

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia

DOTTORATO DI RICERCA

IN

TERAPIE AVANZATE MEDICO – CHIRURGICHE

XXIX CICLO



TESI

**Mortalità e Complicanze clinico-nutrizionali a lungo termine
nell'Anoressia Nervosa di Tipo Restrittivo (malnutrizione
secondaria a disturbi cronici restrittivi del comportamento
alimentare)**

RELATORE

Ch.mo Prof. Franco Contaldo

CANDIDATA

Dr.ssa Enza Speranza

ANNO ACCADEMICO
2014-2017

INDICE	pag.
Riassunto	3
Introduzione	5
Classificazione dei disturbi del comportamento alimentare	7
Epidemiologia dei disturbi del comportamento alimentare	14
Eziopatogenesi dei disturbi del comportamento alimentare	17
Alterazione dello stato di nutrizione nei disturbi del comportamento alimentari	20
Comportamento alimentare:	
<i>dispendio energetico</i>	21
<i>massa e composizione corporea</i>	24
<i>complicanze metaboliche e funzionali</i>	27
Mortalità nell'anoressia nervosa	42
Obiettivo della tesi	45
1. Mortalità a lungo termine nell'anoressia nervosa: il risultato dopo 10 anni di follow-up e una revisione della più recente letteratura	46
2. Valutazione della presenza di complicanze cliniche sia nella fase iniziale, florida di malattia che a lungo termine	50
3. Verificare con apposito questionario telefonico le condizioni cliniche e generali delle pazienti a distanza di almeno dieci anni dall'ultima osservazione clinica.	58
Discussione	62
Conclusione	79
Bibliografia	81
Allegati e Tabelle	82

RIASSUNTO

Nei tre anni del corso di dottorato di ricerca in Terapie Avanzate Medico Chirurgiche presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università degli Studi di Napoli "Federico II", ho portato avanti un progetto di ricerca volto a valutare lo stato nutrizionale e le complicanze cliniche a lungo termine in pazienti con DCA. In particolare mi sono soffermata su tre tematiche:

1) Mortalità in pazienti affette da AN con un follow up interrotto da almeno 10 anni

La valutazione della mortalità nei DCA, da estendere al più alto numero di giovani pazienti di cultura e nazionalità differenti, rimane un obiettivo primario per il monitoraggio della gravità di tale malattia; lo studio di eventuali fattori predittivi potrebbe essere utile per migliorare i protocolli di diagnosi e terapia.

L'obiettivo di tale studio è stato di valutare la mortalità a lungo termine in una popolazione di pazienti anoressiche, confrontando i dati con quelli disponibili da altri studi recenti sui tassi di mortalità, e aumentando la durata dell'osservazione rispetto agli ultimi follow up svolti presso questo Dipartimento. (De Filippo et al 2000; Signorini et al. 2006)

2) Lo stato di nutrizione biochimico, funzionale e clinico generale di un campione di pazienti anoressiche a distanza di 10 anni dalla ultima osservazione clinica ambulatoriale.

Si è voluto studiare, in un gruppo di pazienti richiamate, le condizioni cliniche generali a distanza di più dieci anni dalla diagnosi certa di anoressia nervosa sia dal punto di vista biochimico, funzionale che clinico-nutrizionale: tra l'altro come si modificano eventualmente i parametri di valutazione della composizione corporea e ossea, e la funzione cardiaca. Inoltre i dati ottenuti in queste pazienti alla prima osservazione sono stati confrontati con il campione iniziale generale, per verificare se il gruppo delle pazienti richiamate fosse rappresentativo dello stesso campione generale.

3) Valutazione delle condizioni generali di un gruppo di pazienti ricontattate dopo 10 anni dall'ultima osservazione

Fra i fattori predisponenti svolgono un ruolo importante quelli socio-economici e culturali. Con apposito questionario (somministrabile anche per via telefonica) si è voluto verificare le condizioni cliniche generali secondo quanto riferito dalle pazienti, ed ottenere una descrittiva delle variabili socio-demografiche delle stesse dopo vari anni, verificando la concordanza con quanto segnalato in letteratura riguardo le caratteristiche culturali e sociali tipiche delle pazienti anoressiche.

INTRODUZIONE

Il comportamento alimentare è il risultato dell'azione congiunta di fattori esterni ed interni all'individuo: lo stile cognitivo, le percezioni sensoriali, ma anche le abitudini e le informazioni ambientali sugli alimenti condizionano la scelta e l'assunzione dei cibi (1). Il modo di alimentarsi viene definito da vari parametri quali le attitudini, le preferenze, le scelte e consumi alimentari, profilo dei pasti (numero e composizione), regolazione del senso della fame e sazietà ecc. Con il termine di *comportamento alimentare*, in particolare, si guarda più che alla valutazione quantitativa (apporti di energia, di proteine, di carboidrati, di grassi, ecc.), a quella qualitativa e cioè al tipo di controllo che l'individuo esercita sulla propria alimentazione.

Il comportamento alimentare si sviluppa precocemente nell'uomo a partire dai primi anni di vita ed il suo normale sviluppo può portare ad un aumento di peso adeguato e non eccessivo durante l'infanzia e a comportamenti alimentari sani nel corso di tutta la vita (2).

A fronte dell'epidemia di obesità e dell'aumentata incidenza dei disturbi del comportamento alimentare, verificatisi negli ultimi anni, la ricerca si è indirizzata verso lo studio delle influenze culturali sul comportamento alimentare del bambino e sullo stile educativo impartito dalla famiglia. Si è visto così che un regime alimentare restrittivo, imposto al bambino dai genitori, lo renda più suscettibile allo sviluppo di comportamenti alimentari incontrollati negli anni successivi e come le preferenze alimentari dello stesso possano cambiare per emulazione del comportamento dei coetanei (3).

Mentre sono ben noti i meccanismi fisiologici regolanti il ciclo fame/sazietà, molti aspetti sul comportamento alimentare risultano ancora non chiari e l'obiettivo degli studi di neuroscienze e di genomica è proprio quello di chiarire i numerosi aspetti che determinano le differenze individuali nella regolazione del bilancio energetico, delle preferenze di gusto e della ricerca di determinati cibi.

E' sempre più alta negli ultimi anni la percentuale di adolescenti che sviluppano un comportamento alimentare tendente all'autoriduzione dell'apporto calorico fino all'afagia e/o quadri di iperfagia incontrollata con eventuali anormali comportamenti compensatori, conseguenza di una grave sofferenza psichica e classificati come disturbi dell'alimentazione.

Tale definizione viene adottata per identificare specifiche alterazioni delle abitudini alimentari o del comportamento relativo al controllo del peso, che sfociano in un deterioramento significativo della salute fisica o della condizione psico-sociale. In condizioni patologiche, e cioè nei disturbi del comportamento alimentare, si fa riferimento alla presenza di iperfagia incontrollata e di comportamenti compensatori (vomito, uso di lassativi, attività fisica strenua), al rifiuto più o meno assoluto dell'assunzione di cibo, alle modalità di assunzione del cibo, alla relazione con la propria immagine corporea.

I comportamenti utilizzati per il controllo del peso possono essere tali da causare alterazioni anche gravi delle funzioni fisiologiche dell'organismo e modifiche a livello della sfera psicosociale, che rendono tali disturbi patologie di non secondaria importanza in ambito psichiatrico ma anche nutrizionale (4).

CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) rappresentano quindi alterazioni più o meno gravi del rapporto che l'individuo ha con il cibo, e sono il sintomo centrale ed eclatante di una grave sofferenza psichica frutto di un perenne "conflitto" interiore scatenato dalla "fobia" di aumentare di peso, dallo sgomento rispetto al cibo e alle "calorie", dalla distorsione dell'immagine corporea e dalla paura della "fame" e delle sue conseguenze.

I Disturbi del Comportamento Alimentare rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie, caratterizzate da un alterato rapporto col cibo e da una cosiddetta dispercezione dell'immagine corporea.

L'Anoressia Nervosa, in particolare, è una patologia caratterizzata da una malnutrizione di tipo cronico, caratterizzata da uno dei più alti tassi di mortalità tra le malattie psichiatriche. In accordo con quanto proposto dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-V) (5), l'Anoressia Nervosa è definita dalla presenza dei seguenti criteri:

A. Restrizione dell'introito calorico in rapporto ai fabbisogni con significativa perdita di peso in rapporto a età, sesso, curve di crescita e salute fisica;

B. Intensa paura di prendere peso e di ingrassare o persistenti comportamenti che interferiscono con l'incremento di peso pur in condizioni di peso significativamente basso;

C. Disturbo nella percezione dell'immagine corporea, influenza dell'immagine corporea nella stima di sé, persistente mancanza di consapevolezza della gravità dell'attuale basso peso corporeo.

Vengono identificati i seguenti sottotipi:

-Forma restrittiva: durante gli ultimi 3 mesi il soggetto non ha mai avuto episodi di abbuffate o comportamenti di eliminazione (vomito autoindotto, uso di lassativi o di diuretici).

-Forma con abbuffate e/o manovre di eliminazione: negli ultimi 3 mesi il soggetto ha avuto ricorrenti episodi di abbuffate o comportamenti di eliminazione (vomito autoindotto o abuso di lassativi o diuretici).

Specificare se:

In remissione parziale: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, il Criterio A (basso peso corporeo) non è stato soddisfatto per un consistente periodo di tempo, ma sia il Criterio B (intensa paura di aumentare di peso o diventare grassi o comportamenti che interferiscono con l'aumento di peso) sia il Criterio C (alterazioni della percezione del sé relativa al peso e alla forma del corpo) sono ancora soddisfatti.

In remissione completa: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, non è stato soddisfatto nessuno dei criteri per un consistente periodo di tempo.

Specificare la gravità attuale:

Il livello minimo di gravità si basa, per gli adulti, sull'attuale indice di massa corporea (IMC) oppure, per bambini ed adolescenti, sul percentile dell'IMC. I range sono derivati dalle categorie dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la magrezza negli adulti; per bambini ed adolescenti, dovrebbero essere utilizzati percentili dell'IMC corrispondenti. Il livello di gravità può essere aumentato al fine di riflettere sintomi clinici, il grado della disabilità funzionale e la necessità di una supervisione.

Lieve: IMC ≥ 17 kg/m²

Moderata: IMC 16-16.99 kg/m²

Grave: IMC 15-15.99 kg/m²

Estrema: IMC < 15 kg/m²

Sebbene la bulimia nervosa abbia in comune con l'anoressia la paura di ingrassare e la ricerca della magrezza, la maggior parte delle pazienti bulimiche presentano un peso nella media, oscillando tra aumento e diminuzione del peso. La bulimia nervosa è caratterizzata da periodici episodi di comportamento alimentare "compulsivo" o "binge" che non è altro che il consumo rapido e incontrollato di cibo. Apparentemente, si tratta soprattutto di cibi più ricchi di carboidrati. In alcuni casi, "i pazienti con bulimia nervosa possono lamentare depressione, stanchezza, mal di testa. Alcuni possono soffrire di dolore addominale, gonfiore o bruciore di stomaco; questi sintomi sono di solito attribuiti a cicli di "binge-purge". Il comportamento binge-purge del bulimico è tipicamente accompagnato dal senso di colpa. L'eliminazione del cibo produce sentimenti di sollievo e un impegno a seguire fermamente la dieta che è fallita.

Come per l'Anoressia Nervosa, così anche per la Bulimia Nervosa è possibile identificare i seguenti criteri diagnostici (5):

A. Ricorrenti episodi di abbuffata. Un episodio di abbuffata è caratterizzato da entrambi i seguenti aspetti:

1. Mangiare, in un determinato periodo di tempo (per es., un periodo di due ore), una quantità di cibo significativamente maggiore di quella che la maggior parte degli individui assumerebbe nello stesso tempo e in circostanze simili.

2. Sensazione di perdere il controllo durante l'episodio (per es., sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o a controllare cosa e quanto si sta mangiando).

B. Ricorrenti e inappropriate condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso, come vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici o altri farmaci, digiuno o attività fisica eccessiva.

C. Le abbuffate e le condotte compensatorie inappropriate si verificano entrambe in media almeno una volta alla settimana per 3 mesi.

D. I livelli di autostima sono indebitamente influenzati dalla forma e dal peso corporeo.

E. L'alterazione non si manifesta esclusivamente nel corso di episodi di anoressia nervosa.

Specificare se:

In remissione parziale: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per la bulimia nervosa, alcuni, ma non tutti, i criteri sono stati soddisfatti per un consistente periodo di tempo.

In remissione completa: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per la bulimia nervosa, nessuno dei criteri è stato soddisfatto per un consistente periodo di tempo.

Specificare la gravità attuale:

Il livello minimo di gravità si basa sulla frequenza delle condotte compensatorie inappropriate. Il livello di gravità può essere aumentato per riflettere altri sintomi e il grado di disabilità funzionale.

- Lieve:** Una media di 1-3 episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.
- Moderata:** Una media di 4-7 episodi di condotte inappropriate a settimana.
- Grave:** Una media di 8-13 episodi di condotte inappropriate a settimana.
- Estrema:** Una media di 14 o più episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.

Un'altra categoria di disturbi residua all'interno dei disturbi dell'alimentazione da utilizzare sono i *Disturbi dell'alimentazione non altrimenti specificati*: "include quei disturbi dell'alimentazione che non soddisfano i criteri di nessuno specifico Disturbo dell'Alimentazione".

Gli esempi includono:

1. Per il sesso femminile, tutti i criteri dell'Anoressia Nervosa in presenza di un ciclo mestruale normale
2. Tutti i criteri dell'Anoressia Nervosa sono soddisfatti e malgrado la significativa perdita di peso, il peso attuale risulta nei limiti della norma
3. Tutti i criteri della Bulimia Nervosa risultano soddisfatti, tranne il fatto che le abbuffate e le condotte compensatorie hanno una frequenza inferiore a 2 episodi per settimana e per 3 mesi
4. Un soggetto di peso normale che si dedica regolarmente a inappropriate condotte compensatorie dopo aver ingerito piccole quantità di cibo (es. induzione del vomito dopo aver mangiato 2 biscotti)
5. Il soggetto ripetutamente mastica e sputa, senza deglutire, grande quantità di cibo

Il DSM-V ha apportato un'ampia revisione nella classificazione dei DCA rispetto alle precedenti edizioni del DSM-IV (1994) e del DSM-IV TR (2000), introducendo nuove entità nosografiche, come il *Binge Eating Disorder* (BED) (5), e ridefinendo i concetti di basso peso, con riferimento ai valori normali per età, sesso e statura, ed eliminando l'amenorrea dai criteri diagnostici per l'Anoressia Nervosa. E' una patologia caratterizzata dalla tendenza ad abbuffarsi in risposta a stimoli emotivi non associato all'utilizzo costante di metodi di compenso come il vomito, l'attività fisica strenua, l'abuso di lassativi e/o diuretici, la dieta rigida. Alcuni ricercatori stimano la sua incidenza superiore al 10% nella popolazione generale e può raggiungere anche il 30% nei soggetti che si sottopongono a programmi terapeutici per la perdita di peso.

Nel DSM-V è il *Binge Eating Disorder* - BED, definito dalla presenza dei seguenti criteri (5):

A. Ricorrenti episodi di abbuffata. Un episodio di abbuffata è caratterizzato da entrambi i seguenti aspetti:

1. Mangiare, in un determinato periodo di tempo (per es., un periodo di due ore), una quantità di cibo significativamente maggiore di quella che la maggior parte degli individui mangerebbe nello stesso tempo e in circostanze simili.
2. Sensazione di perdere il controllo durante l'episodio (per es., sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o a controllare cosa e quanto si stia mangiando).

B. Gli episodi di abbuffata sono associati a tre o più dei seguenti aspetti:

1. Mangiare molto più rapidamente del normale.
2. Mangiare fino a sentirsi sgradevolmente pieni.

3. Mangiare grandi quantitativi di cibo anche se non ci si sente affamati.
4. Mangiare in solitudine a causa dell'imbarazzo legato alla quantità di cibo ingerito
5. Sentirsi disgustati verso se stessi, depressi o molto in colpa dopo aver mangiato.

C. Le abbuffate suscitano sofferenza e disagio.

D. L'abbuffata si verifica, mediamente, almeno una volta alla settimana per 3 mesi.

E. L'abbuffata non è associata alla messa in atto sistematica di condotte compensatorie inappropriate come nella bulimia nervosa, e non si verifica esclusivamente in corso di bulimia nervosa o anoressia nervosa.

Specificare se:

In remissione parziale: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per il disturbo da binge-eating, gli episodi di abbuffata si verificano con una frequenza media di meno di un episodio a settimana per un consistente periodo di tempo.

In remissione completa: Successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per il disturbo da binge-eating, nessuno dei criteri è stato soddisfatto per un consistente periodo di tempo.

Specificare la gravità attuale:

Il livello minimo di gravità si basa sulla frequenza degli episodi di abbuffata. Il livello di gravità può essere aumentato per riflettere altri sintomi e il grado di disabilità funzionale.

Lieve: Da 1 a 3 episodi di abbuffata a settimana.

Moderata: Da 4 a 7 episodi di abbuffata a settimana.

Grave: Da 8 a 13 episodi di abbuffata a settimana.

Estrema: 14 o più episodi di abbuffata a settimana.

EPIDEMIOLOGIA DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

È opinione generale che i disturbi del comportamento alimentare siano divenuti più comuni negli ultimi decenni, tanto da rappresentare la terza patologia psichiatrica più diffusa tra gli adolescenti e, nella fascia di età pediatrica, la più frequente dopo il DM tipo II e l'asma bronchiale (4,7,8).

I disturbi del comportamento alimentare interessano più frequentemente il sesso femminile (rapporto uomini/donne pari a 1/10) e sono più diffusi nei Paesi industrializzati in tutte le classi sociali, con crescente incidenza nelle periferie urbane (4,7,8). Di conseguenza, interessano soprattutto le popolazioni caucasiche, mentre la loro diffusione tra gli immigrati nei Paesi più ricchi (Europa, Nord America e Giappone) è in relazione al processo di “occidentalizzazione”, ovvero di integrazione delle abitudini alimentari dei nuovi e di interiorizzazione delle pratiche e dei valori socio-culturali del Paese ospitante. La letteratura degli ultimi anni si sta concentrando sulla “acculturazione” come fattore di rischio per lo sviluppo dei disturbi del comportamento alimentare ed i dati raccolti dipingono un quadro estremamente complesso tra acculturazione e rischio di disturbi del comportamento alimentare per i risultati contrastanti (9). Alcuni studi,

infatti, hanno mostrato che la forte identificazione etnica eserciti un ruolo “protettivo” verso i disturbi alimentari, mentre altri studi hanno evidenziato l’effetto destabilizzante della cultura occidentale sugli immigrati orientali.

Nello specifico, l’Anoressia Nervosa, in passato considerata rara e pressoché esclusiva del sesso femminile e delle classi più elevate, è divenuta oggi una patologia relativamente frequente soprattutto nelle fasce più giovani della popolazione (10,11).

L’età di esordio dell’Anoressia Nervosa è compresa, in genere, tra i 12 e i 25 anni, ma recenti evidenze suggeriscono l’ampliamento delle fasce di età di insorgenza della malattia con esordio più precoce ed aumento di prevalenza nei bambini in età prepubere, nonché all’estremo opposto, tra le donne di età medio-avanzata (≥ 35 anni) (12).

Tale aumento si è registrato già a partire dagli anni ’50 ed ha raggiunto, almeno in parte, il massimo negli anni ’80 e ’90.

L’aumentata insorgenza, registrata nei bambini, nel corso degli ultimi anni rappresenterebbe il risultato della maggiore identificazione della malattia da parte dei medici, dell’aumentato tasso di obesità infantile, registrato nei Paesi industrializzati, e dell’innovazione tecnologica, che li esporrebbe ad un numero sempre crescente di immagini e messaggi promuoventi l’ideale della magrezza.

Nei giovani, così come negli adulti, i disturbi alimentari interessano maggiormente la popolazione femminile, con rapporto donne/maschi di 6:1 rispetto al rapporto negli adulti di 10:1 (8).

In tale fascia di età l’aver seguito indicazioni dietetiche negli anni precedenti è considerato un fattore di rischio per la comparsa di tali disturbi, atteggiamento alimentare più frequentemente presente nelle donne rispetto agli uomini (11).

Un recente studio, tuttavia, basato sulla somministrazione di un questionario anonimo, ha mostrato che il 50% dei ragazzi di età compresa

tra 16-20 anni esprime preoccupazione per la propria immagine corporea ed il peso e quasi il 20% ha sviluppato comportamenti alimentari patologici (6). Spesso il disturbo, soprattutto nel caso dell'Anoressia Nervosa, viene celato dal regime alimentare rigoroso richiesto da molte pratiche sportive, soprattutto nei pazienti che abbiano praticato sport a livello agonistico o semi-agonistico e questo spiegherebbe l'aumentata prevalenza di disturbi del comportamento alimentare fino allo 0,7% in categorie a rischio, come le ballerine, le atlete e le donne militari.

