

® Gli articoli di questa sezione sono sottoposti a referaggio doppiamente cieco (double blind peer review process) e seguono gli standard in uso per le pubblicazioni scientifiche a livello internazionale ed accettati dalle principali banche dati citazionali

ADHD e rischio di uso improprio di benzodiazepine: una revisione sistematica e meta-analisi

Lorenzo Zamboni*, Angela Federico*, Rebecca Casari**, Francesca Fusina***, Thomas Zandonai****, Leonardo Zoccante*****, Fabio Lugoboni*

Riassunto

■ Background. Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) è un disturbo del neurosviluppo ad alta prevalenza che spesso persiste in età adulta ed è associato a un aumentato rischio di disturbi da uso di sostanze. Le benzodiazepine (BDZ), frequentemente prescritte per il trattamento dei sintomi ansiosi e dei disturbi del sonno, presentano un elevato potenziale di uso improprio e di dipendenza. Evidenze preliminari suggeriscono che gli individui con ADHD possano essere particolarmente vulnerabili a un uso problematico di BDZ; tuttavia, tale associazione non è stata finora oggetto di una revisione sistematica né di una valutazione quantitativa.

Obiettivi. La presente revisione si è posta l'obiettivo di esaminare sistematicamente l'associazione tra ADHD e uso improprio o dipendenza da BDZ nella popolazione adulta e di quantificare tale relazione mediante una sintesi meta-analitica dei dati osservazionali disponibili.

Metodi. È stata condotta una ricerca sistematica della letteratura su PubMed, Scopus e ScienceDirect per identificare studi osservazionali pertinenti pubblicati fino al 30 aprile 2025. I criteri di inclusione hanno riguardato studi originali che riportassero dati sull'uso improprio o sulla dipendenza da BDZ in adulti con diagnosi clinica di ADHD. È stata effettuata una meta-analisi a effetti casuali per calcolare gli odds ratio (OR) combinati e i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%. Il rischio di bias è stato valutato utilizzando le checklist del Joanna Briggs Institute per studi trasversali analitici e studi di coorte.

Risultati. Quattro studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione, ciascuno contribuendo con una stima di effetto indipendente. L'OR combinato ha indicato un'associazione significativa tra ADHD e uso improprio o dipendenza da BDZ (OR = 1,94; IC 95%: 1,31-2,89), con un'eterogeneità moderata ($I^2 \approx 42\%$). I pattern di uso improprio includevano assunzione a dosaggi elevati, somministrazione endovenosa o intranasale e uso prolungato di BDZ.

Conclusioni. Gli adulti con ADHD presentano un rischio significativamente aumentato di uso improprio e dipendenza da benzodiazepine. Questi risultati sottolineano la necessità di strategie di screening mirate e di una prescrizione particolarmente cauta in questa popolazione. ■

Parole chiave: Benzodiazepine, ADHD, Addiction, Misuso, Z-drug.

Summary

ADHD and the risk of benzodiazepine misuse: A systematic review and meta-analysis

■ Background. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) is a prevalent neurodevelopmental disorder that often persists into adulthood and is associated with an elevated risk of substance use disorders. Benzodiazepines (BDZs), frequently prescribed for anxiety and sleep-related symptoms, carry a high potential for misuse and dependence. Preliminary evidence suggests that individuals with ADHD may be particularly vulnerable to problematic BDZ use, yet this association has not been systematically reviewed or quantitatively assessed.

Objectives. This review aimed to systematically examine the association between ADHD and BDZ misuse or dependence in adult populations, and to quantify this relationship through meta-analytic synthesis of observational data.

Methods. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and ScienceDirect for relevant observational studies published up to April 30, 2025. Inclusion criteria focused on original research reporting BDZ misuse or dependence in adults with a clinical diagnosis of ADHD. A random-effects meta-analysis was performed to calculate pooled odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Risk of bias was assessed using the Joanna Briggs Institute checklist for analytical cross-sectional and cohort studies.

Results. Four studies met the inclusion criteria, each contributing one independent effect estimate. The pooled OR indicated a significant association between ADHD and BDZ misuse or dependence (OR = 1.94; 95% CI: 1.31-2.89), with moderate heterogeneity observed ($I^2 \approx 42\%$). Patterns of misuse included high-dose intake, intravenous/intranasal administration, and prolonged BDZ use.

Conclusions. Adults with ADHD demonstrate a significantly increased risk for BDZ misuse and dependence. These findings emphasize the need for targeted screening and cautious prescribing practices in this population. ■

Keywords: Benzodiazepine, ADHD, Addiction, Misuse, Z-drug.

Articolo sottomesso: 28/01/2026, accettato: 30/06/2026

* Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona.

** Medicina delle Dipendenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona. U.O. Neurologia, Ospedale Pederzoli di Peschiera del Garda (VR).

*** Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova.

**** Addiction Science Laboratory, Department of Psychology and Cognitive Science, University of Trento, Rovereto, Italy.

