

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA DISFUNZIONE RIPRODUTTIVA NEI DISTURBI DEL COMPORAMENTO ALIMENTARE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

I Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) rappresentano, oggi, una patologia in crescita esponenziale, tanto da costituire una vera e propria epidemia sociale. Si calcola che siano circa due milioni i ragazzi che, solo in Italia, soffrono di disturbi dell'alimentazione e che nel mondo si ammalino decine di milioni di giovani ogni anno, in prevalenza in Occidente, con un rapporto di 9:1 tra femmine e maschi, sebbene l'incidenza nel sesso maschile stia progressivamente aumentando. I dati epidemiologici rivelano un incremento della Bulimia Nervosa (BN) rispetto all'Anoressia Nervosa (AN), e la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età di insorgenza del DCA. È in costante aumento, soprattutto nella fascia di età adulta, anche il Disturbo da Alimentazione Incontrollata (DAI), connesso con l'Obesità, in cui i pazienti affetti fanno delle abbuffate senza mettere in atto metodi di compenso, quali vomito o uso di lassativi e diuretici.

CLASSIFICAZIONE E INQUADRAMENTO CLINICO

I DCA sono classificati nel Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (DSM-IV) dell'American Psychiatric Association (APA) (1). Il DSM-IV fornisce i criteri diagnostici per l'AN e la BN e riconosce la categoria dei Disturbi Non Altrimenti Specificati (NAS), altrimenti detti Eating Disorders Non Otherwise Specified (EDNOS), per i quali però non esistono criteri diagnostici, se non di esclusione, in quanto i NAS includono tutti quei disturbi che non soddisfano i criteri di AN e BN (2).

Data la grande variabilità di espressione clinica dei DCA, è difficile oramai vedere dei quadri sintomatologici tipici di AN, poiché si osserva, sempre più spesso, una migrazione diagnostica da una forma verso l'altra, e la BN rappresenta spesso un'evoluzione dell'AN e insorge, normalmente, a un'età più tardiva.

I criteri del DSM-IV sono ritenuti non del tutto soddisfacenti per inquadrare i soggetti in età evolutiva e i pazienti maschi, per cui alcuni autori consigliano di considerare anche i criteri dell'ICD-10 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, almeno fino a che non sarà disponibile il DSM-V.

Poiché l'AN insorge, nella quasi totalità dei casi, in età evolutiva, alla riduzione del peso si associa un **arresto della crescita staturale** ed un **mancato raggiungimento del picco di massa ossea**, che induce una grave osteoporosi, determinata anche dalla denutrizione e dall'ipogonadismo secondario.

Accanto all'aspetto psicopatologico, assumono grande rilevanza le complicanze mediche legate alle pratiche eliminatorie disfunzionali. Le condotte eliminatorie, soprattutto l'abuso di diuretici e lassativi, causano **alterazioni idro-elettrolitiche**, quali ipopotassiemia, ipocloremia e alcalosi metabolica, con complicanze cardiovascolari che vanno dalle aritmie a cardiomiopatie irreversibili. È molto importante valutare attentamente i parametri biochimici, poiché la gravità del disturbo può essere sottostimata nei soggetti bulimici che mantengono un peso pressoché normale.

QUADRO ENDOCRINO-METABOLICO

L'amenorrea è certamente il sintomo più precoce e comune nei DCA, non collegabile alla sola perdita di peso, poiché si possono osservare amenorrea e ipogonadismo anche in pazienti normopeso. La denutrizione/malnutrizione comporta una completa disorganizzazione dell'assetto Psico-Neuro-Endocrino-Immunitario, legata ad un tentativo omeostatico:

- **amenorrea**, come sospensione dell'attività riproduttiva per permettere all'organismo di concentrare le proprie energie nel tentativo di mantenersi in vita;
- **sindrome da bassa T3**, legata alla conversione preferenziale del T4 in *reverse T3* (rT3), più funzionale al risparmio energetico;
- **ipercortisolemia** come modalità reattiva in condizioni di stress cronico e pericolo di vita.