I pazienti di sesso maschile (che per numero ridotto offrono minori possibilità di fornire statistiche attendibili) presentano caratteristiche leggermente differenti: l'età di insorgenza appare più precoce, interessando essenzialmente la prima adolescenza. Nei maschi, è più difficile fare una diagnosi di anoressia maschile, in quanto il criterio diagnostico dell'amenorrea, indice nelle donne di una condizione di malnutrizione prolungata, non può essere utilizzato per ovvie ragioni nei maschi; e non è stata specificata dal DSM una corrispettiva alterazione ormone-riproduttiva nei maschi. Oltre alla mancanza di tale sintomo, un altro motivo di difficoltà diagnostica è rappresentato dalla diversa modalità di espressione dei conflitti riguardanti la struttura corporea. Infatti, gli uomini raramente lamentano l'aumento di peso o di taglia dei propri vestiti, ma piuttosto esprimono preoccupazione per la struttura e la forma del proprio corpo ed un intenso desiderio di perdere la "flaccidità" e di raggiungere una più classica definizione maschile di massa muscolare.(8). Anche in questo caso incidenza e prevalenza appaiono in aumento, pur se in modo meno marcato rispetto a quanto si osserva nel sesso femminile.

La Bulimia Nervosa è una sindrome di definizione più recente rispetto l'anoressia, quindi, i confronti con il passato sono molto difficili. Negli ultimi anni si è manifestato un suo progressivo aumento, fino a superare nettamente la frequenza attribuita all'Anoressia Nervosa, rispetto alla quale

insorge appena più tardivamente. L'incidenza è pari a circa 29 su 100.000 casi/anno nel sesso femminile e a 1 su 100.000 casi/anno nel sesso maschile; la prevalenza è dell'1-2% nelle popolazioni a rischio, cioè in donne di età compresa tra i 16 ed i 35 anni (13)

EZIOPATOGENESI DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

I disturbi del comportamento alimentare nascono dalla complessa interazione di problematiche sociali, fattori culturali e disagi esistenziali presenti nel singolo individuo; questi ultimi sono molto verosimilmente da collegare alla crisi d'identità tipica dell'età evolutiva, spesso esasperata da problematiche dell'ambiente emozionale nel quale l'adolescente vive (a cominciare dalla famiglia). (14)

Le cause dei disturbi del comportamento alimentare sono molto complesse e ancora poco conosciute con ipotesi e ricerche che si sono concentrate soprattutto su anoressia nervosa e bulimia nervosa. Nell'insorgenza dei disturbi del comportamento alimentare vengono ad interagire fattori creati una sorta di predisposizione o vulnerabilità (fattori genetici interagenti con fattori culturali), su cui agiscono altri fattori scatenanti (un qualunque trauma), che fanno precipitare una situazione che, altrimenti, poteva rimanere latente. Questa, a sua volta, crea i presupposti (fattori di mantenimento), perché la malattia si autoperpetui (4,15).

Si parla quindi di fattori di rischio, cioè di condizioni antecedenti al disturbo che aumentano la probabilità della sua comparsa.

Per i disturbi del comportamento alimentare, i fattori di rischio vengono classificati come riportato in **Tabella 1**.

Riguardo i fattori predisponenti, negli ultimi anni sono emerse diverse evidenze cliniche, atte a dimostrare una possibile predisposizione genetica nell'insorgenza dei disturbi alimentari. Per questo, gli studi di genetica molecolare, condotti su famiglie di pazienti affetti dal disturbo e sui gemelli sia mono che eterozigoti, hanno mostrato un'ereditarietà tra il 58% ed il 74% tra i gemelli ed un aumento del rischio genetico 10 volte superiore nelle famiglie dei pazienti affetti da disturbi alimentari rispetto alle famiglie controllo.

In particolare, è emersa per l'Anoressia Nervosa una concordanza del 55% nei gemelli monozigoti e del 5% nei gemelli eterozigoti e per la Bulimia Nervosa una concordanza del 35% nei monozigoti e del 30% negli eterozigoti (16).

Gli studi hanno evidenziato anche l'ereditarietà dal 32% al 72% dell'indice di massa corporea e dei sintomi della malattia, inclusa la restrizione dietetica, il vomito autoindotto, l'insoddisfazione corporea e la preoccupazione per il peso. (15).

Nella patogenesi del disturbo intervengono anche altri fattori, agenti sui periodi critici dello sviluppo di ciascun individuo. In particolare, le complicanze ostetriche sono associate ad un aumentato rischio e ad un'insorgenza più precoce della malattia. Il rischio di sviluppare AN è associato significativamente con la presenza ed il numero di complicanze in gravidanza, di complicanze di tipo ipossico, con la presenza di immaturità e presenta un andamento di tipo dose-risposta. Il rischio di sviluppare BN è significativamente associato alla presenza di complicanze gravidiche e ad immaturità. (16)

I disturbi cognitivi, riscontrati nei DCA, potrebbero essere correlati alle complicanze prenatali, perinatali e post-natali. A dimostrazione di questo, è

stato riscontrato un più alto tasso di prematurità, basso peso alla nascita e cefaloematomi nei pazienti affetti da Anoressia Nervosa rispetto ai controlli. Tali fattori, così come le infezioni intrauterine, determinerebbero un effetto epigenetico, responsabile dell'aumentato rischio di malattia, per la loro capacità di modificare ed alterare l'espressione genica senza apportare modifiche della sequenza stessa.

Anche i tratti di personalità, come il perfezionismo, la rigidità, l'ipercontrollo, la necessità di ordine, tutti tratti ossessivo-compulsivi, possono essere ereditabili e compaiono già nell'infanzia; alcuni di essi sono già presenti tra i familiari (15).

Questa malattia viene considerata, probabilmente a ragione, la conseguenza di un certo stile di vita, di alcune ideologie e manipolazioni estetiche della figura femminile, ma anche maschile. L'elemento fondamentale del vissuto psicologico è comunque la percezione di una minaccia di perdita di controllo e/o autostima, il che determina il concentrarsi sul corpo, sul peso e sulla dieta che rappresentano l'ambito in cui recuperare un sentimento di dominio e di valore (18). Le bulimiche si presentano invece impulsive ed irritabili, e gli episodi compensatori (abuso di diuretici, lassativi, vomito autoindotto o eccessivo esercizio fisico) che seguono gli episodi di iperalimentazione compulsiva, servono a "scaricare" tensioni e sofferenze accumulate.

Inoltre, un ampio spettro di fattori biologici, di processi metabolici e neuronali partecipano al meccanismo patogenetico della malattia. Sono state riscontrate alterazioni di neurotrasmettitori, riguardanti soprattutto il sistema serotoninergico, dopaminergico e l'asse ipotalamo-ipofisi-surreni. Nello specifico, è emerso il ruolo della serotonina nel controllo del comportamento alimentare: un aumento determinerebbe la riduzione dell'assunzione di cibo, un decremento scatenerebbe la riduzione

dell'assunzione di cibo. Da ciò si è ipotizzato una possibile condizione primaria di incremento del tono serotonergico nei pazienti con Anoressia Nervosa (15,20). Altre alterazioni neurotrasmettitoriali vengono rappresentate di seguito in **Tabella 2**.

Riguardo i fattori perpetuanti, nel suo lavoro condotto negli anni '50, Keys descrisse accuratamente conseguenze psicologiche e comportamentali del digiuno su un gruppo di volontari, tenuti a semidigiuno per 26 settimane, limitandosi ad evidenziare il declino delle capacità intellettive e della libido, l'astenia, la riduzione, la riduzione della temperatura corporea e della frequenza cardiaca, gli edemi declivi, come schematizzato di seguito in **Tabella 3**. (20).

ALTERAZIONE DELLO STATO DI NUTRIZIONE NEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

Le alterazioni dello stato di nutrizione, riscontrabili nei disturbi alimentari, sono strettamente correlate all'entità della restrizione alimentare, alla modalità, alla loro durata e alla copresenza o meno di atteggiamenti di tipo purgativo o eliminatorio.

Dal punto di vista nutrizionale la prevalenza della malnutrizione nei disturbi del comportamento alimentare è variabile e, non sorprendentemente, meglio conosciuta e più evidente nell'anoressia nervosa, cioè in pazienti che possono presentare gradi di emaciazione molto marcati.

La malnutrizione proteico-energetica (MPE) simil-marasmatica che si riscontra nelle pazienti anoressiche, è caratterizzata da (4,21) :

- decremento relativamente lento del peso corporeo;
- riduzione progressiva delle riserve adipose;
- in seconda istanza utilizzo delle riserve proteiche come substrato per la neoglucogenesi;
- messa in atto di meccanismi adattativi biologici-adattativi, in primo luogo comprendenti la riduzione del dispendio energetico che consentono una discreta efficienza nelle funzioni primarie necessarie alla vita (funzione cardiaca, respiratoria, ecc).

Le principali alterazioni mediche riscontrabili nella Bulimia Nervosa sono, invece, da ascrivere a meccanismi purgativi e/o altri comportamenti di tipo “compulsivo”, come l’abuso di alcol o di sostanze stupefacenti che possono coesistere.

I soggetti bulimici presentano marcate fluttuazioni del peso corporeo, ma non le perdite di peso estreme e pericolose che si hanno nei pazienti anoressici.

I rischi gravi sono ascrivibili alle complicanze esofago-intestinali fino alla rottura dell’esofago e dello stomaco e si accompagnano ad una elevata mortalità (22,23).

DISPENDIO ENERGETICO

L’organismo ha la possibilità, in condizioni di malnutrizione, di instaurare meccanismi adattativi, atti a preservare la sopravvivenza dell’organismo in condizioni anche molto sfavorevoli e che si traducono nella diminuzione generalizzata delle attività metaboliche (24,25) e, quindi, in una minore utilizzazione di energia da parte dei diversi tessuti e organi. Di fatto, nei

pazienti affetti da Anoressia Nervosa si osservano variazioni importanti del dispendio energetico totale (DET). Esso è dato dalla sommatoria di diverse componenti, le più importanti sono il metabolismo basale – MB (pari in genere al 60-70% del totale), la termogenesi postprandiale - TPP (10% del totale), e la termogenesi da attività fisica-TAF (20-30% del totale).

Può essere misurato attraverso la calorimetria diretta (camera calorimetrica) oppure attraverso quella indiretta (calorimetro). La calorimetria diretta permette di valutare la spesa energetica a partire dalla misurazione della dispersione di calore di un soggetto posto all'interno di una stanza adeguatamente attrezzata. Purtroppo gli alti costi ne limitano notevolmente l'impiego che è generalmente confinato alla convalida di altre metodiche. La calorimetria indiretta è la metodica che consente di valutare la spesa energetica attraverso la misurazione delle variazioni di concentrazione di ossigeno e anidride carbonica nei gas respiratori e di calcolare inoltre l'ossidazione dei substrati energetici (glucidi, lipidi, protidi).

Il metabolismo basale (MB), che è espressione dell'energia utilizzata per conservare l'integrità anatomica e funzionale dell'organismo attraverso sintesi proteiche, gradienti ionici, neoglucogenesi, ecc., si riduce nei pazienti anoressici (24,25); se è vero che in alcuni di essi può essere ancora superiore a 1000–1200 kcal/die (soprattutto quando il decremento ponderale è modesto) in altri può ridursi a valori addirittura inferiori alle 600 kcal. Circa i differenti substrati energetici, si ha una prevalente utilizzazione di glucosio piuttosto che di acidi grassi. Possibili cause della diminuzione del MB sono la riduzione della massa corporea alipidica e della massa grassa e, come già segnalato, fenomeni vari e propri di adattamento all'ipoalimentazione protratta. Circa la termogenesi postprandiale, stimata intorno al 10% circa dell'energia totale presente

negli alimenti ingeriti, essa definisce l'aumento immediato del dispendio energetico che si osserva dopo l'assunzione di un pasto o di singoli nutrienti; è dovuta a processi di assorbimento, metabolizzazione e deposito dei diversi substrati, ma è anche sottoposta a meccanismo di regolazione più complessa e ancora non ben conosciuti.

Nell'Anoressia Nervosa, a fronte di una scarsa disponibilità di energia, la TPP potrebbe ridursi in accordo con un concetto generale di "risparmio metabolico" da parte dell'organismo (un'altra forma, quindi, di adattamento). I dati sperimentali sono nel merito discordanti: nella fase di denutrizione stabile la TPP è stata descritta come aumentata, invariata o ridotta (26), con discrepanze che possono essere dovute a problemi metodologici (ad esempio per differenze nella composizione e nel contenuto energetico del pasto, nella durata delle misurazioni, ecc.) ma anche a fattori specifici: fra questi il maggior tempo dedicato all'assunzione degli alimenti e, soprattutto, il rallentamento dello svuotamento gastrico, descritto nei pazienti con anoressia nervosa.

Indipendentemente dalle considerazioni fisiopatologiche, le variazioni della TPP hanno comunque uno scarso effetto ($\pm 1-2\%$) sul DET. La terza componente maggiore del DET è la termogenesi da attività fisica (TAF), la cui valutazione presenta almeno due aspetti interessanti.

Per quanto riguarda il primo, ossia il costo delle singole attività lavorative o discrezionali, i dati sono per l'Anoressia Nervosa pressoché assenti. Mentre per il secondo punto nelle pazienti con anoressia nervosa l'attività motoria è molto variabile. A fronte della sensazione comune che i pazienti anoressici siano iperattivi, in alcuni casi si osserva un esercizio fisico programmato (aerobica, ginnastica, corsa, ecc.), mentre soltanto nella gravissima emaciazione può subentrare una relativa ipomotilità. Tutto ciò determina grandi differenze interindividuali (25,26). Così resta difficile la

valutazione pratica degli effetti termogenetici dell'atteggiamento iperattivo tipico di tanti anoressici e ciò rende difficile una stima accurata delle necessità energetiche dei pazienti con Anoressia Nervosa, che vivano in condizioni non restrittive. Un particolare parametro è stato valutato nel conteggio del TAF, ovvero il NEAT (Non-Exercise Activity Thermogenesis), che valuta il dispendio calorico non dovuto ad attività programmata. In questo caso la termogenesi è dovuta a un'attività muscolare, e in particolare alla spesa energetica per la produzione di ATP necessario per lo scorrimento dei filamenti di actina e miosina e per le variazioni dei gradienti ionici cellulari. La maggior parte di essa è appunto volontaria: decidiamo se camminare o correre, prendere le scale piuttosto che l'ascensore o andare in palestra. Tuttavia c'è un sottocomponente apparentemente inconsapevole di attività fisica che contribuisce alla termogenesi, NEAT appunto (o attività fisica spontanea, SPA). Nello specifico, comprende tutte le attività minori, diverse dall'esercizio fisico, tra cui le contrazioni muscolari spontanee, chiamate anche irrequietezza (fidgeting) e tutte le attività della vita quotidiana. Il fidgeting può aumentare significativamente i livelli di spesa energetica negli individui magri costituzionali, se paragonato ai pazienti obesi o con grave denutrizione come nelle pazienti con Anoressia Nervosa e nei soggetti normopeso. In definitiva, i pazienti denutriti mostrano profonde alterazioni del dispendio energetico, che si evidenziano, in primo luogo, con il decremento del MB. (27)

COMPOSIZIONE CORPOREA

La caratteristica più evidente di gran parte dei pazienti affetti da Anoressia Nervosa è l'evidente, talora drammatica, riduzione della massa corporea. La progressiva riduzione del peso corporeo al di sotto della norma si associa alla comparsa di alterazioni nelle diverse funzioni dell'organismo

fino all'exitus. Ma qual è il limite oltre il quale la sopravvivenza non è più possibile? L'argomento è stato esaminato da un numero ridotto di studi, soprattutto per la difficoltà di raccogliere dati adeguati sull'argomento. In un lavoro relativamente recente è stata indicata come soglia per il sesso maschile un indice di massa corporea (IMC) pari a 13,0 kg/m² (non erano però presenti pazienti affetti da Anoressia Nervosa), e una soglia ancora più bassa per le donne (proprio la presenza di pazienti anoressiche) (28). Nella realtà, sopravvivenze con indici di massa corporea inferiori sono state segnalate per gli uomini sia in pazienti affetti da Anoressia Nervosa che in pazienti affetti da AIDS; nel sesso femminile non è eccezionale il riscontro in giovani donne anoressiche con un indice di massa corporea < 11,0 e anche < 10,0 kg/m². Al decremento ponderale corrispondono profonde variazioni della composizione corporea nei suoi diversi compartimenti (29,30) con diminuzione tanto della massa adiposa che della massa magra. Le profonde modifiche della composizione corporea legate all'Anoressia Nervosa sono state oggetto di molti studi. In particolare, è stata indagata in modo molto approfondito la massa adiposa, il compartimento corporeo più interessato dalla malnutrizione. Le metodiche più analizzate a talo scopo sono state la plicometria e la bioimpedenziometria, tra quelle più semplici, fino a tecniche molto più sofisticate come la idrodensitometria e la DEXA. Attraverso queste metodiche è possibile un più adeguato monitoraggio dello stato nutrizionale ed una migliore comprensione delle variazioni della composizione corporea che avvengono in soggetti malnutriti nel corso della rialimentazione. Tale valutazione è di particolare rilievo per le indicazioni nutrizionali da adottare e per una più corretta interpretazione del recupero ponderale. L'osservazione longitudinale con metodiche di valutazione della composizione corporea ad esempio ha dimostrato come la "normalizzazione" del peso corporeo, in soggetti affetti da AN, a breve termine sia associata ad un aumento della massa grassa viscerale e come

tale anormale distribuzione si normalizzi però (con un riequilibrio tra massa grassa e massa magra tissutale) nel corso di un anno continuando a mantenere il peso recuperato.

La massa alipidica o magra è stimata mediante la misurazione dell'acqua corporea totale, assumendo che l'idratazione della massa magra sia nell'adulto del 73%. L'acqua corporea viene misurata o direttamente mediante metodiche diluometriche, utilizzando il deuterio o il trizio oppure tramite metodiche indirette come la Bioimpedenziometria. La Bioimpedenziometria, in realtà, può predire direttamente la massa magra, in quanto oltre alle equazioni che stimano l'acqua corporea totale vi sono anche equazioni il cui dato impedenziometrico viene elaborato direttamente in massa alipidica. Infine, quale che sia la tecnica usata per la valutazione, la massa adiposa risulta ridotta proporzionalmente alla diminuzione dell'indice di massa corporea: per un peso corporeo di circa 30 kg, il contenuto stimabile di grasso corporeo è di appena 1-2 kg. Peraltro, la distribuzione del grasso corporeo nelle diverse aree anatomiche è tale che viene preferenzialmente conservato quello presente a livello viscerale piuttosto che quello sottocutaneo (30,31). Più complesse sono le variazioni a carico della massa magra, un compartimento che comprende tessuti, organi ed apparati dalle funzioni ed attività metaboliche estremamente diversificate. Ad esempio, per quanto riguarda i fluidi corporei, la diminuzione dell'acqua corporea totale va in parallelo con quella della massa magra (32). Il compartimento extracellulare, in termini relativi, è aumentato a scapito di quello intracellulare, con differenze presumibili, ma non ancora certe, fra pazienti di tipo restrittivo o con comportamenti eliminatori. A queste alterazioni della distribuzione dell'acqua corporea si guarda con particolare interesse, perché esse potrebbero rappresentare, come in altre patologie, un marcatore specifico della gravità della

malnutrizione proteico-energetica (MPE) e delle ripercussioni sulle funzionalità dell'organismo.

COMPLICANZE METABOLICHE E FUNZIONALI

Il quadro nutrizionale dei pazienti affetti da disturbi alimentari è estremamente eterogeneo ed è particolarmente grave nell'Anoressia Nervosa e nei pazienti sottopeso o con importanti decrementi ponderali. Le complicanze mediche dell'Anoressia Nervosa conseguono alla malnutrizione (variazioni quantitative e qualitative dell'intake alimentare) e alle possibili conseguenze dell'uso/abuso di metodi compenso (vomito, lassativi, diuretici, attività fisica).

I danni biologici dell'AN possono investire, in misura diversa, tutti gli organi ed apparati; si stabiliscono in genere gradualmente e con maggiore rischio quanto più rapida è la perdita di peso o l'intensità delle pratiche purging. (22,23).

