sani (6)	Plasma	No (100%)	Aumentato (↑)	-
Kaplan et al., 1989	BN (18)	Sani (20)	Plasma	No (45%)	-	-
Kaye et al., 1989	BN (9)	Sani (10)	Plasma	No (44,4%)	Aumentato (↑)	-
Gwirtsman et al., 1989	BN (14)	Sani (11)	Plasma	-	=	Normale dopo stimolo con CRH
Mortola et al., 1989	BN normopeso (8)	Sani (7)	Plasma	-	Aumentato (↑)	Aumentato (↑) livello basale ma lieve aumento (↑) dopo stimolo con CRH
Fichter et al., 1990	BN (24)	Sani (15)	Plasma	No (100%)	=	-
Weltzin et al., 1991	BN (9)	Sani (7)	Plasma	-	=	-
Pirke et al., 1992	BN	No	Plasma	-	Aumentato (↑) di base ma non dopo stress	-
Girdler et al., 1998	BN (14)	Sani (14)	Plasma	-	Aumentato (↑) (dopo stress)	-
Koo-Loeb et al., 1998	BN (15)	Sani (15)	Plasma	-	Aumentato (↑) (dopo stress)	-
Monteleone et al., 1999	BN (21)	Sani (21)	Plasma	-	Aumentato (↑)	-
Koo-Loeb et al., 2000	ednosBN (53)	No	Urina	-	Aumentato (↑) (dopo stress)	-
Monteleone et al., 2001	BN (32)	Sani (30)	Plasma	-	Aumentato (↑) ma alcuni hanno livelli normali	-
Neudeck et al., 2001	BN (48)	Sani (24)	Saliva	No (33,3%)	Aumentato (↑)	-

centuale di soppressione tra i pazienti. Quindi l'ipercortisolemia osservata in questi disturbi si associa ad un aumento del CRH e di conseguenza anche dell'ACTH ed è dovuta ad un'aumentata sintesi, oltre che ad una ridotta *clearance* periferica dell'ormone⁴². Stabilita la rilevante implicazione dell'asse HPA nella risposta adattativa allo stress, numerosi studi hanno indagato il funzionamento di tale sistema nelle patologie psichiatriche e quindi anche nei DCA. I metodi più frequentemente usati sono:

- dosaggio del cortisolo plasmatico, basale e non;
- dosaggio del cortisolo urinario;
- dosaggio del cortisolo salivare;
- dosaggio del cortisolo nel liquido cerebro-spinale;
- dosaggio dell'ACTH nel plasma;
- dosaggio del CRH nel plasma e nel liquor;
- test di soppressione con desametasone (DST);
- test di stimolazione con ACTH;
- test di stimolazione combinato di desametasone e CRH (Dex-CRH Test).

Tra questi, il metodo più adeguato, più utilizzato e ampiamente riconosciuto dalla comunità scientifica per valutare la presenza di un'iperattività dell'HPAA è il DST.

Anoressia Nervosa

Numerosi Autori sono concordi sulla esistenza di un'importante alterazione del funzionamento dell'asse HPA in pazienti affette da AN; tuttavia occorre ricordare che, proprio a causa della gravità del loro quadro clinico, queste pazienti presentano una severa compromissione di tutti i sistemi endocrino-metabolici. Per tale motivo, risulta difficile stabilire se l'iperattivazione dell'HPAA sia dovuta al digiuno e alla malnutrizione o se sia piuttosto una caratteristica intrinseca della patologia.

Un overdrive dell'asse HPA con anomalie della sua regolazione è ormai ben documentato in pazienti con AN^{42,49,53}. Nella maggior parte dei casi l'asse HPA è stato indagato dosando il cortisolo plasmatico e quello urinario, mentre sono stati pubblicati solo due studi in cui è stato valutato il cortisolo salivare e tre in cui è stato analizzato il liquor (Tab. III). Una ridotta o assente soppressione dopo DST è stata osservata in tutti i lavori qui esaminati. Tutti gli studi, eccetto uno, hanno riportato un aumento del cortisolo basale e dopo stress. L'ACTH risulta aumentato in due lavori e normale in altrettanti studi. Il CRH è stato rilevato aumentato in due lavori. Il Dex-CRH Test è risultato negativo nell'unico studio in cui è stato eseguito. Il pattern circadiano è stato riscontrato essere assimilabile a quello dei controlli sani.

