**Progetto PIA.DAO SISDCA-ANSISA 2012-2014**

===========================================================================================================

**Manuale Propedeutico Didattico e Funzionale**

**Elaborazione di Percorsi Italiani Assistenziali Standard**

**di Qualità Eccellente per lo Studio, Prevenzione e Cura dei Disturbi Alimentari – Obesità.**

**7.4a Meccanismi neurobiologici di regolazione dell’appetito**.

**G. Gravina – G. Spera.**

**S. Basciani, G. Nebbiai, L. Pennacchi, E. Poggiogalle.**

1. **Introduzione**

Nella specie umana si sono selezionati potenti meccanismi biologici a favorire un sufficiente apporto nutrizionale (sistema fame/sazietà) e permettere l’omeostasi energetica (sistema endocrino-metabolico) (Walley 2009).

Il bilancio energetico è la risultante del rapporto tra consumo energetico (energy expenditure) e disponibilità energetica (assunzione di cibo e depositi energetici).

Il consumo è sostanzialmente determinato dall’attività del Sistema Nervoso Autonomo, dall’azione su organi ed apparati di ormoni quali il cortisolo e gli ormoni tiroidei, dall’attività cellulare tissutale (ciclo dell’ATP) e muscolare (disaccoppiamento calorico); la disponibilità energetica è determinata dall’intake calorico e dai processi metabolici con cui vengono processati i nutrienti (in primis il glucosio).

Il bilancio energetico è gestito pertanto attraverso il sistema endocrino-metabolico e il sistema fame/sazietà, governati a livello encefalico principalmente dai centri ipotalamici.

Le conoscenze relative ai meccanismi di regolazione dell’appetito e dell’omeostasi energetica sono state ampliate, integrate e modificate negli ultimi decenni grazie, in particolare, alle ricerche di neuroendocrinologia (scoperta della leptina, azione dei neuromediatori cerebrali, ruolo del sistema endocannabinoide), alle acquisizioni sull’attività degli ormoni gastrointestinali, ai lavori sui meccanismi dello stress e del reward e, infine, agli studi di neuroimaging (Korner 2003, Joranby 2005, Stice 2008, Dagher 2012).

1. **Quesiti**

- Qual’è la componente neurobiologica nella eziopatogenesi dei DAO ?

- Quali possono essere le ricadute nella pratica clinica delle conoscenze in

campo neurobiologico ?

- E’ possibile agire sui meccanismi neurobiologici implicati nei DAO ? In che

modo ?

1. **Stato dell’arte**

- fattori genetici (gusto-sensoriali, neuroendocrini e metabolici)

- brain network e regolazione dell’appetito

- ormoni gastrointestinali e regolazione dell’appetito

- reward e food addiction

- sistema endocannabinoide e regolazione metabolica

- stress e sistema fame-sazietà

- ritmi circadiani e metabolismo

# 

**C.1 Fattori genetici**.

A partire dagli studi del passato (condotti su gemelli monozigoti e dizigoti, o su gemelli adottati separatamente e su popolazioni con elevata prevalenza di obesità), che indicavano l’influenza di fattori genetici nel manifestarsi delle patologie alimentari (Stunkard 1990), le ricerche sul genoma umano nell’ultimo decennio hanno permesso nuove acquisizioni sul ruolo dei fattori genetici nella regolazione dei complessi sistemi neuroencefalici e metabolici coinvolti nel bilancio energetico e nel comportamento alimentare (Dong 2003).

Nell’uomo solo una piccolissima parte dei casi di obesità è legata a forme monogeniche: Difetto della Leptina, Difetto del recettore della Leptina, Difetto della Pro-OpioMelanoCortina (POMC), Difetto della Pro-Convertasi 1, Difetto del Recettore MelanoCortinico 4 (MCR4)(O’Rahilly 2003).

A fronte di queste conoscenze è evidente come nella maggior parte dei casi l’obesità sia un complesso fenotipo multifattoriale in cui la suscettibilità individuale su base genetica necessita per essere espressa dell’azione di fattori socio-ambientali (Apovian 2010).

Numerosi studi non conclusivi sono stati condotti alla ricerca di possibili mutazioni dei molti geni potenzialmente coinvolti nell’omeostasi energetica : recettori Beta (1, 2 e 3) del sistema adrenergico (Clement 1995), proteine disaccopianti mitocondriali (UCP1, 2, 3)(Argyropoulos 2002), isoforme 1 e 2 del PPARy (recettore nucleare coinvolto nella crescita e nella differenziazione degli adipociti)(Moller 2003).

Studi più recenti, con maggiori evidenze, si sono indirizzati su fattori genetici potenzialmente implicati nel comportamento alimentare rilevando alcune suggestive correlazioni: la variante genotipica DRD2 (dopamine 2 receptor gene) presente nei soggetti obesi con elevati punteggi di “food reward” (Epstein 2007), il gene FTO (Fat mass and obesity associated gene) presente sul cromosoma 16, ad alta espressione nell’ipotalamo e nelle insule pancreatiche, che esplica i suoi effetti attraverso l’azione su alcuni processi encefalici che regolano il bilancio energetico (i soggetti omozigoti per l’allele ad alto rischio(AA)del gene FTO mostrano in media maggiore intake calorico/die e maggiore peso corporeo rispetto a soggetti omozigoti per l’allele a basso rischio) (Gerken 2007, Frayling 2007, Cecil 2008), infine anche in soggetti eterozigoti per la mutazione del gene codificante il MCR4 (localizzato sul cromosoma 18 e coinvolto a livello ipotalamico nei segnali inibenti il food intake e favorenti la spesa energetica) è risultata un’associazione con obesità di grado e penetranza variabili (Farooqi 2003, Loos 2008).

In sintesi ad oggi oltre 100 geni appaiono implicati nel controllo del peso corporeo, con azioni dirette o indirette sul SNC e sul controllo dei depositi adiposi e della spesa energetica, così come sui meccanismi preposti alla regolazione del food intake e del food reward (Bradfield 2012).