Le complicanze mediche derivano sia dall'emaciazione che dai comportamenti patologici assunti e appaiono, talvolta, così eclatanti da richiedere indagini cliniche (33,34). La maggior parte dei sintomi e dei segni clinici tipici della malattia sono l'espressione di meccanismi adattativi al digiuno cronico, come accade per le anomalie ormonali, peraltro caratteristiche (ormoni tiroidei ed ormoni sessuali, cortisolo e GH), e non richiedono, in genere, alcun trattamento farmacologico specifico (35,36). Le stesse complicanze richiedono un periodo di latenza variabile, perché possano manifestarsi. In senso stretto, quindi, anche le complicanze improvvise non sono da considerarsi "acute", perché la malnutrizione proteico-energetica simil-marasmatica, che si riscontra in tali pazienti, richiede tempi più lunghi per raggiungere livelli "critici" e indurre la

comparsa della sintomatologia. Nelle forme di tipo restrittivo il quadro clinico è caratterizzato da una grave denutrizione con persistenza delle funzioni vitali sostenute da un equilibrio fisiologico e biologico delicato e precario. Nel caso invece di pazienti affetti da anoressia di tipo bulimico con vomito autoindotto o con abuso di lassativi, evenienza quest'ultima meno frequente, il quadro clinico è più temibile. La maggior parte delle complicanze è reversibile con il miglioramento dello stato nutrizionale e/o la remissione dei comportamenti purging; peraltro alcune complicanze possono essere a rischio per la vita (es. alterazioni idroelettrolitiche e del ritmo cardiaco, ipofosfemia nel refeeding) e tali rischi sono maggiori per bambini ed adolescenti (che hanno minori riserve nutrizionali rispetto all'adulto). Le principali complicanze cliniche dei DCA sono suddivisibili sulla base dell'organo ed apparato interessati.

COMPLICANZE DA SQUILIBRI-ELETTROLITICI

Tali complicanze sono generalmente più frequenti nei pazienti con lunga durata della malattia, estremamente malnutriti, che abusano di diuretici e/o lassativi e/o si auto-inducono il vomito. Le alterazioni biochimiche in genere sono scarsamente evidenziabili, in quanto mascherate dall'emoconcentrazione che è parte integrante della disidratazione da marasma. Il marasma si caratterizza per carenze di tutti i nutrienti, compresa la ridotta assunzione di acqua. La disidratazione è anche dovuta all'assenza di glicogeno (molecola idrofila) ed al cronico catabolismo proteico con perdita di urea, acqua e anidride carbonica. L'emoconcentrazione è conseguenza anche della totale disidratazione che porta alla riduzione dell'acqua extracellulare e intracellulare. Ne derivano quindi squilibri elettrolitici, anche di ioni intracellulari, per certi versi "mascherati" dalla disidratazione.

In tale ambito vanno considerate le alterazioni idro-elettrolitiche, in particolare la persistente alcalosi metabolica, secondaria all'ipocloremia con conseguente ipopotassiemia da incrementata escrezione renale dello stesso ione (37-38). Talvolta, l'ipopotassiemia raggiunge livelli estremi, apparentemente incompatibili con la vita; anche in questo caso si ha un cronico adattamento all'ipokaliemia e, di conseguenza, l'intervento terapeutico deve basarsi su principi di gradualità; in genere, è preferibile che la somministrazione di potassio avvenga per os. L'ipopotassiemia può essere causa di astenia, stanchezza o crampi muscolari soprattutto a livello di braccia e gambe, riduzione della peristalsi intestinale fino a quadri di ileo paralitico, alterazioni del ritmo cardiaco, anomalie della funzionalità renale e del comportamento psicologico. Di frequente riscontro sono anche ipomagnesemia, ipocalcemia, ipo od ipersodiemia: un'ipofosforemia può comparire durante la fase di rialimentazione o dopo gravi crisi bulimiche. Quest'ultima rappresenta una complicanza assai temibile, talora non riconosciuta, soprattutto se secondaria a crisi bulimiche acute in pazienti cronicamente malnutriti affetti da Anoressia Nervosa di tipo restrittivo. Infatti nella bulimia nervosa il quadro clinico è caratterizzato, generalmente, da squilibri idroelettrolitici dovuti a vomito autoindotto o abuso di lassativi e/o diuretici, con conseguenti ripercussioni soprattutto a livello cardiocircolatorio. In particolare predominano ipocloremia, acidosi metabolica con secondaria ipokaliemia .

COMPLICANZE CUTANEE

Caratteristici sono i segni cutanei dell'Anoressia Nervosa, che possono essere distinti in quattro gruppi:

- 1) Da malnutrizione (lanugo, secchezza della cute, fragilità delle unghie e dei capelli, ittero carotenico, petecchie) (39);

- 2) Da vomito (abrasioni e/o erosioni e/o callosità del dorso delle mani (segno di Russel), erosioni e/o carie dentarie, ipertrofia delle parotidi, emorragie congiuntivali e/o porpora al volto;
- 3) Da abuso di lassativi e diuretici (eritema fisso da medicinali, fotosensibilità);
- 4) Da comportamenti autolesivi (graffi, abrasioni, ustioni) (40).

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI

Le complicanze cardiache rappresentano la seconda causa di morte nelle pazienti anoressiche dopo il suicidio e sono state riscontrate in più dell'80% dei casi. Ipotensione, bradicardia, riduzione della massa ventricolare, aritmie, anomalie della ripolarizzazione e morte improvvisa in più del 10% dei casi, sono gli effetti tangibili di un quadro di malnutrizione di lunga durata, responsabile di un incremento del tono vagale (41-42). Nel 30% delle pz è stato riscontrato un prolasso della valvola mitrale rispetto al 4% dei controlli. Le complicanze sono più frequenti nelle pz che abusano di lassativi e/o diuretici e, almeno nelle fasi iniziali, sono reversibili a seguito del recupero del peso corporeo. Gli studi radio ed ecocardiografici, condotti in tali pazienti, hanno valutato la geometria, la funzione e il riempimento delle camere cardiache. In particolare, hanno evidenziato anomalie di movimento della valvola mitrale (rigurgito o collasso valvolare), ridotte dimensioni del setto interventricolare (52%), della parete libera del ventricolo sinistro (61%), della massa muscolare sinistra (61%), dell'atrio sinistro (31%) ed hanno mostrato quadri di necrosi e di atrofia miocardica. Il collasso dell'atrio e del ventricolo sinistro comportano una riduzione della forza contrattile del cuore, come dimostrato dalla riduzione della frazione di accorciamento ventricolare e della gittata cardiaca nelle

pazienti anoressiche rispetto ai controlli, a scapito dell'alta resistenza periferica totale. La massa ventricolare sinistra è ridotta soprattutto per le diminuite dimensioni della camera e del precarico, responsabile di un rimodellamento concentrico della cavità cardiaca. Il danno a carico della camera destra si manifesta con la dilatazione del ventricolo e la formazione di versamento pericardico (41-42). Le alterazioni elettrolitiche concomitanti (ipokaliemia, ipomagnesemia, iposodiemia ed ipocloremia) sono responsabili di anomalie elettrocardiografiche (41-43). Anche se non è sempre possibile prevedere le complicanze cardiovascolari, le alterazioni dell'elettrocardiogramma, e soprattutto il prolungamento del tratto Qt hanno un certo significato prognostico e vanno ricercate e interpretate. Le cause di tali alterazioni sono dovute ad un'aumentata attività del sistema nervoso parasimpatico e alla riduzione della massa muscolare cardiaca in relazione al calo ponderale: la perdita di peso in tali pazienti costituisce un fattore di rischio per il prolungamento e la dispersione dell'intervallo QT, responsabili di diverso grado di eccitabilità regionale della massa miocardica con possibile comparsa di aritmie ventricolari, come extrasistolia e fibrillazione (45). Tali alterazioni sono determinate dalla malnutrizione indotta dall'anoressia nervosa, responsabile della riduzione della sintesi proteica, dell'attivazione delle proteine calcio-dipendenti, della diminuzione del contenuto di glicogeno nei miocardiociti, dell'edema interstiziale e dell'atrofia miofibrillare, che si manifestano con un quadro di ridotta contrattilità miocardica, ridotto rendimento cardiaco e bassa compliance diastolica (44).

COMPLICANZE BIOCHIMICHE

La presenza di più alterazioni ematologiche si associa di solito a livelli di avanzata malnutrizione proteico energetica. I comuni indici ematochimici, azotemia e creatinemia, sono di frequente elevati in caso di disidratazione secondaria ad abuso di lassativi o diuretici e/o alla restrizione idrica, caratteristica anch'essa tipica di tali pazienti. (23,34,35-36). Relativamente rare le complicazioni a carico dell'apparato urinario, come l'insufficienza renale e la tendenza alla litiasi renale e all'alcalosi ipocloremica come manifestazione di compenso alla perdita di idrogenioni dovuti al vomito e all'abuso di lassativi e diuretici.

Estremamente frequente è anche il riscontro di ipoglicemia, talvolta anche grave, che però risponde prontamente al trattamento dietetico adeguato: pasti piccoli e frequenti, con appropriate quantità di carboidrati. Assai più grave è l'ipoglicemia con associata ipoalbuminemia, poiché in questo caso l'ipoglicemia è dovuta al deficit di gluconeogenesi epatica, per deplezione di tutte le riserve proteiche dell'organismo. Caratteristica è l'alterazione della crasi ematica con la riduzione dei linfociti, espressione della malnutrizione. Frequente è il riscontro di forme di anemia carenziali (ferro, vitamina B12 e folati) e la piastrinopenia (23,34,35-36). L'anemia, quando presente, non è in genere dovuta al deficit alimentare o al mancato assorbimento di sostanze coinvolte nell'emopoiesi, come ferro, acido folico, vitamina B12, ma ad alterazioni involutive del midollo osseo emopoietico. Ciò spiega anche la frequenza di piastrinopenia e soprattutto di leucopenia.

COMPLICANZE GASTROENTERICHE

La sintomatologia gastrointestinale è, in genere, chiaramente manifesta: alterazioni della motilità gastrica fino all' ipotonia ed ipotrofia gastrica, caratterizzato da un rallentato svuotamento gastrico con conseguente precoce sensazione di ripienezza anche dopo piccoli pasti, discinesia intestinale, stipsi, meteorismo, borborigmi, dolori addominali, gonfiore post-prandiale (22). Tale quadro sintomatologico è secondario alla malnutrizione, al vomito e all'abuso di lassativi, anche se alcune manifestazioni possono essere secondarie a squilibri idro-elettrolitici, come l'ileo paralitico da ipokaliemia e i dolori addominali, la costipazione e la diarrea da ipomagnesemia. Nei pazienti bulimici si possono osservare complicanze acute da gravi crisi di iperalimentazione compulsiva, quali esofagite e gastrectasia con elevato rischio di rottura dell'esofago e dello stomaco (22,34,46). Il vomito ricorrente, indotto o spontaneo, può determinare nelle anoressiche gravi lesioni di tipo ulcerativo-necrotico a carico della mucosa dell'area esofago-cardiale che determinano, sia pure raramente, una grave condizione che può portare a morte: la sindrome di Mallory- Weiss.

Di comune osservazione è la steatosi epatica con incremento dei livelli sierici degli enzimi epatici specifici (47). La sintomatologia nei due principali DCA è ovviamente differente: nell'Anoressia Nervosa di tipo restrittivo prevale la sazietà precoce, la sensazione di distensione gastrica e la stipsi; viceversa, nell'Anoressia Nervosa di tipo bulimico e nella Bulimia Nervosa prevalgono la pirosi gastrica e la sintomatologia algica addominale. La frequenza di tali sintomi è particolarmente elevata; sebbene non esistano numerose indagini statistiche in tale senso, questi sintomi e, soprattutto i principali, sono presenti con gravità variabile verosimilmente nel 50-70% di questi pazienti. Rara complicanza è la sindrome dell'arteria

mesenterica superiore, risultato della compressione da parte dell'arteria mesenterica superiore sulla terza porzione del duodeno, a causa della perdita di tessuto definente l'angolo tra arteria e aorta, e che si manifesta con la comparsa di dolore addominale post-prandiale, nausea e vomito (48).

COMPLICANZE ENDOCRINE

Il quadro ormonale dell'Anoressia Nervosa è piuttosto complesso. Le alterazioni della funzione endocrina sono notoriamente assai frequenti e quasi patognomoniche nelle persone anoressiche, ma raramente necessitano di ricovero ospedaliero. L'attuale tendenza è quella di non considerare tali alterazioni come primarie ma secondarie e riconducibili alla malnutrizione. In particolare, relativamente alla funzione tiroidea, nell'Anoressia Nervosa, sebbene il quadro clinico sia suggestivo di un ipotiroidismo, si osserva in realtà una condizione di eutiroidismo adattativo, compensatorio al ridotto apporto energetico e, quindi, alla MPE. Va ricordato, infatti, che la funzione tiroidea è notevolmente influenzata dal comportamento alimentare ed, in particolare, dal contenuto dei carboidrati nella dieta (49). Bisogna quindi intervenire sulla MPE per vedere un miglioramento e una risoluzione delle alterazioni di laboratorio e della sintomatologia. I livelli sierici di T4 sono pressoché normali o di poco inferiori rispetto alla norma; quelli di T3 sono decisamente inferiori, mentre risultano elevati quelli di rT3. Al contrario di quanto atteso, la riduzione del T3 non è accompagnata da un aumento compensatorio del Tsh, i livelli di TSH sono generalmente

normali o, addirittura, lievemente ridotti. La riduzione degli estrogeni e una ridotta produzione di gonadotropin releasing factor-ipotalamico e quindi di Lh e Fsh inibiscono l'ovulazione e nelle bambine ritardano la pubertà. Nell'Anoressia Nervosa l'ipercortisolismo l'alterazione più frequente e costante, dovuto a un'aumentata risposta surrenalica a quantità minori di Acth, probabilmente determinata da una maggiore sensibilità all'Acth della corteccia surrenale resa ipertrofica dallo stress cronico del digiuno.. L'ipercortisolismo, di solito, scompare dopo brevi periodi di rialimentazione, mentre per la normalizzazione dei livelli sierici di ACTH è necessario un sostanziale recupero ponderale (50-51). L'Anoressia Nervosa si caratterizza, inoltre, per elevati livelli sierici di GH. Anche questa alterazione scompare con la rialimentazione e non necessita di un significativo recupero ponderale. Sembra, quindi, che gli elevati livelli sierici di GH siano in relazione non tanto al decremento ponderale, quanto al ridotto introito calorico e sono associati a bassi valori di IGF-1, per l'interferenza del digiuno sulla sua sintesi epatica. Ancora, si è osservata una ridotta secrezione di vasopressina, per la cui normalizzazione è necessario il recupero ponderale. E' degno di nota il fatto che la medesima alterazione sia presente anche nella depressione maggiore.

OSTEOPOROSI E METABOLISMO OSSEO

Molti dei cambiamenti ormonali, che si verificano a seguito della malnutrizione secondaria all'Anoressia Nervosa, esercitano un impatto sulla struttura ossea, come alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, dell'asse GH-insulina-IGF-1, dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni e degli ormoni influenzanti lo stato energetico, come PYY, leptina, grelina, insulina ed adiponectina (51-54). Tali alterazioni sono responsabili dell'insorgenza dell'osteoporosi, la più frequente affezione metabolica a carico dell'osso e una delle più importanti patologie legate all'età.

Tale patologia è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative (macro e microarchitettura, proprietà materiali), che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura (55) e dalla NIH Consensus Conference del 2001 come una condizione scheletrica che si accompagna ad una riduzione del contenuto minerale scheletrico (BMD) con alterazioni qualitative del tessuto osseo (sovertimento della microarchitettura ossea, ad esempio riduzione dello spessore dell'osso corticale e della connettività intertrabecolare) e conseguente diminuzione della resistenza ossea e aumento delle fratture da fragilità (fratture da trauma minore o inefficiente e fratture spontanee) (56).

L'osteoporosi è particolarmente frequente nell'Anoressia Nervosa e riconosce una patogenesi multifattoriale: il basso peso corporeo, i fattori nutrizionali, così come i fattori ormonali sembrano essere legati al decremento della densità ossea (51-54). Tali fattori determinano una diminuzione dell'accrescimento osseo, per ridotta attività degli osteoblasti, come dimostrato dai ridotti valori sierici dei markers di formazione ossea (calcitonina e fosfatasi alcalina), ed un aumento del riassorbimento osseo, per aumentata attività degli osteoclasti e della concentrazione sierica dei

markers di riassorbimento (N-teleopeptide e desossipiridolina urinari) (57-58). In conseguenza della demineralizzazione ossea, si stima che una paziente con una durata della malattia di sei anni presenti un rischio di frattura sette volte superiore rispetto a quello di una donna sana di pari età. L'osteopenia interessa sia il compartimento corticale che quello trabecolare; metodiche sofisticate hanno inoltre documentato anomalie strutturali a livello trabecolare. Il meccanismo della perdita ossea è multifattoriale: in particolare, la restrizione calorica è il principale determinante della ridotta densità minerale ossea, come mostrato dalla normalizzazione dei markers di formazione ossea a seguito del recupero ponderale. Inoltre, l'alterazione della secrezione pulsatile dell'ormone LH è responsabile della riduzione degli ormoni sessuali, in particolare degli estrogeni, che esercitano un'azione anti-riassorbitiva, perché inibiscono l'attività degli osteoclasti, attivando il sistema RANK-RANKL, ne promuovono l'apoptosi e inibiscono quella degli osteociti (58). Sia gli uomini che le donne affette da AN presentano ridotti valori di androgeni. L'aumento di peso e la conseguente ricomparsa del ciclo mestruale possono aumentare la densità minerale del collo del femore e della colonna vertebrale, per l'effetto esercitato dagli estrogeni sull'osso trabecolare.

Gli elevati valori di GH, che si riscontrano nei pazienti affetti da Anoressia Nervosa, agiscono sull'accrescimento lineare dell'osso con meccanismo indipendente dall'IGF-1, così da riscontrare valori di altezza nella norma, ma non sull'osso, dove determinano un basso grado di mineralizzazione, per l'effetto anabolico dell'ormone della crescita. I bassi valori di IGF-1 sono associati ai ridotti valori di ossitocina, marker specifico della funzione degli osteoblasti.

L'alterata regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surreni, determinante elevati valori di cortisolemia, noto inibitore dell'attività osteoblastica. E'

stata infatti documentata in pazienti anoressiche una correlazione negativa fra parametri della secrezione spontanea del cortisolo e valori di alcuni indici di neoformazione ossea, quale propeptide C-terminale del procollagene di tipo 1 (PICP) e, con risultati non sempre consensuali osteocalcina.

Un basso grado di mineralizzazione ossea è determinato ulteriormente dall'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, che è responsabile dello sviluppo osseo, del picco osseo e della regolazione del turnover osseo.

Gli ormoni tiroidei esercitano un effetto anabolico sull'osso e i bassi livelli di FT3 associati a valori normali o ridotti di FT4 (sindrome dell'FT3) potrebbero interferire sul metabolismo osseo e sul segnale esercitato dall'IGF1 sull'accrescimento delle piastrine.

Non minoritario è il ruolo esercitato da ormoni e citochine come ossitocina, adiponectina, leptina, PYY, grelina e amilina sulla densità minerale ossea (50-53). Nello specifico l'ossitocina, ormone secreto dai nuclei sopraottico e paraventricolare dell'ipotalamico, per stimolare la contrattilità della muscolatura uterina e della ghiandola mammaria durante il parto e l'allattamento, esercita un effetto anabolico sull'osso e i suoi bassi livelli notturni nelle pazienti anoressiche sono associati a ridotto grado di mineralizzazione ossea. L'adiponectina, citochina prodotta dal tessuto adiposo, in grado di mediare la sensibilità e la resistenza insulinica, è un predittore inverso della densità ossea: gli alti livelli possono contribuire all'insorgenza di bassa densità minerale, incrementando l'attività degli osteoclasti; così anche la leptina, ormone anoressigeno sempre prodotto dal tessuto adiposo, regola il rimodellamento osseo attraverso la stimolazione del processo di differenziazione degli osteoblasti e dell'osteogenesi: i bassi livelli riscontrati nelle pazienti anoressiche sono associati a ridotta densità minerale.

Gli ormoni gastrointestinali PYY e amilina, prodotti rispettivamente dai colonociti e dalle cellule β pancreatiche, sono associati a ridotta densità minerale nelle pazienti anoressiche. PYY è un ormone anoressigeno, secreto in proporzione con l'intake calorico ed in grado di stimolare gli osteoblasti attraverso la via ipotalamica: le alte concentrazioni sieriche sono responsabili della riduzione dell'appetito e della ridotta formazione ossea, come ben visibile nelle pazienti anoressiche. Di recente è stata dimostrata l'associazione tra bassi livelli sierici di amilina e ridotta mineralizzazione ossea, mentre è noto da tempo il ruolo di tale ormone nel controllo glicemico attraverso il rallentamento dello svuotamento gastrico e la promozione della sazietà. Studi in vitro hanno mostrato un ruolo di promozione della proliferazione osteoblastica da parte della grelina, ormone prodotto dalle cellule del fondo gastrico e, nonostante gli alti valori nelle pazienti anoressiche, sono ancora pochi gli studi sulla sua associazione al tessuto osseo (51-54).