***** UOC Infanzia, Adolescenza, Famiglia e Consultori, Azienda AULSS 9 Scaligera, Verona.

Introduzione

Il Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) è un disturbo del neurosviluppo caratterizzato da pattern persistenti di disattenzione, iperattività e impulsività. Sebbene tradizionalmente associato all'età evolutiva, l'ADHD persiste frequentemente in età adulta, determinando compromissioni funzionali significative in diversi ambiti, tra cui quello lavorativo, accademico e sociale. Studi epidemiologici stimano che circa il 2,5%-4,4% degli adulti a livello globale soddisfatti i criteri diagnostici per l'ADHD, con una prevalenza maggiore nelle fasce di età più giovani e una progressiva riduzione con l'avanzare dell'età [1; 2; 3].

Gli adulti con ADHD presentano un rischio aumentato di comorbidità psichiatriche, in particolare di Disturbi da Uso di Sostanze (Substance Use Disorders, SUD). L'impulsività e la disregolazione emotiva tipiche dell'ADHD possono predisporre all'uso di sostanze come strategia di coping disfunzionale. Tra le sostanze comunemente oggetto di uso improprio, le benzodiazepine (BDZ) rivestono un ruolo di particolare rilievo, in virtù della loro ampia prescrizione per il trattamento dell'ansia e dell'insonnia e del loro elevato potenziale di dipendenza e abuso [4; 5; 6].

È inoltre riportato che gli adulti con ADHD tendano a fare un uso improprio anche di altri farmaci prescrivibili, quali stimolanti (ad esempio metilfenidato e anfetamine), gabapentinoidi, Z-drugs e oppioidi, suggerendo una vulnerabilità più ampia all'abuso di farmaci su prescrizione in questa popolazione [20; 21].

La focalizzazione sulle BDZ è particolarmente rilevante nel contesto dell'ADHD per diverse ragioni: (1) ansia, disturbi del sonno e disregolazione emotiva rappresentano comorbidità frequenti per le quali le BDZ sono comunemente prescritte; (2) gli effetti sedativi e ansiolitici immediati delle BDZ possono risultare particolarmente rinforzanti nei soggetti con ADHD, tipicamente caratterizzati da elevata impulsività e difficoltà nel differire la gratificazione; (3) studi osservazionali precedenti hanno documentato tassi elevati di uso improprio e dipendenza da BDZ nelle popolazioni con ADHD. Tali elementi forniscono una solida giustificazione per una revisione mirata dell'associazione ADHD-BDZ, distinta dal più ampio e ben documentato legame tra ADHD e uso di sostanze in generale.

Studi recenti hanno evidenziato un'associazione significativa tra ADHD in età adulta e uso improprio di BDZ. Ad esempio, Lugoboni *et al.* [7] hanno riscontrato che gli individui con sintomi di ADHD presentavano una maggiore probabilità di uso endovenoso improprio di BDZ, in particolare tra i pazienti in trattamento di mantenimento con oppioidi. Analogamente, More *et al.* [8] hanno riportato una prevalenza più elevata di dipendenza da BDZ tra soggetti detenuti con diagnosi di ADHD, evidenziando la vulnerabilità di questa popolazione all'uso improprio di sedativi.

La letteratura scientifica sull'intersezione tra ADHD e uso improprio di BDZ rimane tuttavia estremamente limitata, con pochi studi che esaminano in modo sistematico la prevalenza, i fattori di rischio e le implicazioni cliniche dell'uso problematico di BDZ negli adulti con ADHD. Comprendere tale relazione è essenziale per lo sviluppo di interventi mirati e per una pratica clinica informata.

La presente revisione si propone di sintetizzare le evidenze disponibili sull'associazione tra ADHD e uso improprio o dipendenza da BDZ nella popolazione adulta. In particolare, gli obiettivi sono: (1) valutare la prevalenza dell'uso improprio di BDZ negli adulti con ADHD; (2) identificare i fattori di rischio che contribuiscono a tale uso improprio; (3) esaminare gli esiti clinici associati alla co-occorrenza di ADHD e uso improprio di BDZ.

Metodologia

La presente revisione è stata condotta in conformità alle linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [9]. È stata effettuata una ricerca sistematica su PubMed, Scopus e ScienceDirect per identificare studi pubblicati fino al 30 aprile. Sono stati utilizzati operatori booleani per combinare parole chiave relative al Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) e alle benzodiazepine, con particolare attenzione ai concetti di uso improprio, abuso, dipendenza e addiction.

Sono stati inclusi studi osservazionali originali (trasversali, di coorte o caso-controllo) che valutassero la presenza o il rischio di uso problematico di benzodiazepine in individui con diagnosi clinica di ADHD. Sono stati esclusi articoli di revisione sistematica, meta-analisi, studi preclinici (animali o in vitro) e studi non disponibili in lingua inglese.

Due revisori indipendenti hanno effettuato lo screening dei titoli e degli abstract, la valutazione dei testi completi e l'analisi dell'eleggibilità degli studi sulla base di criteri di inclusione ed esclusione predefiniti. Eventuali disaccordi sono stati risolti mediante discussione o consultazione di un terzo revisore. I dati estratti includevano: caratteristiche del campione, disegno dello studio, strumenti diagnostici per l'ADHD, pattern di utilizzo delle benzodiazepine e principali outcome relativi alla prevalenza o al rischio di uso improprio e/o dipendenza.

