



EVIDENCE-BASED PSYCHIATRIC CARE

OFFICIAL JOURNAL OF THE ITALIAN SOCIETY OF PSYCHIATRY

Series: Dialogues with the experts of Evidence-based Psychiatric Care

Interventi di Medicina Complementare in Psichiatria

Emilio Sacchetti



INTERVENTI DI MEDICINA COMPLEMENTARE IN PSICHIATRIA

Intervista a

Emilio Sacchetti

Editors, Evidence-Based Psychiatric
Care

Professor Sacchetti, in questi anni si è registrato un crescente avvicinamento della popolazione a diverse metodiche e approcci di cura non convenzionali. Che cosa si intende per medicina alternativa o complementare?

Il termine medicina complementare o alternativa o naturale che dir si voglia fa riferimento a pratiche, interventi e costrutti teorici in campo medico che non sono riconducibili alla cultura scientifica prevalente nei paesi occidentali e che, conseguentemente, non sono (o sono solo raramente) oggetto in questa parte del mondo di insegnamento nelle facoltà mediche e non rientrano nei percorsi di cura abitualmente garantiti dai servizi sanitari ^{1 2}.

In base a questa definizione, è dunque evidente che la dicotomia tra medicina complementare e medicina dominante esprime un concetto mal definito, relativo e condizionato da evidenti effetti di contesto geografico e temporale: ciò che viene considerato complementare o alternativo in un determinato paese o momento può diventare parte integrante della medicina dominante in un altro e non può quindi essere più classificato come alternativo. Esempi robusti e noti di questa possibile transizione sono la medicina tradizionale cinese e la psicoanalisi che, diversamente da ora, era considerata ai suoi albori estranea a ogni logica del sistema di cura vigente in quel momento e, quindi, complementare.

Inoltre, bisogna considerare che l'etichetta medicina complementare definisce un contenitore per così dire buono per tutte le stagioni in quanto include un numero decisamente elevato di pratiche mediche (secondo una recente revisione addirittura 120 ³). Non ha quindi senso trarre conclusioni unitarie sull'efficacia della medicina complementare nel suo complesso ma bisogna focalizzare di volta in volta l'attenzione e il giudizio sullo specifico tipo di intervento oggetto del nostro interesse.

In ultima analisi, la giustificazione probabilmente più qualificante al persistere della contrapposizione tra le varie medicine complementari e la medicina ufficiale dei paesi occidentali è che, diversamente da quest'ultima, le prime non ruotano attorno al dogma indissoluto e indissolubile del vincolo alle regole proprie della cosiddetta medicina basata sull'evidenza. A parer mio, però, anche questa differenza è destinata ad essere superata.

Quali sono le metodiche di medicina complementare più “gettonate” e come si spiega questo interesse?

In una prospettiva generale, cioè prescindendo dalle specialità mediche di volta in volta coinvolte e dalle indubbie differenze tra le nazioni, le

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

aree di medicina complementare che riscuotono attualmente il maggiore successo sono l'erboristeria, la nutraceutica, gli interventi centrati sulle modificazioni dello stile di vita (in particolare dieta ed esercizio fisico), la chiropratica, l'osteopatia, lo yoga, e quell'insieme assai variegato di interventi che vanno sotto l'etichetta di tecniche di meditazione e rilassamento. Per quanto riguarda i perché dell'avvicinamento verso approcci non convenzionali di cura da parte di una quota rilevante e in crescita della popolazione, bisogna innanzitutto considerare i profondi cambiamenti culturali e sociali avvenuti negli ultimi decenni. In particolare, è indubbio che il passaggio da una medicina paternalistica verso una medicina sempre più partecipata si è tradotto anche in una minore accettazione da parte del paziente di risultati terapeutici ritenuti non pienamente soddisfacenti. Questa situazione è specialmente evidente in psichiatria. Infatti, nonostante i miglioramenti delle terapie farmacologiche siano stati davvero notevoli negli ultimi 60 anni, il carico di effetti collaterali indotti dagli psicofarmaci e la frequentissima persistenza di sintomi residui hanno creato una certa disaffezione da parte dei pazienti verso questo approccio terapeutico. Tuttavia, il non ritenersi soddisfatti di una terapia non è né necessario né sufficiente per sposare metodi alternativi di cura.