Gli studi in letteratura riportano, invece, dati discordanti sulla eventuale carenza di calcio e di vitamina D, la cui biodisponibilità non differisce dai valori riscontrati nei controlli sani (59). Vengono riportate alcune limitazioni nella valutazione dell'intake calorico dei pazienti affetti da anoressia, come la tendenza a sovrastimare l'apporto energetico e la minore esposizione all'energia solare, per senso di vergogna per il loro corpo (60).

I disturbi da abbuffate compulsive mostrano un quadro complessivo generalmente meno grave. I rischi di queste patologie sono legati a comportamenti alimentari compulsivi, che possono produrre disturbi collegati all'improvvisa e notevole assunzione di cibo (gastriti, coliche addominali, ecc.) (22-23,46,61), ma soprattutto possono scatenare quadri dismetabolici (come ipertrigliceridemia, crisi ipertensive, ecc.) con conseguenti rischi dismetabolici a medio-lungo termine.

COMPLICANZE EMATOLOGICHE

Tra gli squilibri elettrolitici di ioni intracellulari, per certi versi “mascherati” dalla disidratazione ci sono anche i valori di emoglobina e ematocrito (ed altri parametri ed analiti sierici) apparentemente normali. L’Anoressia Nervosa è responsabile dell’insorgenza di alterazioni dell’emopoiesi a carico di tutte le linee cellulari, ovvero anemia, leucopenia e trombocitopenia, relate al decremento ponderale e alla diminuzione della massa adiposa. Nello specifico, l’anemia si riscontra nel 40% delle pazienti, nel 30% dei casi si osserva leucopenia e nel 10% trombocitopenia. Tale citopenia è il risultato della trasformazione gelatinosa del midollo osseo, a causa dell’atrofia del tessuto adiposo e della sua sostituzione con mucopolisaccaridi. Interessanti studi sono stati svolti su pazienti anoressiche per quanto concerne lo stato degli acidi grassi essenziali (EFA), importanti precursori delle prostaglandine e componenti delle membrane cellulari. Sintomi clinici della carenza di EFA comprendono, ritardo nella cicatrizzazione e trombocitopenia. Nonostante la leucopenia sia rappresentata soprattutto dalla neutropenia e dalla linfocitopenia, non vi sono, segnalazioni di maggior presenza di infezioni intercorrenti nella anoressia.

E’ possibile, inoltre, riscontrare alterazioni a carico dei fattori della coagulazione ed aumentati valori dell’INR a causa dei danni che la malnutrizione determina a carico del fegato.

Per quanto riguarda i fattori emopoietici come la vitamina B12, i folati e il ferro, la maggior parte degli autori è concorde nel rilevare, nelle pazienti anoressiche, livelli di TIBC (*Total Iron Binding Capacity*) più bassi e livelli di B12 e ferritina più elevati rispetto ai valori di riferimento. Il riscontro di

concentrazioni più elevate di vitamina B12 può essere spiegato dal fatto che questa, immagazzinata principalmente a livello epatico, non vi sia sufficientemente trattenuta a seguito di un'alterazione di quest'organo. Non sono state riscontrate, infatti, forme carenziale di oligoelementi e/o di vitamine (ferro, vitamina B12 e folato), responsabili dell'insorgenza dell'anemia (62).

COMPLICANZE NEUROLOGICHE

Recenti studi condotti con TC e RMN hanno dimostrato che l'anoressia nervosa è associata ad atrofia cerebrale, indistinguibile dalle immagini, ottenute attraverso RMN, dei pazienti affetti dalla m. Alzheimer. In particolare, è possibile riscontrare un ingrandimento dei volumi ventricoli e l'assottigliamento della corteccia cerebrale. Hanno mostrato, inoltre, un ingrandimento del volume dell'area orbitofrontale dopo la guarigione dall'Anoressia Nervosa e dell'insula destra durante la malattia, un allargamento della scissura di Silvio ed un aumento della convessità dei solchi cerebrali. Non sono note le cause di tali modifiche, ma si ritiene che un ruolo spetti alla disidratazione e all'ipercolesterolemia. Sono stati descritti, inoltre, quadri di mielinolisi osmotica centrale (CPM) ed extrapontina (EPM) con reperti di demielinizzazione a carico del ponte del tronco cerebrale e delle strutture extrapontine rispettivamente e dovuti all'iponatriemia, all'iperidratazione e all'abuso di diuretici e di lassativi. Il danno osmotico, che ne deriva, a carico dell'endotelio determina il rilascio di fattori mielinotossici, l'aumento della permeabilità della barriera ematoencefalica e la comparsa di edema vasogenico. Le manifestazioni cliniche di tali alterazioni dipendono dall'entità della lesione. Nello specifico, la CPM si manifesta con alterazione dello stato di coscienza, quadriparesi spastica o paralisi pseudo-bulbare, mentre l'EPM con Parkinsonismo (22).

Sono in corso studi che, attraverso la tomografia ad emissione di positroni (PET), hanno l'obiettivo di localizzare le regioni cerebrali più colpite dalla malnutrizione, così da determinare l'effetto del trattamento.

Le complicanze sistemiche sono riassunte in **Tabella 4**.

MORTALITA' NELL' ANORESSIA NERVOSA

L'anoressia Nervosa è una malattia psichiatrica e clinico-nutrizionale caratterizzata da un elevato rischio di morte prematura. La mortalità nell'anoressia nervosa è stata studiata ampiamente. La letteratura, in particolare alcune reviews mostrano una mortalità particolarmente elevata (5 - 6%) dopo un follow-up di 10 anni se si considera che si tratta di una popolazione giovane, prevalentemente femminile (63). Le cause di morte sono soprattutto: suicidio, complicanze da abuso di alcool o farmaci o conseguenze della malnutrizione marasmatica (64).

Alcuni recenti studi hanno posto alcuni dubbi sulla gravità di tale condizione patologica, suggerendo una ridotta mortalità (65) ed anche la eventuale azione protettiva della malnutrizione nei confronti della mortalità per malattie cardiovascolari (66). Questi recenti risultati sconcertano e possono essere la conseguenza della selezione dei pazienti dato che specialmente in passato, la definizione di anoressia nervosa comprendeva

un largo spettro di disturbi di diversa gravità (67), Le differenze di età all'esordio, di genere, durata della malattia, e altre procedure di inclusione potrebbero anche spiegare alcune delle differenze sui dati di ridotta mortalità .D'altra parte dobbiamo riconoscere che oggi l'attenzione e le conoscenze su questa malattia sembrano migliorate, tanto da giungere prima alla diagnosi con maggiori possibilità di successo dell'intervento terapeutico specialistico, per una maggiore consapevolezza delle complicazioni mediche e una migliore assistenza medica. Tuttavia dati provenienti dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute e diversi studi scientifici (Birmingham e coll, 2006) confermano come negli USA i disordini alimentari costituiscano ancora oggi la prima causa di morte per malattia mentale. (68)

La mortalità è spesso espressa in tasso grezzo di mortalità (CMR), che non è ben informativo a causa delle nature eterogenee delle coorti seguite, solo i studi che riportano tasso standardizzato di mortalità (SMR) sono ritenuti validi e informativi. E' l'indicatore comparativo di rischio di mortalità più utilizzato: esprime il rapporto tra il numero di morti osservato in una popolazione ed il numero di morti atteso nella stessa popolazione comparano il numero di decessi osservati con il numero di decessi attesi al netto delle influenze esercitate dalla diversa composizione per età.

L' anoressia nervosa sembra avere, infatti, uno dei tassi di mortalità più alti tra le patologie psichiatriche. L' SMR varia in modo sostanziale da 0 a

17,8 con uno stretta intervallo per bulimia nervosa (1% al 3%) (69). La mortalità varia a seconda della popolazione considerata. In una meta-analisi del 2001, la mortalità per anoressia nervosa in studi per un periodo di follow-up compreso rispettivamente 13-10 anni è stato 6,2-10,6 volte superiore a quella osservata nella popolazione generale E' inferiore per periodi di follow-up più lunghi, solo 3,7 volte più frequente rispetto alla popolazione generale per studi con periodi di follow-up da 20 a 40 anni. Sembra essere più basso per i soggetti trattati prima dei 20 anni. Le principali cause di morte includono complicazioni cardiache, suicidio e cancro. Alcuni studi hanno riportato un aumento del SMR per suicidio (65) e, soprattutto, una non significativa diminuzione dell' SMR per cancro (70). Sebbene le comorbidità psichiatriche in anoressia siano state indagate in diversi studi, la misura nella quale possono influenzare la mortalità non è chiaro.

Si deve notare che le cause di morte in anoressia nervosa, sono poco conosciute. In molti casi, la morte è attribuita a complicate (che non sono sempre ben definite) e nei casi di morti improvvise le autopsie non sempre chiariscono la principale causa di morte. Di solito le complicazioni cardiovascolari sono coinvolti in questi casi di morti improvvise (71), ma in molti casi la causa esatta non è specificata.

OBIETTIVO DELLA TESI

L'obiettivo generale della tesi è stato di approfondire ulteriormente le conoscenze sulle alterazioni funzionali indotte da uno stato di malnutrizione proteico-energetica cronica, valutarne la mortalità estendendo la durata del follow-up rispetto allo studio pubblicato in passato presso questo Dipartimento (Signorini et al 2007), ottenere un quadro descrittivo di come le condizioni clinico-nutrizionale si siano eventualmente modificate dopo anni dall'ultima osservazione ambulatoriale, permettendo di valutare meglio le possibili caratteristiche di "cronicità" di tale patologia.

La tesi si articola secondo i seguenti 3 obiettivi:

1. Mortalità nelle pazienti affette da AN ad almeno 10 anni dopo l'ultima osservazione. Si prevede che sono candidabili almeno 100 pazienti.
2. Verificare con apposito questionario, somministrabile anche per via telefonica, le condizioni cliniche e generali delle pazienti osservate per l'ultima volta almeno dieci anni fa e rintracciabili in base all'indirizzo e numeri telefonici disponibili.
3. Identificare un campione rappresentativo di questa popolazione di circa 100 pazienti anoressiche e verificare in questo campione lo stato di nutrizione e clinico generale, a distanza di 10 anni dalla ultima osservazione presso il nostro ambulatorio

1) MORTALITA' A LUNGO TERMINE NELL'ANORESSIA NERVOSA: il risultato dopo 10 anni di follow-up e una revisione della più recente letteratura

INTRODUZIONE

L'anoressia Nervosa è una malattia psichiatrica e clinico-nutrizionale caratterizzata da elevato rischio di morte prematura. La letteratura, in particolare alcune reviews (67), indicano una mortalità particolarmente elevata (5 - 6%) dopo un follow-up di 10 anni, soprattutto se si considera che si tratta di una popolazione giovane, prevalentemente di sesso femminile. La valutazione della mortalità, da estendere al più alto numero di giovani pazienti provenienti da culture differenti, rimane un obiettivo utile per verificare la gravità e quindi monitorare tale patologia. Lo studio dei fattori predittivi di eventuali complicanze potrebbe essere utile per migliorare i protocolli di diagnosi e terapia. La valutazione della mortalità da disturbi alimentari in parte dipende anche dalla durata del follow-up. Altri fattori che correlano con la stima della mortalità sono l'età, la gravità e selezione della casistica, in altre parole se altri disturbi alimentari, con un tasso di mortalità più basso, sono stati valutati separatamente (67).

L'obiettivo di questo studio è stato di valutare, per la seconda volta, la mortalità a lungo termine in una popolazione di pazienti anoressiche, prolungando di 2 anni la durata del follow up rispetto lo studio precedente. Inoltre i tassi di mortalità per Anoressia Nervosa, ricavati dagli studi più recenti pubblicati in letteratura, sono stati anche ricalcolati in maniera comparativa.

Soggetti e metodi

Sono state studiate 117 pazienti tutte di sesso femminile con diagnosi di Anoressia Nervosa di tipo restrittivo secondo i criteri del DSM IV, afferite all'Ambulatorio per la Malnutrizione secondaria a Disturbi del Comportamento Alimentare della UOC, Area Centralizzata di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, AOU "Federico II" di Napoli. dopo almeno 10 anni dall'ultima osservazione avvenuta prima del dicembre 2005.

Soltanto in 5 casi non è stato possibile ricavare tutte le informazioni richieste dal protocollo sperimentale; tali pazienti sono state escluse dall'analisi dei dati.

Per l'analisi, abbiamo raccolto i dati riguardanti il numero dei partecipanti al follow-up, l'età media e il BMI medio della popolazione studiata al momento della prima valutazione, se la popolazione studiata nel corso degli anni abbia subito ricoveri e la percentuale di casi di individui deceduti.

L'età media alla prima visita è risultata di $20 \pm 5,2$ (intervallo 12 – 40) anni, l'IMC $16,1 \pm 1,5$ Kg/m² (intervallo 11.7 - 18.7). Per i pazienti minori di 18 anni, l'IMC è stato calcolato secondo le tabelle percentili di IMC. Per valutare il tasso di mortalità sono state raccolte a partire da gennaio 2015, informazioni sulle pazienti tramite interviste telefoniche (Allegato 1) o direttamente, ed anche tramite ricerche su database ospedaliero e centri anagrafe.

Il 42% (n = 47) della popolazione iniziale è stato ricontattato; per il restante campione dopo aver effettuato varie ricerche per via telefonica, la sopravvivenza è stata verificata su recapiti ottenuti dalle cartelle cliniche, tramite indirizzo di posta elettronica, social network, invio di lettere postali, dal codice fiscale e ricerca anagrafica al comune di residenza. Diciotto delle lettere postali inviate, sono state rispediti indietro, per non

corrispondenza degli indirizzi ricavati dalle cartelle cliniche, o per trasferimento a domicilio sconosciuto.

Le cause di morte nel nostro campione sono state registrate dalla certificazione ospedaliera: una sola paziente è deceduta per patologie correlate all'anoressia nervosa.

Durante i 10 anni di follow up sono stati documentati 3 ricoveri presso la nostra struttura ospedaliera sul totale delle 117 pazienti e, più precisamente si è trattato di ricoveri presso il reparto di Psichiatria, accertati attraverso ricerca approfondita su database ospedaliero.

I nostri dati di questi 10 anni di follow-up sono stati confrontati con quelli di altri dieci studi sulla mortalità per AN pubblicati dal 2006 in poi.

La ricerca sistematica della letteratura è stata condotta con l'uso delle banche dati: Medline , Pubmed, PsycINFO, ed Embase. Per ogni ricerca nel database, 4 componenti principali di ricerca (*disturbi alimentari, anoressia nervosa, la mortalità e la sopravvivenza*) sono stati creati dalla combinazione di intestazioni di soggetto con l'operatore "OR", e gli stessi componenti sono stati poi combinati utilizzando l'operatore "AND". Sono stati esclusi gli articoli senza dati adeguati (hanno esaminato altri aspetti della prognosi, come il ricovero in ospedale, senza le informazioni riguardanti il tasso di mortalità, con durata insufficiente dello studio (<1 anno di follow-up) o dimensione del campione inadeguata (<15 pazienti)).

Per armonizzare il più possibile questo confronto ed effettuare l'analisi, il tasso di mortalità di ogni studio è stato valutato sulla base del numero di pazienti/anni di osservazione.

Risultati

La tabella 5 riporta i 10 studi considerati, pubblicati negli ultimi 11 anni e che riguardano singole casistiche. L'età media dei pazienti è disponibile in 8 dei 10 studi. La durata del follow-up va da 8 a 18 anni. Tutti gli studi insieme hanno reclutato 8517 pazienti, quasi tutti di sesso femminile; il campione più piccolo era di 51 pazienti nello studio di Wentz e al., il più grande di 6009 pazienti nello studio di Papadopoulos e al. L'intero periodo di osservazione, espresso come pazienti/anni, corrisponde a 107.131 pazienti/anni con un range di 510-78117. Il tasso di mortalità è stato calcolato come valore totale ma anche relativamente al suicidio come causa di morte. Sono state registrati 398 casi di morte per decade di follow-up, che corrispondono ad un tasso di mortalità totale per decade di follow-up del 3,72 %. Se consideriamo la mortalità dovuta a suicidio, a malattie correlate e non correlate all'AN è risultata rispettivamente 1.16 %, 0,89 % ed 1,61%. In conclusione da questa review, che include anche i risultati del nostro studio attuale, il tasso di mortalità, corretto per malattie non correlate, ed espresso per decade di follow up risultava essere 2,11% .

La tabella 6 mette a confronto i tassi di mortalità riportati dalle più recenti reviews o metanalisi con le medie dei dati riportati nella tabella 1 che corrispondono alle osservazioni cliniche pubblicate negli ultimi 9-10 anni. Il tasso di mortalità totale per decade, tenendo conto delle diverse metodologie di valutazione risulta variare dal 5,9 % dello studio di Manfred et al. (2016) al 3,72% per decade ottenuto dal presente studio (2016). Tuttavia il nostro studio corregge per malattie non correlate, così da concludere che la mortalità attesa per AN effettiva dovrebbe essere 2,11 % per decade di follow-up.

2) Valutazione della presenza di complicanze cliniche sia nella fase iniziale, florida di malattia che a lungo termine

INTRODUZIONE

Nonostante il verificarsi di meccanismi di adattamento metabolico dovuti alla sottoalimentazione cronica, molti organi e sistemi sono negativamente influenzati dalla malnutrizione cronica dovuta all'anoressia. L'obiettivo generale del presente studio è stato di approfondire, attraverso lo studio di questa popolazione di pazienti da noi assistiti, le conoscenze relative alle alterazioni funzionali che si hanno nella malnutrizione proteica - energetica cronica sia nella fase iniziale e florida di malattia che a lungo termine.

In particolare si è studiato quanto avviene in una situazione del tutto peculiare quale quella di pazienti ambulatoriali con disturbi del comportamento alimentare in marcato sottopeso e in ipoalimentazione cronica, spesso per molti anni.

Ci siamo occupati della selezione di un campione di pazienti affette da anoressia nervosa di tipo restrittivo. I dati relativi a questo primo campione sono stato estratti da un database, in cui sono stati inseriti i parametri biochimici ed antropometrici rilevati al primo accesso presso il nostro l'ambulatorio per le Malnutrizioni secondarie a DCA, nonché la data dell'ultimo controllo ambulatoriale avvenuto almeno 10 anni fa, al fine di valutare le complicanze nella fase iniziale e florida di malattia.

Come previsto dal protocollo abbiamo poi reclutato un sottocampione rappresentativo di questa popolazione in esame che era stato sottoposto ad un DH diagnostico all'atto della prima visita, per poter valutare le complicanze cliniche a lungo termine della malattia, effettuando un secondo DH diagnostico, programmato con le pazienti eseguendo le stesse

indagini biochimiche e strumentali del precedente, e di cui parleremo in seguito.

Soggetti e metodi

Sono state studiate come campione iniziale 112 pazienti femmine con diagnosi di anoressia nervosa (AN) giunte, con ultimo accesso registrato non oltre l'anno 2005, all'Ambulatorio per i Disturbi del Comportamento Alimentare della UOC Area Centralizzata di Medicina Interna e Nutrizione Clinica, DAI di Medicina Clinica, AOU "Federico II" di Napoli. Soltanto in 5 casi non è stato possibile ricavare tutte le informazioni richieste dal protocollo sperimentale; tali pazienti sono state escluse dall'analisi dei dati. Sono state esclusi pazienti di sesso maschile, pazienti con diagnosi di Anoressia con abbuffate e/o manovre di eliminazione e con diagnosi di patologie psichiatriche primarie. I dati sono stati estratti da un database, in cui sono stati inseriti i parametri biochimici ed antropometrici, rilevati al primo accesso ambulatoriale.

Abbiamo inoltre potuto fare diagnosi di malattia certa, avendo disponibile sia la data del primo accesso che dell'ultimo controllo ambulatoriale avvenuto presso il nostro ambulatorio, risultando di $2,3 \pm 2,7$ anni (*valore minimo 10 mesi, valore massimo 12 anni*).

Si è poi provveduto a reclutare un sotto-campione rappresentativo della popolazione studiata in cui abbiamo voluto analizzare a lungo termine le condizioni cliniche della malattia rispetto alla fase iniziale e florida, effettuando un DH diagnostico programmato dopo 10 anni dall'ultimo accesso ambulatoriale.

Come da protocollo, il DH diagnostico è stato programmato per via telefonica insieme con le pazienti che hanno accettato di partecipare, e prevedeva la ripetizione delle seguenti indagini biochimiche e strumentali:

- Misure antropometriche: Peso, altezza , IMC (indice di massa corporea)
- Analisi Bio-impedenziometrica (BIA)
- Dispendio energetico a riposo (REE) , con tecnica di calorimetria indiretta
- Elettrocardiogramma ed ecocardiogramma
- Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) con tecnica DXA (*Dual X-ray- Absorptiometry*)
- Indagini di laboratorio: biochimica completa di routine, emocromo con formula, profilo ormonale (TSH, FT3, FT4, LH, FSH, HPRL, Progesterone, Estradiolo, Insulina, C-peptide, Gastrina, Paratormone), markers epatite, markers celiachia.