Pertanto nell’eziopatogenesi delle forme più comuni e di gran lunga più frequenti di obesità occorre riferirsi all’interazione tra fattori ambientali e differenti gradi individuali di suscettibilità dipendenti da molteplici geni. (Den Hoed 2010)

Analoghe considerazioni possono essere fatte per quanto attiene alla possibile influenza di fattori genetici e disturbi del comportamento alimentare (DCA). Negli ultimi 20 anni sono state valutate le possibili associazioni tra le varianti polimorfe di numerosi geni candidati e Anoressia Nervosa o Bulimia Nervosa. I risultati non consentono al momento di chiarire il ruolo di tali varianti nel determinismo della vulnerabilità genetica dei DCA; numerose ricerche sono state condotte sui geni coinvolti nella fisiologia della trasmissione serotoninergica (come quelli che codificano per la proteina per il trasportatore della 5-HT), sul polimorfismo del gene del trasportatore della Dopamina (DAT1), sul polimorfismo del promotore del gene trasportatore della NA (NATpPR), sul gene COMT (codifica l’enzima catecol-O-metiltransferasi che partecipa al catabolismo delle catecolamine cerebrali); suggestive indicazioni, anche se non confermate in tutti gli studi, sembrano esserci per i geni del recettore 5-HT in AN e BN (Ricca 2004) per il polimorfismo del gene promotore del trasportatore della 5-HT (5-HTTLPR) in AN (Calati 2011) e per il gene BDNF (brain-derived neurotrophic factor) che partecipa alla regolazione del comportamento alimentare come fattore di sazietà (ridotti livelli plasmatici di questa neurotrofina sono stati rilevati in pazienti con AN e BN)(Ribasés 2005).

Un ulteriore campo di studi, ancora in progress, riguarda la possibilità che l’interazione tra geni ed ambiente possa partecipare alla determinazione e al mantenimento dei DCA attraverso processi epigenetici, in cui fattori ambientali come la nutrizione e/o lo stress possano essere causa di variazioni epigenetiche con effetti trascrizionali e fenotipici. (Campbell 2011).

**C.2 Network ipotalamo-encefalo e regolazione dell’appetito**.

Le prime osservazioni sul ruolo centrale dell’ipotalamo nella regolazione dell’appetito risalgono al 1940 quando si evidenziò come lesioni settoriali ipotalamiche risultavano in obesità. Sulla base dei primi studi, successivamente confermati da altre osservazioni, per molti decenni si è ritenuto che l’ipotalamo, con il nucleo ventromediale (centro della sazietà) e i nuclei laterali (centro della fame), rispondendo a segnali periferici, fosse il regolatore del sistema fame-sazietà (Oomura 1967).

Dal 1994, con la scoperta della Leptina, questa visione è stata rivista ed integrata (Leibel 2002). La risposta funzionale encefalica (neuroendocrina, metabolica e comportamentale) alla disponibilità di nutrienti è modulata dall’increzione di leptina, espressa dai depositi adiposi tissutali. La leptina svolge quindi un ruolo centrale nella regolazione metabolica; essa agisce direttamente favorendo il consumo calorico periferico, tramite il S.N.A., ed indirettamente, regolando, insieme all’insulina (ed altri ormoni) il senso di fame e sazietà; questa azione è esplicata attraverso la regolazione dell’increzione di diversi neuromediatori a livello del nucleo arcuato encefalico (NPY, AgRP, POMC e CART; queste sostanze a loro volta, tramite l’azione sui recettori della melanocortina (in particolare MC4R), regolano, a livello di diversi nuclei ipotalamici, altri neuromediatori (MCH, Orexine, CRH e TRH) che condizionano, in vario modo l’intake calorico ed i depositi energetici; in dettaglio la leptina inibisce l’increzione di NeuroPeptide Y (NPY) e Agouti Related Protein (AgRP) che, tramite il recettore MC4, inibiscono l’increzione di melanocortina ed altre orexine, la leptina inoltre stimola l’increzione di Pro-OpioMelanoCortina (POMC) e di Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript (CART) che, tramite l’alfa MSH attivo sul recettore MC4, stimolano l’increzione di Corticotropin Releasing Hormone (CRH) che, tramite l’ACTH ipofisario, stimola l’increzione del Cortisolo e di Thyreotropin Releasing Hormone (TRH) che, tramite il TSH ipofisario, stimola l’increzione degli ormoni tiroidei (List 2003, Morton 2006).

In sintesi l’attività ipotalamica, tramite il sistema delle melanocortine, in risposta alla leptina, appare modulata dall’azione di sostanze prodotte nel nucleo arcuato, stimolanti (NPY e AgRP) o inibenti (POMC e CART)l’appetito, che rivestono quindi un ruolo chiave nella regolazione del sistema fame/sazietà (Konturek 2005).

La complessità del sistema è stata ulteriormente ampliata da osservazioni che hanno dimostrato come il nucleo arcuato e i nuclei ipotalamici siano “in rete” con altre aree del SNC (Zheng 2007); si tratta di aree filogeneticamente più “recenti” corticali (corteccia prefrontale), preposte ai processi decisionali ed esecutivi, e aree più antiche nel sistema limbico (come l’amigdala e l’ippocampo, aree preposte ai processi emotivi, mnesici e del reward) e nel talamo (processi sensoriali gusto-olfattivi); ognuna di queste aree, oltre che all’azione di neuromediatori encefalici (es. serotonina, dopamina), risponde variamente agli stimoli sensoriali (Rolls 2011) e ai segnali circolanti periferici di disponibilità energetica (leptina, insulina, ormoni gastronintestinali) e interagisce con ciascuna delle altre aree a formare un complesso network preposto a modulare variamente il sistema fame/sazietà, l’omeostasi metabolico-energetica ed il comportamento alimentare (Petrovich 2005, Grabenhorst 2007).

Diversi studi hanno rilevato infine come le aree encefaliche preposte al reward e a processi cognitivi possano direttamente influenzare la regolazione ipotalamica del sistema fame/sazietà, indipendentemente dai segnali neuro metabolici (Zheng 2009).