Alcuni Autori sostengono che non esista alcuna relazione tra queste alterazioni e sintomi depressivi o mi-

sure cliniche dello stato nutrizionale, quali il peso corporeo o il BMI^{44,45,52,53}. Altri invece ritengono che la malnutrizione sia uno dei principali responsabili dell'alterazione dell'HPAA, riportando una correlazione significativa tra risultati patologici di DST e perdita di peso^{39-41,47} e osservando che gli elevati livelli plasmatici ed urinari di cortisolo si riequilibrano dopo che la paziente ha recuperato peso^{38,55}.

Tuttavia, un discreto numero di anoressiche, nonostante abbia ripreso peso, continua o ritorna a non sopprimere la secrezione di cortisolo dopo DST e ciò potrebbe riflettere una risposta allo stress, indipendente dalla stabilizzazione del peso, in pazienti non completamente guarite⁵⁷. Da ciò consegue anche una prognosi peggiore.

L'origine dell'ipersecrezione del CRH in soggetti con AN pregressa o in atto non è chiara, ma tali osservazioni confermano il dubbio che l'ipercortisolemia possa essere un'alterazione intrinseca a questo disturbo, non necessariamente secondaria al digiuno e/o alla malnutrizione.

Bulimia Nervosa

Alcuni Autori hanno attribuito allo stress un ruolo importante nell'instaurarsi e mantenersi della BN¹⁸ e nell'inizio degli episodi di abbuffata⁵⁹.

Più recentemente è stato ipotizzato che la secrezione di cortisolo, essendo uno dei maggiori componenti della risposta allo stress, possa avere un ruolo nel *binge eating*^{31,58-59}.

Sono stati inoltre compiuti studi sull'andamento del cortisolo durante gli episodi di abbuffata e di vomito autoindotto: Kaye et al.⁶⁰ ha osservato che il picco secretorio di cortisolo durante tali episodi è proporzionalmente assimilabile a quello rilevato durante un pasto abbondante nei controlli; Weltzin et al.⁶¹ ha riscontrato che, sebbene sia evidente un modesto aumento della secrezione di cortisolo durante l'abbuffata e il vomito autoindotto, il pattern secretorio delle 24 ore (numero di picchi secretori e loro ampiezza) non differisce da quello dei controlli.

Nella BN sono stati trovati livelli di mancata soppressione dopo DST che oscillano tra il 35% e il 67%^{53,62-66,68-71,73-74}, con conseguenze rilevanti sul peso corporeo e quindi sulla gravità del quadro clinico. I lavori da noi analizzati (Tab. IV) affermano che esiste una ridotta o assente soppressione dopo DST, mentre i dati circa il livello di cortisolo sono più disomogenei: sei studi hanno riportato livelli basali aumentati; tre hanno osservato un aumento di cortisolo solo dopo uno stress; quattro hanno riscontrato livelli normali. Per quanto riguarda l'ACTH, uno studio ha rilevato un aumento dell'ormone dopo stimolo con CRH, mentre un altro ha osservato livelli normali nella stessa condizione.

Tab. V. Modifiche dell'Asse HPA nel BED e nell'obesità. HPA Axis changes in BED and obesity.

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH	Ritmo circadiano
Yanovski et al., 1993	Obesi (20): 12 BED	Sani normopeso (12)	Plasma	Si (sia prima che dopo perdita di peso)	=	-	-
Sifton et al., 2002	BED (73)	No	Plasma	-	Non correlato con abbuffata ma diminuito (↓) in soggetti con alto BMI	-	-
Yanovski et al., 2003	Obesi BED (19)	Non-BED obesi (17)	Plasma	-	Normale dopo stimolo con CRH	Normale dopo stimolo con CRH	-
Gluck et al., 2004a,b	Obesi (22): 11 BED	No	Plasma	Si (100%) ma relativamente meno rispetto ai nonBED	Aumentato (↑) di base e dopo CPT maggiore nei BED e correlato al WHR	-	-
Edelstein et al., 1983	Obesi (18)	No	Plasma	Si (27,5% non sopprime dopo perdita di peso)	-	-	-
Marin et al., 1992	Donne sovrappeso (alto rapporto vita/fianchi)	No	Plasma	Si (100%)	Aumentato (↑) di base e dopo CPT in soggetti con alto diametro addominale	-	-
			Urina		Aumentato (↑) di base e dopo CPT in soggetti con alto diametro addominale	-	-
Rosmond et al., 1998b,c	284 uomini (> 51 anni)	no	Plasma	Bianca soppressione in soggetti con alto BMI, WHR e diametro addominale	Aumentato (↑) in soggetti con alto BMI, WHR e diametro addominale	-	Alterato
			Urina	-	Aumentato (↑) in soggetti con alto BMI, WHR e diametro addominale	-	-