Abbiamo provato a contattare tutte le pazienti del campione basale per chiedere loro la partecipazione al DH diagnostico. Dopo aver tentato in tutti modi possibili: per via telefonica o posta elettronica, laddove indicata, tramite social network e in ultimo, attraverso l'invio di lettere postali, il sotto campione finale è stato di 17 pazienti.

Altre 17 pazienti hanno rifiutato per vari motivi, 17 hanno risposto solo al questionario telefonico, il restante non è stato rintracciabile in nessun modo.

Statistica

In tutte le pazienti arruolate le misurazioni effettuate previste dal protocollo ed i dati sono stati inseriti in un apposito database. Il confronto fra gruppi è stato effettuato con l'analisi della varianza a una via nel caso di variabili continue e con il chi-quadro in relazione alle frequenze. I dati continui che presentavano una distribuzione asimmetrica sono stati adeguatamente trasformati in logaritmi. L' associazione fra variabili è stata valutata

attraverso la correlazione lineare semplice. Le differenze sono considerate significative per valori di $p < 0.05$.

Risultati

La **tabella 7** riporta l'età, le caratteristiche antropometriche all'ingresso in clinica, la durata dell'amenorrea. Come si può notare, l'età iniziale è compresa tra 12 e 40 anni, tutte sono francamente sottopeso, con indice di massa corporea compreso tra 11.7 e 18.7 kg/m² (valori normali 18.5-25 kg/m²) ed un peso corporeo tra 30.0 e 56.0 kg. A testimonianza della cronicità della patologia, le pazienti nella gran parte si caratterizzavano per persistente amenorrea (in media da 12 mesi) ma con durata anche di 60 mesi. Un solo caso riferiva amenorrea da solo 1 mese, tutte le altre superiore a 3 mesi.

Alcuni dei principali parametri ematochimici analizzati sono riportati nella **Tabella 8**.

Come atteso per la MPE di tipo marasmatico, i valori all'ingresso di ematocrito, emoglobina, albumina, potassio, fosforo risultano impropriamente nella norma per l'emoconcentrazione. All'ingresso, viceversa, non sono infrequenti valori ematici inferiori alla norma di leucociti, piastrine, colinesterasi e ormoni tiroidei; relativamente frequente è il riscontro di valori elevati di transaminasi, amilasi e colesterolo totale.

Nella **Tabella 9** sono riportati i dosaggi degli ormoni tiroidei

Come è stato spesso messo in risalto, e confermato dai nostri dati, nelle pazienti con anoressia nervosa si ha un quadro clinico caratterizzato da riduzione dei valori di FT3 e FT4 con un valore nella norma di TSH. Le basse concentrazioni di FT4 potrebbero essere secondarie ad una

diminuzione dell'attività della tiroide ma le concentrazioni sieriche di FT3 marcatamente depresse non possono essere spiegate da una diminuzione dell'attività della tiroide ma sono secondarie alla diminuzione di conversione extratiroidea di T4 in T3 .

Le caratteristiche della composizione corporea con i relativi parametri BIA e alcuni dati estratti dalla calorimetria indiretta delle pazienti reclutate sono riportate nella **Tabella 10**.

Analizziamo ora i risultati relativi al sotto-campione composto da 17 pazienti, reclutate per effettuare il DH diagnostico dopo 10 anni. Il campione è stato valutato sia nella sua interezza, sia previa suddivisione in 2 sottogruppi in base alla diminuzione o aumento di peso rispetto al basale, comprendenti rispettivamente 5 e 13 pazienti.

Il sottocampione delle 17 pazienti come mostrato nella **tabella 11** si mostra rappresentativo del campione totale delle 112 pazienti per quanto riguarda le caratteristiche principali di base.

Nella **tabella 12** sono riportati alcuni dei principali parametri ematochimici del DH avvenuto al primo accesso presso il nostro ambulatorio e al DH diagnostico dopo 10 anni di follow-up, le variazioni e la significatività statistica.

Il miglioramento dello stato di nutrizione e la relativa redistribuzione dell'acqua corpora dopo 10 anni di follow-up, come evidenziato di seguito dai risultati dell' esame impedenziometrico, nel sottogruppo che è aumentato di peso è associato ad un significativo calo delle amilasi, creatinenemia, transaminasi e del potassio; tutti gli altri parametri migliorano in modo evidente o permangono nell'ambito della normalità pur in presenza di una "relativa emodiluizione". Nel sottogruppo che ha

continuato a perdere peso, una leggera differenza statisticamente significativa si è riscontrata per il valore dei neutrofilo ($p = 0,044$).

Nella **Tabella 13** sono riportati i dosaggi degli ormoni tiroidei

Come si può notare dalla tabella, nel sottogruppo 2 sono state evidenziate differenze statisticamente significative per gli ormoni tiroidei TSH e FT3 rispettivamente aumentati da 1,7 a 2,1 U/ml e da 2,2 a 3,1 pg/mL. Mentre i valori di FT4 non subiscono variazioni.

Nella **Tabella 14** sono riportate le caratteristiche della composizione corporea e dei parametri BIA delle 17 pazienti in studio

Si rilevano, sempre nel sottogruppo 2, modesti ma significativi incrementi del peso corporeo, e quindi dell'indice di massa corporea ($p < 0,001$), un miglioramento della composizione corporea con aumento della massa lipidica (sia in chilogrammi che percentuale) ma anche della massa alipidica anche se non raggiungendo la significatività. Sono segnalate inoltre differenze significative sia dello stato di idratazione valutato con indice IB, che del REE, che pur restando sempre basso rispetto alla media generale, aumenta da 1008 a 1264 Kcal/ kg ($p = 0,016$). **Nel gruppo 1** per quanto riguarda i dati di composizione corporea non è stato possibile determinare alcune differenze, a causa di alcuni dati mancanti.

La presenza di osteopenia e/o di osteoporosi è stata definita in base ai livelli di densità ossea stabiliti dall'OMS. Nelle pazienti è stato valutato il T-score con DXA a livello lombare o DXA total body.

La prevalenza è stata valutata nel gruppo completo, come riportato in **Tabella 15**.

Si nota una maggiore prevalenza dell'osteopenia rispetto all'osteoporosi conclamata. Come si può notare le percentuali si differenziano in maniera evidente se si prendono in considerazione i 2 diversi valori del T-score. Effettivamente in base al valore estratto dal T-score lombare la prevalenza di osteopenia è molto più alta rispetto alla percentuale ricavata dal T-score total body (68,8% vs 14,3 %); come conseguenza se ne deduce che le pazienti dopo 10 anni dall'ultimo follow up risultano avere una peggiore mineralizzazione ossea, verosimile conseguenza della cronicità della malattia.

Nella **Tabella 16** vengono riportate le caratteristiche della composizione corporea secondo i parametri DXA, il valore del T score da DXA lombare o Total Body delle 16 pazienti in studio suddivisi nei 2 gruppi.

Una sola paziente si è rifiutata di effettuare la DXA per cui non è inserita nel totale dei pazienti.

Se valutiamo i 2 sottogruppi separatamente, notiamo valori negativi sia del T che dello Z-score se consideriamo il distretto lombare, mentre non cambia di molta la BMD (*Densità Minerale Ossea*) tra i diversi distretti e anche tra i due sottogruppi. Comunque in entrambi i gruppi di pazienti i valori bassi del T-score corrispondono sempre ad un quadro di osteopenia. Dati in letteratura riportano la presenza di osteoporosi nel 44% delle pazienti dopo 11 anni dall'interruzione di trattamento (58-61).

Nella **tabella 17** invece si mostra il risultato dell'esame ecocardiografico valutando la massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI), valore espresso come media \pm DS, sia nel sottocampione totale delle 15 pazienti,

che nei due sottogruppi. Hanno rifiutato di effettuare l'ecocardiogramma 2 delle 17 pazienti per cui non sono state inserite nei calcoli.

In accordo con la letteratura i nostri dati mostrano anche a lungo termine una riduzione del volume del ventricolo sinistro e conseguente alterazioni della funzione cardiaca.

3) Verificare con apposito questionario telefonico le condizioni cliniche e generali delle pazienti a distanza di almeno dieci anni dall'ultima osservazione clinica.

Introduzione

L'anoressia nervosa è una malattia soprattutto del sesso femminile (90-95% dei casi). Quasi esclusiva, in passato, delle classi medio-alte si è diffusa, in anni più recenti, in tutti gli strati sociali. L'origine e il decorso dei DCA sono determinati, a causa dell'eziologia multifattoriale da una pluralità di variabili, nessuna delle quali, da sola, è in grado di scatenare la malattia o influenzarne il decorso e l'esito. Pertanto, per una loro piena comprensione è necessario tenere nella dovuta considerazione fattori biologici, psicologici ed evolutivi. Non è ancora ben noto il ruolo di alcune condizioni presenti fin dalla nascita o dall'infanzia, come, ad esempio, la vulnerabilità genetica, l'ambiente familiare e le esperienze traumatiche. In molti casi, alcune caratteristiche individuali quali il perfezionismo, la bassa autostima, la scarsa capacità di regolare le emozioni, la difficoltà nella gestione consapevole del corpo e dell'immagine corporea nell'adolescenza precedono l'esordio dei DCA. Sicuramente i fattori socio-culturali sono implicati nel favorire lo sviluppo di questi disturbi, in particolare per il ruolo esercitato dalla nostra cultura che associa la magrezza alla bellezza e al successo personale. Si è potuto osservare che nei pazienti affetti da anoressia nervosa vi è una percentuale variabile di comorbidità psichiatrica come i disturbi di personalità in circa il 40-45 % dei casi. Un rapporto non equilibrato con il cibo può esprimere anche un tentativo di regolare l'umore e di alleviare uno stato di tensione. Tentativo che talvolta può esitare in sensi di colpa, ansia, vergogna, depressione, svalutazione, difficoltà a mantenere rapporti sociali e di lavoro, senza diventare un vero e proprio disturbo dell'umore. La depressione è un disturbo frequentemente

riscontrato in pazienti con DCA. Si rilevano frequentemente tratti di personalità ossessivi, quali in primis perfezionismo e ricerca di simmetria, che esprimono aspetti che favoriscono l'insorgenza dell'Anoressia Nervosa. Tale comorbidità spesso persiste anche dopo molti anni dall'esordio della malattia. I fattori di mantenimento della patologia alimentare sono invece da ricercarsi nel permanere dei fattori predisponenti e nell'instaurarsi di circuiti di feedback che generano circoli viziosi patologici. Un recente studio svedese di meta-analisi di tutti gli studi di esito presenti in letteratura sui DCA, ha evidenziato che l'anoressia nervosa trattata guarisce completamente nel 40 per cento circa dei casi con difetto, per la permanenza di comportamenti alimentari disfunzionali, nel 35% dei casi ed evolve verso una cronicità inguaribile nel 25 %. (66)

Soggetti e metodi

Sono state reclutate un totale di 34 pazienti, con diagnosi di anoressia nervosa (AN) giunte, con ultimo accesso registrato non oltre il 2005, all'Ambulatorio per i Disturbi del Comportamento Alimentare della UOC Area Centralizzata di Medicina Interna e Nutrizione Clinica Dai di Medicina Clinica, AOU Federico II di Napoli. Il campione risulta formato oltre che dalle 17 pazienti che hanno effettuato il DH diagnostico, da altre 17 pazienti che sono state ricontattate dal campione basale delle 112 pazienti. Come detto precedentemente, abbiamo tentato di contattare tutte le pazienti per chiedere loro la partecipazione al DH diagnostico dopo 10 anni, o anche solo per la somministrazione di un questionario telefonico (Alleg. 1), per una valutazione delle condizioni cliniche e sociali a distanza di anni.

Dopo aver tentato in vari modi possibili: per via telefonica o posta elettronica, tramite social network e attraverso l'invio di lettere postali il sotto campione finale è stato di 34 pazienti totali a cui abbiamo

somministrato il questionario, o in maniera diretta durante il DH presso la nostra struttura o per via telefonica. Diciassette delle lettere postali inviate, sono state rispediti indietro, per non corrispondenza degli indirizzi ricavati dalle cartelle cliniche, o per trasferimento di domicilio.

Il questionario è stato redatto in modo da avere notizie sullo stato di malattia a lungo termine. Sono state chieste alle pazienti alcune informazioni sulle condizioni cliniche attuali e l'eventuale presenza di patologie, le condizioni socio-economiche (livello di istruzione - stato civile - gravidanze). Inoltre è stato chiesto di descrivere il loro comportamento alimentare e di spiegare il motivo dell'interruzione del rapporto ambulatoriale con la nostra struttura.

Statistica

Le diverse informazioni sono state codificate in codici numerici e come tale analizzate statisticamente mediante programma Spss, ed espressi in termini percentuale.

Risultati

La **Tabella 18** mostra i risultati delle informazioni socio-economiche e culturali del campione selezionato.

La metà del campione resta nubile (54,5%). In linea con i dati presenti in letteratura sull'eziopatogenesi dell'anoressia nervosa, anche nei risultati a lungo termine, si conferma il grado culturale alto, il 54,5% risulta aver conseguito un titolo di laurea o diploma nel 24,2 %, e più della metà del

campione riferisce di avere attualmente un'occupazione fissa (54,5%). La percentuale di disoccupazione è molto bassa, circa il 6,1 %.

I dati riguardanti le attuali condizioni cliniche e psicologiche sono espressi nella **Tabella 19**.

Dieci anni dopo, il 69,1 % delle pazienti presentava una discreta remissione del quadro sintomatologico e clinico, riferendo di non assumere farmaci, il 30,9 % riferiva di assumere farmaci per vari motivi (precisamente *1 caso un farmaco ipolipemizzante; 3 casi farmaci gastroprotettori; 2 casi con assunzione di Vit D; 2 casi terapia estroprogestinica*)

DISCUSSIONE

Lo scopo generale della tesi è stato di approfondire le conoscenze sulle alterazioni funzionali indotte da uno stato di malnutrizione proteico-energetica cronica, valutare la mortalità dopo 10 anni di follow-up in un campione abbastanza numeroso di pazienti selezionate, ottenere un quadro descrittivo di come, sia le condizioni clinico-nutrizionale che quelle generali socio culturali si siano modificate a distanza di 10 anni dalla prima osservazione presso il nostro ambulatorio, permettendo in tal modo di valutare meglio la “cronicità” di tale patologia .

1.0 Primo obiettivo: “Mortalità a lungo termine nell’anoressia nervosa: il risultato dopo 10 anni di follow-up e una revisione della più recente letteratura”

L’Anoressia Nervosa deve essere considerata una malattia psichiatrica e clinico nutrizionale cronica, con un tasso di mortalità molto elevato, in particolar modo se consideriamo la tipica distribuzione demografica, cioè ne sono affette giovani donne. La mortalità da anoressia nervosa è stata ampiamente studiata. Come nel nostro precedente studio (Signorini et al. 2007), abbiamo cercato di distinguere cause di morte dovute al suicidio o correlate all’AN da quelle non correlate all’AN. Questa distinzione è appropriata se consideriamo la così lunga durata della malattia e degli studi di follow-up pubblicati. Dopo questa correzione, per la nostra popolazione ed in un campione assistito da un centro qualificato di terzo livello, la “vera” mortalità per AN dovrebbe essere del 2.11 % per decade di follow-up, un valore comunque meno elevato rispetto a studi passati.

La variabilità sostanziale tra i vari studi del tasso di mortalità, può essere spiegata almeno in parte a causa di diversità metodologiche quali, l’

eterogeneità dei criteri di inclusione e la popolazione di studio (popolazione generale dei pazienti vs solo pazienti ospedalizzati), la diversità della dimensione del campione (510-78117 pazienti/anno) e la durata del tempo medio di follow-up (8-18 anni), ma anche differenze nel metodo di standardizzazione e di trattamento effettuato. Utilizzando nel nostro studio retrospettivo un campione di buona numerosità, omogeneo di pazienti ed un lungo periodo di follow-up, il potere statistico era adeguato per lo studio dei modelli di mortalità in questa malattia.

Di fatto quasi tutti i lavori riguardano campioni di pazienti selezionati da centri specializzati, il che potrebbe comportare un possibile errore per sottostima nella rappresentazione dell'intera popolazione di pazienti anoressici. Dobbiamo inoltre sottolineare che nella pratica clinica, date le specifiche caratteristiche della malattia, la maggior parte dei pazienti con AN si rivolge a centri qualificati che di fatto raccolgono tutta la casistica: i dati non possono perciò comprendere quegli individui con la malattia che non cercano aiuto e, pertanto, restano al di fuori delle strutture pubbliche o private per il trattamento specialistico.

In conclusione anche tenendo conto di queste considerazioni e nonostante l'inevitabile errore di reclutamento, possiamo ragionevolmente ritenere che questa, come le altre reviews (67) e metanalisi (68), hanno sufficientemente analizzato dati attendibili sull'AN così come rappresentati nella popolazione generale. Infine, aumentando la durata del follow up di 2 anni su di un campione di 117 pazienti esclusivamente anoressiche reclutato in una regione del sud Europa, abbiamo osservato un tasso di mortalità piuttosto basso: 0,85 % per decade rispetto al 1.81 % del precedente nostro studio (corretto per la malattie non correlate). Va anche ribadito che questo campione esaminato risulta costituito esclusivamente da pazienti di sesso femminile con anoressia nervosa di tipo restrittivo, tutti assistiti

ambulatorialmente. Il fatto che trattasi di pazienti prevalentemente ambulatoriali non caratterizza il campione per una minore complessità e gravità, come confermato dal numero di pazienti con BMI inferiore a 16 Kg /m² (il 37% ossia 40 pazienti), piuttosto esprime l'approccio diagnostico e terapeutico da noi preferito. Se ragionevolmente escludiamo errori nella diagnosi (De Filippo et al 2000) dobbiamo considerare il risultato ottenuto anche conseguenza del nostro approccio integrato medico-psichiatrico sia nella fase diagnostica che terapeutica. Esso consiste in una fase diagnostica iniziale dove lo stato nutrizionale e psichiatrico sono valutati separatamente. Successivamente il protocollo diagnostico viene proposto individualmente e monitorato attraverso la consultazione continua tra le due componenti (clinico-nutrizionistica e psichiatrica) del team.

2.0. Secondo obiettivo: “Valutazione della presenza delle complicanze cliniche sia nella fase iniziale e florida di malattia che a lungo termine”

I dati ottenuti si inseriscono in un quadro di informazioni che provengono dalla letteratura internazionale, in cui la maggior parte degli autori che ha studiato questo aspetto è concorde nel ritenere che la malnutrizione causata dall'anoressia nervosa sia una forma cronica di malnutrizione proteico-energetica (MPE) simil-marasmatica, caratterizzata da alterazioni dello stato di nutrizione che si instaurano progressivamente in conseguenza di deficit alimentari cronici e che si traducono in carenze energetiche, proteiche e di micronutrienti. Il deficit cronico di nutrienti consente di instaurare una serie di meccanismi d'adattamento metabolico e di modificazione della composizione corporea tali da consentire la protratta sopravvivenza di questi pazienti. Nonostante ci si trovi di fronte ad un disordine alimentare grave, con grave – talora – gravissima malnutrizione, i parametri biochimimici (non quelli funzionali) comunemente presi in

considerazione per la valutazione dello stato nutrizionale risultano solo lievemente alterati.

Infatti i nostri risultati si mostrano concordi, per quanto riguarda alcune alterazioni della funzionalità epatica, con i dati del nostro precedente studio (Montagnese et al). Le stime presenti in letteratura sulla prevalenza di ipertransaminasemia sono molto variabili e arrivano a sfiorare anche il 30 % (36, 39). Secondo i nostri dati valori anomali di alanina-aminotransferasi e aspartato-aminotransferasi si ritrovano invece con frequenza consistente ma inferiore, intorno al 23 e 13 % rispettivamente. Le differenze rispetto ad alcuni dei precedenti lavori in letteratura potrebbero essere spiegate, fra l'altro, tenendo presente che nel nostro caso si tratta di pazienti ambulatoriali, con la conseguente esclusione di quei casi che necessitano del ricovero per le loro peggiori condizioni generali, e in cui probabilmente le anomalie biochimiche possono essere più frequenti (36). Di fatto, l'aumento delle transaminasi e un LDH semplicemente ai limiti alti dell'intervallo di normalità sembrano essere un segno di un minore grado di danno epatico, almeno nelle nostri pazienti. D' altra parte, abbiamo trovato una discrepanza, rispetto il precedente studio, tra i due enzimi che sono indicatori di colestasi, con un ALP aumentato e γ GT (γ - glutamil-transferasi) diminuita. Precedenti lavori hanno evidenziato sia un aumento che una riduzione della fosfatasi alcalina (35,36,39). Nel nostro caso emerge la maggiore prevalenza di valori di ALP al di sopra della norma (45% circa). Al contrario, in disaccordo con precedenti dati della letteratura e con i dati del nostro studio precedente, la γ - glutamil-transferasi tende ad essere nella norma per la quasi totalità del nostro campione (91%). Un normale livelli di γ - glutamil-transferasi potrebbe essere collegato ai più bassi valori di BMI, dal momento che tale enzima aumenta di circa il 50 % per valori di BMI > 30 kg/m² . Un normale livello di Γ gt, con relativo

incremento di ALP invece, depone fortemente a favore della presenza di possibili alterazioni del metabolismo osseo e all' eventuale presenza di osteopenia, caratteristica comune nell' anoressia nervosa. Come nello scorso studio, particolarmente interessanti sono risultate le indicazioni fornite sulle concentrazioni della colinesterasi sierica, un enzima sul cui comportamento nell' anoressia nervosa esistono poche documentazioni (36). Si potrebbe sostenere che la colinesterasi sembra particolarmente sensibile all' ipoalimentazione cronica; infatti la prevalenza di valori al di sotto della norma è intorno al 28 %. Dai dati ottenuti possiamo proporre conseguentemente che la colinesterasi sia un potenziale marcatore dello stato di nutrizione in tale tipo di patologia.

