



#### KEYWORDS

Eating disorder, anorexia, bulimia, binge eating disorder.

# Disturbi del comportamento alimentare: ipotesi patogenetiche neurofunzionali, genetiche ed epigenetiche

## INTRODUZIONE

L'incidenza dei disturbi del comportamento alimentare, ossia il numero di nuovi casi osservati in una popolazione in uno specifico arco temporale, è purtroppo in rapida ascesa nel corso degli ultimi decenni (Hoek & Van Hoeken, 2003), come del resto la loro prevalenza, ossia il numero di casi totali individuabili in una data popolazione in uno specifico momento. Se si considerano le condizioni che si presentano come sindromi parziali è possibile affermare che una percentuale variabile tra

l'8% e il 10% delle ragazze tra i 12 e i 25 anni soffrono di un disturbo del comportamento alimentare (Bulik, 2002).

I DCA sono una vera emergenza di ordine medico, psichiatrico, e per estensione anche sociale. Si tratta di una moltitudine di segni e sintomi che accompagnano un rapporto patologico con il cibo, che giunge a compromettere significativamente l'ambito sociale, familiare e le relazioni dell'individuo che ne è affetto, ponendo talvolta portare alle estreme conseguenze.

Si tratta di disturbi volti al controllo del peso e dell'aspetto corporeo, una eccessiva preoccupazione per la forma fisica e una distorsione dell'immagine corporea che giunge alla condizione di dismorfobia.

I DCA sono purtroppo i disturbi di natura psichiatrica con il più alto tasso di mortalità, sia come effetto della drammatica compromissione funzionale cui il soggetto giunge a causa di un peso che si discosta drammaticamente (per eccesso o per difetto) da una condizione ideale, sia come conseguenza dell'elevato numero di suicidi che caratterizza chi ne è affetto.

I paesi occidentali sono quelli maggiormente colpiti, ma si registrano casi anche nelle classi sociali più agiate di aree del globo caratterizzate da significativa povertà.

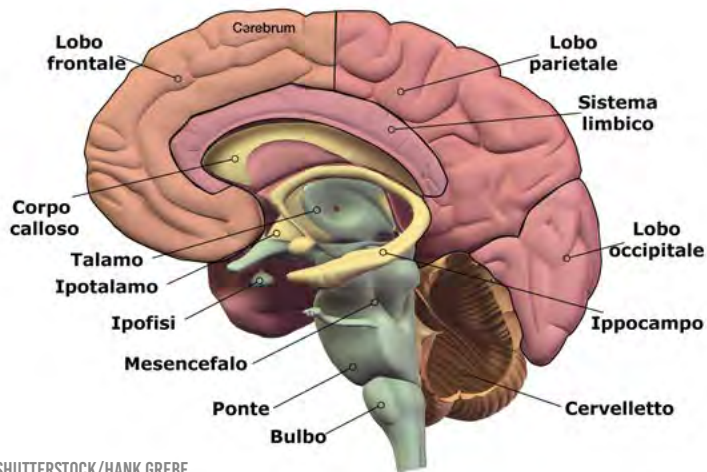
Già questa premessa sottolinea uno dei principali fattori di rischio per i



### Dott. Pierluigi De Pascalis

Laureato magistrale in: Scienze motorie; Scienze della nutrizione umana; Psicologia comportamentale e cognitiva applicata. Biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Foggia. pierluigi@depascalis.net - www.depascalis.net





CREDITS: SHUTTERSTOCK/HANK GREBE

DCA in generale, ma per alcuni nello specifico, correlabili con lo status socio-economico. Il sesso femminile, la giovane età (prevalentemente adolescenza e prima età adulta, sebbene con progressivo incremento di casi sia in fase precoce che tardiva), contesti sociali, economici, culturali sono significativi fattori di rischio per lo sviluppo di DCA. A questi si sommano elementi fortemente predisponenti della sfera familiare; legati a episodi specifici come traumi, abusi, bullismo, body shaming; connessi a fattori ambientali e quindi riferibili alla sfera lavorativa; bassa autostima, ansia, disturbi dell'umore, perfezionismo (Fairburn & Harrison, 2003). Stando ai dati del Ministero della Salute, nel 2017 si parlava di almeno 3 milioni di persone affette da DCA, con tutte le inevitabili e conseguenti ripercussioni, anche in termini di costi sociali. I DCA non hanno un unico modello causale eziopatogenetico, e occorre quindi indagare e individuare un modello multifattoriale che tenga conto dei fattori predisponenti e scatenanti di natura familiare e ambientale, di fattori cognitivi e legati alla personalità, di fattori genetici e ambientali. A tutto questo si sommano gli elementi perpetuanti del problema che rendono più difficoltosa la risoluzione.

### INFLUENZE NEUROFISIOLOGICHE, GENETICHE ED EPIGENETICHE SUL COMPORTAMENTO ALIMENTARE E COME FATTORI PREDISponentI DEI DCA

La nutrizione rientra tra i bisogni primari dell'essere umano, ha quindi una posizione di vertice per quanto attiene la necessità di soddisfarla, ed è strettamente legata con la sopravvivenza stessa dell'individuo. Per tramite dell'alimentazione l'essere umano riceve l'energia di cui necessita per assolvere alle attività lavorative e, prima ancora, per la gestione delle esigenze metaboliche. Ma assieme all'apporto energetico fornito dagli alimenti, vi è l'acquisizione di macro e micro nutrienti che consentono il complesso funzionale legato alla rigenerazione e accrescimento tissutale, alla regolazione dei processi biochimici, ecc. Non a caso la classificazione dei nutrienti consente proprio di distinguere tra quelli con funzione prevalentemente plastica, prevalentemente energetica, e prevalentemente di regolazione e protezione. Nessun alimento è in grado di soddisfare nella giusta modalità tutte le esigenze nutrizionali dell'individuo, ed è questa la leva che ha fatto sviluppare i comportamenti complessi legati alla sua ricerca, al fine di mantenere l'omeostasi corporea e l'adattamento contestuale all'ambiente circostante e alla sua variabilità. L'alimentazione, e la modifica negli stili nutrizionali,

hanno consentito l'adattamento e l'evoluzione della specie umana, e a questo processo evolutivo si è affiancata sempre più una modulazione nutrizionale influenzata dalle tradizioni, dalla cultura, dalle interferenze religiose, sino a elementi socio-economici. In altri termini se inizialmente l'alimentazione ha rappresentato l'elemento di "modulazione" delle caratteristiche umane, proprio a livello strutturale, negli ultimi millenni (e soprattutto negli ultimi secoli), è accaduto sempre più che fosse l'alimentazione a essere modulata in virtù delle caratteristiche e delle esigenze umane, intese come interferenze etniche e culturali e, in quest'ultimo periodo storico non di meno anche etiche.