Negli stessi decenni è però anche accaduto un altro evento decisamente più rilevante: la promozione e diffusione nella società occidentale di particolari movimenti culturali. Mi riferisco in particolare alla *new age* e a numerose altre forme di aggregazione fondate su valori quali la vicinanza alla natura, la meditazione, l'ecologia, il "biologico" e il fitness. Questi nuovi orientamenti della società hanno contribuito in modo consistente alla crescita della medicina alternativa, promuovendo in particolare due messaggi chiave: fiducia nella medicina naturale percepita come più vicina a uno stile di vita sano e perplessità sino al rifiuto nei confronti della medicina convenzionale. Un indice concreto di questa contrapposizione è per così dire sotto gli occhi di tutti: molti pazienti non acquistano i farmaci non rimborsati dal SSN ma spendono tranquillamente cifre anche elevate per i nutraceutici e gli altri prodotti della medicina complementare. Restringendo il campo alla psichiatria, è anche da sottolineare un altro fattore che spinge l'ago della bilancia a favore della medicina complementare: nella società attuale gli psicofarmaci continuano a essere diffusamente stigmatizzati e spesso equiparati alle droghe e ciò costituisce un evidente motivo aggiunto di attrazione per le terapie alternative.

Ma quale è il profilo delle persone più sensibili al fascino della medicina alternativa? Interessante a questo proposito è la conclusione di un'indagine conoscitiva condotta un po' di anni fa su oltre mille soggetti estratti in modo randomizzato dalla popolazione residente negli Stati Uniti: tra i principali fattori facilitanti il ricorso a terapie alternative sono risultati essere, guarda caso, un orientamento olistico verso la salute, una storia di mutamenti interiori e di adesione a gruppi culturali impegnati in cause ambientaliste e femministe, un marcato interesse per la spiritualità e la crescita psicologica e, ultimo ma non minore, un elevato livello di istruzione ⁴.

Quanto sono diffuse le pratiche di medicina alternativa e per quali disturbi o problemi di salute le persone si rivolgono alla medicina complementare?

Una risposta certa e universale a questa domanda non è attualmente possibile in quanto continuano a mancare i dati relativi a molte nazioni. Ciò premesso, può essere utile un riferimento: nel 2012 circa un terzo della popolazione degli Stati Uniti ha riferito di avere fatto uso nell'anno precedente di nutraceutici o di altre terapie complementari ⁵. Si tratta dunque di un mercato decisamente attraente per l'industria.

L'interesse per i nutraceutici è ancora più evidente nella popolazione affetta da disturbi mentali. Le persone che lamentano patologie di questo tipo sono infatti comunemente in forte sintonia con quelle modalità di pensiero di tipo naturalistico-spirituale che, come sottolineato precedentemente, facilitano l'interesse per la medicina alternativa. Non paiono dunque affatto sorprendenti due rilievi epidemiologici. Il primo si riferisce alla percentuale di utilizzatori di una qualche forma di medicina complementare: 55% nel caso della popolazione che riferisce stati depressivi o ansiosi a fronte del 30% circa proprio della popolazione generale ⁶. Il secondo si riferisce al fatto che ben il 10% del mercato globale degli interventi di medicina complementare è risultato essere appannaggio dei pazienti psichiatrici ⁷. A ulteriore conferma del forte legame tra medicina alternativa e psichiatria può infine essere ricordato che l'ansia, i problemi di dipendenza, la depressione e la sindrome da fatica cronica trovano posto nella top ten delle categorie diagnostiche per le quali si ricorre più frequentemente a questo tipo di pratiche cliniche ⁴.

Professore, uno stile di vita basato su una corretta alimentazione e su un discreto esercizio fisico è uno dei perni su cui ruota la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili. Quale ruolo hanno dieta e attività fisica come terapie complementari per la prevenzione e cura della depressione e dei deficit cognitivi?

Per rispondere correttamente a questa domanda bisogna tenere presenti due premesse. La prima è che negli ultimi anni alcune *conquiste* legate al progresso tecnologico (ad esempio la diffusione capillare dei supporti telematici e dei mezzi di trasporto pubblici e privati) hanno determinato un'importante riduzione dell'attività fisica da parte di larghe fasce della popolazione. La seconda si riferisce al notevole mutamento, nello stesso periodo, del nostro modo di nutrirci con crescente successo di diete per così dire occidentali fortemente ipercaloriche e basate sull'utilizzo prevalente di cibi trattati. Il concomitare di questi due cambiamenti ha notevolmente contribuito alla pandemia di obesità e di sindromi metaboliche che affligge molte nazioni. Dunque, la promozione di stili di vita più salutari costituisce oggi, a tutti gli effetti, uno dei cardini di qualsiasi politica sanitaria sensata. Una vastissima letteratura scientifica certifica in modo inoppugnabile la bontà di questa strategia.