In accordo con la letteratura corrente si manifesta un quadro di anemia che è dovuto al deficit alimentare cronico con alterazioni involutive anche gravi del midollo osseo emopoietico (tessuto ad elevata moltiplicazione cellulare) fino ad una vera e propria pancitopenia. Ciò è confermato nel presente studio dall'alta frequenza di leucopenia (53,7%) e soprattutto di piastrinopenia (100% del campione selezionato). Le risposte immunitarie cellulo-mediate sono generalmente diminuite, infatti nel nostro campione di pazienti emerge un valore di neutrofilo inferiori alla norma nel 24% delle pazienti, e un basso valore di globuli bianchi rispetto la norma nel 53,7% dei casi; rimane sempre controversa la presenza o meno di un aumentato rischio di infezioni in questi pazienti. Pur trattandosi di un campione di pazienti con AN di tipo restrittivo e non tipo bulimico, è emersa una lieve iperamilasemia (76,9 %), di dubbia interpretazione perché indicativa di una modesta sofferenza del pancreas esogeno con della sintesi di proteine pancreatiche, e/o di ipersecrezione salivare.

Circa gli elettroliti sierici (sodio, potassio, cloro, calcio, fosforo, magnesio etc), questi subiscono alterazioni significative solo nei casi di anoressia

nervosa caratterizzata da frequenti episodi di vomito autoindotto, dall'abuso di lassativi e/o diuretici; nei casi di anoressia nervosa di tipo restrittivo, come nel nostro studio, nonostante la condizione di grave sottopeso, non si evidenziano generalmente maggiori anormalità elettrolitiche come ampiamente descritto in letteratura (36-37). In caso di vomito autoindotto è possibile ipokaliemia e ipocloremia accompagnate da alcalosi metabolica, ipovolemia e riduzione delle concentrazioni plasmatiche di sodio. Uno studio non recente di Lucas e al (1977) analizzando i dati di una casistica molto ampia, commenta che le anormalità laboratoristiche possono non essere così evidenti se non nelle fasi più avanzate del disordine alimentare, dato il precoce instaurarsi di meccanismi compensatori. Le concentrazioni sieriche di elettroliti sierici, nei valori di normalità nella nostra casistica, possono essere mascherate dall'emoconcentrazione che è parte integrante della disidratazione da marasma. Il marasma infatti si caratterizza per carenze di tutti i nutrienti, compresa la ridotta assunzione di acqua. L'emoconcentrazione è conseguenza anche della totale disidratazione che porta alla riduzione dell'acqua extracellulare e intracellulare. Ne derivano quindi squilibri elettrolitici, anche di ioni intracellulari, per certi versi "mascherati" dalla disidratazione. La determinazione routinaria degli elettroliti viene così ad essere un indice diagnostico poco sensibile per rivelare una forma di anoressia occulta.

Dati in letteratura indicano che il colesterolo sierico può essere anche moderatamente elevato, e si possono presentare aumenti del colesterolo LDL per ridotta eliminazione fecale di acidi biliari e steroli. I nostri dati confermano un valore di colesterolo totale nella norma per il 62 % delle pazienti ed aumentato nel restante campione (37,8 %), che contrariamente a quanto ci si potrebbe attendere, si accompagna ad un valore di colesterolo

HDL nella norma o addirittura diminuito (rispettivamente nel 90,5 % e 9,5% del campione). Una possibile spiegazione potrebbe essere collegata all'azione della tiroide, di cui si osserva spesso una diminuzione della funzione, con comparsa di una forma di ipotiroidismo secondario e compensatorio allo squilibrio metabolico indotto dalla malnutrizione che si verifica nell'anoressia nervosa. Ciò viene confermato dai dati emersi nel nostro studio: i livelli di TSH circolante si presentano nei limiti della norma in quasi tutto il campione, e non certo elevati come ci si aspetterebbe in una disfunzione primaria tiroidea, associati a livelli ridotti di fT3 nel 52,4 % dei casi, e livelli più bassi di T4 in una percentuale inferiore (33,3 %). L'ipotiroidismo potrebbe essere causa di aumentata mobilizzazione del colesterolo dal tessuto adiposo a fini energetici. In particolare si osserva una riduzione del numero dei recettori epatici per le LDL con conseguente diminuzione della loro clearance. Inoltre nell'ipotiroidismo, come risultato anche dai nostri dati, HDL colesterolo può essere normale per una riduzione dell'attività della CEPT (Cholesteryl-ester transfer protein) e della lipasi epatica, tutti enzimi regolati dagli ormoni tiroidei. Inoltre l'ipotiroidismo agisce aumentando l'ossidazione del colesterolo plasmatico principalmente perché è alterato il pattern di captazione del colesterolo che risulta aumentato, per via della riduzione del numero dei recettori.

Analizzando invece i risultati ottenuti sul campione delle 17 pazienti che hanno effettuato il DH diagnostico dopo almeno 10 anni di follow up, sono emerse, rispetto ai dati estrapolati al primo accesso con DH diagnostico presso la nostra struttura, differenze statisticamente significative su cui possiamo discutere, soprattutto soffermandoci sul gruppo delle pazienti che hanno recuperato peso nel corso dei 10 anni (n=13). Nel sottogruppo delle pazienti che hanno continuato a perdere peso, tenendo anche conto della bassa numerosità del campione (n= 5), non sono state evidenziate

altrettante differenze significative rispetto all'ultimo loro accesso; solo per i neutrofili risulta una differenza statisticamente poco significativa ($p=0,044$), aumentando rispetto al loro valore basale, di difficile interpretazione.

Nell'altro sottogruppo di pazienti, si può parlare di lieve miglioramento delle condizioni cliniche generali nel lungo termine della malattia.

Nonostante il miglioramento della disidratazione, (e quindi la relativa emodiluizione), si è ridotta infatti in modo significativo la frequenza delle anomalie ematiche e metaboliche, in particolare delle alterazioni elettrolitiche e di alcuni parametri ematochimici, come il potassio e la creatinina. Non essendo più "mascherati" dall'emoconcentrazione che viene a ridursi, il potassio e la creatininemia sono i parametri che si modificano in modo statisticamente significativo ($p=0,008$ e $p=0,025$) rispetto a 10 anni prima, rientrando comunque in un range leggermente inferiore alla norma o nella norma, ma in linea con quanto ci si aspetterebbe, data la condizione di malnutrizione a lungo termine.

Per quanto riguarda la funzionalità epatica e pancreatica, la fosfatasi alcalina, indice di colestasi e soprattutto di danno epatico, migliora in maniera evidente nel corso del follow up ($p=0,000$), con valori che rientrano nel range di normalità. Migliorano anche le alterazioni a carico degli altri principali enzimi epatici (in particolare aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi), legate alla migliore emodiluizione, anche se le differenze con i valori basali non sono statisticamente significative.

Ciò ci permette di ritenere che il danno epatico, evidente nella fase florida e iniziale della malattia, può non lasciare a lungo termine segni clinici evidenti.

Sottolineiamo una riduzione dell'amilasi ($p=0,003$), possibile conseguenza della migliore secrezione degli enzimi pancreatici e della sintesi di proteine pancreatiche .

Le alterazioni ematologiche in AN di cui abbiamo discusso sopra, sono strettamente legate alla malnutrizione cronica. Infatti, come dai nostri dati, la loro risoluzione è di solito ottenuta con la riabilitazione nutrizionale dopo un variabile periodo di tempo. Questa forma di anemia non è di solito evidenziata in modo diretto da carenze di micronutrienti, come vitamina b12 e ferro, in quanto le loro concentrazioni sieriche restano entro i range di normalità, essendo influenzate dallo stato di distrazione. È difficile determinare la causa precisa dell' anemia all'interno di una serie di complessità dei cambiamenti fisiologici all'interno di tali pazienti, come carenze nutrizionali, le variazioni ormonali, e il danno ad alcuni organi. Per questo motivo a distanza di 10 anni, anche per il sottogruppo in considerazione, il quadro ematologico migliora, soprattutto per quanto riguarda la tipica piastrinopenia. Il numero di piastrine aumenta ($p= 0,012$); un leggero miglioramento lo si ha anche per il volume corpuscolare medio, anche se non in maniera statisticamente significativa ($p = 0,43$), a conferma che l'eventuale forma di anemia presente è di tipo normocitica.

Il profilo tiroideo è quello che si modifica sicuramente in modo evidente. In condizioni basali della malattia, data la condizione di digiuno prolungato, i valori più bassi di FT3 sono secondari alla diminuzione di conversione extratiroidea di FT4 in FT4, forma attiva dell'ormone, convertendosi invece per effetto del risparmio energetico in reverse FT3 (r-FT3), forma dell'ormone metabolicamente non attiva.

A distanza di anni si nota che in assenza della condizione prolungata di digiuno, i valori di FT3 aumentano, ed i livelli di TSH restano normali o leggermente aumentati. Ciò trova corrispondenza con i nostri dati, dove la

differenza tra i valori osservati dieci anni prima e quelli attuali è risultata essere statisticamente significativa ($p = 0,025$ per TSH e $p = 0,000$ per FT3).

La nostra attenzione si è poi soffermata sulle variazioni, sia per quanto riguarda i parametri di composizione corporea e dispendio energetico, ottenuti dall'esame biimpedenziometrico e dalla calorimetria indiretta, sia per quello che riguarda lo stato di mineralizzazione ossea.

In primis osserviamo una differenza di BMI statisticamente significativa , ($p= 0,000$). Anche il REE misurato attraverso la calorimetria indiretta cambia in maniera significativa, anche se comunque sempre leggermente inferiore alla norma, ($p= 0,16$). Conseguenza, infatti, del ridotto apporto calorico, evidenziata sempre in pazienti con AN, è proprio la diminuzione del dispendio energetico a riposo. Anche se un REE ridotto facilita teoricamente l' aumento di peso durante la rialimentazione, il REE, come emerso pure nei nostri dati, viene spesso trovato aumentato con la riabilitazione nutrizionale, quindi potenzialmente rende l'aumento di peso più difficile per i pazienti. Diversi studi, condotti sui piccoli numeri di pazienti hanno proposto spiegazioni per questo fenomeno: la più ragionevole sostiene che l'aumento REE è un riflesso dell'aumento della massa magra del corpo.

Apparentemente sconcertante è che altri studi hanno osservato un aumento del REE sproporzionatamente maggiore rispetto all' aumento di peso durante la rialimentazione delle paziente anoressiche , proponendo come fonte principale dell'aumentato dispendio energetico a riposo, l'attivazione di alcuni sistemi che richiedono energia, in primis la ricostruzione ossea per indurre la formazione di collagene osseo, evidenziata dalla ripresa del BMD suggerendo il recupero osso dallo stato osteopenia o osteoporosi. (54). Comunque interferenze dietetiche, in altre parole un apporto

energetico superiore al fabbisogno, a sua volta ridotto per i già citati meccanismi di adattamento alla cronica denutrizione, non possono essere esclusi. Riferendoci ai risultati dei nostri dati l'aumentato dispendio energetico a riposo è essenzialmente legato al miglioramento della composizione corporea: la massa magra (FFM) aumenta in maniera significativa, ma anche la massa grassa (FAT), espressa sia in kg che percentuale, rispettivamente con $p = 0,017$ e $p = 0,030$.

La ricerca in questo campo ha già descritto che l'aumento del peso iniziale, che si ha durante la fase di rialimentazione, è dovuto principalmente alla massa grassa dell'organismo, mentre gli aumenti della FFM si verificano più lentamente nel tempo, e ciò è in linea con i nostri risultati.

Nel **gruppo 1** l'acqua corporea totale (IB) non si modifica in maniera significativa nel corso degli anni, l'angolo di fase migliora dopo l'osservazione ma non raggiunge una differenza significativa rispetto al basale. Nel **gruppo 2** pur non variando l'acqua corporea totale si osserva un aumento significativo dell'angolo di fase. L'angolo di fase rappresenta la distribuzione dell'acqua corporea tra gli stazi intra/extracellulari ed esso è un parametro direttamente legato allo stato di nutrizione. I risultati di questo studio mostrano che nel gruppo che non modifica il peso corporeo sia l'acqua corporea totale che la sua distribuzione non si modifica. Mentre nel **gruppo 2** il miglioramento del peso corporeo comporta anche un miglioramento della qualità della massa magra e quindi dello stato di nutrizione (aumento dell'angolo di fase).

Data l'importanza ed il ruolo funzionale dell'osso, abbiamo dedicato il nostro interesse anche alle conseguenze a lungo termine dei disturbi alimentari su tale tessuto. Sulla base di tali considerazioni la presente tesi si è mossa nella direzione di una identificazione delle pazienti affette da Anoressia Nervosa di tipo restrittivo e di una valutazione dell'incidenza o

prevalenza di osteopenia/osteoporosi, dopo 10 anni, utilizzando i *cut-point* dell'OMS per la diagnosi di osteoporosi secondo cui la BMD (densità minerale ossea) è definita:

- *Normale* : T-score $\geq - 1$
- *Osteopenia*: T-score compreso tra -1 e - 2,4
- *Osteoporosi*: T-score $\leq - 2,4$

Per determinare la prevalenza di osteopenia e/o osteoporosi abbiamo considerato il totale delle pazienti richiamate che, durante il DH diagnostico, hanno effettuato una DXA lombare per la valutazione della salute ossea, oppure una DXA Total Body per la valutazione del contenuto minerale dello scheletro in toto. Una sola paziente si è rifiutata di effettuare l'esame.

I dati risultano differenti se esaminiamo i diversi distretti su cui si effettua la DXA: se consideriamo il distretto lombare la percentuale di osteopenia è molto più elevata rispetto alla Total Body (68,8% vs 14,3%), mentre la prevalenza di osteoporosi conclamata risulta essere simile ed in percentuale inferiore secondo entrambi i distretti (6,3% vs 7,1%).

La differente percentuale potrebbe essere spiegata dal fatto che la DXA della colonna lombare è idonea a valutare l'osso trabecolare: poiché l'azione degli osteoclasti è maggiore sull'osso trabecolare, la frattura avviene più comunemente nelle zone che contengono più osso trabecolare quali vertebre lombari, polso e femore. Di fatto il calo della massa ossea in qualsiasi distretto è in grado di esprimere il rischio di frattura anche negli altri distretti rimanendo ovviamente maggiormente predittivo di rischio di frattura sul sito preso in esame.

La maggiore prevalenza di osteopenia ottenuta con DXA lombare nel presente studio, sembra perciò concordare con l'attuale definizione

secondo cui l'esame di riferimento per la diagnosi di osteoporosi è rappresentato dalla MOC DXA del femore e della colonna lombare e non la valutazione Total Body, che non ha sufficienti convalide per predire il rischio di frattura.

I dati sono simili dopo suddivisione nei 2 sottogruppi, emerge la stessa differenza nei valori estratti da DXA total body o lombare come nel campione totale; sia il T-score che lo Z-score, a livello del distretto lombare, sono peggiori nel sottogruppo di pazienti che hanno continuato a perdere peso rispetto all'altro, non ci sono differenze significative per la BMD tra i 2 sottogruppi. Per quanto concerne i parametri di composizione corporea estraibili, la massa alipidica sia in grammi che percentuale aumenta in misura maggiore rispetto alla massa lipidica nel gruppo 2, in concordanza con quanto estratto dai parametri BIA e, di cui abbiamo discusso sopra.

I dati sull'osteoporosi, forniti dagli studi di follow-up in letteratura, mostrano che, dopo più di 6 anni di amenorrea il rischio dell'insorgenza di fratture risulta essere 7 volte maggiore rispetto ai controlli sani, permanendo elevato anche a distanza di anni dall'esordio della malattia (60), come mostrato da uno studio condotto su una coorte di 208 pazienti, che ha mostrato una maggiore incidenza della comparsa di fratture dell'anca, della colonna e dell'avambraccio dopo molti anni dalla diagnosi (61).

Abbiamo in ultimo voluto osservare se le anomalie a livello cardiaco rilevate nella fase iniziale e florida della malattia, si modificano nel corso della malattia a lungo termine. Nella maggior parte delle pazienti studiate emerge la persistenza di risultati anormali degli esami cardiaci. I risultati ottenuti sono stati analizzati sia sul campione totale che dopo suddivisione nei sottogruppi, con l'esclusione di 2 pazienti che non hanno effettuato

esame ecocardiografico. Le misurazioni sono state determinate con le tecniche standard, in accordo con le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography. La massa ventricolare sinistra (LVM) è stata calcolata come indicato nelle linee guida (Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, 2015) e la stessa è stata poi indicizzata (LVMI) per BSA (Body surface area). Coerentemente con quanto ci si aspettava, LVMI, parametro preso come riferimento nel presente studio, risulta essere inferiore rispetto ai valori di riferimento sul totale delle pazienti e nei 2 sottogruppi. Questi risultati confermano studi precedenti (73). La riduzione della massa ventricolare sinistra è probabilmente dovuta all'ipotrofia miocardica. E' stato spesso riportato che l'anoressia nervosa è una condizione di basso carico emodinamico che comporta un adattamento sottoforma di basso valore di massa ventricolare sinistra. Nelle pazienti anoressiche si evidenzia bradicardia.

La bradicardia è da considerarsi un adattamento alla condizione di malnutrizione: essendo più prolungata la fase diastolica del ciclo cardiaco, il cuore è in grado di essere irrorato in modo più efficiente, compensando, in parte, la carenza cronica di substrati. L'ipotrofia del ventricolo sinistro non può però essere considerata un indice efficiente dello stato di malnutrizione. Non avendo a disposizione i necessari substrati energetici per i miocardiociti, e a causa della riduzione della massa corporea, in queste pazienti il cuore lavora con un minore dispendio energetico e svolge un lavoro di minore entità; per tale motivo, all'esame ecocardiografico si evidenzia una riduzione della massa ventricolare sinistra. Prendendo come parametro di riferimento LVMI, ovvero la massa ventricolare indicizzata per superficie corporea, i valori che ne risultano non sono così negativi

come potremmo aspettarci senza indicizzazione. Un fattore da tenere in considerazione è l'attività fisica. Nell'anoressica che svolge attività fisica, il cuore deve soddisfare le esigenze che l'organismo richiede per l'attività fisica stessa e dunque si mantiene tonico o si ipertrofizza, nonostante la mancanza dei substrati energetici. Nel caso del nostro studio, la maggior parte delle 16 pazienti che hanno effettuato ecocardiografia non svolgevano attività fisica, per cui potremmo ipotizzare che l'ipotrofia del ventricolo sinistro sia rimasta costante negli anni, anche per la mancata di stimolazione che deriva dallo svolgimento di attività fisica. Per cui, a distanza di 10 anni, nonostante il superamento della condizione di malnutrizione, risulta che la ipotrofia cardiaca, caratteristica delle pazienti anoressiche, non si corregge in assenza di attività fisica; questo dato fa presupporre che è l'attività fisica, e non la correzione della malnutrizione, il fattore determinante la normalizzazione dei parametri morfologici ecocardiografici.

Da quanto detto, appare chiara l'importanza da dedicare alle complicanze internistiche potenzialmente riscontrabili nell'anoressia nervosa. Quali che siano le cause scatenanti di tali disturbi non va dimenticato che i soggetti affetti da anoressia nervosa sono dei veri e propri "malnutriti". La loro malnutrizione può essere causa di gravi complicazioni mediche e soprattutto può presentarsi di volta in volta in forme differenti. Molti fattori condizionano il tipo ed il grado di questa malnutrizione (età all'insorgenza della malattia, durata della malattia, tipo di dieta seguita, ecc.) rendendo ancor più difficile un corretto inquadramento diagnostico nutrizionale e richiedendo un intervento terapeutico mirato, personalizzato e multidisciplinare.

3.0 Terzo obiettivo: “Verificare con apposito questionario telefonico le condizioni cliniche e generali delle pazienti a distanza di almeno dieci anni dall’ultima osservazione clinica”.