Il comportamento alimentare è dunque condizionato da una serie di fattori, alcuni intrinsecamente caratterizzanti l'alimento: come il sapore, il colore, l'odore, con stimoli diretti a livello sensoriale.

A livello sensoriale la lingua svolge un ruolo determinante essendo alla base della percezione del gusto, processo che avviene per tramite delle papille distribuite sulla sua superficie. Si distinguono differenti tipi di papille (p. foliate, p. vallate, p. fungiformi, p. filiformi). La lingua consente anche la divisione in aree differenti caratterizzate dalla capacità di distinguere in modo marcato i 5 gusti che compongono la miriade di opzioni e stimoli forniti dagli alimenti. In particolare si distinguono aree per il salato, l'acido, l'amaro, il dolce e l'umami. Il senso del gusto consente di operare non solo una scelta di tipo edonistico, ma permette di individuare specifici sapori correlabili a sostanze potenzialmente tossiche o velenose.

In tal senso il gusto è strettamente interconnesso con l'olfatto, entrambi sono sensi chimici, e anche l'olfatto percepisce odori ritenuti sgradevoli e pertanto pone in allarme rispetto alla pericolosità di un alimento. Al contrario un odore gradevole stimola immediatamente il senso

della fame o in ogni caso il desiderio edonistico di alimentarsi. Ma il comportamento alimentare necessita anche di una specifica e complessa regolazione finalizzata a modulare l'introduzione totale di energia, che ha conseguenze dirette sugli accumuli adiposi e le loro numerose funzioni (riserva energetica, organo endocrino, ecc.).

In condizioni fisiologiche il bilancio energetico è modulato al fine di garantire una condizione di equilibrio anche nel mantenimento del peso corporeo, ed è deputato a una complessa rete di tipo neuroendocrino che raccoglie segnali periferici, li integra a livello centrale e fornisce una risposta corticale in termini di comportamento che è influenzata anche dai fattori ambientali circostanti.

**I sistemi integrativi centrali (SIC)** individuano quelle aree cerebrali coinvolte nel comportamento umano di tipo volontario, come è quello dell'alimentazione. La motivazione che spinge ad alimentarsi è sostenuta dai meccanismi neurofisiologici della motivazione e della ricompensa. La motivazione nasce a livello della corteccia cerebrale, dell'amigdala, dell'ipotalamo e di alcuni centri tronco-encefalici, e la spinta all'introduzione di cibo o bevande può nascere ed essere guidata dal piacere che ne deriva, quindi una spinta di tipo edonistico.

La ricerca del piacere rinforza un comportamento che è quindi messo in atto anche in assenza di una reale necessità fisiologica e biologica. In questo caso strutture facenti parte del sistema limbico e dei gangli della base (area del setto, ipotalamo laterale, substantia nigra, nucleo acumbens, ecc.) sostengono questo processo.

**L'ipotalamo** integra le risposte viscerali e somatiche, ha un ruolo chiave nel modulare il bilancio energetico poiché integra i segnali provenienti dalla periferia con quelli provenienti

da varie aree cerebrali, e regola conseguentemente l'ipofisi anteriore le vie autonome discendenti. In questo modo può bilanciare l'introduzione calorica e la spesa energetica e quindi le dimensioni delle masse adipose corporee (Hochberg, et al., 2010). L'ipotalamo quindi controlla il sistema nervoso autonomo e, per mezzo dell'ipofisi, il sistema endocrino. Il sistema nervoso autonomo è parte del sistema nervoso periferico (assieme al sistema nervoso somatico) innerva organi, vasi sanguigni e ghiandole. Il sistema nervoso autonomo a sua volta si differenzia in simpatico, che si incarica dello stato di attivazione dell'individuo, regolando anche risposte ancestrali legate al meccanismo di attacco o fuga, quindi con una risposta fisiologica volta alla dilatazione delle pupille e all'incremento delle funzioni metaboliche; e il sistema nervoso autonomo parasimpatico, che invece è deputato al ripristino dell'omeostasi e cessazione della fase di allerta. Con il suo nucleo ventromediale e laterale l'ipotalamo controlla il sistema neurovegetativo. La stimolazione del nucleo ventromediale determina un aumento della glicemia, della gluconeogenesi, della termogenesi a carico del tessuto adiposo, e della lipolisi. La stimolazione del nucleo laterale, induce la fame, riduce la presenza insulinica, stimola la liposintesi e l'aumento di peso.

Nella regolazione dell'appetito e nell'impiego dei nutrienti, un ruolo chiave compete anche all'epifisi, ghiandola collocata posteriormente al terzo ventricolo, implicata nella sintesi di melatonina che influenza la produzione di leptina. Inoltre l'epifisi si colloca nel più ampio quadro di riferimento degli assi ipotalamo-ipofisari di regolazione degli ormoni surrenalici, tiroidei e androgeni.

**Le sindromi ipotalamiche** hanno ripercussioni dirette a livello della regolazione della nutrizione: si tratta di lesioni dell'ipotalamo che possono

essere determinate da trauma cranico, encefalite, meningite, tumori del cervello che determinano compressione a livello dell'ipotalamo, intossicazione (anche da alcool), infezioni virali e batteriche, fattori di stress o shock, alterazioni ormonali (tipiche dello stato gravidico), difetti congeniti, ipossia cerebrale. Essendo l'ipotalamo un centro di regolazione fondamentale per ogni organo umano, le sindromi ipotalamiche hanno inevitabili conseguenze anche sulle abitudini alimentari.

Sono più spesso individuabili nelle donne di età compresa fra i 30 e i 40 anni, ma possono ricorrere a causa dei cambiamenti ormonali (oltre che per le cause precedentemente indicate) anche in fase puberale, o per ipossia fetale in fase neonatale. Tra i chiari sintomi di una sindrome ipotalamica si riscontrano proprio obesità e bulimia (oltre naturalmente ad altra sintomatologia specifica).

Ma anche un ritardo nella crescita prenatale può interferire sulla programmazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene inducendo una condizione di iperattività che permane nell'adolescenza e anche nella vita adulta, inducendo una intensa propensione a iperalimentarsi (Torres & Nowson, 2007). Questo genere di programmazione inoltre induce adattamenti corticosurrenali specifici nei due sessi, in particolare nel sesso maschile come risposta allo stress, ma anche in condizioni basali nelle ragazze.