Se possibile, l'indicazione generale alla promozione di stili di vita salutari trova una giustificazione ancora maggiore in ambito psichiatrico. I pazienti affetti da disturbi mentali presentano infatti tassi abnormemente elevati di comorbidità somatiche e sono esposti al rischio degli effetti collaterali di tipo psichico e fisico indotti dagli psicofarmaci. Problema, quest'ultimo, non trascurabile se si considera che i trattamenti a lungo termine sono la regola in psichiatria.

Ma esiste anche una giustificazione forte a supporto del ricorso all'esercizio fisico e/o alla alimentazione corretta per prevenire o moderare alcuni tra i più diffusi disturbi mentali quali, in particolare, la depressione e i disturbi cognitivi lievi.

Addirittura, nel caso della depressione, gli studi^{8,9} relativi alla pratica dell'attività fisica, anche solo moderata, hanno portato a risultati tali da giustificare l'indicazione delle linee guida canadesi¹⁰ che colloca questa pratica come terapia di prima linea per le forme lievi-moderate. Per quanto riguarda l'azione procognitiva, l'esercizio fisico è risultato efficace in particolare sulla attività motoria, sulla memoria, sulla rapidità di pensiero e sulla attenzione uditiva e visiva¹¹.

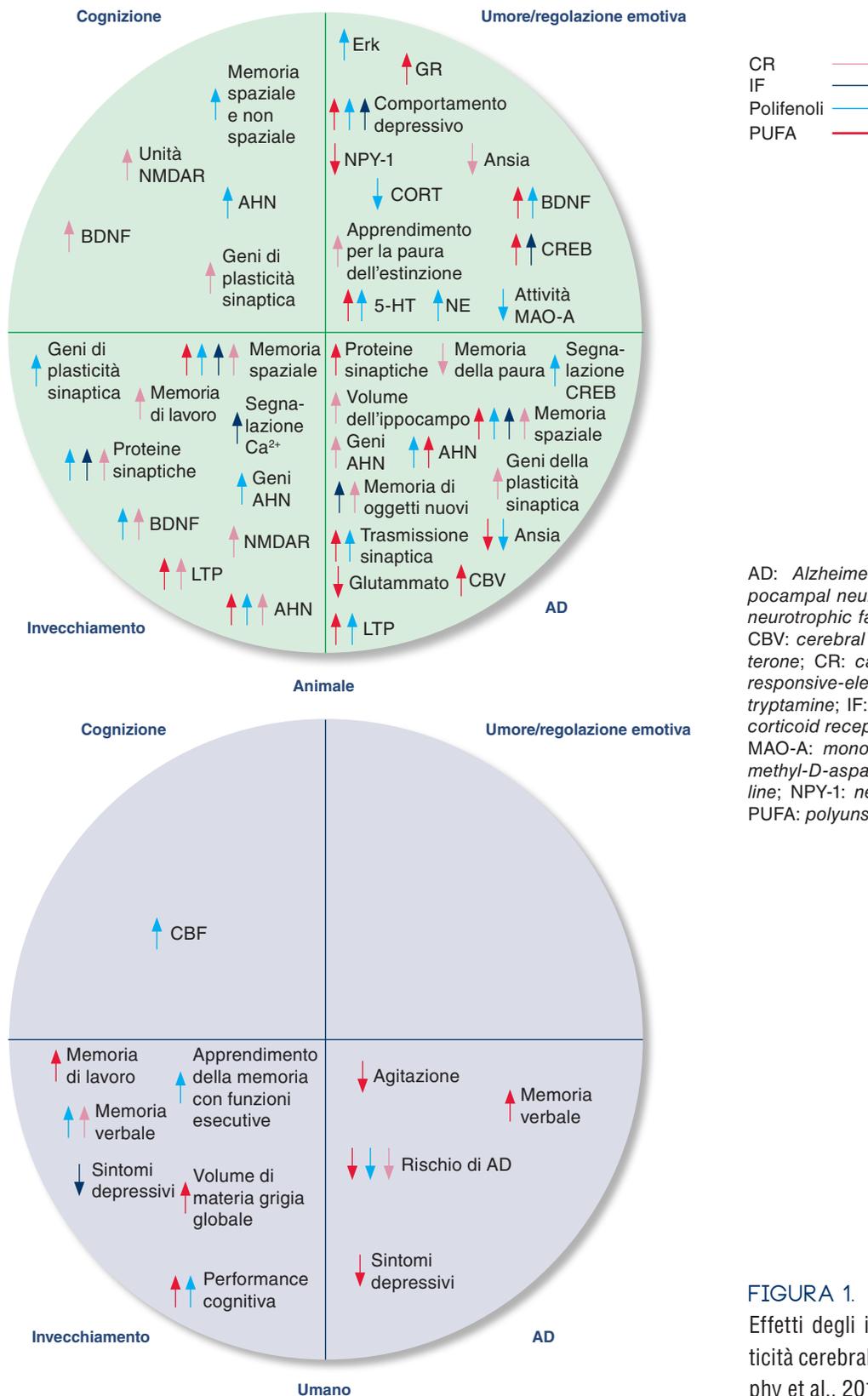
A loro volta, gli studi sulla dieta dimostrano che un'alimentazione di tipo mediterraneo, cioè basata in particolare su un consumo consistente di vegetali, pesce, olio di oliva e frutta secca (quindi una dieta ricca tra l'altro di omega-3 e di antiossidanti) riduce il rischio di sviluppare depressione, possiede un'attività propriamente antidepressiva ed è in grado di migliorare la cognitivtà¹²⁻¹⁴.

