LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7269

L'amitriptilina a una concentrazione ambientalmente rilevante altera il profilo dei metaboliti oltre le monoamine nell'orata - Revisione delle prove

Dott. A. Colonnese[1]

1 Biologo nutrizionista, Italy

1. ABSTRACT

Lo studio analizzato ha valutato gli effetti di sette giorni di esposizione dell'orata, o sarago maggiore (*Sparus aurata*), a 0,2 microgrammi per litro di amitriptilina. Ha osservato modificazioni del metaboloma, cioè dell'insieme delle piccole molecole coinvolte nelle funzioni cellulari, nel cervello e nel fegato. Le variazioni riguardavano soprattutto il metabolismo dei lipidi e alcuni amminoacidi, risultati compatibili con una risposta cellulare allo stress chimico. Poiché è disponibile soltanto l'abstract, numeri dei pesci, valori statistici dettagliati e direzione delle singole variazioni non sono riportati nel materiale disponibile.Nel paragrafo dedicato al pesce nell'alimentazione umana de “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi, la pubblicazione contribuisce in modo specifico all'affermazione secondo cui basse concentrazioni ambientali di antidepressivi possono alterare il metabolismo di pesci esposti. Non dimostra invece che l'amitriptilina sia impiegata negli allevamenti per aumentare l'assunzione di cibo, né permette inferenze dirette sulla sicurezza nutrizionale per l'uomo. Studi indipendenti documentano bioaccumulo, modificazioni di geni coinvolti nella segnalazione serotoninergica e cambiamenti molecolari o comportamentali nei pesci. Altri risultati mostrano però che alcuni effetti osservabili a concentrazioni ambientali possono essere limitati o dipendere dal modello, dalla dose e dalla miscela di contaminanti. La conferma è quindi soprattutto meccanicistica e ecotossicologica.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 9, 2026
Updated: November 11, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24140613

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.

2. STUDIO ANALIZZATO

La domanda di ricerca era se una concentrazione di amitriptilina rilevante per l'ambiente acquatico potesse modificare il metabolismo dell'orata. L'ipotesi era che un antidepressivo presente nell'acqua, anche senza provocare una tossicità acuta evidente, potesse perturbare funzioni biochimiche di cervello e fegato. L'amitriptilina è un antidepressivo triciclico: agisce soprattutto ostacolando il riassorbimento di serotonina e noradrenalina nelle cellule nervose. Questi sistemi biologici sono presenti, con differenze tra specie, anche nei pesci.La pertinenza con il paragrafo de “La scelta di Vivere in Salute o in Malattia” del Dott. A. Colonnese e R. Panzironi riguarda il segmento finale della frase citata: basse concentrazioni ambientali di farmaci antidepressivi possono alterare il metabolismo cerebrale ed epatico dei pesci. Lo studio non è progettato per documentare pratiche di somministrazione di amitriptilina negli impianti di acquacoltura, la presenza del farmaco nei mangimi, effetti sull'appetito o conseguenze per chi consuma pesce. Documenta invece un possibile effetto biologico dell'esposizione sperimentale in una specie marina.

3. MATERIALI E METODI DELLO STUDIO ORIGINALE

Lo studio ha esposto orate (*Sparus aurata*) a 0,2 microgrammi per litro di amitriptilina per sette giorni. Questa concentrazione è stata definita dagli autori ambientalmente rilevante. Gli animali esposti sono stati confrontati con animali di controllo non esposti al farmaco.Al termine dell'esposizione sono stati analizzati cervello e fegato mediante metabolomica, un approccio che misura molte piccole molecole presenti in un tessuto per individuare cambiamenti nelle vie metaboliche. Per distinguere i profili dei pesci esposti da quelli di controllo, gli autori hanno utilizzato ANOVA-simultaneous component analysis, un metodo statistico multivariato che individua gruppi di metaboliti capaci di separare le condizioni sperimentali.La numerosità degli animali, il sesso, i criteri di inclusione ed esclusione, le condizioni dettagliate di allevamento, la procedura di randomizzazione, i valori di esposizione misurati durante l'esperimento, gli endpoint clinici o comportamentali e i valori statistici dettagliati non sono riportati nel materiale disponibile, costituito dal solo abstract.