In conformità alle linee guida PRISMA, sono stati definiti criteri specifici di inclusione ed esclusione al fine di garantire la selezione di studi pertinenti e di elevata qualità.

Criteri di inclusione

1. **Popolazione:** studi condotti su partecipanti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di ADHD basata su criteri diagnostici standardizzati (DSM-IV, DSM-5 o ICD-10).
2. **Esposizione:** studi che esaminano l'uso, l'uso improprio, l'abuso o la dipendenza da benzodiazepine in individui con ADHD.
3. **Disegno dello studio:** studi osservazionali (trasversali, di coorte o caso-controllo) che forniscano dati empirici sull'associazione tra ADHD e uso improprio di BDZ.
4. **Lingua:** pubblicazioni disponibili in lingua inglese.
5. **Stato di pubblicazione:** articoli peer-reviewed pubblicati su riviste scientifiche.

Criteri di esclusione

1. **Popolazione:** studi condotti su popolazioni pediatriche o adolescenziali (< 18 anni).
2. **Disegno dello studio:** revisioni, meta-analisi, case report, abstract di conferenze, editoriali e commenti.
3. **Esposizione:** studi che non affrontano specificamente l'uso di benzodiazepine nel contesto dell'ADHD o che analizzano l'esposizione alle BDZ insieme ad altre sostanze senza un'analisi distinta.
4. **Lingua:** pubblicazioni non in lingua inglese.
5. **Stato di pubblicazione:** studi non pubblicati, tesi o dissertazioni non sottoposte a peer review.

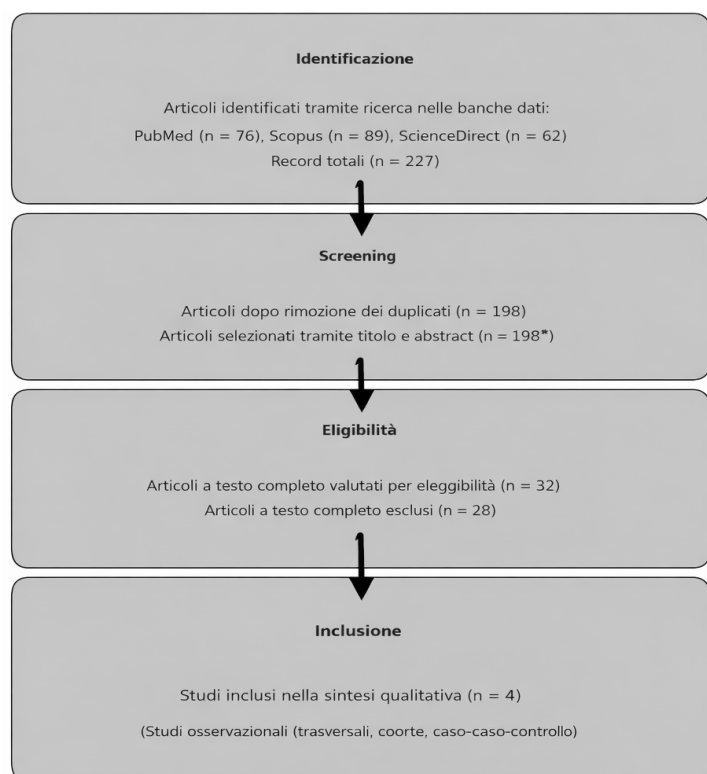
La figura 1 illustra il processo di selezione degli studi secondo le linee guida PRISMA.

Risultati

Un totale di 227 record è stato identificato tramite le ricerche sistematiche su PubMed ($n = 76$), Scopus ($n = 89$) e ScienceDirect ($n = 62$). Dopo la rimozione di 29 duplicati, 198 record sono stati sottoposti a screening sulla base di titolo e abstract. Di questi, 166 studi sono stati esclusi poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione (ad esempio, popolazione non pertinente, assenza di focus sulle benzodiazepine, disegno non osservazionale). Successivamente, 32 articoli a testo completo sono stati valutati per l'eleggibilità; 28 sono stati esclusi per disegno di studio inappropriato (ad esempio review o case report), mancato focus su ADHD o benzodiazepine, o insufficienza dei dati di outcome. In conclusione, 4 studi hanno soddisfatto tutti i criteri di eleggibilità e sono stati inclusi nella revisione.

È stata condotta una meta-analisi a effetti casuali utilizzando i dati dei quattro studi inclusi, ciascuno dei quali ha fornito una singola stima dell'effetto sull'associazione tra ADHD e uso problematico di benzodiazepine. Gli outcome considerati includevano l'uso improprio di BDZ per via endovenosa e intranasale, la dipendenza a lungo termine e il disturbo da uso di benzodiazepine, tutti corretti per i principali fattori confondenti rilevanti.