Inoltre, è stato più volte prospettato che una restrizione calorica nell'ordine del 15-20% e il ricorso periodico al digiuno o al quasi-digiuno possono produrre effetti benefici sia sull'umore che sulla cognitivtà¹⁵⁻¹⁷. Dunque, l'utilità in psichiatria di un ritorno a stili di vita per così dire meno moderni ha giustificazioni scientifiche discretamente solide.

Numerosi studi nell'animale e nell'uomo dimostrano inoltre che dieta e attività fisica condividono una moltitudine di azioni a livello del sistema nervoso centrale. Mi riferisco in particolare agli effetti sulla plasticità neuronale, sui processi ossidativi e sui principali sistemi di neurotrasmissione (Fig. 1, per quanto riguarda alcuni dei principali effetti svolti sul cervello dalla dieta).

In questi ultimi anni si sono anche acquisite evidenze importanti circa un effetto svolto sia dall'esercizio fisico che dalla alimentazione su una componente del cervello unanimemente ritenuta coinvolta in numerosi disturbi mentali: l'ippocampo. Relativamente all'esercizio fisico è da citare in particolare che la neurogenesi risulta attivata nei topi allevati in gabbie dotate di una *running wheel* ma non in quelli tenuti in gabbie normali¹⁸. Quanto all'influenza della dieta sulla neurogenesi, è invece da citare che questo processo risulta attivato non solo dal digiuno controllato e da un'alimentazione di tipo mediterraneo ma anche dall'allungamento dell'intervallo temporale tra i pasti e dal consumo di cibi di consistenza dura¹⁹. Se confermata, l'attività di facilitazione della neurogenesi dell'ippocampo da parte di una masticazione forte potrebbe risultare di una certa qualche utilità terapeutica specialmente nella prevenzione e cura degli stati depressivi e dei deficit cognitivi dell'anziano. Molte sono infatti le persone anziane che lamentano problemi di masticazione a causa dei quali sono costrette a nutrirsi con pappe o, comunque, con cibi molli se non addirittura semiliquidi. È quindi del tutto ragionevole ipotizzare che una più accurata igiene e cura dentale potrebbero avere una certa valenza terapeutica in ambito psicogeriatrico grazie, appunto, alla promozione della neurogenesi da parte di un valido recupero delle capacità masticatorie. Al momento però questa ipotesi manca della dovuta verifica esplicita sul campo.

Effetti degli interventi dietetici sulla plasticità sul comportamento cerebrale



AD: Alzheimer's disease; AHN: adult hippocampal neurogenesis; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CBF: cerebral blood flow; CBV: cerebral blood volume; CORT: corticosterone; CR: calorie restriction; CREB: cAMP responsive-element binding; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; IF: intermittent fasting; GR: glucocorticoid receptor; LTP: long-term potentiation; MAO-A: monoamine oxidase A; NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor; NE: noradrenaline; NPY-1: neuropeptide Y type 1 receptor; PUFA: polyunsaturated fatty acids.

FIGURA 1. Effetti degli interventi dietetici sulla plasticità cerebrale e sul comportamento (Murphy et al., 2014, mod.)²⁰.

Sempre nel campo delle relazioni tra dieta e salute mentale è anche da citare come meritevole di approfondimento il tema della sensibilità al glutine. Un numero ormai discreto di dati sperimentali, supporta infatti il probabile coinvolgimento di questa anomalia

nella genesi dei disturbi dello spettro autistico e depone, seppur a livello decisamente più preliminare, per un'elevata incidenza (circa il 10-15% di casi con sensibilità al glutine) in pazienti affetti da psicosi e per una certa efficacia delle diete *gluten-free*

Tabella I. Raccomandazioni delle linee guida CANMAT 2016 sull'uso dei medicine complementari e alternative nella gestione della depressione maggiore (da Ravindran et al., 2016, mod.)¹⁰.