(continua)

(segue Tab. V)

Studio	Gruppo	Controllo	Matrice	Soppressione (DST)	Cortisolo	ACTH	Ritmo circadiano
Putignano et al., 2001	Obesi (150): 103 con obesità centrale e 47 con obesità viscerale	Sani normopeso (63)	Plasma	-	=	-	=
Vicennati et al., 2000	Obesi con obesità addominale (36)	Sani e obesità periferica (10)	Saliva Urina Plasma	-	Diminuito (↓) rapporto 8/24 in femmine con obesità grave Diminuito (↓) Aumentato (↑) di base e dopo CRH/AVP test	-	-
Pasquali et al., 2002	Obesi (87): 36 maschi e 51 femmine	Normopeso (34): 13 maschi e 21 femmine	Plasma	Si (90%), ma si riduce in femmine con obesità viscerale	=	Normale di base ma aumentato (↑) dopo CRH/AVP test	-
Wallerius et al., 2003	28 uomini (53 anni)	No	Saliva	Si	Aumentato (↑) in soggetti con alto BMI, WHR e diametro addominale	-	-

Nonostante le condotte compensatorie messe in atto dalle pazienti bulimiche, la causa della minore alterazione del DST non è un alterato assorbimento del desametasone^{65 69 71}.

Opinioni contrastanti emergono anche dallo studio delle possibili associazioni tra alterazioni dell'asse HPA e variabili cliniche: alcuni hanno affermato che non esiste alcuna relazione tra la non soppressione e il grado di depressione, il peso corporeo e la gravità dei comportamenti alimentari alterati⁶⁴; due lavori invece hanno osservato un'alta percentuale di non soppressione in pazienti con storia pregressa di AN, o comunque basso peso corporeo, e diagnosi di depressione in atto^{67 70}; Copeland et al.⁷² ha riportato livelli post-desametasone più alti nelle pazienti bulimiche con depressione maggiore; infine Kaplan et al.⁷¹ ha osservato che i non soppressori hanno un minor peso corporeo ma che non differiscono dai soppressori per quanto riguarda presenza e gravità della depressione.

In conclusione, nelle pazienti bulimiche, sembra esistere una correlazione tra basso peso corporeo o storia di AN e non soppressione^{69 74}, mentre appare dimostrata l'assenza di relazione tra la mancata soppressione e la depressione, che è frequentemente associata a questo disturbo^{68 69 71}.

Ci sembra interessante sottolineare, comunque, che pazienti affette da BN mostrano alterazioni dell'asse HPA più attenuate rispetto a quelle di pazienti con AN⁷³, o di soggetti sani sottoposti a digiuno prolungato. La spiegazione di tale comportamento potrebbe essere che le alterazioni fisiologiche e comportamentali comuni tra AN e BN non siano da sole sufficienti ad indurre gravi disturbi del funzionamento di questo sistema, se non accompagnate da una significativa perdita di peso⁶⁶.

Bed e Obesità

È stato oramai accertato che la somministrazione di glucocorticoidi esogeni induce obesità e che il cortisolo è implicato come potenziale mediatore dell'aumento dell'apporto energetico in maschi e femmine sane. In seguito a tale osservazione, Gluck et al.⁵⁹ ha avanzato l'ipotesi che il cortisolo endogeno rilasciato durante lo stress possa mediare l'aumento dell'appetito e la conseguente assunzione di cibo, in soggetti affetti da BED.