Fig. 1 - Diagramma di flusso PRISMA



Tab. 1 - Sintesi degli studi inclusi

Autori (anno)	Titolo	Study Design	Popolazione	Risultati
Lugoboni et al. (2020b)	Adult ADHD and Quality of Life in High-Dose Benzodiazepine Users	Cross-sectional observational study	207 pazienti che usano alte dosi di BDZ/Z-drugs	39.4% degli utilizzatori di alte dosi di BDZ mostrano una sintomatologia ADHD e ridotta qualità di vita
Lugoboni et al. (2020a)	ADHD and Intravenous Misuse of Opioid and Benzodiazepine in OMT Patients	Multicenter cross-sectional observational study	1111 pazienti in trattamento sostitutivo oppioide	ADHD associato al misuse di BDZ
Young et al. (2015)	Comorbid ADHD and Substance Use Disorder in Treatment-Seeking Adults	Cross-sectional observational study	489 adulti in trattamento per dipendenze patologiche	ADHD associato a una maggiore complessità e cronicità dei disturbi da uso di sostanze
Moore et al. (2016)	Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity	Cross-sectional observational study	241 detenuti adulti nel Nuovo Galles del Sud (Australia)	ADHD associato a dipendenza da benzodiazepine e ad altre comorbidità psichiatriche

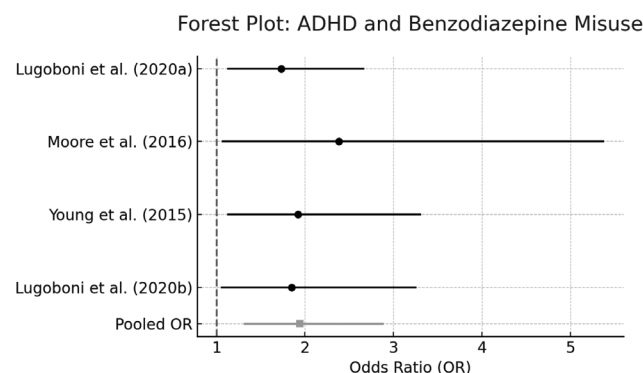
L'odds ratio (OR) combinato è risultato pari a 1,94 (IC 95%: 1,31-2,89), suggerendo che gli individui con ADHD presentano una probabilità quasi doppia di manifestare un uso problematico di benzodiazepine rispetto ai soggetti senza ADHD. L'eterogeneità osservata è risultata moderata ($I^2 \approx 42\%$), indicando una direzionalità dell'effetto coerente tra popolazioni cliniche differenti, incluse persone in trattamento di mantenimento con oppioidi, soggetti detenuti e adulti con disturbi da uso di sostanze. Tutti gli OR individuali erano superiori a 1 e statisticamente significativi. L'eterogeneità moderata emersa dalla meta-analisi ($I^2 \approx 42\%$) può essere attribuibile a differenze cliniche e metodologiche tra gli studi inclusi, quali la variabilità negli strumenti diagnostici utilizzati per l'ADHD, nelle definizioni operative di uso improprio di BDZ e nella natura delle popolazioni campionate (ad esempio individui detenuti, pazienti con SUD o soggetti in terapia di mantenimento con oppioidi).

Tab. 2 - Sintesi degli studi inclusi nella meta-analisi

Articolo	Campione statistico	ADHD+ (%)	Odds Ratio (OR)	95% CI
Lugoboni et al. [7]	1111	11.2	1.73	1.12 – 2.67
Moore et al. [8]	200	17.0	2.38	1.06 – 5.38
Young et al. [13]	489	44.0	1.92	1.12 – 3.31
Lugoboni et al. [12]	207	39.4	1.85	1.05 – 3.26

La figura 2 presenta la sintesi meta-analitica di quattro studi osservazionali che hanno valutato la relazione tra Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) e uso problematico di benzodiazepine (BDZ). Per ciascuno studio sono riportati gli odds ratio (OR) e i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95%, tutti indicativi di un'associazione positiva statisticamente significativa. La dimensione dell'effetto combinato (OR = 1,94; IC 95%: 1,31-2,89) suggerisce che gli adulti con ADHD presentano una probabilità quasi doppia di incorrere in un uso improprio di BDZ rispetto ai soggetti senza ADHD. È stato applicato un modello a effetti casuali mediante il metodo di DerSimonian e Laird. Questi risultati supportano l'esistenza di una solida associazione tra ADHD e uso improprio di benzodiazepine, rafforzando l'importanza di uno screening sistematico per l'ADHD nelle popolazioni cliniche ad alto rischio e sostenendo la necessità di pratiche prescrittive delle BDZ più caute e personalizzate nei pazienti con disturbi dell'attenzione.

Fig. 2 - Forest plot dell'associazione tra ADHD e uso improprio di benzodiazepine