4. RISULTATI

Il risultato principale è stato un cambiamento del profilo metabolico sia nel cervello sia nel fegato delle orate esposte rispetto ai controlli. In parole semplici, il farmaco è stato associato a variazioni nelle molecole con cui le cellule gestiscono grassi, amminoacidi e produzione di energia. L'abstract non riporta l'ampiezza delle differenze, i valori *P*, gli intervalli di confidenza o il numero dei metaboliti modificati; tali dati sono quindi non riportati nel materiale disponibile.Gli autori riferiscono alterazioni del metabolismo lipidico nei due tessuti. Questo quadro è stato interpretato come compatibile con stress ossidativo, cioè una condizione nella quale la produzione di molecole reattive può superare le difese cellulari. Tuttavia, il metaboloma non misura direttamente il danno ossidativo: l'interpretazione resta un'ipotesi biologicamente plausibile, non una dimostrazione diretta.Nel cervello sono state inoltre osservate variazioni di arginina, asparagina e metionina. L'arginina può contribuire alla produzione di ossido nitrico, una molecola di segnalazione coinvolta anche nella funzione nervosa. Nel fegato sono cambiate molecole riconducibili al metabolismo degli amminoacidi, fra cui pantotenato, acido urico e formil-isoglutamina/N-formimino-L-glutammato; è stata inoltre segnalata una perturbazione del glutammato, compatibile con un interessamento del metabolismo energetico. L'abstract non specifica per ciascuna molecola se i livelli siano aumentati o diminuiti.

5. INTERPRETAZIONE

Il significato più diretto dei risultati è che l'amitriptilina, nelle condizioni sperimentali adottate, è stata associata a modificazioni misurabili della chimica interna di cervello e fegato dell'orata. Il cervello è particolarmente pertinente perché l'amitriptilina agisce sui sistemi di segnalazione nervosa; il fegato è pertinente perché svolge un ruolo centrale nella trasformazione delle sostanze estranee e nella regolazione del metabolismo.Il segmento documentato dalla pubblicazione oggetto della Revisione delle prove è quindi: esposizione acquatica ad amitriptilina a 0,2 microgrammi per litro

alterazione di metaboliti in cervello e fegato. Lo studio suggerisce, ma non prova direttamente, stress ossidativo e variazioni del metabolismo energetico. Non dimostra una malattia nei pesci, una riduzione dell'assunzione di cibo, un impatto sulla composizione nutrizionale del filetto né un rischio per il consumatore umano.Un limite importante è l'accesso al solo abstract. Senza il testo completo non è possibile verificare numerosità, distribuzione dei dati, correzioni per confronti multipli, singoli metaboliti discriminanti e loro direzione. Inoltre, un esperimento di sette giorni in una specie marina non può rappresentare automaticamente tutte le specie, tutte le durate di esposizione o le condizioni complesse degli allevamenti e degli ecosistemi naturali.

6. EVIDENZE INDIPENDENTI DI CONFERMA

Una conferma indipendente particolarmente vicina alla domanda dello studio originale proviene da un esperimento su zebrafish in fase precoce di vita. Dopo 28 giorni di esposizione cronica, l'amitriptilina si è concentrata nei tessuti ed è stata trasformata in nortriptilina, un metabolita ancora farmacologicamente attivo. A concentrazioni da 0,03 microgrammi per litro in su è diminuita l'espressione di *slc6a4a*, il gene che codifica un trasportatore della serotonina. In termini semplici, anche basse concentrazioni hanno prodotto un segnale biologico coerente con il bersaglio nervoso del farmaco. Questa evidenza conferma che l'esposizione ambientale può raggiungere e modificare sistemi biologici dei pesci, pur non replicando il metaboloma di cervello e fegato dell'orata [1].Un secondo studio, condotto su embrioni e larve di zebrafish, ha analizzato l'espressione genica dopo esposizione a concentrazioni subletali di amitriptilina, fluoxetina e mianserina. Per l'amitriptilina sono stati identificati 32 geni con espressione diversa dai controlli dopo 120 ore. Le vie coinvolte includevano glicolisi/gluconeogenesi, cioè processi che regolano l'uso degli zuccheri per produrre energia, e segnalazione insulinica. Questo risultato fornisce una conferma indiretta e indipendente dell'idea che antidepressivi presenti nell'acqua possano perturbare programmi metabolici e di segnalazione nei pesci [2].Un'esposizione in ambiente reale ha aggiunto un elemento ecologicamente rilevante. Pesci rossi maschi tenuti per 21 giorni lungo un gradiente di scarico di acque reflue hanno accumulato nel plasma diversi prodotti farmaceutici, fra cui amitriptilina. I pesci più vicini allo scarico avevano livelli plasmatici di serotonina più alti ed erano più attivi, esplorativi e pronti a riprendere il movimento dopo uno spavento rispetto ai pesci di riferimento. Lo studio conferma che miscele di farmaci a basse concentrazioni possono associarsi a modificazioni biologiche e comportamentali in pesci esposti in condizioni ambientali realistiche [3].Questa ultima evidenza non attribuisce però l'effetto alla sola amitriptilina: i pesci erano esposti a una miscela di contaminanti e gli autori sottolineano che il nesso causale per un singolo composto non può essere isolato. Resta comunque coerente con il passaggio del libro relativo alla possibile rilevanza ecotossicologica dei farmaci presenti nell'ambiente acquatico.