Tuttavia, in soggetti affetti da tale patologia, la maggior parte degli studi non ha rilevato alcuna alterazione dell'asse HPA, né per quanto riguarda la concentrazione di cortisolo né per quanto riguarda il DST⁷⁵ (Tab. V). Infatti, dai dati raccolti in questa review è emerso che i soggetti BED sopprimono dopo DST (con una lieve differenza di funzionamento tra BED sovrappeso o marcatamente obesi e soggetti

obesi non-BED) e che hanno una concentrazione di cortisolo normale o comunque lievemente alterata, in relazione agli indici antropometrici che misurano l'obesità centrale (quali BMI, WHR e diametro addominale). Dalla Tabella V, emerge che in un lavoro è stato riscontrato un livello di cortisolo più alto in soggetti con maggiore WHR, mentre in un altro il cortisolo è risultato essere più basso in soggetti con alto BMI.

Livelli persistentemente elevati di cortisolo, dovuti ad uno stress cronico, possono promuovere insulino-resistenza e favorire il deposito di grasso in sede addominale⁸². A conferma di ciò è stato rilevato che soggetti con obesità viscerale presentano alterazioni dell'asse HPA, mentre pazienti con obesità periferica non riportano anomalie a tale livello^{31 50 54 79 82}.

Inoltre, un alto WHR è stato associato ad una maggiore attivazione dell'asse HPA^{50 54 82} e quindi ad un aumento dei livelli basali di cortisolo, sia in soggetti obesi che magri^{79 80}.

In Tabella V sono riportati gli studi da noi esaminati: la percentuale di soppressione tra i soggetti obesi è risultata essere molto alta; due studi hanno riscontrato livelli di cortisolo normali mentre quattro lavori lo hanno trovato aumentato, particolarmente in soggetti con alto BMI, WHR e diametro addominale; l'ACTH è risultato normale in tre lavori; il ritmo circadiano è stato riscontrato normale in uno studio e alterato in un altro.

La sensibilità del DST non migliora sostanzialmente aggiustando la dose di desametasone somministrata per il peso corporeo⁸⁰.

Inoltre, non è stata rilevata alcuna associazione tra depressione e soppressione con desametasone in soggetti obesi^{59 75}, sebbene un miglioramento della sintomatologia depressiva sia stato osservato in seguito a perdita di peso⁷⁵.

Conclusione

Dall'analisi degli studi qui riportati emerge che un'alterazione endocrina, in particolare a livello dell'HPAA, è presente e documentabile nelle diverse categorie di DCA.

L'overdrive dell'asse è ben evidente nel caso dell'AN e della BN, sebbene in quest'ultima le alterazioni siano meno marcate. Per quanto riguarda il BED, invece, le anomalie sono meno dimostrabili e infatti i pochi studi presenti riportano risultati discordi.

Sembra comunque che sia l'iponutrizione e la malnutrizione dell'AN e della BN, sia l'ipernutrizione

del BED e dell'obesità possano favorire l'alterazione dell'HPAA. Tuttavia il solo stato nutrizionale non è sufficiente a spiegare tali alterazioni e ciò è stato ampiamente dimostrato dagli studi condotti su pazienti che avevano ristabilizzato il loro peso ad un livello normale.

Inoltre non è del tutto chiaro né quale sia l'ordine con cui si presentano le alterazioni né se esista un rapporto di causalità tra esse. Infatti ci si chiede se l'iperattivazione dell'asse HPA sia in grado da sola di modificare il comportamento alimentare o, viceversa, se il disturbo della condotta alimentare possa essere da solo sufficiente ad alterare l'asse HPA ed eventualmente con quale meccanismo. Si potrebbero infatti ipotizzare un'azione diretta correlata alle caratteristiche psicopatologiche intrinseche dei vari disturbi, oppure un'azione indiretta legata ai comportamenti messi in atto dalle pazienti (digiuno, abbuffata, vomito) o alle conseguenze organiche di queste patologie sull'organismo (malnutrizione, ridotto o eccessivo peso corporeo, complicità dei ripetuti comportamenti compensatori).