Discussione

La presente revisione sistematica e meta-analisi ha esaminato l'associazione tra Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività (ADHD) e uso improprio di benzodiazepine (BDZ) nelle popolazioni adulte. Nei quattro studi osservazionali inclusi è emerso un pattern coerente, indicando che gli individui con ADHD presentano un rischio aumentato di coinvolgimento in un uso problematico di BDZ, comprendente sia la dipendenza ad alte dosi sia l'uso improprio per via endovenosa. Lugoboni et al. [12] hanno riportato che il 39,4% dei soggetti che facevano uso di BDZ/Z-drugs ad alte dosi presentava sintomi clinicamente rilevanti di ADHD, e che tale sottogruppo mostrava una qualità di vita significativamente compromessa. Questo risultato evidenzia il possibile contributo di un ADHD non trattato o sottotrattato allo sviluppo di strategie di coping disfunzionali basate sull'uso di farmaci sedativi. Analogamente, lo stesso gruppo di ricerca ha identificato l'ADHD come fattore di rischio indipendente per l'uso improprio endovenoso di BDZ nei pazienti inseriti in programmi di trattamento di mantenimento con oppioidi [7], suggerendo che i sintomi dell'ADHD possano amplificare impulsività e assunzione di sostanze. A ulteriore supporto di tali associazioni, Young et al. [13] hanno osservato che gli adulti in trattamento per disturbi da uso di sostanze (Substance Use Disorders, SUD) con screening positivo per ADHD presentavano una maggiore complessità clinica e una maggiore cronicità, inclusa una storia di uso improprio di BDZ. In modo analogo, Moore et al. [8] hanno dimostrato che i soggetti detenuti con ADHD mostravano una prevalenza significativamente più elevata di dipendenza da BDZ e di comorbidità psichiatriche rispetto ai detenuti senza ADHD.

Questi risultati sono coerenti con la letteratura precedente che suggerisce una forte relazione bidirezionale tra ADHD e uso di sostanze.

L'odds ratio combinato emerso dalla nostra meta-analisi (OR = 1,94; IC 95%: 1,31-2,89) fornisce, per la prima volta, una sintesi quantitativa di tale associazione. Inoltre, l'inclusione dello studio di Lugoboni *et al.* [12], focalizzato su pazienti che utilizzavano BDZ/Z-drugs ad alte dosi, rafforza ulteriormente questa relazione. In tale studio è stato osservato un OR pari a 1,85 (IC 95%: 1,05-3,26), indicando che, anche al di fuori di contesti di trattamento con oppioidi o di popolazioni forensi, gli adulti con ADHD presentano un rischio aumentato di uso improprio di BDZ. L'aggregazione di evidenze provenienti da diverse popolazioni ad alto rischio rafforza pertanto la rilevanza clinica dell'ADHD come predittore indipendente di uso improprio di benzodiazepine.

I sintomi cardine dell'ADHD – quali impulsività, disregolazione emotiva e disfunzione esecutiva – possono predisporre gli individui all'automedicazione con sedativi per la gestione di ansia, agitazione o disturbi del sonno. Al contempo, l'uso di BDZ può ulteriormente compromettere il controllo cognitivo, esacerbando i deficit attentivi e aumentando la probabilità di sviluppo di dipendenza.

Nonostante la coerenza dei risultati, devono essere riconosciute alcune limitazioni.

Una prima limitazione riguarda l'eterogeneità degli outcome tra gli studi inclusi, che hanno operazionalizzato l'uso improprio di BDZ in modi differenti (ad esempio uso improprio in trattamento di mantenimento con oppioidi, dipendenza da BDZ in popolazioni detenute, uso cronico ad alte dosi). Sebbene tali outcome siano stati considerati espressione di un medesimo costrutto di uso improprio/dipendenza clinicamente rilevante da BDZ, tale scelta può limitare la granularità interpretativa dei risultati. Per attenuare questo aspetto, è stato adottato un modello a effetti casuali e la dimensione dell'effetto combinato è stata interpretata come evidenza preliminare piuttosto che come prova definitiva di un fenomeno uniforme. Tutti gli studi inclusi erano di natura osservazionale e prevalentemente trasversale, il che impedisce di trarre inferenze causali. Inoltre, la variabilità nei criteri diagnostici e negli strumenti di valutazione dell'ADHD e dell'uso di BDZ introduce una potenziale fonte di eterogeneità. Infine, il numero complessivo di studi disponibili è limitato e i campioni derivano principalmente da popolazioni cliniche ad alto rischio o in trattamento, riducendo la generalizzabilità dei risultati.

Ciononostante, la presente revisione fornisce evidenze preliminari a supporto dell'ADHD come fattore di rischio clinicamente rilevante per l'uso improprio e la dipendenza da benzodiazepine.

Sebbene questa revisione si sia concentrata sulle BDZ, è opportuno sottolineare che l'uso improprio di altri farmaci prescrittibili è stato descritto nelle popolazioni con ADHD, a supporto dell'ipotesi di una vulnerabilità generalizzata [20]. Inoltre, evidenze preliminari suggeriscono che l'uso improprio di sedativi possa verificarsi anche in individui con altri disturbi del neurosviluppo, come il disturbo dello spettro autistico, in particolare in presenza di ansia o insonnia [21]. Tuttavia, i dati disponibili su questi gruppi restano molto limitati e richiedono ulteriori approfondimenti.

Va comunque considerato che l'ADHD è ampiamente associato a un rischio aumentato di uso di sostanze, e la nostra analisi non consente di stabilire se l'associazione osservata con le BDZ sia specifica o rifletta semplicemente una vulnerabilità generale. La scelta di focalizzarsi sulle BDZ deriva dal fatto che questa associazione è meno esplorata rispetto a quella con altre sostanze, quali alcol, cannabis o stimolanti, nonostante le crescenti preoccupazioni cliniche. Studi futuri dovrebbero confrontare direttamente i pattern di uso improprio di BDZ con quelli di altre sostanze, al fine di chiarire se il legame ADHD-BDZ rappresenti un percorso di rischio specifico o parte di un profilo comorbido più ampio.