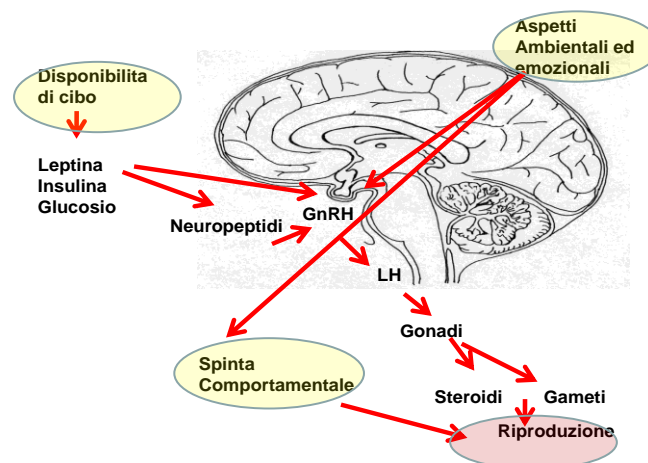
Modificazioni endocrine in corso di AN		
Asse	Alterazioni	Note
Ipotalamo-Ipofisi-Gonadi (HPG)	Ipogonadismo ipogonadotropo: bassi livelli di estrogeni, alterazione dei ritmi circadiani delle gonadotropine (Gn), abolizione della pulsatilità di LH, riduzione dimensionale di utero e ovaie.	Può persistere per mesi dopo rialimentazione. Responsabile, in parte, dell'osteoporosi.
Ipotalamo-Ipofisi-Tiroide (HPT)	Sindrome da bassa T3: sintesi preferenziale di rT3, forma inattiva, piuttosto che di T3, attiva, come compenso in situazioni di denutrizione; responsabile anche dell'ipotermia.	Non va trattata con terapia ormonale sostitutiva.
Somatotropo	Resistenza periferica al GH con IGF-I bassa e GH elevato. Deficit di crescita staturale in pazienti con AN insorta precocemente in età evolutiva.	Responsabile, in parte, dell'osteoporosi. Recupero tanto più soddisfacente, quanto più precoce è la normalizzazione del peso e dell'alimentazione.
Ipotalamo-Ipofisi-Surrene (HPA)	Livelli elevati di cortisolo con abolizione del ritmo circadiano. Mancata risposta alla soppressione con dosi basse di desametasone. ACTH normale. Ridotto catabolismo periferico del cortisolo, legato alla malnutrizione.	Responsabile della lanugo e in parte dell'osteoporosi, della pseudo-atrofia cerebrale e dell'ipotrofia muscolare.
Vasopressina	Ridotta, con livello dissociato dall'osmolarità e ridotta capacità di concentrare le urine in corso di restrizione idrica.	Si corregge con la somministrazione di desmopressina, per cui si parla di pseudo-diabete insipido.
Leptina	Ha azione anoressizzante. Ridotta (legata alla presenza di massa grassa) con down-regulation dell'asse gonadico e tiroideo. È riconosciuta anche come regolatrice del rimodellamento osseo.	Può aumentare in maniera transitoria durante la rialimentazione, rendendo difficile il recupero del peso (3).
Adiponectina	Aumentata, coinvolta direttamente nella regolazione della massa ossea, dell'adiposità e della sensibilità insulinica.	
Ghrelina	Ha azione oressizzante. Aumentata.	In realtà, nell'AN, la sensazione di fame è presente, ma il controllo della stessa è l'espressione del "successo" del sintomo.
Insulina	Ridotta.	
Serotonina	Ridotta, in conseguenza della denutrizione.	Contribuisce alle manifestazioni depressive.