**C.3 ORMONI GASTROINTESTINALI E REGOLAZIONE DELL’APPETITO**

La regolazione dell’appetito soggiace a numerosi meccanismi biologici che modulano le sensazioni di fame e sazietà attraverso una complessa rete di segnali che pongono in comunicazione il tratto gastro- enterico con il sistema nervoso centrale (Suzuki 2011, Cummings 2006). A tale interconnessione si aggiunge l’influenza di mediatori che sono più direttamente legati allo stato di nutrizione, in particolare all’adiposità corporea, quali la leptina e l’insulina (Schloegl 2011).

L’ipotalamo costituisce la regione chiave nel controllo centrale dell’appetito (Perry 2012, Suzuki 2010). L’inizio ed il termine del pasto sembrano essere regolati da segnali a breve termine di tipo neurale (afferenze vagali) ed ormonale, la cui ricezione ed integrazione avviene a livello ipotalamico, dove il nucleo arcuato ne modula la fine regolazione (Suzuki 2010, Schloegl 2011). I recettori per gli ormoni gastrointestinali sono localizzati in particolare nel nucleo arcuato, in cui si trovano due popolazioni neuronali responsabili della regolazione dell’appetito: i neuroni che co- esprimono il neuro peptide Y (NPY) ed il peptide “Agouti- related”(AgRP), stimolanti l’appetito, ed i neuroni che esprimono la proopiomelanocortina (POMC) ed il trascritto regolato da cocaina ed amfetamina (CART), con funzione inibente la fame (Suzuki 2010). I segnali dalla periferia regolano l’attività di tali sottopopolazioni neuronali (Suzuki 2010).

Il cibo ingerito evoca sazietà attraverso la distensione gastrica ed il rilascio di peptidi dalle cellule enteroendocrine (Suzuki 2010).

Secreta dallo stomaco, la grelina è l’unico ormone oressigenico noto, responsabile dell’inizio del pasto a causa del suo marcato incremento preprandiale, che sembra costituire parte della fase cefalica, sotto lo stimolo del sistema nervoso simpatico (Cummings 2006, Kojima 1999). I livelli circolanti di grelina invece sono soppressi dai macronutrienti ingeriti: in misura maggiore dai carboidrati, seguiti da proteine e lipidi (Cummings 2006). Inoltre la grelina aumenta la motilità gastroenterica e riduce la secrezione insulinica (Schloegl 2011).

La colecistochinina (CCK) è un peptide intestinale prodotto dalle cellule I della mucosa duodeno- digiunale, con una emivita plasmatica di pochi minuti (Suzuki 2010). La CCK è secreta in risposta ai nutrienti intraluminali, in particolare lipidi e proteine. La CCK è in grado di indurre la terminazione del pasto, riducendone le dimensioni e la durata. Inoltre l’effetto saziante della CCK è attribuito alla capacità di inibire lo svotamento gastrico, aumentanto la stimolazione dei meccanocettori nello stomaco (Suzuki 2010, Perry 2012).

Il “Glucagon-like peptide 1” (GLP-1) deriva dalle cellule L nel piccolo intestino e nel pancreas (emivita: 1-2 minuti) (Suzuki 2011). I grassi e i carboidrati ne inducono la secrezione direttamente, tramite il contatto intraluminale, sia indirettamente, per via di meccanismi neuroumorali nel duodeno. I livelli di GLP-1 aumentano nella fase post-prandiale e diminuiscono nel digiuno. Il GLP-1 riduce l’assunzione di cibo, sopprime la secrezione di glucagone e ritarda lo svuotamento gastrico (Suzuki 2011, Perry 2012).

L’ossintomodulina è un altro prodotto del gene del proglucacone da cui deriva il GLP-1. L’ossintomodulina viene prodotta in proporzione all’introito calorico, riducendo l’assunzione di cibo (Perry 2012, Suzuki 2010, Suzuki 2011).

Il peptide tirosina-tirosina (PYY) è sintetizzato dalle stesse cellule L che co-esprimono il GLP-1; viene secreto nella fase post-prandiale proporzionalmente al carico calorico ed in particolare al carico lipidico (Perry 2012)

**C.4 FOOD REWARD E FOOD ADDICTION**

L’evoluzione del comportamento alimentare è avvenuta in risposta al bisogno di mantenere l’omeostasi energetica necessaria alla sopravvivenza, stabilendo complessi meccanismi regolatori che coinvolgono strutture centrali (l’ipotalamo) e periferiche (il tratto gastro-intestinale, il tessuto adiposo) (Volkow 2013).

A questi si aggiunge l’attività regolatoria sostenuta dalla dopamina attraverso il cosiddetto “food reward”. Tale processo aumenta la probabilità che i comportamenti capaci di attivare il circuito neurale dopaminergico (il consumo di cibo), in particolare a livello del Nucleo Accumbens, siano ripetuti quando si presentino gli stessi stimoli associati al cibo, agendo da potenziamento condizionato dell’alimentazione (Volkow 2013, Berthoud 2011). Il food reward prevede l’interazione tra diverse aree centrali (il sistema limbico, la corteccia, i gangli della base) preposte alle funzioni dell’apprendimento, della memoria, della motivazione, della risposta edonica.

Recenti evidenze suggeriscono che una disregolazione del sistema dopaminergico rivesta un ruolo importante nel consumo eccessivo di cibo e nello sviluppo dell’obesità (Volkow 2013, Berthoud 2011, DiLeone 2012, Pelchat 2012).

I cibi palatabili, ricchi di zuccheri semplici e grassi, sono in grado di attivare il meccanismo del food reward, attraverso l’aumento della dopamina striatale mediato dall’azione degli oppioidi endogeni, innescando comportamenti di dipendenza negli animali di laboratorio. L’eccessivo introito di cibo nell’obesità e nel “binge eating” sarebbe imputabile ad alterazioni nel food reward, compatibilmente con l’ipotesi della “reward deficiency” (Berthoud 2011, Volkow 2008): nei soggetti obesi studi di neuroimaging hanno evidenziato la ridotta espressione di recettori dopaminergici D2 a livello striatale; secondo alcuni autori l’aumentato introito di cibo sarebbe un tentativo compensatorio per il ridotto “signaling” dopaminergico (Berthoud 2011, Volkow 2008), mentre altri interpretano la ridotta densità dei recettori D2 come il risultato di una ripetuta iperstimolazione del sistema (Berthoud 2011, Pelchat 2012).

