



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Neuroscienze Umane

Dottorato in

Neuroscienze Clinico Sperimentali e Psichiatria

XXXIV Ciclo

**Distorsione dell'immagine corporea e
polimorfismi del Sistema Dopaminergico
in pazienti affetti da disturbo del
comportamento alimentare
(uno studio preliminare)**

Anno Accademico 2021-2022

Tutor

Prof. Massimo Pasquini

Candidata

Dott.ssa Ines Taddei

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	6
1.1 Disturbi del Comportamento Alimentare	6
1.2 Cenni storici.....	8
1.3 Aspetti epidemiologici	18
1.4 Aspetti eziopatogenetici.....	25
1.5 Polimorfismi genici dopaminergici.....	35
1.6 Aspetti Nosografici.....	42
1.7 Immagine corporea e schema corporeo.....	45
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	57
3. MATERIALI E METODI.....	59
3.1 Campione.....	59
3.2 Eating Eating Disorder Inventory-3 (EDI3).....	61
3.3 Body Uneasiness Test (BUT)	63
3.4 Identity and Eating Disorders (IDEA)	64
3.5 Metodologia dell'analisi genetica	65
4. ANALISI STATISTICA.....	66
5. RISULTATI.....	68
5.1 Caratteristiche descrittive del campione	68
5.2 Analisi dei polimorfismi genici del sistema dopaminergico	69
5.3 Analisi dei risultati di BUT, IDEA e EDI3	72
5.4 Associazione tra polimorfismi e disturbo immagine corporea	92
6. DISCUSSIONE.....	87
7. CONCLUSIONI.....	93
BIBLIOGRAFIA	96

Abbreviazioni e sigle

- A: condotte di evitamento
- ADHD: disturbo da deficit d'attenzione/iperattività
- AN: Anoressia Nervosa
- ANOVA: Analysis of Variance
- BDD: disturbo da dismorfismo corporeo
- BED: Binge Eating Disorder
- BIC: preoccupazione per l'immagine corporea
- BID: disturbo dell'immagine corporea
- BMI: Body Mass Index
- BN: Bulimia Nervosa
- bp: coppia di basi
- BUT: Body Uneasiness Test
- BUT_B_AVG: media dei punteggi al questionario BUT-B
- COMT: Catecol-O-Metiltrasferasi
- COVID-19: Coronavirus Disease-19
- CSM: controllo compulsivo
- D: senso di distacco e depersonalizzazione verso il proprio corpo
- DAT: trasportatore della dopamina
- DCA: Disturbi del Comportamento Alimentare
- DH: Day Hospital
- dNTP: nucleoside trifosfato
- DOC: disturbo ossessivo-compulsivo
- DRD2: gene del recettore della dopamina D2
- DRD4: gene del recettore della dopamina D4
- ds: deviazione standard
- DSM-2: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-2
- DSM-3: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-3
- DSM-4: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4
- DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5
- EB: sentirsi estranei rispetto al proprio corpo
- EBA: extrastriate body area
- EDI-3: Eating Disorder Inventory-3
- FBA: fusiform body area
- fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

- GEO: sentirsi a partire dallo sguardo dell'altro e dalla valutazione che l'altro fa
- GSI: grado di compromissione complessivo
- IDEA: Identity and Eating Disorders
- IDEA_avg: media dei punteggi alla scala IDEA
- IDEA_sum: somma dei punteggi alla scala IDEA
- IMC: indice di massa corporea
- KCL: cloruro di potassio
- MgCl2: cloruro di magnesio
- NAc: Nucleus Accumbens
- OCDR: obsessive compulsive and related disorders
- OM: sentirsi a partire da misure oggettive
- PCR: Reazione a Catena della Polimerasi
- PET: Tomografia a emissione di positroni
- PSDI: positive symptom distress index
- PSI: positive symptom total
- RDS: Reward Deficiency Syndrome
- S: sentirsi a partire dalla propria fame
- SLC6A3: Solute Carrier Family 6 Member 3
- SNP: polimorfismo a singolo nucleotide
- SPECT: tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli
- TAC: Tomografia assiale computerizzata
- Tris-HCL: Tris(idrossimetil)amminometano cloridrato
- VAI: vomito autoindotto
- VNTR: Variable Number of Tandem Repeats
- VTA: area tegmentale ventrale
- WP: fobia del peso