GESTIONE DELLE PRINCIPALI COMPLICANZE ENDOCRINO-METABOLICHE CONNESSE AI DCA

Molte alterazioni sono secondarie alla malnutrizione e tendono a normalizzarsi con il recupero di un peso regolare. Non va comunque sottovalutata la loro potenziale influenza sul decorso clinico della malattia, per cui è necessario che, soprattutto nelle forme di più vecchia data, vengano considerate nella loro interazione con gli aspetti psichici, potendo rappresentare, se non adeguatamente affrontate, un elemento di mantenimento delle manifestazioni psico-comportamentali.

L'**amenorrea** è un elemento pressoché costante nell'AN, anche se la sua considerazione come criterio diagnostico verrà abbandonata nel DSM-V, in corso di elaborazione, perchè molte pazienti presentano tutti i criteri diagnostici dell'AN ma non l'amenorrea. Inoltre questo criterio non è applicabile alle donne in menopausa, alle giovanissime non ancora mestruate, alle donne in terapia estro-progestinica e infine ai maschi, in cui la percentuale di AN è in progressivo aumento. Inoltre il termine di 3 mesi per rientrare nei criteri diagnostici potrebbe far sottostimare la gravità del disturbo e ritardare l'intervento in casi di chiaro DCA senza amenorrea. Il peso corporeo tende, infatti, a rimanere stabile e relativamente basso quando l'accesso al cibo è costante e associato ad adeguata attività fisica. Il fenotipo umano mantiene, in queste condizioni, l'equilibrio omeostatico, e le riserve di grasso non sono elevate. Il livello dei neurotrasmettitori si adegua alle situazioni contingenti, per cui, ad esempio, il NPY ha il ruolo di facilitare la ricerca del cibo e "distrarre" l'attenzione dagli stimoli sessuali, quando il cibo scarseggia.

Nutrizione ed attività riproduttiva



Il sistema riproduttivo è estremamente sensibile all'ambiente esterno. La riproduzione comporta un coinvolgimento energetico maggiore nella femmina che nel maschio e il sistema riproduttivo femminile è più sensibile a stimoli ambientali quali quelli legati alla disponibilità di cibo. Una delle teorie principali sulla relazione tra bilancio energetico e riproduzione è quella secondo la quale è necessaria una quota critica di massa grassa perché sia possibile il menarca (> 17% del peso corporeo) e per mantenere la funzione mestruale e riproduttiva (> 22%). Spesso, però, ci troviamo di fronte a donne eumenorroiche, pur con ridotta massa grassa e, viceversa, possiamo trovare amenorrea in donne normopeso o obese.

Per i processi riproduttivi è, quindi, importante la disponibilità costante di substrati energetici adeguati, piuttosto che l'energia di deposito rappresentata dalla massa grassa. L'**amenorrea può, però, persistere anche quando l'apporto nutrizionale e il BMI sono tornati adeguati**. In questi casi di amenorrea persistente si osservano anomalie dell'asse HPA e della secrezione degli oppioidi endogeni: l'ipercortisolemia è predittiva del ritardo di ripristino del ciclo mestruale e lo stress cronico è il principale responsabile del sovvertimento dei ritmi biologici. Lo stress riduce l'effetto stimolatorio del GnRH sull'ipofisi. Il deficit di serotonina di per sé induce ipercortisolemia e può, in parte, spiegare gli elevati livelli di cortisolo nell'AN e nella BN normopeso. Il recupero del peso è comunque essenziale per correggere l'ipercortisolemia associata all'AN. **I sintomi dell'AN rappresentano risposte fisiologiche al digiuno, finalizzate alla sopravvivenza e sostenute dal sistema dello stress**. La risposta allo stress è uno dei meccanismi di cui è dotata la specie, ed esprime la capacità di interazione col mondo esterno. La funzione riproduttiva, soprattutto nella donna, è estremamente sensibile allo stress e la mancanza di nutrimento è interpretata dall'organismo come minaccia per la sopravvivenza, che induce l'asse HPA ad attivarsi nella risposta adattativa neuroendocrina integrata, che ha come scopo la ricostituzione delle riserve adipose, le quali, non a caso, sono superiori nella femmina rispetto al maschio. Se il cibo continua però a scarseggiare, la soluzione consisterà in una riduzione dei consumi, con ipogonadismo ipogonadotropo e bassa T3. Anche la maturazione puberale è ritardata quando le condizioni metaboliche sono insoddisfacenti.