Questi risultati sottolineano l'importanza di uno screening sistematico per l'ADHD nei soggetti con uso improprio noto o sospetto di sedativi. Inoltre, in questa popolazione dovrebbero essere considerate strategie terapeutiche alternative – quali ansiolitici non sedativi, interventi di tipo cognitivo-comportamentale e una farmacoterapia mirata per l'ADHD – al fine di ridurre il ricorso alle BDZ e i danni associati.

I meccanismi neurobiologici alla base dell'associazione tra uso improprio di BDZ e ADHD risultano complessi e multifattoriali. Gli individui con ADHD sono particolarmente vulnerabili all'uso improprio e alla dipendenza da BDZ a causa dell'interazione tra fattori neurobiologici e comportamentali. Studi di neuroimaging e farmacologici hanno dimostrato che l'ADHD è associato a una disregolazione dei sistemi dopaminergico e

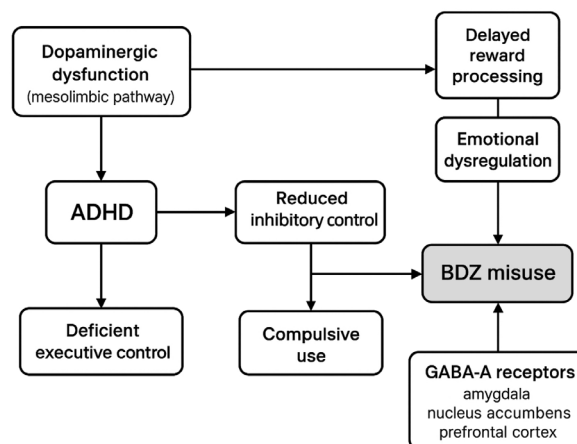
GABAergico, entrambi centrali nei circuiti della ricompensa e nei processi alla base dei comportamenti di dipendenza. Le BDZ agiscono potenziando l'attività dei recettori GABA-A, producendo effetti di rinforzo rapidi quali sedazione e ansiolisi. Nei soggetti impulsivi, tali effetti possono favorire il condizionamento comportamentale e l'uso compulsivo, soprattutto in presenza di una ridotta sensibilità alle ricompense ritardate e di un'ipofunzione del sistema dopaminergico mesolimbico [14; 15].

Parallelamente, gli adulti con ADHD riferiscono frequentemente disregolazione emotiva, ansia e insonnia, che possono indurli ad automedicarsi con BDZ nel tentativo di alleviare il disagio acuto. A causa di un controllo esecutivo compromesso e dell'impulsività, tali individui risultano più inclini ad aumentare i dosaggi o a utilizzare il farmaco al di fuori di una supervisione medica, incrementando ulteriormente il rischio di dipendenza [16]. Dal punto di vista neurobiologico, la sovrapposizione tra ADHD e uso improprio di benzodiazepine può riflettere una disfunzione di più sistemi interconnessi. I soggetti con ADHD presentano tipicamente una disregolazione sia del circuito dopaminergico della ricompensa – in particolare a livello della via mesolimbica [14] – sia delle reti prefronto-limbiche coinvolte nel controllo degli impulsi e nella regolazione affettiva [17]. Le benzodiazepine esercitano i loro effetti potenziando la trasmissione GABAergica, in particolare attraverso i recettori GABA-A localizzati nell'amigdala, nel nucleo accumbens e nella corteccia prefrontale [18]. Nei soggetti con ADHD, una ridotta tonicità GABAergica e un controllo esecutivo compromesso possono sinergizzare con il rapido rinforzo ansiolitico e sedativo delle BDZ, facilitando l'uso compulsivo [16]. Inoltre, i deficit nell'elaborazione delle ricompense ritardate e la labilità emotiva – caratteristiche distintive dell'ADHD in età adulta – possono ulteriormente orientare gli individui verso sostanze in grado di offrire un sollievo immediato [19]. Il modello concettuale proposto riassume tali meccanismi interrelati.

Le ricerche future dovrebbero privilegiare disegni longitudinali per chiarire le dinamiche temporali tra sintomi di ADHD e inizio o escalation dell'uso di BDZ. Sarebbe inoltre auspicabile valutare l'efficacia di protocolli terapeutici integrati che affrontino simultaneamente l'ADHD e l'uso di sostanze in comorbilità, con l'obiettivo di migliorare sia gli esiti cognitivi sia quelli comportamentali.

Il diagramma concettuale illustra i percorsi neurobiologici convergenti alla base dell'associazione tra ADHD e uso improprio di BDZ. L'ADHD è caratterizzato da una disfunzione dopaminergica della via mesolimbica e da un controllo esecutivo deficitario, che contribuiscono a un'alterata elaborazione delle ricompense ritardate e alla disregolazione emotiva. Le benzodiazepine, attraverso la loro azione sui recettori GABA-A a livello dell'amigdala e di strutture correlate, possono ulteriormente compromettere il controllo inibitorio e rinforzare l'uso compulsivo. L'interazione di questi meccanismi può aumentare la vulnerabilità all'uso improprio di BDZ negli adulti con ADHD.