Intervention	Indicazione	Raccomandazione	Evidenza	Monoterapia o trattamento aggiuntivo
Erba di San Giovanni	MDD da lieve a moderato MDD da moderato a grave	Prima linea Seconda linea	Livello 1 Livello 2	Monoterapia Aggiuntivo
Omega-3	MDD da lieve a moderato MDD da moderato a grave	Seconda linea Seconda linea	Livello 1 Livello 2	Monoterapia o aggiuntivo Aggiuntivo
SAM-e	MDD da lieve a moderato MDD da moderato a grave	Seconda linea Seconda linea	Livello 1 Livello 2	Aggiuntivo Aggiuntivo
Acetil-L-carnitina	MDD da lieve a moderato	Terza linea	Livello 2	Monoterapia
<i>Crocus sativus</i> (zafferano)	MDD da lieve a moderato	Terza linea	Livello 2	Monoterapia o aggiuntivo
DHEA	MDD da lieve a moderato	Terza linea	Livello 2	Monoterapia
Folato	MDD da lieve a moderato	Terza linea	Livello 2	Aggiuntivo
<i>Lavandula</i> (lavenda)	MDD da lieve a moderato	Terza linea	Livello 3	Aggiuntivo
Inositolo	MDD da lieve a moderato	Non raccomandato	Livello 2	
Triptofano	MDD da lieve a moderato	Non raccomandato	Livello 2	
<i>Rhodiola rosea</i> (roseroot)	MDD da lieve a moderato	Non raccomandato	Insufficienti	

nel controllo di alcuni sintomi psicotici sviluppatasi in corso di celiachia.

Molte sono dunque le indicazioni per concludere che un'adeguata educazione sanitaria incentrata sulla promozione dell'esercizio fisico e/o di una sana alimentazione costituisce un caposaldo irrinunciabile non solo per la salute fisica ma anche per quella mentale.

Gli interventi sugli stili di vita come nel caso della dieta e dell'attività fisica migliorano l'umore e la cognitivtà. Questo effetto può essere mediato anche da prodotti nutraceutici?

L'uso dei nutraceutici in psichiatria risponde a tre logiche differenti:

- riequilibrio di specifiche componenti nutritive deficitarie in stati carenziali, con conseguente ripristino di uno stato fisiologico;
- attivazione, spesso in combinazione con gli psicofarmaci, di complessi processi cerebrali in grado di svolgere un'azione terapeutica su uno specifico tipo di disturbo mentale;
- attivazione e modulazione, a livello sia centrale che periferico, di processi in grado di contrastare determinati eventi avversi indotti dagli psicofarmaci.

Proprio la molteplicità di azioni su più organi e appa-

rati spiega in una prospettiva per così dire biologica il perché del crescente successo dei nutraceutici nella pratica psichiatrica. Per chiarire questa affermazione può risultare utile un esempio concreto. Mi riferisco al caso di un paziente depresso e sovrappeso che risponde parzialmente a un farmaco antidepressivo in grado di indurre incremento ponderale, che vive in un contesto familiare caratterizzato da abitudini alimentari obesogene e che è portatore di numerosi altri fattori di rischio cardiometabolico: in una situazione del genere, l'utilizzo di un nutraceutico dotato sia di proprietà antidepressive che di una favorevole attività cardiometabolica (ad esempio gli omega-3) si candida non solo per un effetto di potenziamento della terapia antidepressiva in corso ma anche per una riduzione delle alterazioni metaboliche, indipendentemente dalla loro origine farmacologica, alimentare, costituzionale o mista.

La molteplicità di azioni positive a livello sia centrale che periferico di numerosi nutraceutici potrebbe rappresentare anche un utile strumento di promozione dell'aderenza terapeutica. A oggi, però, manca una validazione sperimentale di questa ipotesi. Se confermato, questo effetto rappresenterebbe un notevolissimo valore aggiunto nell'uso dei nutraceutici: l'aderenza alle terapie costituisce infatti un fattore essenziale per il successo di qualsiasi trattamento ma molti sono, in ogni branca della medicina, i pa-

zienti classificabili come non aderenti dal momento che hanno tassi di assunzione corretta della terapia inferiori al 55%. Questa considerazione del tutto generale promette ancora una volta di essere soprattutto valida in ambito psichiatrico: in psichiatria infatti, come precedentemente sottolineato, i trattamenti sono quasi inevitabilmente cronici o comunque a lungo termine, i pazienti risultano specialmente sensibili al richiamo della medicina complementare e gli psicofarmaci, anche quelli più attuali, hanno apprezzabili limiti.