1. INTRODUZIONE

1.1 Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) o *Eating Disorders* (ED)

Al fine di precisare l'argomento oggetto tematico del presente lavoro, si è scelto di rifarsi alla definizione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) indicata sul portale web del Ministero della salute¹, cui è dedicata un'intera pagina, intitolata "Disturbi dell'alimentazione", che racchiude in sé le definizioni dei principali organi scientifici e manuali diagnostici (OMS e DSM5)

I disturbi dell'alimentazione (DA) sono malattie complesse determinate da condizioni di disagio psicologico ed emotivo che portano, chi ne è affetto, a vivere con una ossessiva attenzione alla propria immagine corporea, al proprio peso e a una eccessiva necessità di stabilire un controllo su di esso. Sebbene il peso sia un importante indicatore, tuttavia non deve essere considerato il solo fattore di rischio fisico, perché anche persone di peso corporeo normale possono essere affette dalla patologia. I DA possono compromettere seriamente la salute di tutti gli organi e apparati del corpo (cardiovascolare, gastrointestinale, endocrino, ematologico, scheletrico, sistema nervoso centrale, dermatologico ecc.) e portare a morte. Dagli anni '90 la notevole accelerazione della globalizzazione di modelli e stereotipi sociali, favorita dai nuovi mezzi di comunicazione digitale, le trasformazioni culturali delle abitudini familiari e sociali del mangiare e della convivialità, hanno portato ad un aumento vertiginoso dei DA con una vera e propria "epidemia sociale". L'età di insorgenza dei disturbi si sta abbassando; possiamo vedere già bambini di 8-9 anni soffrire di anoressia; non mancano però insorgenze in età adulta, soprattutto nel caso del disturbo da alimentazione incontrollata.

Sebbene tali patologie siano maggioritarie, ma non esclusive nella popolazione femminile e benché le tendenze statistiche le vedano in aumento presso il genere maschile², continua

tutti i disturbi dell'alimentazione sono più frequenti nella popolazione femminile che in quella maschile: negli studi condotti su popolazioni cliniche, gli uomini rappresentano il 5-10% di tutti i casi di anoressia nervosa, il 10-15% dei casi di bulimia nervosa. L'incidenza dell'anoressia nervosa è di almeno 8-9 nuovi casi per 100mila persone in un anno tra le donne, mentre per gli uomini è compresa fra 0,02 e 1,4 nuovi casi. Per quanto riguarda la bulimia nervosa ogni anno si registrano 12 nuovi casi per 100mila persone tra le donne e circa 0,8 nuovi casi per 100.000 persone in un anno tra gli uomini. Nell'anoressia nervosa, il tasso di remissione è del 20-30% dopo 2-4 anni dall'esordio, 70-80% dopo 8 o più anni. Nel 10-20% dei casi si sviluppa una condizione cronica che persiste per l'intera vita^{3,4}.

Tipicamente riscontrati e diagnosticati prevalentemente nei paesi occidentali, i DCA negli Stati Uniti sono tra le malattie mentali quelle con un alto tasso di mortalità. Tuttavia, in caso di diagnosi precoce e di trattamento medico-psichiatrico intensivo e completo, gli anoressici e i bulimici hanno buone probabilità di recupero. Peraltro l'Istituto Superiore di Sanità riporta che

“uno studio pubblicato sulla rivista inglese *The Lancet*⁵ indica che la ricerca sui trattamenti è molto più avanzata nel caso della bulimia nervosa, dove sono stati svolti più di cinquanta studi e trial e una gestione secondo pratiche basate sull'evidenza è possibile. Minore attenzione, invece, si sarebbe dedicata finora a ricerche sui possibili trattamenti di anoressia nervosa e delle altre forme di disordine alimentare. Anoressia e bulimia sono malattie complesse, determinate da condizioni di disagio psicologico ed emotivo, che quindi richiedono un trattamento sia del problema alimentare in sé che della sua natura psichica. L'obiettivo è quello di portare il paziente, attraverso terapie mirate a modificare i comportamenti e l'attitudine, a adottare soluzioni di gestione dei propri stress emotivi che non siano dannose per la propria salute e a ristabilire un equilibrato

comportamento alimentare. Possono manifestarsi in persone di diverse età, sesso, provenienza sociale, ma sono solitamente più comuni in giovani donne in età compresa tra i 15 e i 25 anni”.