Fig. 3 - Meccanismi neurobiologici che collegano ADHD e uso improprio di benzodiazepine



Limiti

La presente revisione presenta diversi limiti che devono essere riconosciuti. In primo luogo, il numero di studi eleggibili è risultato limitato (n = 4), riflettendo l'attuale scarsità di ricerche che affrontino in modo specifico la

relazione tra ADHD e uso improprio o dipendenza da benzodiazepine. Tale limitazione riduce la generalizzabilità dei risultati e impedisce lo svolgimento di analisi di sottogruppo robuste tra differenti popolazioni cliniche. In secondo luogo, tutti gli studi inclusi adottavano disegni osservazionali, prevalentemente di tipo trasversale, circostanza che limita la possibilità di trarre inferenze causali. Rimane pertanto irrisolta la questione se i sintomi dell'ADHD predispongano direttamente gli individui all'uso improprio di benzodiazepine.

Un ulteriore limite riguarda l'eterogeneità dei criteri diagnostici e dei metodi di valutazione adottati nei diversi studi, che rappresenta una potenziale fonte di bias. L'ADHD è stato frequentemente valutato mediante strumenti di screening piuttosto che attraverso interviste cliniche strutturate, e le definizioni di uso improprio o dipendenza da benzodiazepine variavano nelle loro operationalizzazioni.

Un'altra limitazione rilevante è rappresentata dal fatto che nessuno degli studi inclusi ha riportato analisi stratificate per sesso, nonostante siano ben documentate differenze sesso-dipendenti sia nella prevalenza dell'ADHD sia nei pattern di uso improprio di benzodiazepine. Ad esempio, uno studio condotto su adulti con disturbi da uso di sostanze ha evidenziato caratteristiche cliniche differenti dell'uso improprio di BDZ in base al sesso, pur in presenza di una prevalenza simile tra uomini e donne. Analogamente, nelle popolazioni adolescenziali con ADHD, le ragazze possono mostrare un rischio aumentato o traiettorie differenti di uso di sostanze rispetto ai coetanei maschi [22; 23]. A causa della mancanza di dati disaggregati per sesso nella presente revisione, non è stato possibile valutare se l'associazione ADHD-BDZ differisca in funzione del sesso. Studi futuri dovrebbero pertanto includere il sesso come variabile moderatrice, al fine di identificare eventuali profili di rischio specifici.

In quarto luogo, la maggior parte dei campioni inclusi proveniva da popolazioni cliniche o ad alto rischio – quali soggetti in trattamento per dipendenze o individui inseriti in contesti detentivi – limitando l'applicabilità dei risultati alla popolazione generale o a individui con manifestazioni più lievi di ADHD.

Nonostante tali limiti, i risultati forniscono indicazioni preliminari di rilievo e costituiscono una base utile per future ricerche volte a chiarire e affrontare i rischi di uso improprio di benzodiazepine negli individui con ADHD.

Conclusioni

Le limitate evidenze sintetizzate in questa revisione forniscono un supporto preliminare all'esistenza di un'associazione tra ADHD e uso improprio o dipendenza da benzodiazepine. Gli studi identificati evidenziano in modo coerente l'ADHD come un fattore di vulnerabilità clinicamente significativo, in particolare nelle popolazioni già ad alto rischio di disturbi da uso di sostanze. Tale associazione appare verosimilmente multifattoriale, coinvolgendo meccanismi neurobiologici, comportamentali e psicosociali che meritano ulteriori approfondimenti.

Alla luce delle conseguenze cognitive e funzionali negative sia dell'ADHD non trattato sia dell'uso cronico di benzodiazepine, l'identificazione precoce dell'ADHD in ambito clinico – in particolare tra i pazienti che utilizzano farmaci sedativi – risulta imprescindibile. I clinici dovrebbero esercitare particolare cautela nella prescrizione di benzodiazepine a soggetti con ADHD e considerare alternative terapeutiche più sicure e basate sull'evidenza per la gestione dell'ansia, dell'insonnia e della disregolazione emotiva.

Sono necessari studi longitudinali e interventistici futuri per chiarire i percorsi causali, sviluppare strategie di prevenzione mirate e informare approcci terapeutici integrati. Una comprensione più approfondita del legame tra ADHD e uso improprio di benzodiazepine sarà essenziale per ridurre i rischi iatrogeni e migliorare gli esiti a lungo termine in questa popolazione vulnerabile.

Finanziamenti e conflitti di interesse

La presente ricerca non ha ricevuto finanziamenti specifici da enti pubblici, commerciali o non-profit. Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse finanziari o relazioni personali che possano aver influenzato il lavoro riportato in questo articolo.