La **sindrome ipotalamica laterale** induce: mancanza totale di fame, rifiuto ad alimentarsi, anoressia. Il medesimo processo avviene per danneggiamento dell'ipotalamo mediale, che aumenta gli stimoli anoressizzanti dell'ipotalamo laterale, così come una mancata risposta dell'ipotalamo mediale ai segnali inviati dal tessuto adiposo per mezzo della leptina o della prooppiomelanocortina (Abuzzaham & Shoemaker, 2019).



La **sindrome ipotalamica ventrale** induce: costante senso di fame, aumentato desiderio di alimentarsi, obesità.

Il trattamento delle sindromi ipotalamiche con ricadute metaboliche prevede, oltre alla terapia dietetica, anche l'intervento farmacologico, ad esempio con **octreotide**, agonista della somatostatina che limita il rilascio di insulina (Abuzzaham & Shoemaker, 2019); il **metilfenidato** è stato utilizzato per ridurre l'intake calorico e la richiesta di cibo, soprattutto grassi, per mezzo dell'aumento dell'attività del sistema dopaminergico implicato nei meccanismi di ricompensa (Goldfield, et al., 2007), ma anche di altre classi farmacologiche come gli agonisti del recettore dell'incretina glucagon-like peptide-1 (Bo, et al., 2021).

Il **GLP-1** (glucagon-like peptide 1) è un ormone appartenente alla famiglia delle incretine (peptidi che regolano l'omeostasi del glucosio), viene prodotto in risposta all'ingestione di cibo a partire dal pro-glucagone nelle cellule L del tratto gastrointestinale e a livello ipotalamico. In risposta all'ingestione di alimenti la sintesi di GLP-1 stimola la  $\beta$ -cellula pancreatica determinando una maggiore risposta insulinica. Il GLP-1 ha in ogni caso effetti multiorgano, sopprime la produzione di glucagone, ha effetto neuroprotettivo e cardioprotettivo, aumenta il senso di sazietà, migliora la diuresi e l'escrezione di sodio, aumenta la vasodilatazione mediante sintesi di ossido nitrico, incrementa l'uptake di glucosio da parte dei cardiomiociti, favorisce la proliferazione e contrasta l'apoptosi delle  $\beta$ -cellule. Il GLP-1 ha una emivita molto breve e viene disattivato dalle proteasi che rendono impossibile ad almeno il 50% del GLP-1 prodotto di raggiungere i recettori specifici.

Nel novero delle sindromi ipotalamiche con ricadute a livello di comportamento alimentare e peso corporeo, è utile ricordare come anche i trat-

tamenti chirurgico o radioterapico possono determinare la condizione di obesità (Pinkney, et al., 2002), così come condizioni genetiche a esordio precoce (nell'infanzia), tipicamente deficit del recettore della melancortina-4 (MC4R), la sindrome di Prader-Willi o di Bardel-Biedl, e naturalmente i deficit nella produzione di leptina o nell'espressione recettoriale (Hochberg, et al., 2010).

Pertanto non solo le problematiche ipotalamiche, ma anche il loro trattamento, possono avere ricadute sulla gestione del peso corporeo. In letteratura è noto lo studio di Herterington e Ranson (2004) che, inducendo delle lesioni su modelli murini a livello ipotalamico, individuavano un cambio significativo nel comportamento alimentare e nell'obesità, nello specifico lesioni bilaterali dell'ipotalamo laterale determinavano anoressia con drastica riduzione del desiderio di cibo; lesioni bilaterali dell'ipotalamo ventromediale determinavano aumento del desiderio di alimentarsi inducendo obesità. Lo stesso si verifica con la somministrazione di oppioidi e anfetamine. Le condizioni di forte stress inducono una serie di effetti a cascata, differenziabili in termini di risposta acuta e risposta cronica. La risposta acuta individua un rilascio di catecolamine da parte della midollare del surrene. Stress prolungati, come quelli individuabili come conseguenza di stati d'ansia tipici dei soggetti affetti da DCA, determinano il rilascio di cortisolo da parte della corticale del surrene sotto l'influenza dell'ipofisi, a sua volta controllata dall'ipotalamo. Quindi lo stress agisce sul SNA che, interfacciato con l'ipotalamo rilascia CFR (fattore di rilascio della corticotropina) che induce l'ipofisi a innescare il rilascio di ACTH (ormone adrenocorticotropo) che stimola la corticale del surrene alla produzione di cortisolo e catecolamine (adrenalina e noradrenalina) da parte della midollare.

Stress cronico, e quindi cronica produzione di cortisolo, agiscono direttamente sulla condizione di obesità, al netto di altre implicazioni altrettanto gravi, prime fra tutte la depressione del sistema immunitario.

## IPOTESI PATOGENETICHE DI TIPO NEUROFUNZIONALE

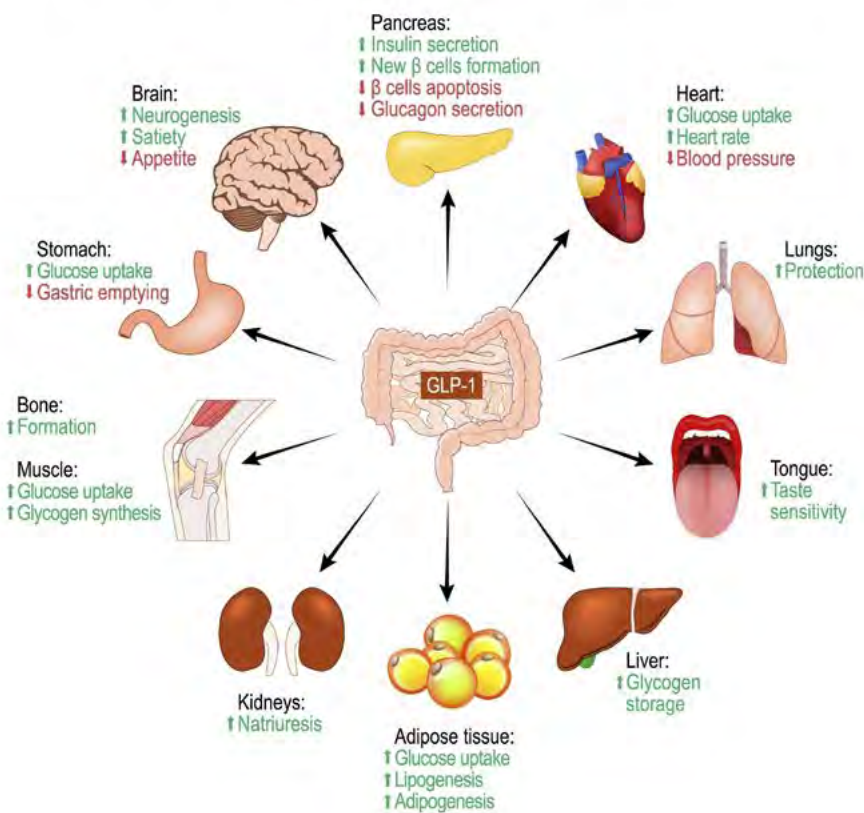
Tra le ipotesi patogenetiche proposte nel quadro dei disturbi del comportamento alimentare una grande rilevanza appare a riguardo del deficit di elaborazione emozionale derivante dalle informazioni provenienti sia dal cibo che dall'immagine corporea. Non a caso tra i soggetti affetti da anoressia nervosa e bulimia nervosa emerge una riduzione del tono dell'umore e temperamento disforico, e le condotte poste in essere come l'eliminazione o le abbuffate rivestono un ruolo proprio nel ridurre l'entità dell'alterazione del tono dell'umore. A tale scopo si sono succeduti numerosi studi volti a indagare mediante fMRI (risonanza magnetica funzionale) l'attività cerebrale di soggetti con DCA al fine di individuare elementi di suscettibilità neurobiologica individuabili mediante tecniche di neuroimaging funzionale. Le tecniche di neuroimaging hanno fornito un enorme contributo allo studio in vivo delle funzioni cerebrali che, in precedenza, era naturalmente impossibile. Tali tecniche si dividono in **statiche**, ossia quelle procedure come la TAC o RMI che permettono di ottenere informazioni relative alla forma del cervello, ad eventuali traumi, lesioni, o eventi tumorali in corso; e tecniche **dinamiche**, che indagano l'attivazione delle aree cerebrali coinvolte. Le tecniche dinamiche possono a loro volta essere di tipo diretto, se registrano il potenziale elettrico cerebrale (EEG/ERP), o indirette se analizzano l'attività metabolica del cervello e le variazioni nel flusso ematico (PET, fMRI, ecc.).