1.2 Cenni storici

Anoressia Nervosa

L'anoressia (dal greco ἀνορεξία, composto da an- privativo "senza" e òrexis "appetito") indica la mancanza o riduzione dell'appetito, quale sintomo che accompagna numerose e distinte malattie, ed è dovuta a diverse cause. Il termine viene usato comunemente come sinonimo di Anoressia Nervosa, sindrome caratterizzata dalla presenza di un'immagine corporea distorta ed un'attenzione eccessiva verso la dieta che causa un grave calo ponderale accompagnato dalla paura patologica di ingrassare.

Si può fare iniziare la storia dell'Anoressia Nervosa con le descrizioni del digiuno in epoca ellenistica e medievale. Il digiuno, in effetti, viene ritualizzato a scopo purificatore in alcune tradizioni religiose con modalità e tempi ben definiti. È nell'esperienza ascetica che esso assume forme assimilabili al comportamento anoressico. Nel periodo medievale alcune donne, appartenenti per lo più agli ordini mendicanti, si distinguono per il loro misticismo, per le loro doti spirituali ed intellettuali, tanto da essere venerate da subito come sante, proponendo un modello di pietà femminile attraente ed in grado di mostrare la loro autonomia ed autoaffermazione. In queste figure fuori dal comune, l'aspirazione alla santità ed il misticismo si traducono in un disinteresse verso le cose terrene, compreso il cibo, che diventa superfluo e inutile. Spesso praticano il digiuno ascetico o si alimentano in modo scarso e inadeguato. Secondo lo storico Rudolph Bell, le ricostruzioni della vita di alcune di queste sante cristiane rappresentano esempi di condotta anoressica. Tra coloro che potrebbero aver sofferto di tale disturbo vi sarebbero anche

donne molto conosciute, come santa Caterina da Siena⁶.

La prima documentazione di rifiuto del cibo in ambito medico è quella di Margaretha Weiss, analizzata da Simone Porzio nel 1551 nel trattato "*De puella Germanica quae fere biennium vixerat sine cibo, potuque*"⁷. Dopo la Dieta di Spira del 1542, la donna, mostratasi in pubblico, era stata affidata al fisico G. Bucholtz, il quale aveva stilato per Ferdinando d'Asburgo un rapporto dove attestava il carattere non finto dell'inedia. Diffusosi a mezzo stampa, il consulto sollevò un grande dibattito a livello europeo sulla possibilità di sopravvivere senza mangiare né bere per giorni e sul carattere del fenomeno. Con il suo trattato Porzio sostiene che il caso poteva spiegarsi per via naturale, senza dover ricorrere ad interpretazioni miracolistiche.

La prima cronaca medica relativa ai DCA, riconosciuta e citata dalla letteratura scientifica, risale al 1689 ed è a cura di Richard Morton. Il medico inglese, nel suo trattato "*Phtisiologia seu exercitationes de Phtisi*"⁸, illustra il caso di due pazienti, un ragazzo minorenni ed una ragazza di diciotto anni che, in assenza di patologie manifeste, rifiutavano di alimentarsi. La giovane, ridotta pelle e ossa, con bassissima temperatura corporea e la sospensione dei cicli mestruali, va incontro alla morte. Il ragazzo, afflitto dallo stesso disturbo, ma con una sintomatologia più sfumata, guarisce. Questi due giovani presentano quasi tutti i sintomi della moderna Anoressia Nervosa. Morton definisce tale disturbo "atrofia o consunzione nervosa".

Nel 1840 il medico francese Fleury Imbert pubblica il suo lavoro "*Traité théorique et pratique des maladies des femmes*" in cui distingue due forme di anoressia, una gastrica ed una nervosa⁹. Queste erano considerate delle nevrosi dello stomaco e, mentre la prima originava dal viscere stesso, la seconda nasceva da un'alterazione delle funzioni cerebrali. Queste pazienti rifiutavano il cibo e deperivano a vista d'occhio.