I nostri risultati si mostrano in linea con i dati epidemiologici presenti in letteratura. Le condizioni predisponenti che possono poi essere presenti nel tempo, sono costituite dalla genetica, dalla personalità, da fattori biologici e da quelli socio-culturali. L’anoressia nervosa predilige, in passato, le classi sociali medio-alte. Negli ultimi decenni i disturbi del comportamento alimentare si sono equamente diffusi nei vari strati sociali. Una caratteristica tipica delle pazienti anoressiche, che si conferma anche a lungo termine nel nostro campione, è il raggiungimento di un elevato rendimento scolastico. Infatti più della metà del nostro campione intervistato possiede un titolo di laurea o diploma. Ciò potrebbe essere una conseguenza della tendenza tipica dei soggetti anoressici di prefiggersi obiettivi a volte quasi irrealizzabili. Lo stesso accade in ambito lavorativo, il 54,5 % delle pazienti ha un’occupazione fissa. Sembra quindi che alcune delle caratteristiche tipiche della malattia, ossia la bassa autostima e ricerca della perfezione, perdurino nel lungo termine, facendo sì che pur non avendo compromissioni cliniche, mantengono dei comportamenti ai limiti. Infatti i soggetti con anoressia nervosa dopo anni continuano a presentare personalità meticolose e perfezioniste, tendendo ad essere molto educate e conformiste.

Per quanto riguarda lo stato civile, le pazienti sposate o che convivono con il loro partner sono risultate essere in un numero leggermente minore. La mancanza di un partner potrebbe essere legata alla difficoltà, evidente nelle pazienti anoressiche durante la fase florida della malattia, di socializzare e stabilire rapporti di amicizia con l’altro sesso in modo autonomo. Tali carenze nell’autonomia sembrano legate ad una ridotta

autostima che conduce a focalizzare l'attenzione sul proprio corpo per raggiungere un senso di valore personale. Dieci anni dopo, il 69,1 % delle pazienti presentava una discreta remissione del quadro sintomatologico e clinico.

E' emerso, anche se in misura ridotta, un effetto che si mantiene nel lungo termine, soprattutto a livello gastroenterico in chi abbia in passato sofferto di DCA. Le donne che hanno sofferto di DCA spesso lamentano problemi di gonfiore, dolore addominale, distensione, flatulenza, stitichezza alternata a diarrea: troppo spesso si pensa che questi sintomi siano il culmine di una patologia psicosomatica e di un effetto "nocebo". Vale a dire: *"se penso che mi farà male, allora avverto i sintomi"* (in termini più scientifici, l'effetto nocebo è la risposta patologica dell'organismo di alcuni soggetti suggestionabili che, temendo l'insorgere di un sintomo, ne favoriscono la comparsa in concomitanza del consumo dell'alimento incriminato). In realtà, anche se talvolta amplificati da chi ne soffre, tali sintomi sono tutt'altro che "immaginari": sono una conseguenza delle restrizioni dell'epoca del disturbo di AN. Lentamente ci si è causati una forte disbiosi intestinale, dovuta alla restrizione alimentare, protratta nel tempo che avrà bisogno di tempo, cure e attenzioni per poter essere completamente risolta. La quasi totalità del campione non dichiara di seguire in questo momento alcuna terapia psicologica. Inoltre, alcune delle pazienti continuavano ad avere preoccupazioni circa il peso corporeo e l'assunzione di cibo, anche se riferivano non più in maniera ossessiva come 10 anni prima. L'ipotesi plausibile che ne possiamo derivare è che i pazienti che hanno abbandonato il nostro ambulatorio almeno 10 anni fa dopo un recupero di peso, possano comunque aver tratto dei benefici dal trattamento, anche se non concluso in modo concordato con l'equipe medica. In particolare, sembra che il fatto di

aver tratto beneficio dal trattamento, anche se per un periodo breve, sembra essere un indicatore di buona prognosi anche nel medio termine.

CONCLUSIONE

Dopo questa nostra ultima revisione della letteratura e della nostra casistica, la mortalità da Anoressia Nervosa appare più bassa rispetto gli anni passati, anche se ci confrontiamo con il risultato del nostro studio precedente: Risulta comunque essere ancora elevata se esaminiamo i risultati degli studi inclusi nella nostra review. Fino a quando non verranno definitivamente individuati i fattori predittivi dell'evoluzione clinica della malattia e non verranno eseguite ulteriori ricerche necessarie sui fattori di rischio specifici, quello che oggi deve essere suggerita è una diagnosi precoce e un approccio integrato medico-psichiatrico come strategia terapeutica di base per un così grave disturbo del comportamento alimentare con conseguenze cliniche gravi sia nel breve am anche lungo termine. La valutazione e il trattamento di comorbidità psichiatriche, potrebbe essere un altro possibile percorso favorevole per ottenere un migliore risultato terapeutico a lungo termine. Da quanto risultato dai nostri dati, appare chiara l'importanza da dedicare alle complicanze internistiche potenzialmente riscontrabili nell'anoressia nervosa. Con il presente studio, pur tenendo conto del campione ridotto, abbiamo potuto porre l'attenzione su come alcune complicanze evidenti nella fase florida della malattia, legate soprattutto alla condizione di semidigiuno/malnutrizione, siano migliorate dopo 10 anni di follow-up , soprattutto nelle pazienti che hanno recuperato peso. In ugual modo abbiamo constatato come gli effetti a lungo termine delle malattia possono avere conseguenze negative soprattutto per la composizione ossea. I risultati riguardanti le condizioni

clinico-nutrizionali a distanza di circa 10 anni possono essere considerati in ogni caso positivi.

Riguardo l'ipotesi plausibile di cui abbiamo accennato sopra, secondo cui seppure le pazienti abbiano abbandonato il nostro ambulatorio dopo un certo recupero del peso, il trattamento ricevuto della nostra equipe negli anni che hanno frequentato il nostro ambulatorio, ha comunque portato dei benefici nel corso del lungo termine, per cui sarebbe utile cercare di "prevenire" questo fenomeno di abbandono ambulatoriale da parte delle pazienti, soprattutto quando le condizioni cliniche non sono ancora stabili, in modo da poter ottenere sempre più vantaggi dal rapporto ambulatoriale tra equipe specialistica e paziente.

Da quanto detto è allora chiaro che l'anoressia nervosa è una malattia grave, pericolosa, difficile da curare e che tende alla cronicizzazione. I disturbi del comportamento alimentare sono le malattie mentali che coinvolgono e sconvolgono più profondamente il corpo e la sua biologia. Il disturbo di base è non solo psicopatologico, quindi la cura a lungo termine si deve basare sulla terapia integrata medico-psichiatrica per una forma di malnutrizione proteico-energetica secondaria a gravi disturbi del comportamento alimentare.

BIBLIOGRAFIA

- 1)Fagnani C, Toccaceli V, Delfino D, Medda E, Stazi M.A. Determinants of eating behaviour: the contribution of twin studies. *Epidemiol Prev.* 2015 Sep-Dec;39(5-6):3509.
- 2)Gahagan S. The development of Eating Behaviour-Biology and Context. *J Dev Behav Pediatr.* 2012 Apr; 33(3): 261–271.
- 3)Rodgers R., Chabrol H. Parental attitudes, body image disturbance and disordered eating amongst adolescents and young adults: A review. *European Eating Disorders Review* 2009 march/april; 17 (2):137–151.
- 4)Fairburn CG Harrison. Eating disorders. *Lancet.* 2003 Feb 1;361(9355):407-16.
- 5)American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition. *American Psychiatric Association, Washington, DC.*2013.
- 6)Dominé F, Dadoumont C, Bourguignon JP. Eating Disorders throughout Female Adolescence, *Endocr Dev*, 2012; 22: 271–286.
- 7) Thomas M, jr.*, John s. parks, Lester B, Vanitha V. Robert d. utiger, Alfred M. B, and Peter J. Snyder: Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa; *The Endocrine Society.* 05 January 2016
- 8)Campbell k, Peebles R. Eating Disorders in Children and Adolescents: State of the Art Review. *Pediatrics* 2014 Sept:134,(3):582-592.
- 9)Pike KM, Hoek HW, Dunne PE. Cultural trends and eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2014 Nov;27(6):436-42.
- 10)Sigel E. Eating disorders. *Adolesc Med State Art Rev.* 2008;19(3):547–572.
- 11)Weaver L, Liebman R. Assessment of anorexia nervosa in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(2):93–98.
- 12)Mangweth-Matzek B, Hoek HW, Pope HG Jr. Pathological eating and body dissatisfaction in middle-aged and older women. *Curr Opin Psychiatry.* 2014 Nov;27(6):431-5.
- 13)Herpertz-Dahlmann B, Adolescent Eating Disorders : Update on Definitions,Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America.* 2015;24:177–196.
- 14) Hetherington MM. Eating disorders: diagnosis, etiology, and prevention.*Nutrition* 2000; 16: 547-551.

- 14) Signorini A, De Filippo E, Panico S, De Caprio C, Pasanisi F, Contaldo F. Long-term mortality in anorexia nervosa: a report after an 8-year follow-up and a review of the most recent literature. *Eur J Clin Nutr.* 2007 Jan;61(1):119-22.
- 15) Woerwag-Mehta S, Treasure J. Causes of anorexia. *Psychiatry* 2008;7(4):143-194.
- 16) Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. Perinatal factors and the risk of developing anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:82-88.
- 17) Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Lacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population based twin sample. *Psychol Med* 2001; 31:737-40.
- 18) Frédérique R. E. Smink & Daphne van Hoeken & Hans W. Hoek. Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Curr Psychiatry Rep* (2012) 14:406-414
- 19) Kaye WH, Wagner A, Fudge JL, Paulus M. Neurocircuitry of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:37-57.
- 20) Keys A, Broz KJ, Heuschel A, Mickelsen O, Taylor HL. "The biology of human starvation". *University of Minneapolis Press.*
- 21) Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health disease. 11 th edition. *Lippincott, Williams & Wilkins, 686-703, 2014.*
- 22) Bowden DJ, Kilburn-Toppin F, Scoffings DJ. Radiology of eating disorders: pictorial review. *Radiographics.* 2013 Jul-Aug;33(4):1171-93
- 23) Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *The American Journal of Medicine,* 2016;129(1),30-37.
- 24) Scalfi L, Marra M, De Filippo E, Caso G, Pasanisi F, Contaldo F. The prediction of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Int J Obes* 2001;25:359-364.
- 25) Marra M, Polito A, De Filippo E, Cuzzolaro M, Ciarapica D, Contaldo F, Scalfi L. Are the general equations to predict BMR applicable to patients with anorexia nervosa? *Eating and weight disorders.* 2002;7:53-59.
- 26) Moukaddem M, Boulier A, Apfelbaum M, Rigaud D. Increase in diet-induced thermogenesis at the start of refeeding in severely malnourished anorexia nervosa patients. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997;66,133-140.
- 27) Marra M, Pasanisi F, Montagnese C, De Filippo E, De Caprio C, De Magistris L, Contaldo F. BMR Variability in women of different weight. *Clin Nutr.* 2007 Oct;26(5):567-72.

- 28) Henry CJK. Body mass index and the limits of human survival. *European Journal of Clinical Nutrition* 1990;44:329-335.
- 29) Scalfi L. Body composition and energy expenditure in anorexia nervosa. Advancements in diagnosis and treatment of anorexia, bulimia and obesity. 2nd International Rome-Symposium on Eating Disorders. Rome; Proceeding book, 1993, 483.
- 30) Scalfi L, Polito A, Bianchi L, Marra M, Caldara A, Nicolai E, Contaldo F. Body composition changes in patients with anorexia nervosa. *European Journal of Clinical Nutrition* 2002;56:15-20.
- 31) Zamboni M, Armellini F, Turcato E, Todiso P, Gallagher D, Della Grave R, Heymsfield S, Bosello O. Body composition fat distribution before and after weight gain in anorexia nervosa. *International Journal of Obesity* 1997;21:33-36.
- 32) Scalfi L, Bedogni G, Marra M, Di Biase G, Caldara A, Severi S, Contaldo F, Battistini N. The prediction of total body water from bioelectrical impedance in patients with anorexia nervosa. *British Journal of Obesity* 1997;78:357-365.
- 33) Sachs K, Andersen D, Sommer J, Winkelman A, Mehler PS. Avoiding medical complications during the refeeding of patients with anorexia nervosa. *Eat Disord.* 2015;23(5):411-21.
- 34) Bental ØH, Frøland SS, Askevold F, Bjørø K, Larsen S. Nutritional assessment of anorexia nervosa patients—Analysis of anthropometric and biochemical variables to evaluate patients at risk. *Clinical Nutrition* 1988;7(2):93-99.
- 35) Miller MR, McAnarney ER, Klish WJ. Metabolic abnormalities in adolescent patients with anorexia nervosa. *J Adolesc Health Care* 1985;6:191-195. (37)
- 36) Misra M, Stewart PM, Vizzard J, Abraham S. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann Clin Biochem* 1987;24:29-35
- 37) Winston AP. The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Ann Clin Biochem.* 2012 Mar;49(Pt 2):132-43. (39)
- 38) Himmerich H, Schönknecht P, Heitmann S, Sheldrick AJ. Laboratory parameters and appetite regulators in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract.* 2010 Mar;16(2):82-92. (40)
- 39) Milazzo D, Di Pascoli L, Zola E, Lion A, Nardi M, Boffo G, Zago R, Francini F, Caregaro L. Liver involvement in anorexia nervosa. *Clinical Nutrition* 2003 Aug; 22 (S1): S55.
- 40) Backer H, Dobmeier M, Landthaler M. Skin changes and anorexia nervosa. *Hautarzt* 2007;58:265-272. (42)

- 41) De Simone G, Scalfi L, Galderisi M, Celentano A, Di Biase G, Tammaro P, Garofalo M, Mureddu G F, De Divitiis O, Contaldo F: Cardiac abnormalities in young women with anorexia nervosa. *Br HeartJ* 1994;71:287-292. (43)
- 42) Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S: Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: a review of literature. *Eur Eat Disorders Rev* (2011);19:87-99. (45)
- 43) Krantz M J, Sabel A L, Sagar U, Long C S, Barbey J T White, K V, Gaudiani J L, Mehler P S: Factors influencing QT prolongation in patients hospitalized with severe anorexia nervosa. *General Hospital Psychiatry* 34(2012);173–177.
- 44) Facchini M, Sala L, Malfatto G, Bragato R, Redaelli G, Invitti C: Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *International Journal of Cardiology* 106(2006);170–176. (47)
- 45) Nahshonia E, Weizmana A, Yaroslavskyb A, Toledanob A, Sulkese J, Stein D: Alterations in QT dispersion in the surface electrocardiogram of female adolescents diagnosed with restricting-type anorexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research* 62(2007);469–472.
- 46) Katzman D K: Medical Complications in Adolescents with Anorexia Nervosa: A Review of the Literature. *Int J Eat Disord* 2005; 37:S52–S59. (49)
- 47) Mickley D, Greenfeld D, Quinlan DM, Roloff P, Zwas F. Abnormal liver enzymes in outpatients with eating disorders. *Int J Eat Disord* 1996;20:325-329.
- 48) Mascolo M, Dee E, Townsend R, Brinton JT, Mehler PS. Severe gastric dilatation due to superior mesenteric artery syndrome in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2015 Jul;48(5):532-4. (51)
- 49) Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jul;2(7):581-92.
- 50) Miller KK. Endocrine effects of anorexia nervosa. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Sep;42(3):515-28.
- 51) Misra M: Long-term skeletal effects of eating disorders with onset in adolescent. *Ann N Y Sci* (2008), 1135: 212-218
- 52) Misra M, Klibanski A: Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* (2011);18(6):376-382
- 53) Seibel M J: Bone turnover in nutrition-related disorders. *Wien Med Wochenschr* (2007);157/23-24:582-588
- 54) Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014 Jun;221(3):R163-76.

- 55) World Health Organisation. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Technical Report Series 843. Geneva: WHO.*
- 56) Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Recommendations and Rationale Screening for Osteoporosis in Postmenopausal Women: Recommendations and Rationale. *Ann Intern Med. 2002;137:526-528.*
- 57) Howgate D J, Graham S M, Leonidou A, Korres N, Tsiridis E, Tsapakis E: Bone metabolism in anorexia nervosa: molecular pathways and current treatment modalities. *Osteoporosis Int (2013);24:407-421.*
- 58) Swenne I, Stridsberg M: Bone metabolism markers in adolescent girls with eating disorders and weight loss: effects of growth, weight trend, developmental and menstrual status. *Arch Osteoporos (2012);7:125-133.*
- 59) Veronese N, Solmi M, Rizza W, Manzto E, Sergi G, Santanastaso P, Caregaro L, Favaro A, Correll C: Vitamin D status in anorexia nervosa: a meta-analysis. *Int J Eat Disord (2014); 00:000-000.*
- 60) Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutrition: 7(1A), 227–243*
- 61) Bowden D J, Kilburn-Toppin F, Scoffings D J :Radiology of Eating Disorders: A Pictorial Review. *RG Volu 33 (4), 1171-1193.*
- 62) Sabel AL, Gaudiani JL, Statland B, Mehler PS. Hematological abnormalities in severe anorexia nervosa. *Ann Hematol. 2013 May;92(5):605-13.*
- 63) Ramos L, Arman J A, Galeano N A, Hernandez A M, Gomez G, Molinero G: Dual energy X-ray absorptimetry :fundamentals, methodology, and clinical applications. *Radiologia (2012);54(5):410-423.*
- 64) Nielsen S., Epidemiology and mortality of eating disorders; *Psychiat. Clin. N.Am. 2001, 24,201-214.*
- 65) Keel P.K., Dorer D.J., Eddy K.T., Franko D., Charaton D.L., Herzog D.B. Predictors of mortality in Eating Disorders; *Arch.Gen. Psychiatry 2003,60, 179-83.*
- 66) Korndorfer S.R., Lucas A.R.,Sunan V.J., Crowson C.S., Krahn L.E., Melton J.M., Long term survival of patients with anorexia nervosa: a population based study in Rochester, Minn., *Mayo Clin. Proc., 2003, 78, 278-84*
- 67) Manfred Maximilian , Fichter, MD, et al: Mortality in Eating Disorders - Results of a Large Prospective Clinical Longitudinal Study; *International Journal of Eating Disorders 49:4 391–401 2016*
- 68) Jon Arcelus, LMS, MSc, FRCPsych, PhD; Alex J. Mitchell, MRCPsych; Jackie Wales, BA; Søren Nielsen, MD: Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa

and Other Eating Disorders. A Meta-analysis of 36 Studies. *Arch gen psychiatry.*, july 2011

69) Papadopoulos FC1, Ekbom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry.* 2009 Jan.

70) Michels KB, Ekbom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* 2004; 291: 1226– 30

71) Derman T, Szabo CP. Why do individuals with anorexia die? A case of sudden death. *Int J Eat Disord.* 2006.

72) Santarpia L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: Preliminary observations. *Nutrition* 25 (2009) 930–931.

73) Vazquez M, Olivares JL. Cardiac Disorders in young women with anorexia nervosa. 2003.