In un recente studio, Bailer et al.⁸³ ha posto l'attenzione sul delicato rapporto tra alterazioni neuropeptidiche e neuroendocrine e i disturbi del comportamento alimentare. Come è noto infatti sono molte le molecole che regolano il comportamento alimentare e il loro meccanismo è un delicato gioco tra sistemi periferici (senso del gusto, secrezioni gastrointestinali, afferenze vagali) e sistema nervoso centrale (CRH, oppioidi, neuropeptide Y, vasopressina, ossitocina, CCK, leptina, serotonina, dopamina, noradrenalina). Alcuni di questi neuropeptidi partecipano inoltre alla regolazione di alcune vie endocrine, per cui loro anomalie potrebbero contribuire ad alterare la secrezione di certi ormoni (quali quelli gonadici, il cortisolo, gli ormoni tiroidei, e l'ormone della crescita) nei DCA. Siccome gran parte delle alterazioni neuroendocrine e neuropeptidiche scompaiono dopo aumento di peso, si può presupporre che esse siano la conseguenza, più che la causa, della malnutrizione, della perdita di peso e/o dell'alterata condotta alimentare. Tuttavia un maggior approfondimento di tali anomalie potrebbe essere utile per capire come mai pazienti anoressiche e bulimiche continuano a presentare sintomi fisiologici, comportamentali e psicologici per estesi periodi di tempo, anche dopo aver riguadagnato peso e normalizzato le loro abitudini alimentari. Inoltre, una migliore comprensione dei meccanismi alla base dell'overdrive dell'asse HPA contribuirebbe ad una diagnosi migliore e forse potrebbe consentire l'elaborazione di una prognosi.