Lo psichiatra francese Loius-Victor Marcé, dopo aver reso nota una serie di studi sulle psicosi puerperali, pubblica nel 1860 un lavoro sull'Anoressia Nervosa dal titolo " *Note sur une forme de délire hypocondriaque consécutive aux dyspepsies et caractérisée principalement par le refus d'aliments*" nel quale associa il sintomo del rifiuto del cibo ad una forma di delirio ipocondriaco¹⁰.

La diagnosi specifica di anoressia, tuttavia, arriva solo nel 1873 grazie a William Withey Gull, uno dei più noti clinici del suo tempo a Londra. Egli è il primo ad attribuire il nome alla sindrome affiancando al sostantivo *anoressia* l'aggettivo *nervosa* per esprimere la condizione di ragazze affette da perdita di peso, rifiuto del cibo, amenorrea, iperattività e debolezza del polso. L'attenzione dello studioso è incentrata sulle condizioni clinico-fisiche delle pazienti e la sua tesi è volta a sostenere che la mancanza di appetito, non motivata da alcun disturbo gastrico, è associata ad una forma peculiare di disturbo riconducibile ad una questione nervosa¹¹.

Il neurologo e professore di Clinica Medica all'Università di Parigi, Ernest-Charles Lasègue, nello stesso anno, pubblica un articolo in cui introduce il concetto di *anoressia isterica* identificando il nucleo del disturbo nella " *perversione intellettuale che assicura una patologica tranquillità mediante il disconoscimento dello stato fisico*". Il medico francese porta avanti le sue analisi approfondendo la storia clinica e lo stato psicologico delle pazienti, con un particolare interesse per le loro interazioni familiari¹².

A segnare l'ingresso ufficiale dell'anoressia nella storia della psichiatria sono proprio i lavori di Gull e Lasègue che vengono accolti con grande interesse dalla comunità scientifica. Da questo momento in poi, infatti, iniziano a comparire nella letteratura medica innumerevoli nuove ricerche sui comportamenti anoressici. Le pubblicazioni della comunità anglosassone si concentrano in particolar modo sulle descrizioni cliniche dei sintomi e dei

segni correlati all'anoressia, mentre la scuola francese approfondisce gli aspetti psicopatologici e, pur rimanendo nel quadro concettuale dell'isteria e nella difficoltà oggettiva di trovare le cause del rifiuto del cibo, si focalizza sulla ricerca dei trattamenti terapeutici più adatti¹³.

Nel 1883 il neurologo e cardiologo Henri Huchard nel "*Traité des Névroses*", pubblicato in collaborazione con D. Axenfeld, introduce la nuova definizione di *anoressia mentale* e ne contesta la matrice isterica, presentandola come "disturbo specifico". "*Essendo l'anoressia determinata da uno stato mentale particolare, è proprio su questo che dobbiamo concentrarci; a una malattia psichica dobbiamo opporre un trattamento psichico*"¹⁴.

Nel 1903 lo psicologo Pierre Janet scompone il concetto di anoressia isterica e distingue le forme *isteriche* da quelle *psicasteniche* di matrice ossessiva (*idées fixes*). La paura di ingrassare, che induce al rifiuto del cibo, sarebbe sostenuta dalla distorsione dell'immagine corporea e dalla negazione dell'identità sessuale. Nel suo scritto, "*Les Obsessions et la Psychasthénie*", egli descrive le caratteristiche della malattia dandole la nuova definizione di psicoastenia¹⁵. Questa lettura della malattia venne in seguito ripresa da Sigmund Freud il quale, in un suo testo, afferma: "[...]la nevrosi alimentare, parallela alla malinconia, è l'anoressia. La ben nota anoressia nervosa delle ragazze mi sembra essere una melanconia che si verifica ove la sessualità non è sviluppata. La paziente asseriva che non mangiava semplicemente perché non aveva appetito, e per nessun'altra ragione. Perdita dell'appetito: in termini sessuali, perdita della libido". Freud parla, quindi, dell'anoressia come di una forma di melanconia dovuta al mancato sviluppo della sessualità e dell'assenza dell'appetito in termini di perdita della libido¹⁶. Nel 1914 lo studio del medico tedesco Morris Simmonds torna, invece, a porre l'interrogativo sulla possibile connessione tra anoressia, il cui sintomo più evidente è l'emaciazione, e cause propriamente organiche. In seguito ad analisi