Ciascuna tecnica di neuroimaging si caratterizza poi in termini di risoluzione spaziale e temporale: la prima fa riferimento al livello di dettaglio anatomico fornito; la seconda al tempo di latenza tra l'evento indagato e la sua acquisizione. La rilevanza biologica rivestita dal cibo rappresenta uno stimolo efficace e capace di generare reazioni misurabili nell'essere umano, in particolare mediante fMRI, alla vista degli alimenti. I primi studi, basati sull'individuazione di aree attive alla vista del cibo, hanno fatto emergere l'insula e la corteccia orbito-frontale come fortemente coinvolte nell'elaborare stimoli riconducibili al cibo e nel determinare la condotta alimentare (Wang, et al., 2004).

L'insula è coinvolta nelle informazioni emozionali, sensoriali viscerali, gustatorie, ed è connessa tra l'altro con l'amigdala. Riceve informazioni sulle caratteristiche di uno stimolo e quindi se un cibo è da ritenersi "appetitoso" o meno, consente di valutare il valore dello stimolo presentato all'interno del contesto in cui viene introdotto, e permette di integrare le informazioni relativamente all'effetto che l'introduzione potrebbe avere sul corpo. È determinante per processare le informazioni provenienti fisiologicamente dall'interno del corpo ma, le proiezioni ricevute dall'amigdala e dai centri talamici del gusto, le permettono di fornire anche una rappresentazione del piacere che il cibo può procurare.

Molti dei sintomi tipicamente associabili ai DCA e tra questi la distorsione dell'immagine corporea, la difficoltà a riconoscere la condizione di malnutrizione, potrebbero essere correlati a disturbi nella corretta consapevolezza delle sensazioni interne del corpo, mediate dall'insula. Un'altra area coinvolta è la corteccia orbito-frontale, che riceve una moltitudine di proiezioni e tra queste anche da parte dell'ipotalamo laterale, la porzione mediale della corteccia orbito-frontale invia afferenze dirette all'ipotalamo e al tronco per influenzare le funzioni autonome ed endocrine (Price, 1999). È possibile ipotizzare che l'insula e la corteccia orbito-frontale partecipino significativamente al comportamento alimentare mediante la codifica del valore di ricompensa attribuito al cibo. Già nel 1994 Rolls (Rolls, et al. 1994) aveva identificato nella corteccia orbito-frontale, nell'ipotalamo e nell'amigdala, la presenza di neuroni rispondenti alla visione del cibo, con un ruolo determinante da parte della corteccia orbito-frontale nello stimolo alla ricerca del cibo stesso. Molti autori, e numerose ricerche, si sono quindi focalizzate nell'ipotizzare la disregolazione delle connessioni in queste aree come fattori alla base della nascita di patologie legate ai disturbi del comportamento alimentare. Altri studi, condotti sulla visione di alimenti dal differente contenuto calorico in soggetti normopeso, hanno evidenziato l'attivazione prioritaria dell'amigdala alle visioni di alimenti generici, mentre alimenti ipercalorici attivavano prevalentemente la corteccia gustatoria primaria, la corteccia somatosensitiva superiore dell'emisfero sinistro, e questo lascia supporre risposte cerebrali differenti sulla base di esperienze pregresse che quindi associano spinte motivazionali differenti in base al cibo presentato. Ulteriori approfondimenti hanno portato a ritenere la presenza di circuiti neurali che operano in modalità

## Functions of Glucagon-like peptide-1



CREDITS: SHUTTERSTOCK/DESIGNUA

indipendenti l'uno verso la ricerca e l'assunzione di cibo, collocabile a livello della corteccia orbito-frontale mediale e laterale, e l'altro attivo nel modulare i processi che inducono a interrompere l'introduzione di cibo e collocabile nella corteccia orbito-frontale caudale e laterale (Small, et al., 2001). Due sistemi distinti a livello della corteccia prefrontale implicati nella fame e nel comportamento finalizzato allo scopo (in questo caso quello di nutrirsi), oltre che al controllo dello stato d'animo e dei sentimenti.

Il fatto che stimoli provenienti da alimenti ad alto contenuto calorico facciano rilevare alla fMRI una maggiore attivazione al livello della corteccia prefrontale mediale, conferma l'ipotesi del coinvolgimento complesso di quest'area nel comportamento alimentare per tramite delle proiezioni efferenti dirette all'ipotalamo e al tronco cerebrale. In quest'area si determina la valutazione del potenziale biologico del cibo, anche sulla base delle condizioni fisiche e dello stato nutrizionale del soggetto, che giungono nella medesima area grazie alle afferenze provenienti dal nucleo mediale dorsale del talamo. La differente attivazione della corteccia orbito-frontale in condizioni di sazietà o in condizioni di forte appetito, conferma in numerosi studi che quest'area occupa un ruolo preminente sia nel riconoscimento delle condizioni fisiologiche del soggetto che nell'associare il piacere alla gratificazione derivante dal cibo. Questo ha evidenti implicazioni nella psicopatologia dell'anoressia nervosa, in quanto consente di individuare le strutture neurali coinvolte nelle risposte di evitamento e fobia nei confronti del cibo e, in particolare di quello calorico. Allo stesso tempo una disregolazione di queste medesime aree può spiegare il comportamento tipo del BED e della bulimia, con situazioni di iperfagia e obesità correlata.