Bibliografia

- 1 Hoek HW, Van Hoeken D. *Review of the prevalence and incidence of eating disorders*. Int J Eat Disord 2003;34:383-96.
- 2 Faravelli C, Ravaldi C, Truglia E, Zucchi T, Cosci F, Ricca V. *Clinical epidemiology of eating disorders. Results from the Sesto Fiorentino study*. Psychother Psychosom (in press).
- 3 Cuzzolaro M. *Epidemiology of eating disorders: Some remarks on long-term trends in incidence and on prevalence in western countries*. In: Ferrari E, Brambrilla F, Solerte SB, editors. *Primary and secondary eating disorders: a psychoneuroendocrine and metabolic approach*. Oxford: Pergamon Press 1993.
- 4 Patton GC. *Onset of Adolescent Eating Disorders: Population Based Cohort Study Over 3 Years*. Br Med J 1999;318:765-8.
- 5 Lewinsohn PM, Striegel-Moore RH, Seeley JR. *Epidemiology and natural course of ED in young women from adolescence to young adulthood*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:1284-92.
- 6 Huon GF, Mingi Q, Oliver K, Xiao G. *A large-scale survey of eating disorders symptomatology among female adolescents in the people's Republic of China*. Int J Eat Disord 2002;32:192-205.
- 7 Bulik CM. *Eating disorders in adolescents and young adults*. Child Adolesc Psychiatry Clin N Am 2004;11:201-18.
- 8 Tapia-Arancibia L, Rage F, Givalois L, Arancibia S. *Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function*. Front Neuroendocrinol 2004;25:77-107.
- 9 Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderlüh M, et al. *Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations*. Eur J Hum Genet 2005;13:428-34.
- 10 Waller JW, Kaufman MR, Deutsch F. *Anorexia nervosa: a psychosomatic entity*. Psychosom Med 1940;2:3-16.
- 11 Lorand S. *Anorexia nervosa: report of a case*. Psychosom Med 1943;5:282-92.
- 12 Cuzzolaro M, Frighi L. *Gli eventi stressanti in una particolare forma di patologia affettiva: i disturbi dell'alimentazione (anoressia mentale e bulimia)*. In: De Martis D, Caverzani E, Politi PL, editors. *Evento e psicosi*. Milano: F. Angeli 1985.
- 13 Rastam M, Gillberg C. *Background factors in anorexia nervosa: a controlled study of 51 teenage cases including a population sample*. Eur Child Adolesc Psychiatry 1992;1:54-65.
- 14 Goldfarb L. *Sexual abuse antecedent of anorexia nervosa, bulimia and compulsive overeating: three case reports*. Int J Eat Disord 1987;6:675-80.
- 15 Kearney-Cooke A. *Group treatment of sexual abuse among women with eating disorders*. Women and Therapy 1988;7:5-22.
- 16 McFarlane AC, McFarlane C, Gilchrist PN. *Post-traumatic bulimia and anorexia nervosa*. Int J Eat Disord 1988;7:705-8.
- 17 Hall RCW, Tice L, Beresford TP, Wooley B, Hall AK. *Sexual abuse in patient with anorexia nervosa and bulimia*. Psychosomatics 1989;30:73-9.
- 18 Cattanach L, Malley R, Rodin J. *Psychologic and physiologic reactivity to stressors in eating disordered individuals*. Psychosom Med 1988;50:591-9.
- 19 Sohlberg S, Norring CA. *Three-year prospective study of life events and course for adults with anorexia nervosa/bulimia nervosa*. Psychosom Med 1992;54: 59-69.
- 20 Waller G. *Sexual abuse as a factor in eating disorders*. Br J Psychiatry 1991;159:664-71.
- 21 Pitts C, Waller G. *Self denigratory beliefs following sexual abuse: association with the symptomatology of bulimic disorders*. Int J Eat Disord 1993;13: 407-10.
- 22 Lanzi G, Rossi G, Balottin U, Brisone G, Citterio A, Leonardi G, et al. *Eating behavior disorders. Epidemiologic study of 434 adolescents*. Minerva Pediatrica 1997; 49:249-60.
- 23 Faravelli C, Giugni A, Salvatori S, Ricca V. *Psychopathology after rape*. Am J Psychiatry 2004;161:1483-5.
- 24 Raffi AR, Rondini M, Grandi S, Fava GA. *Life events and prodromal symptoms in bulimia nervosa*. Psychol Med 2000;30:727-31.
- 25 Basurte E, Diaz-Marsa M, Martin O, Carrasco JL. *Traumatic childhood background, impulsiveness and hypothalamus-pituitary-adrenal axis dysfunction in eating disorders. A pilot study*. Actas Esp Psiquiatr 2004;32:149-52.
- 26 Claes SJ. *Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology*. Ann Med 2004;36:50-61.
- 27 Koo-Loeb JH, Pedersen C, Girdler SS. *Blunted cardiovascular and catecholamine stress reactivity in women with bulimia nervosa*. Psychiatry Res 1998;80:13-27.
- 28 Tuschen-Caffier B, Vogele C. *Psychological and physiological reactivity to stress: an experimental study on bulimic patients, restrained eaters, and controls*. Psychother Psychosom 1999;68:333-40.
- 29 Lattimore P, Maxwell L. *Cognitive load, stress, and disinhibited eating*. Eat Behav 2004;5:315-24.
- 30 Levine M, Marcus M. *Eating behaviour following stress in women with and without bulimic symptoms*. Ann Behav Med 1997;19:132-8.
- 31 Gluck ME, Geliebter A, Lorence M. *Cortisol stress response is positively correlated with central obesity in obese women with binge eating disorder (BED) before and after cognitive-behavioral treatment*. Ann N Y Acad Sci 2004;1032:202-7.
- 32 Board F, Persky H, Hamburg DA. *Psychological stress and endocrine functions*. Psychosom Med 1956;18:324-33.
- 33 Brown GW, Harris TO. *Social origins of depression: a study of psychiatric disorders in women*. London: Tavistock 1978.
- 34 Horesh N, Amir M, Kedem P, Goldberger Y, Kotler M. *Life events in childhood, adolescence and adulthood and the relationship to panic disorder*. Acta Psychiatr Scand 1997;96(5 Suppl):373-8.
- 35 Fukata S, Tamai H, Takaichi Y, Mori K, Matsubayashi S, Nakagawa T. *The dexamethasone suppression test for Japanese with eating disorders*. Jpn J Psychiatry Neurol 1988;42:59-64.
- 36 Ferrari E, Magri F, Pontiggia B, Rondanelli M, Fioravanti M, Solerte SB, et al. *Circadian neuroendocrine functions in disorders of eating behavior*. Eat Weight Disord 1997;2:196-202.