7. EVIDENZE DISCORDANTI

Lo studio su zebrafish esposto cronicamente ad amitriptilina offre anche un importante elemento di prudenza. Pur avendo osservato bioaccumulo e una riduzione dell'espressione del trasportatore della serotonina a concentrazioni ambientalmente rilevanti, gli autori non hanno rilevato cambiamenti nelle caratteristiche fisiologiche e comportamentali misurate alle concentrazioni presenti nell'ambiente. Gli effetti più evidenti, come accelerazione della schiusa e riduzione dell'attività locomotoria, sono comparsi a concentrazioni più alte; la minore attività locomotoria è scomparsa dopo 14 giorni in acqua pulita [1].Un altro esperimento su giovani trote fario ha osservato cambiamenti comportamentali e aumento dell'attività dell'acetilcolinesterasi, un enzima coinvolto nella trasmissione nervosa, dopo esposizione ad amitriptilina. Tuttavia, non sono emersi effetti sui marcatori di stress ossidativo valutati. Inoltre, le concentrazioni nominali erano comprese tra 1 e 1000 microgrammi per litro e le concentrazioni effettivamente misurate erano spesso inferiori ai valori programmati o sotto il limite di quantificazione. Questo limita il confronto diretto con l'esposizione a 0,2 microgrammi per litro dello studio originale [4].Nel complesso, gli studi non annullano l'osservazione metabolica nell'orata, ma mostrano che gli esiti possono dipendere da specie, stadio di sviluppo, durata, concentrazione realmente disponibile, endpoint scelto e presenza di altre sostanze. Non sono state individuate evidenze direttamente discordanti

sufficientemente pertinenti rispetto alla specifica alterazione metabolomica di cervello e fegato nell'orata; ciò non dimostra l'assenza di risultati contrari.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella distingue lo studio originale dalle pubblicazioni indipendenti e chiarisce il livello al quale ciascuna evidenza contribuisce alla narrazione del paragrafo del libro.

Quadro comparativo

Riferimento	Tipo di studio	Popolazione o modello	Risultato principale	Direzione dell'evidenza	Forza dell'evidenza
Studio originale	Sperimentale, metabolomica	Orata (Sparus aurata), sette giorni a 0,2 microgrammi/L	Alterazioni del profilo metabolico in cervello e fegato; dettagli quantitativi non disponibili nell'abstract	evidenza biologicamente coerente	moderata
[1]	Sperimentale, esposizione cronica	Zebrafish in fase precoce di vita, 28 giorni	Bioaccumulo e riduzione di slc6a4a da 0,03 microgrammi/L; assenza di molti effetti fisiologici e comportamentali alle concentrazioni ambientali testate	conferma diretta	moderata
[2]	Sperimentale, trascrittomica	Embrioni e larve di zebrafish	Amitriptilina associata a modifiche dell'espressione genica e a vie del metabolismo energetico	conferma indiretta	moderata
[3], [4]	Osservazionale in situ e sperimentale	Pesci rossi presso scarico di reflui; giovani trote fario in laboratorio	Le miscele di reflui si associano a cambiamenti neurochimici e comportamentali; nella trota non sono emersi effetti sui marcatori di stress ossidativo	evidenza biologicamente coerente	bassa

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

CONCLUSIONI

Lo studio analizzato sostiene in modo diretto e sperimentale che sette giorni di esposizione a 0,2 microgrammi per litro di amitriptilina sono associati a modificazioni del metaboloma cerebrale ed epatico nell'orata. Il risultato è coerente con studi indipendenti che mostrano bioaccumulo, modificazioni della segnalazione serotoninergica e cambiamenti dell'espressione genica in pesci esposti.La narrazione relativa alla possibile attività ecotossicologica di antidepressivi dispersi nell'acqua è quindi confermata soprattutto a livello meccanicistico. Restano necessari studi con misure di esposizione reale, più specie, tempi più lunghi, endpoint ecologici definiti e miscele rappresentative dell'ambiente. Lo studio non documenta l'impiego di amitriptilina in acquacoltura per modificare l'alimentazione dei pesci e non permette conclusioni sulla sicurezza del pesce per l'uomo.

Aggiornato al 17/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Exposure Effects of Environmentally Relevant Concentrations of the Tricyclic Antidepressant Amitriptyline in Early Life Stage Zebrafish**
Gould et al., 2024
Environmental Science & Technology
DOI: https://doi.org/10.1021/acs.est.3c08126

[2] **Global transcriptomic analysis of zebrafish in response to embryonic exposure to three antidepressants, amitriptyline, fluoxetine and mianserin**
Wu et al., 2017
Aquatic Toxicology
DOI: https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.09.027

[3] **Reduced anxiety is associated with the accumulation of six serotonin reuptake inhibitors in wastewater treatment effluent exposed goldfish Carassius auratus**
Simmons et al., 2017
Scientific Reports
DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-017-15989-z

[4] **Effects of the Antidepressant Amitriptyline on Juvenile Brown Trout and Their Modulation by Microplastics**
Schmieg et al., 2022
Toxics
DOI: https://doi.org/10.3390/toxics10120763