

I disturbi del comportamento alimentare: criticità emergenti e sfide future

Eating disorders: critical issues and challenges for the future

I principali disturbi del comportamento alimentare (DCA), anoressia nervosa (AN) e bulimia nervosa (BN), sono descritti nel mondo occidentale fin dal medioevo. Ad esempio, molti studiosi hanno visto nel comportamento ascetico di famose sante del '300 (Santa Caterina da Siena, Santa Teresa d'Avila) aspetti molto simili a quelli che caratterizzano l'AN ai nostri tempi. Nel medioevo il controllo, le rinunce e le torture al proprio corpo erano intese non tanto come rigetto della fisicità, ma come modalità di accesso al divino, per cui l'anoressia, insieme con la flagellazione ed altre sofferenze corporali, era un mezzo per avviare alla santità la donna, il cui corpo era simbolo di lussuria, debolezza e irrazionalità. Similmente, è molto diffuso nei manoscritti dell'epoca compresa tra il 14° e il 19° secolo l'uso dei termini "bulimia", "cynoressia", "fame canina" o "fame morbosa". Il termine "fame canina" è sostanzialmente una forma volgare, colloquiale del termine bulimia e indicava una fame da cane, seguita da vomito spontaneo. Tuttavia, sebbene descritti fin dall'antichità, i DCA hanno trovato una propria autonomia nosografica solo negli ultimi decenni. Attualmente, infatti, nella quarta edizione rivista del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali* (DSM) sono individuate tre distinte categorie diagnostiche: l'AN, la BN e i disturbi del comportamento alimentare non altrimenti specificati (DANAS), che includono le forme sottosoglia di AN e BN e il disturbo da alimentazione incontrollata (*binge-eating disorder*).

Negli ultimi 50 anni, si è assistito alla produzione di una vasta letteratura di studi descrittivi sull'AN, la BN e i DANAS. Tali studi hanno prodotto un'abbondanza di dati, ma poche conoscenze certe soprattutto riguardo all'etiopatogenesi, al trattamento e alla prevenzione di detti disturbi. Una delle aree problematiche che ha ricevuto relativamente poca attenzione da parte dei clinici e degli studiosi è rappresentata dall'*instabilità diagnostica* dei DCA, fenomeno per il quale i pazienti con AN, BN o DANAS tendono a migrare, nel decorso della loro malattia, da una categoria diagnostica all'altra. Tale fluttuazione diagnostica si è imposta all'attenzione

degli studiosi verso la fine degli anni '90, quando Keel e Mitchell¹ osservarono che più del 50% di individui con diagnosi iniziale di AN sviluppava successivamente una BN e che circa il 30% di persone con diagnosi corrente di BN riportava di aver avuto in passato AN. L'instabilità diagnostica dei DCA è stata successivamente confermata ed è stato puntualizzato come AN sia la diagnosi più instabile, seguita da BN e DANAS^{2,3}. Nonostante i cambiamenti avvengano anche dopo molti anni dall'inizio della malattia, le evidenze sperimentali suggeriscono che la maggior parte di essi si realizza entro i primi 5 anni dall'esordio del disturbo^{4,5}. Sulla base della sintomatologia che accomuna gli individui colpiti da differenti DCA e sulla base dei frequenti cambiamenti di sintomi (e di diagnosi) in uno stesso paziente, Fairburn ha proposto una visione "transdiagnostica" dei DCA^{6,7}. Ciò, da un lato, ha portato all'applicazione di uno stesso modello terapeutico per tutti i DCA⁶, dall'altro, ha suggerito la possibilità che l'instabilità diagnostica possa contribuire all'identificazione di un endofenotipo utile ai fini della ricerca genetica e neurobiologica. Tale instabilità diagnostica, infine, sottolinea la necessità di una nuova classificazione dei DCA. In tal senso, alcune anticipazioni del gruppo di lavoro che sta provvedendo alla revisione dei criteri diagnostici per il DSM-V, lasciano intravedere l'abolizione del criterio dell'amenorrea per la diagnosi di AN e la modifica del criterio della frequenza delle abbuffate per la diagnosi di BN. In tal modo, una quota parte delle persone che finora sono state diagnosticate come DANAS rientreranno, a giusto titolo, nelle diagnosi di AN o BN.