autoptiche su donne gravemente deperate, il fisiologo correla la comparsa dell'anoressia al cattivo funzionamento dell'ipofisi, suggerendo interventi di tipo ormonale ed endocrinologico per la risoluzione della malattia. L'associazione di questi due elementi indusse il mondo medico a collegare erroneamente l'anoressia al morbo di Simmonds e a trattare le situazioni di estrema denutrizione, anche se apparentemente volontarie, come disturbi di origine endocrina¹⁷.

La confusione diagnostica viene risolta, e le due entità nosografiche poterono risultare chiaramente distinte, solo verso la fine degli anni Trenta. Nel 1937 e nel 1939, infatti, il medico inglese Harold Leeming Sheehan contesta la correlazione tra morbo di Simmonds e anoressia, dimostrando con due pubblicazioni come l'insufficienza ipofisaria non causi necessariamente una perdita eccessiva di peso^{18,19}. Tutto questo aiuterà la comunità scientifica a capire che nelle pazienti anoressiche l'ipofisi è normale e che i casi di disordini ormonali sono la conseguenza e non la causa della denutrizione.

A partire dagli anni Quaranta del Novecento lo studio dell'anoressia viene ricollocato nel campo psicopatologico attraverso il recupero degli aspetti psicologici del disturbo e la prevalenza delle interpretazioni psicoanalitiche. La psicoanalista austriaca Melaine Klein, infatti, approfondisce l'intuizione di Freud nell'accostare i comportamenti anoressici alla melanconia, catalogandoli come facenti parte di quei disturbi intervenuti precocemente nella fase orale che hanno impedito all'individuo di sviluppare una sessualità matura. La studiosa definisce l'anoressia come paura di immettere cibo potenzialmente dannoso per il corpo²⁰.

A questa autrice si relazionano vari ricercatori, tra i quali la psichiatra Mara Selvini Palazzoli, la quale spiega l'anoressia come psicosi monosintomatica, in cui la paura non consisterebbe tanto nel cibo, quanto nella crescita del proprio

corpo. Il lavoro, pionieristico, della Palazzoli si orienterà sempre di più verso una visione sistemico-relazionale del disturbo, evidenziando una disfunzionalità della comunicazione all'interno delle famiglie interessate²¹.

Negli anni successivi, sulla base degli studi fino qui elaborati, si svilupperanno numerose ricerche che, oltre ad esplorare il singolo sintomo nervoso e le terapie, esamineranno le interazioni familiari e le caratteristiche della personalità del soggetto.

Lo psichiatra e psicoterapeuta argentino Salvador Minuchin, negli anni Settanta, si dedica all'osservazione delle dinamiche all'interno delle famiglie interessate dal disturbo, avvistando l'origine della patologia anoressica nell'ipercoinvolgimento di ciascun membro nella vita della famiglia e la conseguente inidoneità del paziente a percepirsi al di fuori di essa. Nel suo lavoro "*Famiglie psicosomatiche. L'anoressia mentale nel contesto familiare*" scritto nel 1978, Minuchin applica le tecniche della terapia della famiglia alla cura dell'anoressia²².

Il 1973 rappresenta un anno di svolta per la comprensione del disturbo anoressico. È in questo periodo, infatti, che la psichiatra Hilde Bruch pubblica il suo libro "*Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within*"²³ in cui illustra una triade di disturbi percettivo-cognitivi particolarmente importante per la descrizione psicopatologica dell'Anoressia Nervosa: la distorsione dell'immagine corporea, l'incapacità di riconoscere sensazioni interne come la fame, la sazietà o gli stati affettivi ed infine un senso pervasivo di *ineffettualità* personale. La studiosa esplora, all'interno delle dinamiche familiari, la relazione disturbata tra madre e figlia anoressica e centra l'attenzione sul disturbo dell'identità e del senso di sé che sottende i sintomi della patologia.