Una ipotesi alternativa vede nell’esposizione ripetuta a cibi palatabili la causa di cambiamenti neuroadattativi nel sistema del food reward. Il ripetuto consumo di saccarosio può aumentare il rilascio di dopamina, sovra-esprimerne il trasportatore, modificare l’espressione dei recettori D1 e D2 nel nucleus accumbens(Avena 2008, Berthoud 2011), portando ad una dipendenza comportamentale da cibo“craving*”* per cibi palatabili e sintomi da astinenza).

Infine, anche cibi non palatabili possono interferire con il food reward: stimoli ambientali come la vista e l’odore del cibo possono portare al “craving” di un cibo non palatabile (Pelchat 2009).

Analogie e sovrapposizioni sono emerse tra il food reward e il “drug reward” da un punto di vista neurobiologico e comportamentale, sebbene le evidenze attuali lascino intravedere punti di contatto soltanto parziali con la dipendenza da sostanze d’abuso (DiLeone 2012, Volkow 2013). Al di là della tipologia di alimento, la modalità del suo utilizzo, come l’alternanza della restrizione e della disponibilità di cibo, così come le caratteristiche sensoriali, sembrano essere alla base di un comportamento alimentare di tipo dipendente (Pelchat 2009).

**C.5 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE E REGOLAZIONE METABOLICA**

La regolazione delle funzioni metaboliche si avvale di meccanismi assai complessi. In tale ambito la ricerca più recente ha focalizzato la propria attenzione sul cosiddetto sistema endocannabinoide (SE) che è considerato uno dei più importanti target farmacologici nell'ambito dell’obesità viscerale e delle comorbidità associate (Lipina et al 2012). Il SE è coinvolto in un gran numero di processi fisiologici tra i quali la regolazione dell’equilibrio energetico e in comportamenti come l’assunzione di cibo (Mechoulan e Parker 2013). E’ costituito da composti endogeni di tipo lipidico, denominati endocannabinoidi (EC), di cui i più rappresentativi sono l'anandamide (AEA) e il 2-arachinodilglicerolo (2-AG), e da proteine di legame con funzioni recettoriali della famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, denominati CB1 e CB2 (Devane et al 1992). I CB1 sono localizzati in varie zone cerebrali: nel sistema mesolimbico modulano la gratificazione ed il piacere legato all’assunzione di cibo, ma anche di alcool, nicotina e alcune droghe; nell'ipotalamo invece modulano la secrezione di neuropeptidi anoressizzanti e oressizzanti che controllano il food intake (Pagotto et al 2006). Appare pertanto evidente l’importanza degli EC nel comportamento alimentare, in quanto svolgono un ruolo fondamentale sia sulla motivazione che sullo stimolo all’assunzione di cibo e sulla gratificazione stessa (Basavarajappa et al 2007). Inoltre è stato dimostrato che l'azione del SE sul controllo delle funzioni metaboliche si esplica sul tessuto periferico e nello specifico su adipociti, epatociti, tratto gastrointestinale e muscolo scheletrico (Engeli et al 2005). Lo studio del SE nell'animale ha permesso di approfondirne il ruolo nella regolazione del bilancio energetico. In particolare i livelli di EC ipotalamici sono aumentati nei topi obesi ob/ob; al contrario topi knockout per il recettore CB1 hanno un minore peso corporeo e sono resistenti all’obesità indotta dalla dieta (Ravinet-Trillou et al 2005). Inoltre la somministrazione di agonisti di CB1 determina l'incremento del food intake e riduce la motilità gastrica, mentre la somministrazione di agonisti inversi di CB1 sopprime il food intake e l'aumento di peso in animali obesi (Li et al 2011). Tali studi con agonisti inversi sono stati condotti anche nell’uomo con risultati talmente efficaci da condurre alla commercializzazione del Rimonabant (antagonista/agonista inverso selettivo del recettore CB1) (Pi-Sunyer et al 2006). Tuttavia il successivo impiego nella terapia dell’obesità ha evidenziato una serie di effetti indesiderati anche gravi, tali da indurre all’immediata sospensione del farmaco (Pataky et al 2013). In ogni caso sono attualmente in corso studi su popolazioni di pazienti molto vaste allo scopo di approfondire il ruolo del SE e in particolare le sue correlazioni con i meccanismi che modulano il food intake (Blankman et al 2013, Pataky et al 2013).

C.6 **STRESS E SISTEMA FAME-SAZIETA’**

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno indicato l’esistenza di forme di obesità causate dalla disregolazione dei sistemi neuroendocrini preposti alla risposta allo stress (Bose 2009).

Da tempo è noto come l’aumento di peso corporeo possa essere conseguenza delle difficoltà di adattamento a fattori ambientali sfavorevoli, mediante l’attivazione dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), del Sistema Nervoso Simpatico (SNS) e della midollare surrenalica (Plotsky 1989, Pasquali 2006) a cui conseguono variazioni significative dell’omeostasi metabolica, con conseguente increzione di catecolamine e aumento delle concentrazioni plasmatiche di Glucocorticoidi (GC). A livello encefalico in risposta allo stress si attiva un complesso network neurale (McEwen 2007), che coinvolge l’azione di diversi neuro peptidi, tra cui serotonina, catecolamine ed endocannabinoidi (Steiner 2008) a cui consegue aumentata increzione di GC (via Corticotropin Releasing Factor – CRF) e di insulina, con aumentata spinta alla ricerca di cibo e all’intake calorico. All’ipercortisolismo conseguono anche effetti sistemici come l’accumulo di grasso viscerale e l’insulino-resistenza (Pasquali 2008, Vicennati 2009).