Un altro aspetto di notevole rilevanza clinico-epidemiologica che è emerso nelle ultime decadi è rappresentato dall'*avanzamento dell'età d'esordio* dei DCA. L'AN e la BN sono ormai considerate una vera epidemia sociale, che riguarda soprattutto il mondo occidentale con una spiccata predilezione per il sesso femminile. Gli studi epidemiologici condotti alla fine del secolo scorso, hanno evidenziato un'età media di esordio compresa tra i 12 e i 25 anni per l'AN, con un picco a 14 anni ed un altro a 18 anni, e tra i 14 e i 35 anni per

la BN^{8,9}. L'osservazione clinica degli anni recenti, tuttavia, ha messo in evidenza che un crescente numero di soggetti in età pre-adolescenziale arriva agli ambulatori dei centri preposti alla cura di detti disturbi. Al momento, non è possibile definire se tale osservazione corrisponda effettivamente ad un aumento dell'incidenza di DCA tra i bambini e gli adolescenti, in quanto mancano studi epidemiologici di comunità e i dati presenti in letteratura si riferiscono a campioni di piccole dimensioni e a popolazioni selezionate¹⁰. Tuttavia, una riprova indiretta di tale fenomeno è fornita da un recente studio che mette in evidenza come effettivamente l'età d'esordio si stia progressivamente riducendo per le giovani generazioni¹¹. I motivi di un tale fenomeno sono ancora in gran parte sconosciuti, anche se non è difficile intuire che i cambiamenti socio-culturali possano svolgere un ruolo rilevante. Un altro aspetto che è stato molto enfatizzato per l'AN, ma sempre ritenuto di modesta rilevanza per la BN e i DANAS, è rappresentato dal *rischio di mortalità* associato ai DCA. La letteratura sulla mortalità dei DCA, infatti, ha indicato percentuali di mortalità nell'AN di gran lunga superiori alla BN e ai DANAS^{1,12}, che sono state pertanto storicamente considerate delle sindromi meno severe. Un lavoro recentissimo¹³, nel quale 1885 individui con DCA sono stati seguiti per un periodo compreso tra 8 e 25 anni, ha evidenziato percentuali di mortalità del 4% per l'AN, del 3,9% per la BN e del 5,2% per i DANAS. Di rilevanza è il fatto che in tale studio i valori della mortalità standardizzata (cioè, la mortalità osservata nella popolazione di pazienti rapportata a quella della popolazione generale della stessa fascia d'età) sono risultati più elevati per i DANAS e la BN rispetto all'AN sia quando questi valori hanno riguardato tutte le cause di morte sia quando hanno considerato solo il suicidio. Tale dato, se confermato in studi futuri, capovolge l'opinione corrente che i DANAS e la BN siano condizioni cliniche meno severe dell'AN e ciò non può sicuramente essere ignorato nella gestione clinico-terapeutica di tali patologie.

Un ultimo aspetto che va sottolineato riguarda le attuali conoscenze sull'*etiopatogenesi* dei DCA. I recenti studi di neurobiologia e genetica hanno confermato l'interazione fra fattori biologici, personologici ed ambientali nell'etiopatogenesi dei DCA. Nelle persone affette da DCA, sono state individuate modificazioni di neurotrasmettitori e neuromodulatori implicati nella regolazione del

comportamento alimentare e/o delle dimensioni psicopatologiche e personologiche proprie dell'AN e della BN, alterazioni che, anche se secondarie alla malnutrizione, potrebbero essere geneticamente favorite e contribuire al mantenimento e/o all'esito del disturbo stesso^{14,15}. In tale ambito, un modello patogenetico che sta sempre più ricevendo conferme sperimentali è quello che individua nella disfunzione dei sistemi regolatori del *reward* uno dei meccanismi cardini nello sviluppo dei DCA. Infatti, si va facendo sempre più strada l'ipotesi che tali disturbi siano legati ad alterazioni dei processi di gratificazione, che favorirebbero l'instaurarsi di una sorta di dipendenza e assuefazione al digiuno autoimposto, nell'AN, e alle abbuffate alimentari nella BN. D'altra parte, esperienze soggettive positive determinate dal digiuno prolungato sono descritte in pazienti malnutriti con AN, il cui unico piacere sembra quello di mantenere il proprio stato cachettico^{16,17}, mentre i pazienti con BN riferiscono un'impellenza irresistibile nel metter in atto un'abbuffata, che ha come effetti immediati la riduzione di stati emotivi negativi. In tale ottica, il sistema mesolimbico, che ha sotto il proprio controllo il *reward* (amigdala, insula, striato ventrale e regioni ventrali della corteccia cingolata e di quella orbito-frontale), sembra primariamente chiamato in causa e evidenze di una sua disfunzione in pazienti con AN sono state recentemente fornite^{18,19}.