Una larga gamma di neuropeptidi e neurotrasmettitori è coinvolta nel controllo sia dell'alimentazione che della riproduzione e della crescita. Uno dei peptidi coinvolti nella regolazione è **NPY**, che controlla apporto alimentare, termogenesi, secrezione di Gn e comportamento sessuale, inibendo la secrezione pulsatile di LH. Leptina e Ghrelina forniscono il legame tra la periferia del corpo e il controllo ipotalamico dell'apporto alimentare. **Leptina** rappresenta un fattore permissivo sulla funzione riproduttiva attraverso la sua azione centrale, influenzando il rilascio pulsatile di GnRH, sia direttamente che indirettamente intervenendo su altri neuropeptidi. **Ghrelina**, ormone periferico, controbilancia l'azione di leptina a livello nutrizionale, agendo attraverso lo stimolo di NPY. Sono coinvolti indirettamente il sistema della **Melanocortina**, mediato dall' α -MSH che è un indice di sazietà, che interviene nella trasduzione del segnale di leptina sull'asse gonadotropo, e **CART** (*cocaine and amphetamine regulated transcript*), fattore di sazietà stimolato da leptina. Altri neuropeptidi implicati sono le **Orexine A e B**, con azione orexigena, regolate dalla leptina, che influenzano l'azione riproduttiva stimolando la liberazione di GnRH. Infine l'**Insulina** è, insieme alla leptina, un segnale di adiposità per la regolazione, a lungo termine, del peso corporeo, rappresentando anch'essa un segnale integrativo per la funzione riproduttiva.

GESTIONE DELL'INTERVENTO TERAPEUTICO

Solo dopo l'avvenuto recupero ponderale, che dovrà raggiungere almeno il 90% del peso corporeo medio per altezza ed età, **il flusso mestruale si può ripresentare spontaneamente**, in oltre il 95% dei casi, **nell'arco di circa 6 mesi**, anche se questo non sempre coincide con il ripristino della piena funzionalità del sistema riproduttivo. Oltre al BMI, nel recupero del flusso mestruale sono determinanti l'esercizio fisico non eccessivo e un apporto energetico adeguato anche dal punto di vista qualitativo.

La **prescrizione di estro-progestinici non trova alcuna indicazione al solo scopo di ripristinare il flusso mestruale** e può costituire un elemento di interferenza con il trattamento dei DCA. Infatti la paziente e la sua famiglia tendono ad attribuire all'amenorrea un significato di sintomo a sé, e l'idea di avere una soluzione rappresentata dalla terapia ormonale può allontanare la motivazione ad affrontare il vero problema del DCA. Inoltre, non esistono evidenze sulla reale efficacia di tale terapia a livello del metabolismo osseo (4). Le pazienti che assumono E-P riferiscono sensazione di "gonfiore" che accentua la loro ossessione per il peso e la presenza del ciclo indotta dalla terapia ormonale fa loro ritenere di non avere necessità di acquistare altro peso. Infine, solo un adeguato recupero del peso e un giusto apporto di nutrienti, con recupero dei flussi mestruali spontanei, avrà un effetto significativo sul recupero della massa ossea.

La **Terapia Ormonale Sostitutiva** trova invece **indicazione:**

1. in pazienti che continuano ad essere amenorroiche, pur avendo raggiunto un BMI normale, e mantenendo un apporto calorico adeguato, dopo un trattamento di riabilitazione psico-nutrizionale;
2. nella necessità di una contraccezione, per la quale è preferibile un preparato trans-dermico.

La **finalità del trattamento** è riprodurre la ciclicità della secrezione ormonale, ristabilendo, se possibile, il feed-back centrale, oltre che ripristinare il flusso mestruale.