La sensibilità allo stress differisce individualmentecoinvolgendo il comportamento e l’intake alimentare:è stato verificato come differenti individui abbiano differente risposta dell’increzione di cortisolo in risposta a medesimi fattori stressanti (Epel 2001) Altri AA. hanno dimostrato inoltre che soggetti con aumentati livelli di cortisolo in risposta allo stress presentano aumento dell’ intake alimentare con preferenza di cibi ad alta densità calorica (La Fleur 2004)

La risposta allo stress acuto differisce da quella allo stress cronico.

Fattori stressanti acuti provocano un transitorio aumento dell’attività dell’asse HPA, che viene autolimitato dal feedback negativo dei GC; ciononostante in condizioni di stress acuto possono verificarsi variazioni del comportamento alimentare con maggiore spinta alla ricerca di cibo altamente palatabile (“comfort” foods)anche in assenza di fame (specie in individui con maggiore tendenza a discontrollo alimentare e maggiore sensibilità allo stress) (Dallman 2004, Rutters 2009).

**I**n condizioni di stress croni**co si può** verificare una marcata diminuzione dell’efficacia del feedback inibitorio del Cortisolo sulla secrezione di ACTH con conseguente disregolazione delle normali risposte dei centri nervosi (Dallman 2003)**;** in condizioni di stress cronico a livello encefalico si verifica minore attività dell’ippocampo e della corteccia prefrontale (preposta al decision making) e aumentata attività dell’amigdala (Dedovic 2009).

Nello stress cronico, l’attivazione dei circuiti del reward encefalico, sostenuta dai cibi ad alta densità calorica, determina a sua volta un rinforzo dei comportamenti alimentari che favoriscono l’intake calorico.(Dallman 2010).

Un’ipotesi suggestiva riguarda la possibilità che il Neuropetide Y (NPY) sia il fattore di regolazione della risposta neuroendocrina allo stress; il NPY è secreto dalle terminazioni simpatiche periferiche in risposta allo stress, agisce su preadipociti, cellule endoteliali e macrofagi, promuovendo la proliferazione degli adipociti; il blocco dei recettori per NPY e GC riduce l’obesità addominale indotta dallo stress. (Kuo 2007, Warne 2007)

**C.7 RITMI CIRCADIANI E METABOLISMO**

La rotazione terrestre obbliga tutti gli esseri viventi alla variazione ciclica di luce e buio, che rispetta un ritmo di 24 ore (ritmo circadiano)e che comporta una capacità di adattamento dell’organismo a costituire un vantaggio per la sopravvivenza (Aronson 1993). Per questo motivo negli animali e nell’uomo si è sviluppato un meccanismo in grado di produrre una ritmicità endogena delle funzioni vitali e di sincronizzarle con i ritmi dell’ambiente esterno (Nordio 1996). La forza della ritmicità circadiana è ben esemplificata dai sintomi del jet-lag; è noto peraltro che un’alterazione dei ritmi circadiani risulta in una disregolazione del metabolismo lipidico e glucidico (Bass 2010). Molti dati della letteratura indicano che alterazioni della ritmicità circadiana, quali il ritmo sonno/veglia e quello di fame/sazietà, possono facilitare l’insorgenza di malattie cardiovascolari e metaboliche quali obesità e diabete (Arble 2009, Stenvers 2012). Nei mammiferi la ritmicità giornaliera delle fasi sonno/veglia e delle funzioni neuroendocrine è controllata da una sorta di “orologio biologico” situato a livello ipotalamico, nel nucleo soprachiasmatico (SCN). E’ qui che giungono segnali dalla retina e ripartono verso la periferia per comunicare alle cellule il ritmo dell’ambiente esterno e quindi sincronizzarle (Bass 2010). Il ruolo del SCN appare rilevante nel controllo metabolico. Le funzioni del SCN sono regolate da due recettori nucleari denominati REV-ERB alfa e REV-ERB beta; recenti sperimentazioni su topi obesi hanno evidenziato come l’iniezione di agonisti REV-ERB per 12 giorni risulta in perdita di peso (60%) e riduzione della massa grassa; anche in topi normopeso lo stesso trattamento comporta miglioramento del profilo metabolico (riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale, trigliceridi e glucosio)(Solt 2012, Cho 2012).

L’SCN risponde a molteplici stimoli, inclusi i segnali derivanti da cibi molto palatabili (con alto impatto sulla gratificazione edonica) che agiscono direttamente sul suo funzionamento,oltre che sui circuiti dopaminergici e serotoninergici, implicati nei processi motivazionali (Mendoza 2010**).**

Il nucleo soprachiasmatico (“orologio” encefalico regolatore dei ritmi circadiani) appare inoltre essere sincronizzato, attraverso segnali ormonali e neurali, con organi ed apparati periferici (Shea 2012)**.** Cellule e tessuti periferici possiedono infatti un analogo orologio biologico “molecolare” che si basa sulla capacità di ogni singola cellula di attivare e disattivare ciclicamente una serie di geni in modo da regolare l'attività ciclica di strutture periferiche (fegato, intestino, pancreas, tessuto adiposo)(Rutter 2001, Ando 2011). Trasferendo tali informazioni alla fisiologia dei vari organi, si apprende ad esempio che il tempo di svuotamento dello stomaco, dopo pasti identici, è maggiore di sera, così come è più lenta l’attività motoria dell’intestino (Fonken 2010). Inoltre, le variazioni plasmatiche del glucosio, sempre dopo pasti identici, sono maggiori di notte, indicando un ritmo circadiano del metabolismo del glucosio e della sua produzione epatica (Bhutani 2009). Dati della letteratura indicano che tale ritmicità di produzione è gestita direttamente dal SCN attraverso il sistema GABA-ergico (Kalsbeek 2008). Anche la produzione e la sensibilità dell’insulina sono sottoposte a un ritmo circadiano, con valori più elevati e migliore effetto ipoglicemizzante durante le ore diurne (Bhutani 2009). Il metabolismo dei lipidi si comporta in maniera opposta, essendo maggiore di notte, ad indicare una più elevata lipolisi ed in particolare una maggiore produzione di colesterolo. Tale ultimo dato spiega il senso della necessità di somministrare dopo cena le terapie ipocolesterolemizzanti (Palmer 2009). E’ stato detto che anche il ritmo fame/sazietà deve essere sincronizzato con il ritmo luce/buio dell’ambiente esterno. Quando ciò non avviene, aumenta il rischio di malattie anche metaboliche, quali obesità e diabete, come avviene nel caso dei lavoratori turnisti o in chi ha problemi di sonno (short sleepers) (Marcheva 2010, Buxton 2012). In tal senso, studi nell’animale hanno dimostrato che una dieta ricca di grassi altera il ritmo fame/sazietà, favorendo l’introduzione di un eccesso di calorie durante il periodo di riposo (Bass et al 2010). Allo stesso modo, l’esposizione costante alla luce aumenta l’insulino-resistenza e ciò sembra valido anche nell’uomo, come dimostrano studi epidemiologici (Peter et al 2010). In conclusione, stabilito che tutto ciò che è in grado di alterare la naturale ciclicità circadiana determina modificazioni dello stato di salute e del metabolismo in particolare, è auspicabile che nel prossimo futuro saremo in grado di attuare strategie comportamentali e farmacologiche (anche nutraceutiche), allo scopo di migliorare la capacità di adattamento dell’organismo e quindi incrementare lo stato di benessere.