La corteccia orbito-frontale mediale infatti influenza il comportamento del soggetto modificando la valenza del cibo e, contestualmente, il meccanismo del marcatore somatico ipotizzato da Damasio (1995), ossia la sensazione piacevole o spiacevole che il soggetto percepisce in relazione a una scelta. Damasio descrive il ruolo proprio delle cortecce prefrontali e in particolare della corteccia prefrontale ventromediale nel decision making e nel comportamento emotivo, affermando che il processo cognitivo umano non sia circoscritto alle strutture sottocorticali ma si estenda a tutto l'organismo. Pertanto le decisioni non sono più il mero risultato di ragionamenti mentali sul rapporto costi/benefici. Al contrario di quanto ritenuto in passato in cui si riteneva il decision making un processo prevalentemente razionale, è oggi risaputo che le scelte si basano più sul soddisfacimento della motivazione edonica (Cabanac, 1992).

Per Damasio nel processo di scelta fra differenti opzioni, la decisione si basa sulla considerazione di eventi simili nei quali ci si è imbattuti in passato, processo dal quale non ci si esime nella scelta del cibo, in termini di tipologia, quantità, ecc. Un problema o un danno nell'area della corteccia orbito-frontale mediale può avere ricadute nella corretta interpretazione dei segnali negativi e positivi e questo può avere chiare ripercussioni nello sviluppo di un DCA, che quindi sarebbe la risultante di una condizione disfunzionale a livello frontale.

Ulteriori studi confermano la correlazione tra elementi disfunzionali organici e comportamento alimentare: ad esempio, l'analisi del flusso ematico a livello della corteccia temporale insulare risulta ridotto (all'indagine PET) in soggetti che denotano un più marcato desiderio di alimentarsi con cibi ipercalorici, pertanto l'attività di questa area anatomica è stata

associata al grado di desiderabilità del cibo. Soggetti affetti da bulimia nervosa hanno un maggiore flusso regionale al livello delle cortecce frontali inferiore destra e temporale sinistra, dopo l'assunzione di un pasto (Nozoes, et al., 1995).

Sempre all'indagine mediante fMRI si hanno ulteriori conferme di attivazioni differenti in soggetti con DCA alla vista del cibo, registrando una maggiore attività nella corteccia orbito-frontale mediale e della corteccia cingolata anteriore, ritenendo questo genere di risposta come elemento evidente e comune nei disordini alimentari. Per altro queste regioni anatomiche sono le medesime coinvolte nella patogenesi delle manifestazioni ossessivo-compulsive o nelle dipendenze da sostanze (Nozoes, et al., 1995), circostanze spesso sovrapponibili anche ai DCA. Inoltre, le medesime indagini hanno fatto emergere nei soggetti con DCA una marcata riduzione nell'attivazione della corteccia anteriore prefrontale laterale, alla base della inibizione di comportamenti non desiderabili, quindi una soppressione del suo intervento spiega il mancato controllo di impulsi e comportamenti negativi da parte di soggetti con DCA.

Anche l'attivazione del lobo parietale inferiore risulta completamente differente tra soggetti affetti da anoressia (con minore attivazione dell'area) e soggetti obesi che mostrano una marcata iperattivazione alla vista del cibo.

Per quanto riguarda l'immagine corporea, studi di neuroimaging evidenziano come le regioni cerebrali deputate dello schema corporeo subiscono una attivazione solo se sottoposte alla visione dell'immagine della paziente medesima in condizione di sottopeso. Elemento che chiarisce il bisogno compulsivo di osservarsi, controllarsi, scrutarsi.

Al di là di alcuni studi qui riportati, preme sottolineare che la letteratura a supporto, basata su neuroimaging

è straordinariamente corposa, e le conclusioni portano tutte nella medesima direzione.

In estrema sintesi, sotto il profilo neurobiologico, le ricerche si sono concentrate sui circuiti cerebrali connessi con l'apprendimento e la ricompensa, in particolare la regione del corpo striato, la regione insulare e frontale possono essere malfunzionanti al punto da innescare o perpetuare la condizione di DCA. Stesso peso potrebbe essere attribuito ad alterazione nelle connessioni di differenti aree cerebrali.

### IPOTESI PATOGENETICHE DI TIPO GENETICO ED EPIGENETICO

Le influenze genetiche sulla comparsa ed evoluzione dei DCA non sono meno rilevanti, al punto che alcuni autori affermano ad esempio che nello sviluppo dell'anoressia nervosa le componenti genetiche rilevano in un 50%-70% di casi (Palolacci, et al., 2020). Studi su gemelli omozigoti fanno emergere che se uno dei due fratelli ha un DCA, nel 48%-75% dei casi lo svilupperà anche l'altro (Bulik, et al. 2006), e lo stesso vale naturalmente nel caso di genitori che soffrono o hanno sofferto di DCA. Fermo restando naturalmente le influenze ambientali, anche solo questi dati sarebbero sufficienti a ipotizzare una stretta implicazione genetica.

Anoressia nervosa, bulimia nervosa, BED e molteplici disturbi alimentari sottosoglia, grazie allo sviluppo delle neuroscienze, fanno emergere in modo sempre più marcato la presenza di una vulnerabilità genetica alla base. Grazie a studi familiari, studi su gemelli e di genetica molecolare emergono in modo sempre più robusto i correlati biologici nello sviluppo e nel mantenimento dei DCA. I geni candidati sono quelli che codificano per i neurotrasmettitori, i neurormoni e i fattori di crescita. Nel

dettaglio, sebbene vi sia una ampia eterogeneità, il gene **5HT2A** e il ruolo del **BDNF** sono quelli che suscitano maggiore interesse (Farrino, et al., 2007). Ulteriore area di indagine è quella degli endofenotipi; maggiormente ereditabili come fattori di rischio sarebbero alcuni tratti stabili come: impulsività, ossessività, perfezionismo, disturbo dell'immagine corporea, tratti temperamentali, sensibilità alla dieta e ai messaggi sociali ad essi correlati.