Il riconoscimento degli indubbi limiti degli attuali psicofarmaci non intacca comunque il principio che queste molecole costituiscono gli standard di riferimento della cura di molteplici patologie di pertinenza psichiatrica ma più semplicemente significa ammettere che la psicofarmacologia attuale non è ancora entrata nell'età dell'oro. Tre esempi fotografano con buona immediatezza quest'ultima affermazione.

Il primo riferimento è per i farmaci antipsicotici: nonostante i progressi ottenuti con l'introduzione degli antipsicotici di seconda e terza generazione, il trattamento dei sintomi negativi e cognitivi continua infatti a essere incompleto e il profilo di tollerabilità ha carenze più o meno rilevanti.

Il secondo riferimento riguarda il trattamento dei disturbi cognitivi maggiori e minori. I farmaci attualmente a disposizione in questo campo sono meglio o addirittura decisamente meglio del nulla precedente ma siamo ancora molto lontani dall'aver farmaci pienamente soddisfacenti. Inoltre la loro indicazione si limita pressoché invariabilmente ad alcuni, pochi, tipi di disturbo cognitivo, in particolare la demenza di Alzheimer, e le indicazioni basate sulle evidenze continuano nel caso dei disturbi cognitivi lievi a essere pressoché assenti. Quindi, la terapia dei disturbi cognitivi è per così dire ancora oggi largamente da costruire. Questa pesante constatazione rischia di divenire sempre più drammatica nel futuro prossimo venturo se si fa riferimento al continuo allungamento della vita.

Il terzo riferimento coinvolge la classe dei cosiddetti ansiolitici che è ancora oggi sostanzialmente rappresentata dalle benzodiazepine nonostante siano passati quasi 50 anni dalla loro introduzione nel mercato. Questi farmaci sono indubbiamente assai utili nel trattamento di svariati stati d'ansia, ma è altrettanto indubbio che il loro impiego in cronico costituisce una cattiva pratica clinica, in particolare a causa del rischio di dipendenza e di comparsa di alcuni eventi avversi, quali la sedazione, e i deficit attentivi e cognitivi.

Numerose e di primo piano sono dunque le *unmet needs* della psicofarmacologia attuale che giustificano l'interesse per i nutraceutici. Questa conclusione è ulteriormente rinforzata da un dato di fatto: l'introduzione nel mercato di psicofarmaci realmente innovativi è fortemente ostacolata dallo sfavorevolissimo rapporto tra costo della ricerca di base e degli studi regolativi e probabilità di una commercializzazione a prezzi remunerativi. A questo proposito pesano in particolare due fattori: da una parte la regolamentazione sempre più stringente e complessa che l'industria è tenuta a osservare nello sviluppo preclinico e clinico di un nuovo candidato farmaco e dall'altra la difficoltà di dimostrare una superiorità del nuovo farmaco rispetto ai farmaci di paragone che, per giunta, sono spesso commercializzati come generici.

Comunque, ogni discorso razionale a favore dell'impiego di un nutraceutico in psichiatria è obbligatoriamente condizionato dalla necessità di una esplicita dimostrazione della sua efficacia clinica in alcuni disturbi mentali e/o nel controllo di alcuni eventi avversi associati alla terapia psicofarmacologica.

Attualmente, si sono acquisiti dati sperimentali sufficienti per giustificare l'impiego in psichiatria di un numero discreto di nutraceutici, soprattutto per quanto riguarda la depressione, i disturbi bipolari e i deficit cognitivi. Mi riferisco in particolare all'iperico, agli estratti di zafferano, agli omega-3, ai folati, alla S-adenosilmetionina, alla curcumina e alla N-acetilcisteina. Addirittura, nel caso della depressione i risultati degli studi clinici sono già ritenuti soddisfacenti al punto da giustificare l'ingresso di alcuni nutraceutici all'interno di prestigiose linee guida (Tab. I).

Professore ha citato numerosi nutraceutici utilizzabili nel caso dei disturbi depressivi e dei deficit cognitivi. Ma cosa si può dire in merito all'ansia?

È indubbio che il *know-how* a sostegno dell'uso dei nutraceutici nel caso dell'ansia e delle sindromi con alta componente ansiosa, è caratterizzato da un numero decisamente minore di studi clinici. Nonostante ciò, alcune sostanze come la alfa-lattoalbumina, la teanina, la N-acetilcisteina e la *rhodiola rosea* hanno già il supporto di dati preclinici e clinici quanto meno promettenti.