Con gli studi, negli anni Ottanta, di D.M. Garner e P.E. Garfinkel si giunge ad

un modello eziologico multifattoriale dei DCA e all'individuazione della natura multi determinata dell'Anoressia Nervosa, i cui fattori interagenti vengono classificati in predisponenti, scatenanti e cronicizzanti²⁴.

A partire dalla seconda metà del Novecento la categoria diagnostica dell'Anoressia Nervosa compare anche nella classificazione dei disturbi mentali, a cominciare dal DSM-2²⁵ del 1968 fino all'attuale DSM-5²⁶.

Bulimia Nervosa

Il termine bulimia (dal greco βουλιμία composto da λιμός "fame" e βούς "bue") significa "fame da bue" o anche "capacità di mangiare un bue" e indica, nel linguaggio medico, una voracità patologica ed eccessiva associata a malattia di diversa natura (diabete, anchilostomiasi, oligofrenia).

La Bulimia Nervosa, insieme all'Anoressia Nervosa, è uno dei più importanti DCA ed è caratterizzata da un irresistibile impulso ad abbuffarsi e da una morbosa paura di diventare grassi. Una persona affetta da tale disturbo si provoca il vomito dopo aver mangiato, utilizza lassativi e diuretici, può imporsi diete restrittive o praticare intensa attività fisica per prevenire l'aumento di peso. Le abbuffate vengono descritte come assunzione di una grande quantità di cibo che si verifica in risposta ad uno stimolo che non è identificabile né con la fame né con il piacere.

Nel 1979 lo psichiatra britannico Gerald Russell fornisce la prima descrizione compiuta della sindrome, con la specifica denominazione di Bulimia Nervosa, in cui accanto agli episodi di abbuffata, seguiti da senso di colpa, disgusto di sé e paura di ingrassare, si affiancano condotte di eliminazione, tramite induzione di vomito, uso di lassativi e diuretici, diete restrittive e/o attività fisica eccessiva. Russell pronuncia per la prima volta l'espressione Bulimia Nervosa in un articolo pubblicato sulla rivista "*Psychological Medicine*" ed intitolato "*Bulimia Nervosa: An Ominous Variant Anorexia Nervosa*"²⁷, a seguito

di uno studio effettuato su trenta pazienti, alcune delle quali precedentemente anoressiche, che presentano i sintomi caratteristici del disturbo.

Per quanto riguarda la storia della bulimia non sono pervenuti molti dati, ma solo pochi accenni. Nel 370 a.C. Senofonte, nel suo famoso testo "*Anabasi*"²⁸, descrive un fenomeno di fame irrefrenabile che colpiva i soldati durante le spedizioni di guerra e che gli esperti dell'epoca chiamavano "bulimia". In realtà il racconto di Senofonte, sulla base delle conoscenze di oggi, può essere più facilmente associato al disturbo da binge-eating. In Egitto i medici, convinti che le malattie umane fossero causate dal cibo, consigliavano l'epurazione unavolta al mese per tre giorni al fine di preservare la salute. Seneca, nel suo scritto "*Consolatio ad Marciam*", stigmatizza le bizzarrie alimentari compiute dai patrizi nei banchetti definendole un ciclo di abbuffate, vomito, nuove abbuffate: "*vomunt ut edant, edunt ut vomant*"²⁹.

Il primo studioso a fornire una descrizione clinica della patologia è lo psichiatra scozzese W.Cullen, che nel 1772 parla di "*bulimia emetica*" per documentare un'introduzione forzata di cibo seguita da rigurgito per l'eccessiva quantità³⁰.

Tilmann Habermas, nel 1989, rintraccia alcuni casi analoghi al comportamento bulimico già nell'Ottocento, quando però "*vomitare era uno dei sintomi popolarmente più non specifici*", per cui non si faceva diagnosi di disturbo dell'alimentazione, anche perché i medici del tempo ritenevano impensabile che i pazienti potessero auto indursi il vomito³¹.