Per endofenotipo si intende una componente a cavallo tra il genotipo e il fenotipo di una patologia, è caratterizzato da ereditabilità, associazione con la patologia osservata, indipendente dallo stato della malattia, co-segregato in ambito familiare, presente in familiari affetti e non affetti. Il gene 5HT2A codifica per un recettore della serotonina, le sue mutazioni sono associate tra l'altro ad una maggiore suscettibilità, alla schizofrenia e al disturbo ossessivo-compulsivo e sono anche associate alla risposta all'antidepressivo citalopram nei pazienti con disturbo depressivo maggiore, che mostrano una risposta significativamente compromessa.

In relazione al BED, il disturbo è risultato associato a una mutazione che coinvolge il recettore della melancortina (Branson, et al., 2003), oltre che la combinata presenza di anomalie nell'azione funzionale di leptina, grelina e insulina (Hellstrom, et al., 2004).

Probabilmente, sebbene per alcuni aspetti fallace, una prima comparsa in letteratura di una spiegazione genetica perlomeno per le condizioni di obesità, è da far risalire al concetto di "genotipo parsimonioso" (thrifty genotype), introdotto da Neel nel 1962 (Neel, 1962), secondo cui per gli uomini primitivi sarebbe stato vantaggioso disporre di una sorta di selezione contestuale ad un gene che avrebbe favorito il deposito e l'accumulo di grasso nei periodi di

forte disponibilità energetica, al fine di meglio fronteggiare le fasi della carestia. Questa selezione naturale si sarebbe poi rivelata deleteria ai giorni nostri in cui la disponibilità costante di cibo, ed il suo ruolo anche in contesti sociali, determinerebbe una maggiore difficoltà nel controllo dell'alimentazione e una conseguente propensione all'aumento di peso sino a condizioni clinicamente patologiche.

Sebbene questo approccio presenti delle falle e delle imprecisioni, conserva il concetto per il quale il genoma umano possiede una sorta di imprinting capace di modulare e interferire con le risposte comportamentali e metaboliche che potrebbero per esempio spiegare anche i processi di *rebound* che seguono le diete ipocaloriche, che in qualche modo simulano un periodo di carestia, con successive fasi di introito di cibo elevato che rappresentano la fase dell'abbondanza. Proprio il reiterarsi di tentativi autogestiti di perdere peso, spesso associati a diete drastiche, rappresenta del resto l'innescò per alcuni DCA.

Sempre dal punto di vista della selezione genetica, vi è anche l'ipotesi definita del "fuggire dalla carestia", secondo cui vi sarebbe un adattamento evolutivo determinato dall'epoca dell'uomo cacciatore e raccogliatore. La condizione di carestia geograficamente circoscritta, elemento quindi ricorrente, avrebbe determinato la migrazione verso altri luoghi, salvo che di individui con specifici polimorfismi che consentivano loro di ignorare la fame, e quindi di essere avvantaggiati evitando il rischio di una migrazione (Guisinger, 2003).

Questo tipo di selezione determinerebbe ai giorni nostri un elemento predisponente l'AN, pur in assenza di carestie; una tale condizione ridimensiona significativamente il senso della fame. Affinché un allele vantaggioso emerga sono richiesti

elementi specifici correlati all'intensità della selezione naturale in termini di mortalità della frequenza, con la quale eventi che influenzano la mortalità hanno avuto luogo. A tal proposito Keys (Keys, et al., 1959) afferma che ci sono numerose prove che confermano la selezione sul genoma umano operata da digiuni e carestia; tale selezione ha avuto luogo influenzando la mortalità e la fertilità degli individui; le carestie non devono essere considerate troppo datate; l'autore ne considera 190 ben documentate nel corso degli ultimi 2000 anni nella sola area dell'Inghilterra. Ma anche in Italia nella sola carestia del 1376 perirono i 2/3 della popolazione, a conferma della forte pressione selettiva operata da simili eventi (Watkins & Menken, 1985). Un individuo obeso, in condizioni di carestia, ha certamente una maggiore probabilità di sopravvivenza e di trasmissione dei tratti genetici. Si ribadisce tuttavia che, pur con una deduzione logica, mancano gli elementi a conferma di tale ipotesi non sapendo se effettivamente il numero delle morti abbia colpito in modo prevalente i soggetti magri, così come manca un dato preciso sulle dimensioni della popolazione in determinati periodi storici. Inoltre occorre tenere presente che in situazioni di carestia la ricerca del cibo diviene meno selettiva, e quindi non è da escludere siano malattie o avvelenamenti ad agire in termini di mortalità. Tuttavia, sempre in termini deduttivi, è ipotizzabile che i soggetti magri siano non solo più propensi ad una minore selezione, ma tendano anche ad una maggiore vulnerabilità. Pertanto il discorso sulla selezione a livello genetico torna a essere una ipotesi sostenibile. Se si considera la condizione ossessivo compulsiva che caratterizza buona parte dei soggetti con specifici DCA, che si presentano in comorbidità, già gli studi di Taylor su gemelli omozigoti e dizigoti misura la trasmissibilità di domini disfunzio-

nali individuando una componente genetica (Taylor, et al., 2010). Lo stesso Taylor, in una metanalisi per l'individuazione dei polimorfismi specificamente coinvolti nella comparsa del disturbo ossessivo-compulsivo segnala l'interessamento del gene che codifica per il trasportatore della serotonina (**5 HTTLPR**), il gene che codifica per il recettore della serotonina (**HTR2A**), e il gene coinvolto nella codifica degli enzimi che procedono alla degradazione delle catecolamine (**COMT**), confermando la frequenza di queste anomalie nella presenza di disturbo ossessivo-compulsivo (Taylor, 2016).

Sempre in ambito genetico, uno studio longitudinale sulla metilazione (Steiger, et al., 2019) del DNA in soggetti con anoressia nervosa ha individuato una minore metilazione di 58 siti nei soggetti non affetti (o in remissione) rispetto ai soggetti con anoressia nervosa. I geni coinvolti nella differente condizione di metilazione erano quelli inerenti il metabolismo lipidico e glucidico, l'attività del recettore della serotonina e le funzioni immunitarie.

Un ulteriore studio (Castellini, 2012) è stato condotto per indagare la correlazione tra il polimorfismo del gene che codifica per il trasportatore della serotonina (5 HTTLPR) e la condizione di anoressia nervosa e bulimia. Lo studio è stato condotto prima della terapia cognitivo-comportamentale, al termine della terapia e a 3 anni dalla sua conclusione, individuando nell'allele S del genotipo 5 HTTLPR un fattore di rischio sia per la sintomatologia depressiva che per anoressia nervosa oltre che per il buon esito della terapia cognitivo comportamentale.

Più in generale polimorfismi a carico di questo gene possono essere alla base di una risposta più fragile allo stress che può innescare una disregolazione del comportamento alimentare e la comparsa di disturbi specifici in assenza di margini di

resilienza adeguati, soprattutto in caso di eventi ambientali scatenanti come traumi, abusi, ecc.