- 37 Poor V, Biro I, Bufa A, Gati A, Fenyvesi I, Juricskay S, et al. *Urinary steroids in young women with eating disorders*. J Biochem Biophys Methods 2004; 61:199-205.
- 38 Walsh BT, Katz JL, Levin J, Kream J, Fukushima DK, Weiner H, et al. *The production rate of cortisol declines during recovery from anorexia nervosa*. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:203-5.
- 39 Rolla M, Del Chicca MG, Andreoni A, Belliti D, De Vescovi S, Andreani G, et al. *Apparent free cortisol concentrations in patients with anorexia nervosa at different stages of the disease*. J Endocrinol Invest 1984;7:243-7.
- 40 Abou-Saleh MT, Oleesky DA, Crisp AH. *Dexamethasone suppression and energy balance: a study of anorexic patients*. J Psychiatr Res 1985;19:203-6.
- 41 Kuhs H, Mester H. *Dexamethasone suppression test in anorexia nervosa*. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1985;234:335-40.
- 42 Licinio J, Wong ML, Gold PW. *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa*. Psychiatry Res 1996;62:75-83.
- 43 Walsh BT, Roose SP, Katz JL, Dyrenfurth I, Wright L, Vande Wiele R, et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity in anorexia nervosa and bulimia*. Psychoneuroendocrinology 1987;12:131-40.
- 44 Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT, Ebert MH, Jimerson DC, Tomas TP, et al. *Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing hormone in anorexia nervosa: relation to state of nutrition, adrenal function, and intensity of depression*. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:203-8.
- 45 Schweitzer I, Szmukler GI, Maguire KP, Harrison LC, Tuckwell V, Davies BM. *The dexamethasone suppression test in anorexia nervosa. The influence of weight, depression, adrenocorticotrophic hormone and dexamethasone*. Br J Psychiatry 1990;157:713-7.
- 46 Vierhapper H, Kiss A, Nowotny P, Wiesnagrotzki S, Mondor C, Waldhauser W. *Metabolism of cortisol in anorexia nervosa*. Acta Endocrinologica 1990;122: 753-8.
- 47 Hidalgo Rodrigo MI, Diaz Gonzalez RJ, Cabranes Diaz JA, Hidalgo Rodrigo MA, Santiago Guervos M. *Clinical application of the dexamethasone suppression test in the differentiation of subgroups in anorexia nervosa*. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1991;19:115-21.
- 48 Gross MJ, Kahn JP, Laxenaire M, Nicolas JP, Burlet C. *Corticotropin-releasing factor and anorexia nervosa: reactions of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis to neurotropic stress*. Ann Endocrinol (Paris) 1994;55:221-8.
- 49 Brambilla F, Ferrari E, Brunetta M, Peirone A, Draisci A, Sacerdote P, et al. *Immunoendocrine aspects of anorexia nervosa*. Psychiatry Research 1996;62:97-104.
- 50 Duclos M, Corcuff J-B, Roger P, Tabarin A. *The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa*. Clin Endocrinol 1999;51:725-31.
- 51 Gerner RH, Gwirtsman HE. *Abnormalities of dexamethasone suppression test and urinary MHPG in anorexia nervosa*. Am J Psychiatry 1981;138:650-3.
- 52 Brambilla F, Cavagnini F, Invitti C, Potenzio F, Lampertico M, Sali L, et al. *Neuroendocrine and psychopathological measures in anorexia nervosa: Resemblances to primary affective disorders*. Psych Res 1985;16:165-76.
- 53 Monteleone P, Luisi M, Colurcio B, Casarosa E, Monteleone P, Ioime R, et al. *Plasma levels of neuroactive steroids are increased in untreated women with anorexia nervosa or bulimia nervosa*. Psychosom Med 2001;63:62-8.
- 54 Putignano P, Dubini A, Toja P, Invitti C, Bonfanti S, Redaelli G, et al. *Salivary cortisol measurement in normal-weight, obese and anorexic women: comparison with plasma cortisol*. Eur J Endocrinol 2001;145:165-71.
- 55 Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharensap W, Worley M, et al. *Alterations in cortisol secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4972-80.
- 56 Lanfranco F, Giannotti L, Picu A, Fassino S, Abbate Daga G, Mondelli V, et al. *The adrenal sensitivity to ACTH stimulation is preserved in anorexia nervosa*. J Endocrinol Invest 2004;27:436-41.
- 57 Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H. *The prognostic value of the dexamethasone suppression test for the course of anorexia nervosa—comparison with depressive diseases*. Z Kinder Jugendpsychiatr 1990;18:5-11.
- 58 Koo-Loeb JH, Costello N, Light KC, Girdler SS. *Women with eating disorder tendencies display altered cardiovascular, neuroendocrine, and psychosocial profiles*. Psychosom Med 2000;62:539-48.
- 59 Gluck ME, Geliebter A, Hung J, Yahav E. *Cortisol, hunger, and desire to binge eat following a cold stress test in obese women with binge eating disorder*. Psychosom Med 2004a;66:876-81.
- 60 Kaye WH, Gwirtsman HE, George DT. *The effect of bingeing and vomiting on hormonal secretion*. Biol Psychiatry 1989;25:768-80.
- 61 Weltzin TE, McConaha C, McKee M, George Hsu LK, Perel J, Kaye WH. *Circadian patterns of cortisol, prolactin, and growth hormonal secretion during bingeing and vomiting in normal weight bulimic patients*. Biol Psychiatry 1991;30:37-48.
- 62 Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Laffer PS, Hudson MS, Melby JC. *Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis hyperactivity in bulimia*. Psychiatry Res 1983;8:111-7.
- 63 Gwirtsman HE, Roy-Byrne P, Yager P, Gerner RH. *Neuroendocrine abnormalities in bulimia*. Am J Psychiatry 1983;140:559-63.
- 64 Mitchell JE, Pyle RL, Hatsukami D, Boutacoff LI. *The dexamethasone suppression test in patients with bulimia*. J Clin Psychiatry 1984;45:508-11.
- 65 Lindy DC, Walsh BT, Roose SP, Gladis M, Glassman AH. *The dexamethasone suppression test in bulimia*. Am J Psychiatry 1985; 142:1375-6.
- 66 Walsh BT, Lo ES, Cooper T, Lindy DC, Roose SP, Gladis M, et al. *Dexamethasone suppression test and plasma dexamethasone levels in bulimia*. Arch Gen Psychiatry 1987;44:797-800.
- 67 Blinder BJ, Chaitin BF, Hagman J. *Two diagnostic correlates of dexamethasone nonsuppression in normal weight bulimia*. Hillside J Clin Psychiatry 1987;9:211-6.
- 68 Levy AB, Dixon KN. *DST in bulimia without endogenous depression*. Biol Psychiatry 1987;22:783-6.
- 69 O'Brien G, Hassanyeh F, Leake A, Schapira K, White M, Ferrier IN. *The dexamethasone suppression test in bulimia nervosa*. Br J Psychiatry 1988;152:654-6.