1. **Discussione**

Il comportamento alimentare di ciascun individuo è un costrutto complesso che, in contesti ambientali ad elevata disponibilità di cibo, non risponde solo ai meccanismi dell’omeostasi energetica, ma anche ad altri fattori, variamente interconnessi, quali processi neurali edonico-sensoriali, emotivi e cognitivi, modulati da aree encefaliche preposte alla loro regolazione (Saper 2002).

Nell’encefalo l’ipotalamo è il principale regolatore dell’appetito e dei processi metabolici; l’attività ipotalamica consegue a diversi stimoli, anche geneticamente condizionati, ancora in fase di completa definizione e oggetto di sempre maggiori approfondimenti (es. azione del sistema endocannabinoide).

I nuclei ipotalamici ricevono i segnali periferici, tonici e fasici, metabolici (glucosio) e ormonali (leptina e ormoni gastrointestinali) che agiscono direttamente e indirettamente (afferenze vagali attraverso il Nucleo del Tratto Solitario nel tronco encefalico); le concentrazioni plasmatiche di nutrienti e ormoni attivano vie neuroencefaliche oressigene (NPY/AgRP) e anoressigene (POMC/CART) che modulano il sistema fame/sazietà e l’increzione di ormoni metabolicamente attivi a livello ipotalamo-ipofisario.

Gli studi di neurobiologia e di neuroimaging encefalica stanno facendo luce su altri meccanismi sottesi ai processi di regolazione del sistema fame/sazietà: i nuclei ipotalamici infatti sono “in rete” con altre aree del SNC filogeneticamente più antiche come l’amigdala e l’ippocampo (memoria e emozioni), il talamo (processi sensoriali) e aree più “recenti” corticali (corteccia orbito frontale) preposte ai processi decisionali e comportamentali; è ormai evidente come queste connessioni giochino un ruolo chiave nella regolazione del funzionamento del sistema metabolico e nella strutturazione del comportamento alimentare.

In maniera semplice si può affermare che l’intake alimentare, incluse la qualità e la quantità di cibo, è regolato non solo dai segnali metabolici di fame/sazietà (e dai complessi meccanismi dell’omeostasi energetica), ma anche da altri fattori, sensoriali (palatabilità del cibo), edonici (componenti “reward”, in parte modulate da aspetti neurosensoriali), neurobiologici (stress e ritmi circadiani), cognitivi (informazioni, aspettative, motivazioni).

“ People also eat in response to social pressures and psychological needs and there are always circumstances that psychological factors can override the physiological control of eating behavior. “ (Kittler 2004).

*E’ utile ricordare infine* come *i*l piacere del cibo, la sua palatabilità, sia la risultante delle preferenze innate e delle esperienze con il cibo.

La selezione e la scelta dei cibi dipende dalle caratteristiche percettive di gusti e sapori, geneticamente condizionate, ma il formarsi delle preferenze alimentari consegue anche alle esperienze con il cibo che si sommano nel corso della vita, a partire dalle abitudini familiari, e che rispondono a elementi emotivi e cognitivi, influenzati anche da fattori socio-ambientali (TV, pubblicità, fast food e junk food, grandezza delle porzioni) ed economici (disponibilità, stagionalità, costo, tempo di preparazione dei cibi).

1. **Problemi aperti**

I fattori genetici e neurobiologici di regolazione del sistema fame/sazietà e dell’omeostasi energetica appaiono sempre meglio definiti dalle ricerche e dagli studi dell’ultimo decennio; buone evidenze si sono raccolte ormai riguardo alla eziopatogenesi dell’obesità; minori certezze risultano relativamente al ruolo di questi fattori nell’eziologia e nel decorso degli altri disturbi alimentari.

Le nuove conoscenze sui processi di regolazione dell’intake alimentare, specie con riferimento ai fattori gusto-sensoriali, ai meccanismi del reward e di risposta allo stress, impongono nuove riflessioni sull’esistenza di differenti fenotipi di DAO e sulla necessità di approcci terapeutici differenziati per le diverse forme di queste patologie.

In particolare le psicoterapie devono tener conto del ruolo significativo che gli aspetti biologici giocano nell’insorgenza e nel mantenimento dei DAO; anche la terapia farmacologica potrà trovare nelle evidenze descritte nuovi campi di ricerca, già in parte esplorati e, per alcune molecole, già in fase avanzata di studio.

1. **Evidenze e Raccomandazioni**
2. Il sistema fame/sazietà e dell’omeostasi energetica è regolato a livello ipotalamico, ma il food intake e il comportamento alimentare conseguono a molteplici fattori genetici, sensoriali, ormonali e neurochimici encefalici.
3. In molti soggetti, shiftando il sistema ipotalamico di regolazione omeostatica, il comportamento alimentare e il food intake direttamente possono conseguire, prevalentemente, a processi regolati da altre aree encefaliche (circuito del food reward)o da altri neuromediatori (sistema endocannabinoide che esplica anche azioni metaboliche dirette in tessuti periferici).
4. Nella gestione di soggetti con DAO è necessario tenere conto dei diversi sistemi in gioco nella regolazione del sistema fame/sazietà individuando in ogni paziente, per quanto possibile, i fattori prevalentemente in gioco nello stile alimentare, nella motivazione e nello stimolo al food intake, così come nel mantenimento del comportamento alimentare.