## LA PREVENZIONE PRIMARIA, SECONDARIA E TERZIARIA DEI DISTURBI DEL COMPORTAMENTO ALIMENTARE

In termini preventivi, come per qualunque altro ambito, si parla di prevenzione primaria, prevenzione secondaria e prevenzione terziaria. Nel contesto specifico dei DCA.

La **Prevenzione Primaria** si incarica di prevenire del tutto la comparsa della patologia riducendo o eliminando i fattori di rischio o l'esposizione ad essi. Può essere coadiuvata da attività di educazione e informazione, che però non si limitino a fornire passivamente informazioni sui disturbi o sulle implicazioni che li caratterizzano, che purtroppo a volte possono avere su soggetti specifici perfino un ruolo di fascinazione, ma che prevedano soprattutto lo scambio, il confronto e il dibattito. Nei casi in cui si è sperimentato l'intervento scolastico con incontri multipli in piccoli gruppi su soggetti di età superiore ai 15 anni, si è consentito di operare efficacemente sia in termini preventivi che di individuazione precoce dei problemi. È evidente che, come per tutte le patologie complesse e multifattoriali, non essendoci una singola causa, il concetto di prevenzione primaria è estremamente critico e, secondo alcuni autori, scarsamente attuabile. Tuttavia è altrettanto vero che l'ambiente gioca un ruolo determinante in termini di pressione emotiva e socioculturale, e il rapporto costi/benefici della prevenzione ha un bilancio totale di tipo favorevole.

La **Prevenzione Secondaria** prevede, come per altre patologie, l'individuazione precoce, possibilmente prima della comparsa del quadro sintoma-

tologico, riducendo quindi l'impatto e le conseguenze del disturbo. Nello specifico va quindi improntata alla riduzione della morbilità e al rischio di cronicizzarsi. Gli strumenti prevedono ovviamente di individuare precocemente i soggetti a rischio o l'avvio di pratiche che, pur nella loro apparente normalità e spesso auspicabilità (es.: l'inizio di una dieta, l'avvio di una pratica sportiva), possono essere un segnale precoce di un approccio disfunzionale. Ancor di più in relazione ad ambiti disciplinari e interessi in cui la fisicità è oltremodo esaltata e la magrezza una sorta di valore aggiunto. In questo caso, non essendo il soggetto protagonista dell'intervento capace di comprendere il meccanismo verso il quale sta procedendo, la formazione ha un ruolo determinante (al contrario della prevenzione primaria) a patto che però riguardi le famiglie, i medici e i pediatri, ma anche gli educatori in generale e le figure professionali che operano in ambito sportivo.

La **Prevenzione Terziaria** ha il compito di trattare gli individui che hanno sviluppato un DCA, riducendone le complicità. La prevenzione terziaria prevede anche l'accesso a centri specializzati per la riabilitazione, che purtroppo sono ancora numericamente pochi e prevedono spesso l'accesso solo per situazioni enormemente critiche. Occorre quindi agire rapidamente per evitare l'ulteriore aggravio della situazione e la riduzione della sintomatologia in corso.

Il ruolo dell'ambiente e delle relazioni è dunque estremamente importante, sia in termini preventivi che in termini favorevoli ai DCA, più in generale l'ambiente può essere ritenuto portatore di **fattori predisponenti** (al pari di elementi di natura biologica e fisiologica), **fattori scatenanti e fattori perpetuanti**.

Questi ultimi riguardano il processo disfunzionale appreso, per effetto del quale si affrontano stati emotivi di tipo negativo, (ansia, stress), per tramite dell'alimentazione. Utilizzare il cibo per tenere a bada le proprie emozioni è un

determinante fattore perpetuante, che a sua volta alimenta il disagio e richiede nuovi comportamenti disfunzionali, in un circolo vizioso dal quale alcuni non riusciranno ad uscire mai.

## CONCLUSIONI

L'analisi delle molteplici cause che risiedono dietro la manifestazione di un disturbo del comportamento alimentare, al netto degli aspetti più prettamente della sfera psicologica propriamente detta (posto che possa essere fatto un netto distinguo), evidenzia in questa disamina quanto gli elementi organici possano incidere a livello comportamentale. Questo elemento, spesso poco noto al di fuori degli ambiti professionali, dovrebbe invece mitigare ulteriormente la tendenza allo stigma sociale che colpisce ancora oggi chi è affetto da un DCA. La letteratura documenta un atteggiamento mediamente critico da parte delle persone nei confronti di chi è affetto da disturbi del comportamento alimentare (Crisp, 2005), ed anche la semplice esperienza comune conferma che in genere ci si riferisca alle persone con DCA come diretti responsabili della situazione, colpevolmente incapaci di reagire e modificare le proprie sorti. Un atteggiamento di sottovalutazione che ricalca quello spesso adottato anche per altre forme di problemi di ordine psicologico come la depressione. È radicato convincimento che vi sia un rifiuto dell'individuo a voler reagire e "guarire", operazione che si ritiene richieda solo un po' di forza volontà. Questo tipo di atteggiamento naturalmente, oltre a contenere una errata percezione, è esso stesso un elemento in più che crea difficoltà non solo nei confronti del trattamento di persone in circostanze critiche, ma genera un rigetto nella presa di consapevolezza e nella richiesta di aiuto per il timore di essere giudicati e stigmatizzati. Anche per questo il ruolo preventivo resta ancora una delle armi più efficaci nei confronti dei DCA in generale, e l'individuazione precoce dei fattori di rischio può consentire di giocare d'anticipo.

Sul fronte dei professionisti che operano nel trattamento dei disturbi occorre ulteriormente sottolineare l'importanza di un lavoro di équipe che non sia solo formale, e che consenta una pianificazione attenta e *tailor made* sul singolo. Se, come si è visto, accanto a componenti di natura psicologica è possibile sommare quelle organiche, allora l'intervento deve interessare due fronti professionali. Ma se per tramite del microbiota e delle ricadute in termini di sazietà e sazietà, si rileva l'importanza dell'alimentazione, sia in termini di condizionamento classico, che per la modulazione ormonale e a livello di neurotrasmettitori, il nutrizionista diventa importante non solo per strutturare un quadro che sia adeguato sotto il profilo dell'apporto energetico e di macronutrienti ma, forse perfino con rilievo maggiore, che possa sostenere la buona salute del microbiota e dei meccanismi coinvolti nella fame. E ancora, se è noto e confermato quanto anche l'attività fisica possa agire in termini di modulazione ormonale, di modulazione dei neurotrasmettitori e dei loro recettori, e quanto ciascuno di questi elementi influenzi e venga influenzato reciprocamente dagli altri, forse anche il professionista delle attività motorie merita un coinvolgimento che non diviene rilevante solo nella gestione del sovrappeso (quando un DCA lo determina), ma diventa fondamentale perfino nelle condizioni in cui il paziente utilizza l'attività fisica come mero strumento di compensazione, e lo diventa anche nel consentire una maggiore consapevolezza corporea. Purtroppo invece, nella maggior parte dei casi, a fronte di un problema che colpisce in modo sempre più frequente e subdolo, l'accesso a strutture che garantiscano la molteplice presenza di professionisti resta un miraggio. Il tutto è delegato a reti che insorgono autonomamente tra professionisti, e alle risorse cui la famiglia può fare ricorso.