Modalità di trattamento

Tattamento ciclico per 25-30 giorni/mese:

1. estradiolo valerato o micronizzato 1-2 mg/die per 25-30 giorni/mese;
2. progestinico per 12-15 giorni/mese (progesterone micronizzato 200/300 mg/die o progestinico metabolicamente poco attivo 10-20 mg/die).

Tattamento estro-progestinico combinato continuo: può trovare indicazione in alcune situazioni di DCA di lunga durata, con amenorrea prolungata, anche in pazienti con ridotto BMI, allo scopo di recuperare un ambiente estrogenico protettivo minimo (osso, distrofia dei genitali, azione sul SNC), senza tuttavia determinare flussi mestruali. In questo caso l'equipe interdisciplinare (endocrinologo, nutrizionista, psichiatra, psicologo) valuta la decisione del trattamento e la sua durata, che dipende dalle condizioni cliniche (BMI > 15) e psicologiche. In genere si procede con almeno 6 cicli intercalati con pause terapeutiche di 3 cicli, per valutare eventuali riprese dell'asse HPG. Si possono scegliere diverse forme di somministrazione.

Schemi di terapia estro-progestinica		
Estrogeno	<ul style="list-style-type: none"> • orale: E2 0.5-2 mg/die • trans-dermica: E2 25-100 µg x 2/settimana • spray nasale: 150-300 µg/die • endo-vaginale: E2 25 µg/die 	
Progestinico	combinato sequenziale (per 12-14 gg)	combinato continuo (per 28 gg)
<ul style="list-style-type: none"> • medrossiprogesterone acetato • progesterone micronizzato • noretisterone acetato • diidrogesterone 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-10 mg/die • 200-300 mg/die • 1 mg/die • 10-20 mg/die 	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5-5 mg/die • 100-200 mg/die • 0.5 mg/die • 2.5-5 mg/die

Clomifene citrato nei DCA

Il clomifene va evitato nella situazione di DCA in atto, sia perché scarsamente efficace, sia perché è controproducente indurre ovulazione. Inoltre è controindicato nella sindrome depressiva. Può trovare indicazione in donne che continuano ad essere amenorroiche dopo adeguato recupero del peso, anche come test funzionale della capacità di avere un'ovulazione e di attivare la produzione di Gn.

Posologia: 50 mg/die per 5 giorni o 100 mg/die per 5 giorni per 2 mesi.

Clomifene può indurre gravidanze gemellari.

Nel caso di mancata risposta al clomifene, se la finalità è quella di una gravidanza programmata, la terapia di scelta è la combinazione con FSH e hCG, sempre che vi sia stato un adeguato recupero del peso e una stabilità dell'apporto nutrizionale.

CONCLUSIONI

I DCA rappresentano un grave problema di salute pubblica con elevata morbilità e mortalità. È certamente utile una diagnosi precoce e una tempestiva presa in carico del paziente all'interno di un'equipe interdisciplinare, poiché **la prognosi è direttamente correlata con il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei primi sintomi e l'inizio di una terapia adeguata e specifica.**

Riguardo alla gestione del ripristino della funzione gonadica, è auspicabile che endocrinologi e ginecologi condividano un approccio all'amenorrea del DCA, non sintomatico ma volto a considerare il problema alimentare di fondo ed avviare l'opportuno progetto terapeutico.

Non esiste indicazione alla terapia estro-progestinica nella fase acuta della malattia, ma può essere utile qualora persista amenorrea dopo recupero del peso in presenza di adeguato apporto calorico.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR 2000. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Trad. it. Masson Italia, Milano, 2002.
2. Fairburn CG. Cognitive behavior therapy and eating disorders. The Guilford Press, New York, 2008.
3. Muller TD, et al. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2009, 18: 117-29.
4. Klibanski A, et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 898-904.
5. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders – Third Edition. 2006.
6. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Eating Disorder – Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. 2004.