Allegato 1

QUESTIONARIO TELEFONICO

ISTRUZIONE _____

OCCUPAZIONE _____

RESIDENZA _____ TELEFONO _____ MAIL _____

STATO CIVILE (SPOSATA ___ /SEPARATA ___ /CONVIVENTE ___ /IN FAMIGLIA ___)

GRAVIDANZE _____ ABORTI _____ N° FIGLI _____ SESSO _____ ETA' ATTUALE DEI FIGLI _____

ALVO _____

ULTIMA VISITA _____

MOTIVO DELL'INTERUZIONE DEL RAPPORTO AMBULATORIALE PRESSO QUESTA STRUTTURA _____

EVENTUALI ALTRI RAPPORTI TERAPEUTICI PASSATI _____

ATTUALI _____

CONDIZIONI CLINICHE ATTUALI/PATOLOGIE

TERAPIE ATTUALI _____

CICLO MESTRUALE _____

PESO ATTUALE _____

ATTIVITA' FISICA ATTUALE _____

COMPORAMENTO ALIMENTARE ATTUALE _____

ABITUDINI VOLUTTUARIE _____

ALTRO _____

COMPLICANZE A LUNGO TERMINE DEI DCA: COMPLICANZE METABOLICHE _____

COMPLICANZE CUTANEE _____

COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI _____

COMPLICANZE BIOCHIMICHE _____

COMPLICANZE GASTROENTERICHE _____

COMPLICANZE NEUROLOGICHE _____

COMPLICANZE ENDOCRINE _____

COMPLICANZE MUSCOLO-SCHELETRICHE _____

TABELLE

Tabella 1. *Fattori di rischio per i disturbi del comportamento alimentare.*

Fattori Predisponenti	Fattori predisponenti individuali psicologici	Fattori predisponenti individuali biologici	Fattori predisponenti familiari	Fattori predisponenti socio-culturali
	Depressione, Ansia Disturbi di personalità Deficit cognitivi ed emotivi Disturbi dell'immagine corporea Abuso sessuale ed altre esperienze traumatiche	Genetici ed effetti epigenetici Complicanze ostetriche Prematurità Difficoltà alimentari nell'infanzia Deficit dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	Caratteristiche socio-demografiche Eventi negativi familiari Comportamenti ed atteggiamenti genitoriali	Modelli culturali di bellezza Messaggi relativi alla magrezza veicolati dai mass-media Dinamiche intra-gruppo Isolamento sociale Occupazione (ballerine, atlete)
Fattori Precipitanti	Pubertà Dieta dimagrante Eventi stressanti (morte di un familiare, fine di una relazione affettiva, ecc.) Commenti delle persone, del gruppo di coetanei, dei genitori sul proprio aspetto fisico			
Fattori Perpetuanti	Fattori perpetuanti psicologici	Fattori perpetuanti fisici	Fattori perpetuanti sociali	
	Disturbi cognitivi Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), Disturbo di personalità Ansia, Depressione Fattori predisponenti non risolti Disturbo dell'immagine corporea	Effetti del digiuno Vomito autoindotto Problemi gastrointestinali Bassi livelli dei neurotrasmettitori serotonina, dopamina e BDNF Bassi livelli di leptina ed adiponectina Alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene Disturbi percettivi della fame e della sazietà	Guadagni secondari Isolamento sociale Dinamiche interfamiliari Fattori iatrogeni Difficoltà interpersonali	

Tabella 2. *Alterazioni neurotrasmettitoriali nei disturbi alimentari*

Neurotrasmettitore	Anoressia Nervosa	Bulimia Nervosa
Serotonina	↑	
Dopamina	↓	↓
Noradrenalina	↓	↓
Neuropeptide Y	↓	Poche evidenze cliniche
Galanina	↓	Poche evidenze cliniche
Colecistochinina	↑	↓
Leptina	↓	Nessuna alterazione significativa
GH-Relina	↑	↓

Tabella 3. *Fattori perpetuanti dei disturbi alimentari*

Atteggiamenti comportamentali nei confronti del cibo	Modificazioni emotive e sociali	Modifiche cognitive	Modifiche fisiche
Preoccupazione per il cibo	Depressione	Diminuita capacità	Disturbi del sonno
Collezione di libri di ricette, libri di cucina	Ansia	di	Debolezza
Inusuali abitudini alimentari	Irritabilità	concentrazione	Disturbi gastrointestinali
Incremento del consumo di tè e caffè	Labilità emotiva	Diminuita capacità di pensiero astratto	Ipersensibilità alla luce ed al rumore
Occasionale	Episodi psicotici	Apatia	Edema
Introito esagerato ed incontrollato di cibo	Cambiamenti di personalità sociale		Ipotermia
			Parestesie
			Diminuzione del metabolismo basale
			Diminuzione dell'interesse sessuale

Tabella 4. *Complicanze sistemiche dei disturbi alimentari*

Cliniche	Ipotermia, Lanugo, iperpigmentazione cutanea, dermatiti periorifiziali, disidratazione
Cardiovascolari	Ipotensione, bradicardia, aritmia, riduzione della massa cardiaca
Ematochimiche	↓ K, Ca, Mg, P, Cl ↓ Glicemia ↑ Colesterolemia, enzimi epatici ↓ Globuli rossi, globuli bianchi e piastrine ↓ Proteine del plasma
Orali	Carie dentali, erosione dello smalto, gengive sanguinanti, glossiti, disgeusia ↑ Volume delle ghiandole salivari
Muscolo-scheletriche	Crampi, tetanie, astenia
Gastrointestinali	Ipotonia gastrica, stipsi severa, intolleranza al lattosio, edema della mucosa enterica ↓ Produzione di enzimi digestivi
Immunologiche	Immunodeficienza
Neurologiche	Nevriti, anormalità dell'EEG, pseudoatrofia cerebrale
Endocrine	↓ Ormoni sessuali ↑ Cortisolo, GH

Tabella.5 Mortalità per decade di follow up (% pazienti deceduti/anno) dei pazienti con diagnosi di Anoressia Nervosa

Studio	Anno	Età media all'esordio	Anni f-up	n° pazienti	Pazienti / anni	Totali morti n (%)*	Suicidi n (%) *	Morti correlate n (%)*	Morti non correlate n (%)*
This study	2016	20	10	117	1170	1 (0,85)	0	1 (0,85)	0
Roseling	2011	NR	13	157	2041	21 (10,3)	7 (3,4)	6 (2,94)	8 (3,92)
Button	2010	25,3	8,5	295	2508	10 (3,99)	2 (0,8)	3 (1,20)	5 (1,99)
Wentz	2009	14,3	10	51	510	0	NR	0	0
Papadopou	2009	NR	13	6009	78117	265 (3,4)	84 (1,08)	50 (0,64)	131 (1,68)
Crow	2009	24,7	18	177	3186	7 (2,2)	1 (0,31)	4 (1,26)	2 (0,63)
Signorini	2007	20,5	8	138	1104	3 (2,72)	1(0,91)	1 (0,91)	1 (0,91)
Lindblad	2006	15,9	13	554	7202	31 (4,3)	12 (1,8)	11 (1,53)	8 (1,11)
Fichter	2006	24,9	12	84	1008	7 (6,4)	NR	NR	NR
Crisp	2006	23,6	11	935	10285	53 (5,2)	17 (1,7)	19 (1,85)	17 (1,65)
TOTAL			116,5	8517	107131	398 (3,72)	124 (1,16)	95 (0,89)	172 (1,61)

* = tasso di mortalità % per decade di follow-up

Tabella.6 Confronto dei tassi di mortalità delle più recenti reviews (R) o metanalisi (M) con le medie dei dati riportati nel nostro studio

STUDIO	ANNO	MORTALITÀ PER DECADE DI FOLLOW-UP
This Study	2016	3,72*
Arcelus J, (M)	2011	5,1
Debra L, Aparna K (R)	2013	3,87
Manfred M, Fichter, MD, (R)	2016	5,9

* Corretto per malattie non correlate = 2,11 %

Tabella. 7 : *Caratteristiche antropometriche sull'intero campione reclutato*
(n= 117)

		MEDIA ± DS	Valori minimi	Valori massimi
ETA'	anni	20 ± 5,2	12	40
PESO	kg	42 ± 5,2	30	56
ALTEZZA	cm	161,1 ± 5,6	143	174
IMC	kg/m ²	16,1 ± 1,5	11,7	18,7
DURATA AMENORREA	mesi	12,2 ± 10,1	1	60

Tabella.8: *Principali parametri ematochimici delle pazienti in studio al primo accesso ambulatoriale con DH (n = 112)*

	(Range di normalità)	Media ± DS	Valori min	% < Valori min	Valori max	% > Valori max
Sodio	<i>(135-148 mmol/L)</i>	140 ± 2,7	132	6,3 %	147	0
Potassio	<i>(3,5 -5.3 mmol/L)</i>	4,7 ± 2,6	3,3	0,9 %	32	4,5 %
Fosforo	<i>(3,0- 4,5 mg/dL)</i>	4,2 ± 0,6	2,1	3,6 %	5,7	18.2 %
Ferro	<i>(45-150 µg/dL)</i>	83,8 ± 26,3	36	5,4 %	153	0,9 %
Emoglobina	<i>(12 -16 g/dL)</i>	12,9 ±1,2	9,2	24,3 %	15,2	0
Ematocrito	<i>(35,0 -48 %)</i>	37,9 ± 3,4	25,1	15,3%	44,6	0
Glicemia	<i>(60-110 mg/dl)</i>	74,5 ± 9,5	39		99	
Linfociti	<i>(1,5 - 4,8 x 10³/ µL)</i>	1,9 ± 0,5	0,9	2,8%	3,7	0
Piastrine	<i>(130- 400 x 10³/ µL)</i>	224 ± 56,5	2	100	408	0
Albumina	<i>(3,6-5,2 g/dL)</i>	4,7 ± 0,4	3,60	1,8%	6,0	6,3%
Colesterolo	<i>(< 190 mg/dL)</i>	185 ± 36,2	81	0	306	37,8%
Colinesterasi	<i>(5400 -11500 U/L)</i>	6443± 2140	1026	28,2%	11730	0,9%
AST	<i>(< 35 U/L)</i>	26,4 ± 13,7	10	0	100	12,5%
ALT	<i>(< 35 U/L)</i>	30,1 ± 27,6	6	0	20	23,2%
Fosfatasi alcalina	<i>(35- 104 U/L)</i>	107 ± 57,5	6	1,8 %	272	45%
γ GT	<i>(9-85 U/L)</i>	17,4 ± 10,7	5	0,9 %	63	8%
Amilasi	<i>(< 220 U/L)</i>	162 ± 78,1	32	0	396	76,9 %
Ferritina	<i>(30 -400 mcg/L)</i>	123 ± 85,9	6	4,7%	425	1,2%

ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi

Tabella. 9: *Dosaggi ormoni tiroidei al primo accesso ambulatoriale con DH (n= 105)*

	(Intervallo di Normalità)	media ± ds	Valori minimi	% < Valori minimi	Valori massimi	% > Valori massimi
TSH	<i>(0,3- 4,2 U/ml)</i>	1,8 ± 0,9	0,27	1%	4,3	1%
FT3	<i>(2,0-4,4 pg/mL)</i>	2,1 ± 0,5	1,2	52,4%	3,8	0
FT4	<i>(0,9-1,7 ng/dL)</i>	1,1 ± 0,4	0,2	33,3%	2,5	9,5%

Tabella.10 : *Parametri BIA e composizione corporea al primo accesso ambulatoriale con DH (n= 81)*

Parametri		media ± ds	Min	Max
Res * n= 81	Ohm	696 ± 73	555	866
Xc* n= 81	Ohm	65,8 ± 13,9	34,0	100,0
A FASE* <i>(v.n 5-7)</i> n= 81		5,4 ± 0,9	2,3	7,6
QR * n= 81		0,9 ± 0,08	0,7	0,9
REE * n= 81	Kcal	959 ± 163	599,0	1397,0

*REE Kcal: Dispendio energetico a riposo (Resting Energy Expenditure) misurato con la calorimetria indiretta

*QR: Quoziente Respiratorio , definito dal rapporto tra il volume di anidride carbonica prodotta e il volume di ossigeno consumato durante la metabolizzazione dei diversi nutrienti)

*Res: Resistenza

*XC: Reattanza

*AF: Angolo di Fase

Tabella.11: *Caratteristiche antropometriche sull'intero campione reclutato (n= 117) e del sottocampione (n=17) al primo accesso ambulatoriale*

CAMPIONE BASALE (n= 117)				
		Media ± ds	Valori minimi	Valori massimi
ETA'	anni	20 ± 5,2	12	40
PESO	kg	42 ± 5,2	30	56
ALTEZZA	cm	161,1 ± 5,6	143	174
IMC	kg/m ²	16,1 ± 1,5	11,7	18,7
SOTTO CAMPIONE (n= 17)				
		Media ± ds	Valori minimi	Valori massimi
ETA'	anni	20,3 ± 4,8	14	27
PESO	kg	41,8 ± 5,3	31	54
ALTEZZA	cm	159,4 ± 5,7	143	171
IMC	kg/m ²	16,4 ± 1,7	11,7	18,4

Tabella.12 : *Principali parametri ematochimici al primo DH avvenuta al primo accesso e al DH diagnostico dopo almeno 10 anni di follow up*

		GRUPPO 1*				GRUPPO 2**			
		Baseline	Post	Differenza	P	Baseline	Post	Differenza	P
		media ± ds	media ± ds	media ± ds		media ± ds	media ± ds	media ± ds	
Potassio	mmol/L	9,6 ± 4,1	4,2 ± 0,2	5,5 ± 12,5	,384	4,4 ± 0,2	4,1 ± 0,3	0,2 ± 0,3	,008
Calcio	mg/dL	9,7 ± 0,4	9,8 ± 0,5	- 0,6 ± 0,9	,892	10 ± 0,5	8,5 ± 2,8	1,5 ± 2,8	,071
Creatin.	mg/dl	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,1 ± 0,2	,426	0,90 ± 0,1	0,8 ± 0,1	- 0,1 ± 0,1	,025
Volume corp. medio	Fl	93,6 ± 5,5	93,6 ± 3,4	- 0,1 ± 3,6	,981	89,9 ± 7,3	87,4 ± 7,8	2,5 ± 4,0	,043
Neutrofili	u/L	53,6 ± 7,3	63,8 ± 10,8	- 10,2 ± 7,9	,044	51,3 ± 10,2	53,8 ± 6,0	- 2,5 ± 13,1	,502
Linfociti	u/L	31,6 ± 7,7	25,7 ± 8,1	5,8 ± 7,3	,149	42,9 ± 9,9	35,8 ± 6,3	7,1 ± 11,2	,042
Piastrine	µL	209 ± 64,2	257 ± 105,6	- 48,4 ± 54,5	,118	224,0 ± 51,6	274 ± 77,4	- 49,5 ± 60,7	,012
Fosfatasi alcalina	U/L	106 ± 72,9	49,3 ± 14,0	56,5 ± 60,8	,160	111 ± 40,0	56 ± 19,7	55,2 ± 38,1	,000
γ GT	U/L	17,5 ± 5,4	17 ± 6,6	-0,5 ± 9,6	,923	15,3 ± 7,1	11,2 ± 4,8	4,1 ± 7,1	,072
Amilasi	U/L	192 ± 143	105 ± 42,9	86,8 ± 125	,194	187 ± 95	97,4 ± 67,4	90,0 ± 78,5	,003
Ferritina	mcg/L	193 ± 5,7	240 ± 60,1	-46,5 ± 65,8	,500	58,8 ± 39,2	50,3 ± 47,5	8,5 ± 53,0	,769

*Gruppo1: 5 pazienti che hanno perso peso rispetto al valore basale.

**Gruppo2: 13 pazienti che hanno recuperato peso rispetto al valore basale

Tabella . 13: *Dosaggi ormoni tiroidei con differenze tra primo DH avvenuta al primo accesso e al DH diagnostico dopo almeno 10 anni di follow up*

	(Range di normalità)	GRUPPO 1*				GRUPPO 2**			
		Baseline	Post	Differenza	p	Baseline	Post	Differenza	P
		media ± ds	media ± ds	media ± ds		media ± ds	media ± ds	media ± ds	
TSH	(0,3- 4,2 U/ml)	1,2 ± 0,6	1,6 ± 0,3	- 0,4 ± 0,4	,076	1,7 ± 0,8	2,1 ± 0,8	-0,4 ± 0,5	,025
FT3	(2,0-4,4 pg/mL)	1,9 ± 0,3	2,5 ± 1,0	- 0,6 ± 0,7	,143	2,2 ± 0,5	3,1 ± 0,5	-0,9 ± 0,5	,000
FT4	(0,9-1,7 ng/dL)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,1 ± 0,3	,730	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	-0,1 ± 0,3	,453

*Gruppo1: 5 pazienti che hanno perso peso rispetto al valore basale.

**Gruppo 2: 13 pazienti che hanno recuperato peso rispetto al valore basale

Tabella.14 : BMI, Parametri BIA e composizione corporea: differenze tra primo DH avvenuta al primo accesso e al DH diagnostico dopo almeno 10 anni di follow up

		GRUPPO 1				GRUPPO 2			
		Baseline	Post	Differenza	P	Baseline	Post	Differenza	P
		media±ds	media ±ds	media ±ds		media ± ds	media ± ds	media ±ds	
Peso	Kg								
BMI	Kg/m²	16,5 ± 1,2	16,5 ± 2,2	0,0 ± 1,8	,994	16,3 ± 1,8	20,0 ± 1,7	-3,7 ± 2,6	,000
Res	Ohm	628 ± 79,8	601 ± 165,0	27,5 ± 147	,733	693 ± 97,2	666 ± 67,7	27,0 ± 78,8	,399
Xc	Ohm	50,8 ± 12,8	33,5 ± 29,5	17,3 ± 31,6	,355	62,7 ± 16,7	72,0 ± 9,3	-9,3 ± 12,5	,097
A.		4,2 ± 1,2	4,8 ± 0,3	- 0,6 ± 0,9	,539	4,9 ± 1,5	6,2 ± 0,8	- 1,3 ± 0,9	,015
FASE									
Ib		35,1 ± 1,9	34,1 ± 8,6	0,9 ± 6,7	,868	35,9 ± 2,9	38,4 ± 2,9	-2,5 ± 2,7	,051
FFM	Kg	34,6 ± 5,5				34,3 ± 3,4	39,7 ± 1,3	- 5,4 ± 3,6	,015
FAT	Kg	5,9 ± 2,9				6,4 ± 1,9	10,0 ± 1,±6	-3,6 ± 2,5	,017
FAT	%	13,9 ± 5,0				15,4 ± 2,9	20,0 ± 2,2	-4,6 ± 3,7	,030
QR		0,9 ± 0,5	0,8 ± 0,4	0,1 ± 0,04	,140	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,1	,150
REE	Kcal	854 ± 178,0	894 ± 108,0	-40,5 ± 195,5	,706	1008 ± 144	1264,0 ± 192	-256 ± 203	,016
REE/ FFM	Kcal/ kgFFM	22,5 ± 3,1				29,1 ± 3,0	29,8 ± 3,6		

Tabella.15: Presenza di osteopenia secondo DXA Total Body o Lombare sul sottocampione delle 16 paziente (dati al follow up)

Densità minerale ossea TSC Lombare (n= 16)	%	Densità minerale ossea TSC Totale (n= 14)	%
Normale*	25	Normale	78,6
Osteopenia *	68,8	Osteopenia	14,3
Osteoporosi *	6,3	Osteoporosi	7,1

* Normale densità minerale ossea: T score $\geq - 1$

* Osteopenia: T score tra - 1 e - 2,4

* Osteoporosi: T score $\leq - 2,4$

Tabella.16: *Composizione corporea secondo DXA, T-score total body e Lombare, nei due sottogruppi (dati al follow up)*

Parametri	GRUPPO 1			GRUPPO 2		
	media±ds	Valori min	Valori max	media±ds	Valori min	Valori max
T_SCORE Lombare	-1,7 ± 1,5	-3,50	0,2	- 1,44 ± 0,6	-2	- 0,10
Z_SCORE Lombare	-1,6 ± 1,3	-3,0	0,2	- 1,2 ± 0,6	-2	-0,10
BMD_L *	0,9 ± 0,2	0,77	1,1	0,9 ± 0,1	0,8	1,07
T_SCORE Totale	0,8 ± 1,7	- 0,40	2,0	- 0,1 ± 1,2	-2,40	1,90
Z_SCORE Totale	1,2 ± 1,6	-0,10	2,3	0,2 ± 1,3	-2,10	2,30
BMD_T*	1,2 ± 0,2	1,07	1,28	1,1 ± 0,2	0,60	1,30
MAL* Kg	11,2 ± 6,1	6,90	15,5	14,5 ± 4,4	9,90	26,0
MAL %	22,9 ± 8,6	16,90	29,0	26,8 ± 5,8	21,40	39,9
MLIP* Kg	33,5 ± 0,9	32,80	34,1	34,6 ± 10,8	3,0	45,60

*MAL: Massa Alipidica

*MLIP: Massa Lipidica

*BMD_L: Densità Minerale Ossea, distretto lombare

*BMD_T: Densità Minerale Ossea Totale

Tabella. 17 : *Valore LVMI nei 2 sottogruppi con valori minimi e massimi (dati al follow up)*

LVMI	g/m ^{2,7}	GRUPPO 1			GRUPPO 2		
		media±ds	Valori min	Valori max	media±ds	Valori min	Valori max
		22,9 ± 4,6	15,5	28,0	21,7 ± 4,5	14,4	28,3

Tabella.18: *Caratteristiche socio-economiche e culturali estratti da questionario (n= 34) (dati al follow up)*

STATO CIVILE	n	%
NUBILE	18	54,5
CONIUGATA	9	27,3
DIVORZIATA	3	6,1
CONVIVENTE	4	12,1
LIVELLO DI ISTRUZIONE		%
LICENZA MEDIA	7	21,3
DIPLOMA	8	24,2
LAUREA	19	54,5
OCCUPAZIONE		%
STUDENTE	7	21,2
IMPIEGATA	19	54,5
CASALINGA	6	18,2
DISOCCUPATA	2	6,1

Tabella . 19: *Trattamenti psicologici e clinici estratti dal questionario (n= 34) (dati al follow up)*

SUPPORTO PSICOLOGICO	%
SI	4,8
NO	95,2
ASSUNZIONE FARMACI ATTUALI *	%
SI	30,9
NO	69,1

* 1 caso: Farmaco ipolipidemizzante
 3 casi : Farmaco gastroprotettori
 2 casi : Vit D
 2 caso : Terapia estroprogestinica