## ABSTRACT

Eating disorders are a rapidly spreading psychiatric problem with high mortality rates compared to other psychiatric pathologies. Alongside the investigation of environmental, social and family causes that are commonly and widely studied and investigated, there are less known aspects concerning functional, genetic and epigenetic factors, which represent risk factors that need to be known.



DI QUESTO ARTICOLO  
È DISPONIBILE UNA VIDEOLEZIONE  
ACCESSIBILE AL SEGUENTE LINK:  
[WWW.DEPASCALIS.NET/PSICODCA](http://WWW.DEPASCALIS.NET/PSICODCA)  
O INQUADRANDO  
IL QR CODE CON IL CELLULARE

## BIBLIOGRAFIA

1. ABUZZAHAB M.J., ROTH C.L., SHOEMAKER A.H. (2019) Hypothalamic obesity: prologue and promise. *Horm Res Paediatr* 91(2):128-136
2. BO, S., PONZO, V., PELLEGRINI, M. et al., (2021), Obesità post-neurochirurgia ipotalamica. *L'Endocrinologo* 22, 8-13.
3. BRANSON R, POTOCZNA N, KRAL JG et al (2003) Binge Eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 348:1096-1103
4. BULIK (2014) "9 Eating Disorders Myths Busted"; Congresso del National Institute of Mental Health, 2014
5. BULIK C.M., et al. (2006) Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch. Gen. Psychiatry* 63:305-312
6. BULIK CM. (2002), Eating disorders in adolescents and young adults. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002 Apr;11(2):201-18.
7. CABANAC, M. (1992). Pleasure: The common currency. *Journal of Theoretical Biology*, 155, 173-200.
8. CASTELLINI, G., Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: A 6 year follow up study. *American Journal of Medical Genetics* 159B: 491-500.
9. CRISP A.H., (2005) Stigmatization of and discrimination against people with eating disorders including a report of two nationwide surveys. *Eur Eat Disord Rev.* 2005;13:147-52.
10. DAMASIO A.R., (1995), Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. *The Neuroscientist*, 1, 19-25.
11. FAIRBURN, C.G., HARRISON P.J. (2003), *Eating Disorders*. *Lancet*, Vol. 361
12. FAIRBURN, C.G., MARCUS, M.D., WILSON, G.T. (1993): *Cognitive-behavioral therapy for binge eating and bulimia nervosa: A comprehensive treatment manual*. Fairburn, C.G.: Nature, assessment and treatment. New York, Guilford Press, 1993, 361-404
13. FASSINO S, ABBATE DAGA G, PREDA S, I disturbi del comportamento alimentare nell'era delle neuroscienze: ruolo della vulnerabilità genetica, *Minerva Psichiatrica*, 48-2, 2007
14. GOLDFIELD G.S., LORELLO C., DOUCET E (2007) Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: a mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr* 86:308-315
15. GUISSINGER, S. (2003). Adapted to flee famine: Adding an evolutionary perspective on anorexia nervosa. *Psychological Review*, 110(4), 745-761.
16. HELLSTROM P.M., GELIBTER A., NASLUND E et al (2004) Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 92(Suppl):S47-S57
17. HETHERINGTON, R (2004), Relation of various hypothalamic lesions to adiposity in rat; October 2004; *The Journal of Comparative Neurology* 76(3):475 - 499
18. HOCHBERG I, LOCHE S, CAPP A et al. (2010) Pediatric neuroendocrinology. *Endocr Dev* 17:185-196
19. HOEK H.W., VAN HOEKEN D., (2003), Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2003 Dec;34(4):383-96.
20. KEYS A. J., J. BROZEK, et al. (1959), *The biology of human starvation*. Minnesota University of Minnesota Press; 1950.
21. NEEL J. V. (1962), Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genetics* 1962; 4: 352-3. *Patients with eating disorders*. *Brain Res Bull.* 36, 251-255
22. NOZOE S, et al. (1995), Comparison of regional cerebral blood flow in patients with eating disorders, *Brain Research Bulletin*, Volume 36, Issue 3, 1995, Pages 251-255
23. PAOLACCI et al. (2020) Genetic contributions to the etiology of anorexia nervosa: new perspectives in molecular diagnosis in treatment, *Mol Genet Genomic Med*, 8:e1244
24. PAOLACCI, S (2020). Genetic contributions to the etiology of anorexia nervosa: New perspectives in molecular diagnosis and treatment. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*, Vol. 8.
25. PINKNEY J, WILDING J, WILLIAMS G et al. (2002) Hypothalamic obesity in humans: what do we know and what can be done? *Obes Rev* 3(1):27-34
26. PRICE, J.L., (1999), Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 877, 383-396.
27. ROLLS, E.T., (1994), Neural processing related to feeding in primates, in: Legg, C.R., Booth, D.A. (Eds.), *Appetite: Neural and Behavioral Bases*. Oxford University Press, Oxford, 11-53.
28. SMALL D.M., et al. (2001), Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain.* 124, 1720-1733.
29. STEIGER H, BOOIJ, et al., (2019) A longitudinal, epigenome wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: results in actively ill, partially weight restored, long term remitted and non eating disordered women *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 44 (205) 213
30. TAYLOR, S., AFIFI, T. O., STEIN, M. B., et al. (2002) Etiology of obsessive beliefs: A behavioral genetic analysis. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 24(3), 177-186
31. TAYLOR, S. (2016) Disorder Specific Genetic Factors in Obsessive Compulsive Disorder: A Comprehensive Meta Analysis. *American Journal of Medical Genetics*, 171 B: 325-332.
32. TORRES S.J., NOWSON C.A. (2007) Relationship between stress, eating behavior, and obesity *Nutrition* 23:887-894
33. WANG G-J, et al. (2004), Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *NeuroImage* 21:1790 -1797.
34. WATKINS S. C., J. MENKEN, (1985) Famines in historical perspective. *Population Development Review* 1985; 11: 647-5.