Ad esempio, nel caso della alfa-lattoalbumina, gli studi preclinici e clinici ne supportano gli effetti positivi sul rilassamento e sulla vigilanza. In particolare, è documentato che questa proteina del latte aumenta notevolmente la disponibilità cerebrale del triptofano

cioè del precursore della serotonina^{21 22}. Inoltre, almeno a livello teorico potrebbe risultare di un certo interesse un'altra peculiarità dell'alfa-lattoalbumina: questa sostanza che rappresenta circa il 40% delle proteine del colostro umano partecipa infatti in maniera importante nel neonato sia alla maturazione della barriera intestinale che alla modulazione del microbiota²³. Una ormai vasta letteratura documentata che intestino e cervello hanno una comunicazione bidirezionale influenzata proprio dal microbiota²⁴⁻²⁶ e proprio questa funzione è stata recentemente oggetto di notevole interesse in ambito psichiatrico. Un solo dato sperimentale riferito alla depressione è sufficiente per rendere conto del perché di tale interesse: il trapianto fecale da un soggetto depresso a un topo è risultato essere in grado di indurre nell'animale un modello sperimentale di depressione diversamente da quanto è risultato accadere nel caso di un trapianto da un soggetto sano²⁷. Su questa base non appare affatto fantascientifico ipotizzare che una somministrazione ad alte dosi di alfa-lattoalbumina nei soggetti adulti possa esercitare un certo qual effetto protettivo nei confronti della depressione.

Indipendentemente dai meccanismi biologici specificamente coinvolti, l'esperienza di una routine clinica ormai pluriennale supporta inoltre l'impiego della alfa-lattoalbumina in presenza di stati clinicamente significativi di tensione. Questo insegnamento della pratica medica quotidiana (specialistica e non) richiede indubbiamente il vaglio della verifica sperimentale ma apre sin d'ora scenari meritevoli di notevole interesse.

Mi riferisco innanzitutto all'impiego della alfa-lattoalbumina per ridurre l'utilizzo di benzodiazepine e contrastare i sintomi da astinenza causati dalla loro sospensione.

L'alfa-lattoalbumina si candida anche per così dire quasi naturalmente per un impiego nel vasto capitolo dei disturbi correlati agli eventi traumatici e stressanti, in particolare i disturbi dell'adattamento e il disturbo da stress post-traumatico. Nonostante siano causa di livelli apprezzabili di sofferenza, disagio e, non di rado, disabilità e abbiano una sempre più vasta diffusione, questi disturbi sono infatti a tutt'oggi orfani di un qualsiasi trattamento farmacologico ufficialmente riconosciuto.

Infine, un qualsiasi progetto di approfondimento circa le probabili indicazioni psichiatriche della alfa-lattoalbumina non può non tenere conto del tema dell'anziano con problemi di ansia. Le limitazioni e controindicazioni generali all'impiego di benzodiazepine risultano infatti notevolmente amplificate in questa

fascia di età a elevato rischio intrinseco di sedazione, confusione e deficit cognitivi. Inoltre, alcune benzodiazepine, soprattutto a lunga emivita sottostanno a importanti effetti età-specifici di accumulo capaci di peggiorare anche di molto la sicurezza e tollerabilità di queste molecole. L'elevata incidenza di fratture tra i pazienti anziani ospedalizzati e trattati con benzodiazepine a lunga emivita si spiega proprio con l'induzione per accumulo di un quadro di sedazione e/o confusione tali da facilitare la caduta a terra. Queste considerazioni riferite alla alfa-lattoalbumina si applicano ovviamente a qualsiasi altro nutraceutico dotato di un profilo potenzialmente indicato nell'ambito della psichiatria geriatrica. L'interesse in questo specifico contesto clinico per prodotti efficaci e al tempo stesso dotati di un favorevolissimo profilo di tollerabilità è enorme per almeno due motivi principali. Il primo, già sottolineato, è rappresentato dalla estrema sensibilità dell'anziano agli effetti collaterali indotti un po' da tutti gli psicofarmaci. Il secondo si riferisce al fatto che la ricerca di prodotti facili da usare anche in casa è particolarmente sentita oggi. L'attuale società post-industriale è infatti largamente responsabile della transizione dal modello della *famiglia allargata* a quello della *famiglia nucleare*, cioè da un modello che consentiva l'assistenza a domicilio grazie all'aggregazione orizzontale e verticale degli individui in nome del vincolo della consanguineità a un modello basato quasi esclusivamente sul binomio genitori-figli. È dunque evidente che la famiglia nucleare di oggi non possiede spesso le risorse necessarie per la presa in carico assidua ed efficace del proprio congiunto anziano e malato e quindi delega gran parte dell'assistenza al sistema sanitario molto più che nel passato. In questo scenario il ricorso a terapie per così dire facili che non richiedono controlli assidui e lasciano tranquilli i *caregiver* di famiglia può costituire uno strumento importante per riportare nell'ambito domestico almeno una parte della cura dell'anziano bisognoso di cure.