La grande sfida del futuro sarà quella di trasferire le conoscenze derivanti dalla ricerca neurobiologica, neuropsicologica e socio-epidemiologica nella clinica dei DCA, in termini sia di trattamento sia, soprattutto, di prevenzione. I DCA, al momento, sono gli unici disturbi psichiatrici per i quali non esistono ancora terapie basate sull'evidenza²⁰, dal momento che i pochi trials clinici condotti finora hanno notevoli limitazioni metodologiche e soffrono di un elevato tasso di drop-outs, per cui hanno fornito, in genere, risultati non conclusivi. È innegabile che fino a quando non avremo una migliore conoscenza dei meccanismi neurobiologici che sottendono e/o sostengono detti disturbi, non disporremo di trattamenti adeguati anche se qualche dato iniziale comincia ad emergere. Ad es., l'individuazione delle alterazioni di peptidi modulanti della fame/sazietà nei pazienti con AN ha portato all'uso sperimentale di analoghi di detti peptidi nel trattamento clinico di pazienti con AN, con risultati incoraggianti anche se ancora preliminari²¹. È chiaro che la *conditio*

sine qua non sulla quale si fonderanno gli sviluppi in tale settore è rappresentata dall'affidabilità dei risultati nell'ambito della ricerca sui DCA. Il superamento delle criticità sopra esposte consentirà di selezionare gruppi di pazienti più omogenei per la ricerca neurobiologica, neuropsicologica e socio-epidemiologica, con conseguente maggiore affidabilità dei risultati e sviluppo di conoscenze, che porteranno ad un miglioramento delle attuali tecniche terapeutiche, ovvero delle terapie nutrizionali, delle psicoterapie e delle farmacoterapie, dando luogo a esiti clinici più efficaci e, soprattutto, consentendo la messa a punto di adeguate strategie per la prevenzione di questi disturbi.

P. Monteleone
 Centro Pilota Regionale
 per i Disturbi del Comportamento Alimentare,
 Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN

Bibliografia

- 1 Keel PK, Mitchell JE. *Outcome in bulimia nervosa*. Am J Psychiatry 1997;154:313-21.
- 2 Milos G, Spindler A, Schnyder U, Fairburn CG. *Instability of eating disorder diagnoses: prospective study*. Br J Psychiatry 2005;187:573-8.
- 3 Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, et al. *Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover*. Am J Psychiatry 2005;162:732-40.
- 4 Bulik CM, Sullivan PF, Fear J, Pickering A. *Predictors of the development of bulimia nervosa in women with anorexia nervosa*. J Nerv Ment Dis 1997;185:704-7.
- 5 Eddy KT, Keel PK, Dorer DJ, Delinsky SS, Franko DL, Herzog DB. *Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes*. Int J Eat Disord 2002;31:191-201.
- 6 Fairburn CG, Cooper Z, Shafran R. *Cognitive behaviour therapy for eating disorders: a "transdiagnostic" theory and treatment*. Behav Res Ther 2003;41:509-28.
- 7 Fairburn CG, Harrison PJ. *Eating disorders*. Lancet 2003;361:407-16.
- 8 Hoek HW, van Hoeken D, Katzman MA. *Epidemiology and cultural aspects of eating disorders*. In: Maj M, Halmi K, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N, editors. *Eating disorders*, vol. 6. WPA series. New York: Wiley & Sons 2003, pp. 75-104.
- 9 Keski-Rahkonen A, Raevuori A, Hoek HW. *Epidemiology of eating disorders: an update*. In: Wonderlich S, Mitchell JE, de Zwaan M, Steiger H, editors. *Annual review of eating disorders*. Academy for Eating Disorders. Oxon: Wiley & Sons 2008, pp. 59-68.
- 10 Halmi KA. *Anorexia nervosa: an increasing problem in children and adolescents*. Dialogues Clin Neurosci 2009;11:100-3.
- 11 Favaro A, Caregato L, Tenconi E, Bosello R, Santonastaso P. *Time trends in age of onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa*. J Clin Psychiatry 2010 (in press).
- 12 Sullivan PF. *Mortality in anorexia nervosa*. Am J Psychiatry 1995;152:1073-4.
- 13 Crow SJ, Peterson CB, Swanson SA, Raymond NC, Specker S, Eckert ED, Mitchell JE. *Increased mortality in bulimia nervosa and other eating disorders*. Am J Psychiatry 2009;166:1342-6.
- 14 Monteleone P, Castaldo E, Maj M. *Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders*. Regul Pept 2008;149:39-50.
- 15 Monteleone P, Maj M. *Genetic susceptibility to eating disorders: associated polymorphisms and pharmacogenetic suggestions*. Pharmacogenomics 2008;9:1487-520.
- 16 Lasègue C. *De l'anorexie hystérique*. Arch Gèn Mèd 1873;1:384-403.
- 17 Pearce JM. *Richard Morton: origins of anorexia nervosa*. Eur Neurol 2004;52:191-2.
- 18 Kaye WH, Fudge JL, Paulus M. *New insight into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa*. Nature Rev Neurosci 2009;10:573-84.
- 19 Fladung AK, Grön G, Grammer K, et al. *A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system*. Am J Psychiatry 2009 Oct 15 [Epub ahead of print].
- 20 Halmi KA. *Salient components of a comprehensive service for eating disorders*. World Psychiatry 2009;8:150-5.
- 21 Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, et al. *Chrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study*. Endocr J 2009;56:119-28.