Nei primi decenni del Novecento, secondo quanto riportato dallo stesso Russell in un capitolo della sua pubblicazione dedicato alla storia della Bulimia Nervosa, solo tre casi possono essere identificati con questo disturbo del comportamento alimentare²⁷. Il primo descritto nel 1903 dallo psicologo Pierre

Janet, il secondo nel 1932 dallo psicoanalista tedesco Moshe Wulff ed infine quello riportato nel 1944 dallo psichiatra svizzero Ludwig Binswanger. In tutti questi casi si soddisfano i principali criteri della Bulimia Nervosa come disturbo specifico: abbuffate, comportamenti compensatori, paura morbosa di ingrassare.

L'inserimento del disturbo nelle grandi classificazioni nosografiche avviene solo nel 1980, un anno dopo la pubblicazione dello studio di Russell, con la terza edizione del DSM³². Con l'uscita, nel 1987, della versione riveduta del DSM-3³³, la Bulimia Nervosa acquista tuttavia la propria entità autonoma nell'ambito dei DCA. Nel DSM-4³⁴ i suoi criteri diagnostici sono delineati con maggior precisione ed avviene il suo inserimento nei disturbi psichiatrici dell'età adulta. Così come indicato per l'anoressia, anche per la bulimia ci sono state delle revisioni nei criteri diagnostici indicate nelle diverse versioni del DSM, fino ad arrivare a quelli attualmente in uso nel DSM-5²⁶.

Disturbo dell'alimentazione incontrollata (DAI)

Il DAI o BED (acronimo dall'inglese *Binge Eating Disorder*) è un disturbo del comportamento alimentare che si presenta clinicamente con episodi di abbuffate tipici della Bulimia Nervosa, senza però mostrare le sue caratteristiche condotte compensatorie, quali vomito autoindotto ed assunzione di lassativi o diuretici. Le abbuffate solitamente sono associate ad una sensazione di perdita di controllo ed incapacità a fermarsi, cui fanno seguito vissuti di colpa, imbarazzo, disgusto e disagio verso sé stessi ed il proprio comportamento.

Il quadro clinico di definizione del disturbo è abbastanza recente, ma un primo riferimento è rappresentato da uno studio dello psichiatra americano Albert

Stunkard del 1959. L'autore, nel tentativo di differenziare varie forme di obesità, descrive il caso clinico di un assicuratore trentenne che si abbuffava senza riuscire a fermarsi quando aveva problemi con la moglie e definisce questo comportamento specificatamente come binge-eating³⁵.

Tuttavia, è solo nel 1992 che, grazie alla pubblicazione "*Binge Eating Disorder: A Multisite Field Trial of the Diagnostic Criteria*"³⁶ dell'autore Robert Leopold Spitzer e collaboratori, vengono formalizzati i criteri diagnostici del disturbo.

I motivi per cui, a seguito di questa individuazione iniziale, il BED ha assunto progressivamente un'entità nosografica a sé stante, sono molteplici.

In primo luogo, la sua vasta diffusione e poi la presenza di aspetti differenti rispetto agli altri DCA. Il disturbo, infatti, colpisce in egual misura donne e uomini ed ha un esordio che si colloca più tardivamente, in età adulta. Inoltre, mentre nella bulimia la restrizione alimentare compare generalmente prima dell'abbuffata, gli individui affetti da BED si abbuffano prima di mettersi a dieta. Il decorso della patologia, infine, è differente dagli altri DCA poiché vi è minor tendenza a passare da un tipo di disturbo alimentare ad un altro e ciò rivela una certa stabilità e una durata maggiore.

Solo nel 2000 il disturbo entra nell'Appendice B del DSM-4³⁷, tra le nuove diagnosi proposte all'attenzione dei ricercatori e per le quali la base di dati non è ancora sufficiente a motivarne l'inclusione nell'elenco ufficiale. Sicché sarà solo nel 2013, con la pubblicazione del DSM-5²⁶, che il BED entra nella classificazione ufficiale dei disturbi dell'alimentazione e della nutrizione con una categoria diagnostica a sé stante.