Per la complessità dei processi in gioco nella regolazione neurobiologica del sistema fame/sazietà, l’intervento terapeutico basato solo sulla restrizione calorica (dieta) e su aspetti comportamentali può essere inefficace in molti casi.

In particolare nel trattamento dell’obesità e del BED occorre tener conto della forza del “food reward circuitry” nel mantenimento del disturbo, attivando anche interventi psicoterapeutici volti a modificare/controllare la food addiction.

1. Nella regolazione del sistema fame/sazietà e dell’omeostasi energetica hanno influenza diretta processi legati allo stress (acuto e cronico) e a possibile alterazione dei ritmi circadiani.

Nel trattamento dei DAO, in alcuni casi, è rilevante agire sui fattori di stress attivando interventi psicoterapeutici e farmacologici volti a modificare/controllare i livelli di stress e di ansia correlati.

Nel trattamento dei DAO, in alcuni casi, è rilevante agire riducendo la disregolazione dei ritmi circadiani (ritmo sonno-veglia, orario e frequenza dei pasti, ecc.)

**Bibliografia**

1. Ando H et al. Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice. Endocrinology. 2011;152(4):1347-54.
2. Apovian CM. The causes, prevalence, and treatment of obesity revisited in 2009: what have we learned so far? *Am J Clin Nutr*. *2010*; 91(1):277S-279S.
3. Arble DM et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. Obesity. 2009;17(11):2100-2.
4. Argyropoulos G et al. Molecular biology of thermoregulation. J Appl Physiol. 2002; 92:2187-2198.
5. Aronson BD et al. Circadian rhythms. Brain Res Rev. 1993;18(3):315-33.
6. Avena NM et al. Evidence for sugar addiction: behavioural and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. NeurosciBiobehav Rev. 2008;32(1):20-39.
7. Basavarajappa BS. Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms, biological actions and synaptic plasticity. Curr Neuropharmacol. 2007;5(2):81-97.
8. Bass J et al. Circadian integration of metabolism and energetics. Science. 2010; 330(6009):1349-54.
9. Berthoud HR et al. Food reward, hyperphagia, and obesity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011; 300(6): R1266-77.
10. Bhutani S et al. Nibbling versus feasting: which meal pattern is better for heart disease prevention? Nutr Rev. 2009;67(10):591-8.
11. Blankman JL et al. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. Pharmacol Rev. 2013 Mar 19;65(2):849-71.
12. Bose M et al. Stress and obesity : the role of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in metabolic disease. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2009; 16(5):340-346
13. Bradfield j et al. A genome-wide association meta-analysis identified new childhood obesity loci. Nat Genet. 2012; 44:526-531.
14. Buxton OM et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. Sci Transl Med. 2012; 4:129-143.
15. Calati R et al. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. Int J Eat Disord. 2011; 44(3):191-9
16. Campbell IC et al. Eating Disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35:784-793*.
17. Cecil JE et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. N Engl J Med. 2008; 359 : 2558-66.
18. Cho H et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB alfa and REV-ERB beta. Nature 2012; 485: 123-127.
19. Clement K et al. Genetic variation in the 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. N Engl J Med. 1995;333: 343-347.
20. Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. Physiol Behav. 2006;89(1):71-84.
21. Dagher A. Functional brain imaging of appetite. Trends in Endocrinology & Metabolism 2012; 23: 250-60.
22. Dallman MF et al. Minireview: Glucocorticoids - Food Intake, Abdominal Obesity, and Wealthy Nations in 2004. Endocrinology 2004; 145:2633-2638
23. Dallman MF et al. Chronic stress and obesity : A new view of “comfort food” Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100(20): 11696–11701
24. Dallman MF Stress-induced obesity and the emotional nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(3): 159-165
25. Dedovic K et al. The brain and the stress axis: the neural correlates of cortisol regulation in response to stress. Neuroimage 2009; 47(3):864-71
26. Den Hoed M et al. Genetic susceptibility to obesity and related traits in childhood and adolescence: Influence of loci identified by genome-wide association studies. Diabetes. 2010; 59 : 2980–2988.
27. Devane WA et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992;258(5090):1946-9.
28. DiLeone RJ et al. The drive to eat: comparisons and distinctions between mechanisms of food reward and drug addiction. Nat Neurosci. 2012; 15 (10): 1330-1335.
29. Dong C et al. Interacting *genetic* loci on chromosomes 20 and 10 influence extreme human obesity. Am J Hum Genet. 2003; 72(1):115–124.
30. Engeli S et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. Diabetes. 2005;54:2838-43.
31. Epel E et al. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. Psychoneuroendocrinology. 2001; 26: 37–49
32. Epstein LH et al. Food Reinforcement, the Dopamine D2 Receptor Genotype, and Energy Intake in Obese and Nonobese Humans. Behav Neurosci. 2007; 121(5):877-886.
33. Farooqi IS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003; 348(12): 1085-1095.
34. Fonken LK et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(43):18664-9.
35. Frayling TM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science 2007; 316: 889–894
36. Gerken T et al. The Obesity-Associated *FTO G*ene Encodes a 2-Oxoglutarate–Dependent Nucleic Acid Demethylase. Science 2007; 318(5855):1469-1472.
37. Grabenhorst F et al. How cognition modulates affective responses to taste and flavor. Cerebral Cortex 2007; 18(7): 1549-1559.
38. Joranby J et al. Addiction to food and brain reward systems. Sex Addict Compulsivity. 2005; 12: 201–217.
39. Kalsbeek A et al. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. PLoS One. 2008;3(9):e3194.
40. Kittler PG et al. Accent on taste : an applied approach to multicultural competency. Diabetes Spectrum 2004; 17: 200-204.
41. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract. Curr Opin Pharmacol. 2002;2(6):665-8.
42. Konturek PC et al. Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications. J. Physiol. Pharmacol. 2005; 56:5-25.