Riferimenti bibliografici

1. Faraone S.V., Biederman J., & Mick E. (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med.*, 36(2): 159-65. Doi: 10.1017/S003329170500471X.
2. Fayyad J., Sampson N.A., Hwang I., Adamowski T., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., Andrade L.H., Borges G., de Girolamo G., Florescu S., Gureje O., Haro J.M., Hu C., Karam E.G., Lee S., Navarro-Mateu F., O'Neill S., Pennell B.E., Piazza M., Posada-Villa J., Ten Have M., Torres Y., Xavier M., Zaslavsky A.M., & Kessler R.C. (2017). WHO World Mental Health Survey Collaborators. The descriptive epidemiology of DSM-IV Adult ADHD in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Atten Defic Hyperact Disord.*, 9(1): 47-65. Doi: 10.1007/s12402-016-0208-3.
3. Song P., Zha M., Yang Q., Zhang Y., Li X., & Rudan I. (2021). The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.*, 11, 04009. Doi: 10.7189/jogh.11.04009.
4. Wilens T.E., Faraone S.V., Biederman J., & Gunawardene S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, 111(1): 179-85. Doi: 10.1542/peds.111.1.179.
5. Olsson M., King M., & Schoenbaum M. (2015). Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(2): 136-42. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1763.
6. Maust D.T., Lin L.A., & Blow F.C. (2019). Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv.*, 70(2): 97-106. Doi: 10.1176/appi.ps.201800321.
7. Lugoboni F., Zamboni L., Mantovani E., Cibin M., Tamburin S., & Gruppo InterSERT di Collaborazione Scientifica (2020). Association between Adult Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Intravenous Misuse of Opioid and Benzodiazepine in Patients under Opioid Maintenance Treatment: A Cross-Sectional Multicentre Study. *Eur Addict Res.*, 26(4-5): 263-273.
8. Moore E., Sunjic S., Kaye S., Archer V., & Indig D. (2016). Adult ADHD Among NSW Prisoners: Prevalence and Psychiatric Comorbidity. *J Atten Disord.*, 20(11): 958-967. Doi: 10.1177/1087054713506263.
9. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., & Moher D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. Doi: 10.1136/bmj.n71.
10. Moola S., Munn Z., Tufanaru C., Aromataris E., Sears K., Sfetcu R., Currie M., Qureshi R., Mattis P., & Lisy K. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E., & Munn Z. (Eds.). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. Joanna Briggs Institute.
11. Seabold S., & Perktold J. (2010). Statsmodels: Econometric and statistical modeling with Python. In: *Proceedings of the 9th Python in Science Conference* (Vol. 57, pp. 61-66).
12. Lugoboni F., Bertoldi A., Casari R., Mantovani E., Morbioli L., & Tamburin S. (2020b). Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Quality of Life in High-Dose Benzodiazepine and Related Z-Drug Users. *Eur Addict Res.*, 26(4-5): 274-282. Doi: 10.1159/000507852.
13. Young J.T., Carruthers S., Kaye S., Allsop S., Gilseman J., Degenhardt L., van de Glind G., van den Brink W., & Preen D. (2015). Comorbid attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorder complexity and chronicity in treatment-seeking adults. *Drug Alcohol Rev.*, 34(6): 683-93. Doi: 10.1111/dar.12249.
14. Volkow N.D., Wang G.J., Kollins S.H., Wigal T.L., Newcorn J.H., Telang F., Fowler J.S., Zhu W., Logan J., Ma Y., Pradhan K., Wong C., & Swanson J.M. (2009). Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: clinical implications. *JAMA*, 302(10): 1084-91. Doi: 10.1001/jama.2009.1308. Erratum in: *JAMA* (2009), 302(13): 1420.
15. Faraone S.V., & Biederman J. (2005). What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults. *J Atten Disord.*, Nov, 9(2): 384-91. Doi: 10.1177/1087054705281478.
16. Wilens T.E., & Morrison N.R. (2011). The intersection of attention-deficit/hyperactivity disorder and substance abuse. *Curr Opin Psychiatry*, 24(4): 280-5. Doi: 10.1097/YCO.0b013e328345c956.
17. Arnsten A.F. (2009). The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *J Pediatr.*, May 1, 154(5): 1-S43. Doi: 10.1016/j.jpeds.2009.01.018.
18. Koob G.F., & Volkow N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, Jan, 35(1): 217-38. Doi: 10.1038/npp.2009.110. Erratum in: *Neuropsychopharmacology*, Mar, 35(4): 1051.
19. Sohal V.S., & Rubenstein J.L.R. (2019). Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, Sep, 24(9): 1248-1257. Doi: 10.1038/s41380-019-0426-0. Epub 2019 May 14.
20. <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/misuse-prescription-drugs/overview> (September 16th, 2025).
21. Naguy A., Pridmore S., & Alamiri B. (2022). Benzodiazepines in autism spectrum disorder-wise or otherwise?. *CNS Spectr.*, Oct, 27(5): 552. Doi: 10.1017/S1092852921000481.
22. McHugh R.K., Geyer R.B., Chase A.R., Griffin M.L., Bogunovic O., & Weiss R.D. (2021). Sex differences in benzodiazepine misuse among adults with substance use disorders. *Addictive Behaviors*, 112, 106608.
23. Castellano-García F., Benito A., Jovani A., Fuertes-Sáiz A., Marí-Sanmillán M.I., & Haro G. (2022). Sex Differences in Substance Use, Prevalence, Pharmacological Therapy, and Mental Health in Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Brain Sci.*, May 2, 12(5), 590. Doi: 10.3390/brainsci12050590