In conclusione, quale messaggio darebbe oggi al clinico che si confronta con il problema dell'impiego o meno dei nutraceutici in ambito psichiatrico?

In estrema sintesi, trovo calcante la frase "adelante Pedro con juicio" che Manzoni fa dire al gran cancelliere Antonio Ferrer quando si rivolge al proprio cocchiere. Dove Pedro sta per i clinici, e juicio sta per il dovuto supporto delle evidenze cliniche.

Bibliografia

- 1 National Center for Complementary and Alternative Medicine. *What is complementary and alternative medicine?* [Internet] 2012 May. Available from: https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/D347_05-252012.pdf.
- 2 Eisenberg DM, Kessler RC, Foster C, et al. *Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use.* N Engl J Med 1993;328:246-52.
- 3 Qureshi NA, Al-Bedah AM. *Mood disorders and complementary and alternative medicine: a literature review.* Neuro-psychiatr Dis Treat 2013;9:639-58.
- 4 Astin JA. *Why patients use alternative medicine: results of a national study.* JAMA 1998;279:1548-53.
- 5 Clarke TC, Black LI, Stussman BJ, et al. *Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002–2012. National Health Statistics Reports. February 10, 2015.* www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr079.pdf.
- 6 Kessler RC, Soukup J, Davis RB, et al. *The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States.* Am J Psychiatry 2001;158:289-94.
- 7 Druss BG1, Rosenheck RA. *Use of practitioner-based complementary therapies by persons reporting mental conditions in the United States.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:708-14.
- 8 Silveira H, Moraes H, Oliveira N, et al. *Physical exercise and clinically depressed patients: a systematic review and meta-analysis.* Neuropsychobiology 2013;67:61-8.
- 9 Yeung A, Lepoutre V, Wayne P, et al. *Tai chi treatment for depression in Chinese Americans: a pilot study.* Am J Phys Med Rehabil 2012;91:863-70.
- 10 Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments.* Can J Psychiatry 2016;61:576-87.
- 11 Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et al. *Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment.* Cochrane Database Syst Rev. 2008;CD005381; doi: 10.1002/14651858.CD005381.
- 12 Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, et al. *Association of Western and traditional diets with depression and anxiety in women.* Am J Psychiatry 2010;167:305-11.
- 13 Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, et al. *Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis.* Ann Neurol 2013;74:580-91.
- 14 Tsigoulis G, Judd S, Letter AJ, et al. *Adherence to a Mediterranean diet and risk of incident cognitive impairment.* Neurology 2013;80:1684-92.
- 15 Hussin NM, Shahar S, Teng NI, et al. *Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men.* J Nutr Health Aging 2013;17:674-80.
- 16 Witte AV, Fobker M, Gellner R, et al. *Caloric restriction improves memory in elderly humans.* Proc Natl Acad Sci USA 2009;106:1255-60.
- 17 Geda YE, Ragosnig M, Roberts LA, et al. *Caloric intake, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study.* J Alzheimers Dis 2013;34:501-7.
- 18 van Praag H, Shubert T, Zhao C, et al. *Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice.* J Neurosci 2005;25:8680-5.
- 19 Zainuddin MS, Thuret S. *Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health.* Br Med Bull 2012;103:89-114.
- 20 Murphy T, Pereira Dias G, Thuret S. *Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap.* Neural Plast. 2014; 2014: 563160.
- 21 Markus CR, Olivier B, Panhuysen GE, et al. *The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress.* Ann J Clin Nutr 2000;71:1536-44.
- 22 Booij L, Merens W, Markus CR, et al. *Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls.* J Psychopharmacol 2006;2 :526-35.
- 23 Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, et al. *The Human Gut Microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood.* Pediatr Res 2014;76:2-10.
- 24 Greenham S, Clarck G, Cryan JF, et al. *Brain-gut-microbe communication in health and disease.* et al, Frontiers Front Physiol 2011;2:94.
- 25 Mackos AR, Varaljay VA, Maltz R. *Role of the Intestinal Microbiota in Host Responses to Stressor Exposure.* Int Rev Neurobiol 2016;131:1-19.
- 26 McKean J, Naug H, Nikbakht E, et al. *Probiotics and sub-clinical psychological symptom in healthy participants: a systematic review and meta-analysis.* J Alter Complement Med 2017;23:249-58.
- 27 Kelly JR, BorreY, O'Brien C, et al. *Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioral changes in the rat.* J Psych Res 2016;82:109-18.