43. Korner J et al. The emerging science of body weight regulation and its impact on obesity treatment**.** J Clin Invest. 2003; 111(5): 565–570.
44. Kuo LE et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. Nat. Med. 2007; 13(7):803-1
45. La Fleur SE et al. Interaction between Corticosterone and Insulin in Obesity: Regulation of Lard Intake and Fat Stores. Endocrinology 2004; 145 : 2174 -85
46. Leibel RL. The role of Leptin in the control of body weight. Nutr. Rev. 2002; 60(S10): 15-19.
47. Li C et al. Role of the endocannabinoid system in food intake, energy homeostasis and regulation of the endocrine pancreas. Pharmacol Ther. 2011; 129(3):307-20.
48. Li S. et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity susceptibility variants identified by genome-wide association studies. Am J Clin Nutr. 2010; 91: 184–190.
49. Lipina C et al. New vistas for treatment of obesity and diabetes? Endocannabinoid signalling and metabolism in the modulation of energy balance. Bioessays. 2012 Aug;34(8):681-91.
50. List JF et al. Defective Melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. N. Engl. J. Med. 2003; 348 (12): 1160-1163.
51. Loos LJ et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. Nat Genet. 2008; 40: 768–775.
52. Marcheva B et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature. 2010;466(7306):627-31.
53. McEwen BS Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol. Rev. 2007; 87(3): 873-904.
54. Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. Annu Rev Psychol. 2013;64:21-47.
55. Mendoza j et al. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. J Neurochem.2010; 112: 1489-99.
56. Moller DE et al. Role of PPARs in the regulation of obesity-related insulin sensitivity and inflammation. Int J Obes. 2003; 27:S17-S21.
57. Morton GJ et al. Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 2006; 443: 289-295.
58. Nordio M. Melatonina. La pillola della giovinezza. Aporie Editore, Roma, 1996.
59. O’Rahilly S et al. Minireview: Human Obesity — Lessons from Monogenic Disorders. Endocrinology 2003; 144(9):3757–3764.
60. Oomura Y. et al. Reciprocal relationship of the lateral and ventromedial hypothalamus in the regulation of food intake. Physiol. Behav. 1967; 2:97-115.
61. Pagotto U et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. Endocr Rev. 2006;27:73-100.
62. Palmer MA et al. Association between eating frequency, weight, and health. Nutr Rev. 2009;67(7):379-90.
63. Pasquali R et al. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity. Int. J. Obes. 2008; 32: 1764–1779
64. Pasquali R et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2006; 1083:111-128
65. Pataky Z et al. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013 Jan;121(1):20-6.
66. Pelchat ML. Food addiction in humans.J Nutr. 2009; 139 (3): 620-2.
67. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. Nutr. Diabetes. 2012 2:e26.
68. Peter R et al. Daytime variability of postprandial glucose tolerance and pancreatic B-cell function using 12-h profiles in persons with Type 2 diabetes. Diabet Med. 2010;27(3):266-73.
69. Petrovich GD et al. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating.J. Neurosci. 2005; 25: 8295–8302.
70. Pi-Sunyer FX, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. JAMA 2006; 295:761-75.
71. Plotsky PM et al. Catecholaminergic modulation of corticotropin-releasing factor and adrenocorticotropin secretion. Endocr. Rev.1989; 10: 437–458
72. Ravinet-Trillou C et al. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. Int J Obes Relat Metab Disord. 28:640-648, 2004.
73. Ribasés M et al. Association of BDNF with restrictive anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European population. Eur J Hum Genet. 2005; 13:428-434.
74. Ricca V et al. Psychopathological traits and 5HT-2A receptor gene polymorphism in patients suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa. Neurosci Lett. 2004; 365:92-96.
75. Rolls ET Taste, olfactory and food texture reward processing in the brain and obesity. Int. J. Obes.2011;35: 550 – 561.
76. Rutter J et al. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. Science. 2001;293(5529):510-4.
77. Rutters F et al. Acute Stress-related Changes in Eating in the Absence of Hunger. Obesity 2009; 17(1):72–77.
78. Saper CB et al. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. Neuron 2002; 36: 199–211.
79. Schloegl H et al. Peptide hormones regulating appetite-focus on neuroimaging studies in humans. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(2):104-12.
80. Shea SA Obesity and pharmacologic control of the body clock. N Engl J Med. 2012; 367: 175- 178.
81. Solt LA et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by synthetic REV-ERB agonists. Nature 2012; 485: 62-68.
82. Steiner MA et al. Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic – pituitary – adrenocortical axis. Prog. Brain Res. 2008; 170: 397–432
83. Stenvers DJ et al. Nutrition and the circadian timing system. Prog Brain Res. 2012;199:359-76.
84. Stice E et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity. J Abnorm Psychol. 2008; 117(4): 924-35.
85. Stunkard AJ et al. The bodymass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med. 1990; 322: 1483-1487.
86. Suzuki K et al. The gut hormones in appetite regulation. J Obes. 2011; 2011:528401
87. Suzuki K et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J. 2010; 57 (5): 359-372.
88. Vicennati V et al. Stress-related Development of Obesity and Cortisol in Women. Obesity 2009; 17:1678–1683.
89. Volkow ND et al. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. Obes Rev. 2013; 14 (1): 2-18.
90. Volkow ND et al. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans Soc Lond B Biol Sci. 2008; 363(1507): 3191-200.
91. Walley AJ et al. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. Nat Rev Genet. 2009; 10(7): 431-42.
92. Warne JP et al. Stress, diet and abdominal obesity: Y ? Nat. Med. 2007; 13: 781-783.
93. Zheng H et al.Appetite control and energy balance regulation : Reward driven brain overrides satiety signals. Int. J. Obes.2009;33(S2): 8-13.
94. Zheng H et al. Eating for pleasure or calories. Curr. Opin. Pharmacol. 2007; 7(6): 607-612.