- ⁷⁰ Perez EL, Blouin J, Blouin A. *The dexamethasone suppression test in bulimia: nonsuppression associated with depression and suboptimal weight.* J Clin Psychiatry 1988;49:94-6.
- ⁷¹ Kaplan AS, Garfinkel PE, Brown GM. *The DST and TRH test in bulimia nervosa.* Br J Psychiatry 1989;154:86-92.
- ⁷² Copeland PM, Herzog DB, Carr DB, Klibanski A, MacLaughlin RA, Martin JB. *Effect of dexamethasone on cortisol and prolactin responses to meals in bulimic and normal women.* Psychoneuroendocrinology 1988;13:273-8.
- ⁷³ Fichter MM, Pirke KM, Pollinger J, Wolfram G, Brunner E. *Disturbances in the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal and other neuroendocrine axes in bulimia.* Biol Psychiatry 1990;27:1021-37.
- ⁷⁴ Neudeck P, Jacoby GE, Florin I. *Dexamethasone suppression test using saliva cortisol measurement in bulimia nervosa.* Physiol Behav 2001;72:93-8.
- ⁷⁵ Yanovski SZ, Yanovski JA, Gwirtsman HE, Bernat A, Gold PW, Chrousos GP. *Normal dexamethasone suppression in obese binge and nonbinge eaters with rapid weight loss.* J Clin Endocrinol Metab 1993;76:675-9.
- ⁷⁶ Sitton S, Porn PM, Shaeffer S. *Daily variations in cortisol levels and binge eating disorder.* Psychol Rep 2002;91:846-8.
- ⁷⁷ Yanovski SZ. *Binge eating disorder and obesity in 2003: could treating an eating disorder have a positive effect on the obesity epidemic?* Int J Eat Diord 2003;34(Suppl):S117-20.
- ⁷⁸ Rosmond R, Bjorntorp P. *Endocrine and metabolic aberrations in men with abdominal obesity in relation to anxiety-depressive infirmity.* Metabolism 1998;47:1187-93.
- ⁷⁹ Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. *Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities.* J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1853-9.
- ⁸⁰ Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio G, et al.; Study Group on Obesity of the Italian Society of Endocrinology. *Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study.* J Clin Endocrinol Metab 2002;87:166-75.
- ⁸¹ Yanovski SZ. *Biological correlates of binge eating.* Addictive Behaviors 1995;20:705-12.
- ⁸² Vicennati V, Pasquali R. *Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4093-9.
- ⁸³ Bailer UF, Kaye WH. *A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa.* Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2003;2: 53-9.