1.3 Aspetti Epidemiologici

Diversi autori³⁸ segnalano che sembra non esistere una stima condivisa della prevalenza statistica di anoressia e bulimia, a causa della difficoltà nell'armonizzare gli studi indirizzati a definirla. D'altra parte, già nel 2014 Mitchison e Hay avvisavano sul fatto che

“the ED [Eating Disorders] field lags behind other psychiatric fields (eg, mood, anxiety, and psychotic disorders) in the progress of epidemiological research. Reasons for this may include the fact that ED research is smaller and newer, and compared with disorders considered more “mainstream,” EDs have been excluded from some large national surveys. Further, the relatively low prevalence of EDs (particularly AN) requires the recruitment and diagnostic assessment of particularly large population samples, a complex and costly task”³⁹.

Ad ogni modo, nella sola popolazione femminile degli Stati Uniti, l'*American Psychiatric Association* individua una prevalenza per l'anoressia tra lo 0,5 e il 3,7% e per la bulimia tra l'1,1 e il 4,2%. L'ampiezza dei due scarti statistici è certamente dovuta alle differenze di classificazione nosografica. Il rapporto tra prevalenza nelle donne e negli uomini si posiziona tra l'1 a 6 e l'1 a 10, ma, negli adolescenti, tra il 19 e il 30% degli anoressici sono maschi. Negli U.S.A. entrambi i disturbi appaiono equidistribuiti sia tra le classi sociali sia tra le diverse etnie. Le autorità sanitarie canadesi stimano al 2% della popolazione gli affetti da DCA, con forte incremento delle ospedalizzazioni di giovani²⁶.

“Uno studio pubblicato su *The Lancet*, che revisiona la letteratura medica pubblicata nei vari paesi negli ultimi anni sul tema, indica percentuali medie di prevalenza dello 0,7 per cento nelle ragazze adolescenti per l'anoressia e l'1-2 per cento per la bulimia tra donne di 16-35 anni di età. Gli studi sembrano rilevare una tendenza alla diminuzione della bulimia e invece un aumento dell'anoressia, ma questo dato potrebbe dipendere anche da una più accurata capacità di diagnosticare l'anoressia e da un aumentato numero di persone malate che richiedono assistenza e trattamento e quindi vengono registrate dai servizi sanitari⁴⁰.

Tra i paesi non occidentali, è il Giappone che registra un significativo incremento di disturbi alimentari, con prevalenze simili a quelle statunitensi. Sintomi di anoressia e bulimia stanno comparando però anche in altre società, come in quella cinese, tra le donne che vivono in città moderne e occidentalizzate, come ad esempio Hong Kong.

Per quanto riguarda la prevalenza puntuale in Europa, diversi studi^{41,42} hanno riportato i seguenti dati: Anoressia Nervosa 1-4% nelle donne, minore negli uomini, con un rapporto M/F di 1:10 ed un picco di incidenza tra i 14 e i 15 anni; Bulimia Nervosa 1-2% nelle donne, minore negli uomini, con un rapporto M/F di 1:10 ed un picco di incidenza tra i 20 e i 30 anni; BED < 1-4%. I dati europei più recenti, tuttavia, sono quelli riferibili ad un lavoro svolto in Finlandia nel 2020⁴³ che ha evidenziato una prevalenza lifetime dei DCA nel Paese del 17% nelle donne e del 2,4% negli uomini.

In Italia sono circa 3 milioni i giovani che soffrono di Disturbi del Comportamento Alimentare⁴⁴.

Il Ministero della Salute riporta un'incidenza dell'Anoressia Nervosa pari ad almeno 8 nuovi casi per 100.000 persone in un anno tra le donne, a fronte dello 0,02 e 1,4 per gli uomini. Quella della Bulimia Nervosa è almeno di 12 nuovi casi per 100.000 persone tra le donne rispetto allo 0,8 per gli uomini. Non ci sono dati attendibili, invece, riguardo l'incidenza del BED che, tuttavia, si stima coinvolga il 3,5% della popolazione³.

Studi italiani pubblicati rilevano una prevalenza dello 0.2-0.8 per cento per l'anoressia e dell'1-5 per cento per la bulimia, in linea con i dati forniti dagli altri paesi⁴⁴.

Una ricerca condotta su un campione complessivo di 770 persone di età media di 25 anni, tutte diagnosticate con disordini alimentari e che si sono rivolte all'Associazione per lo studio e la ricerca sull'anoressia, la bulimia, i disordini alimentari e l'obesità, ha rilevato una percentuale del 70,3 per cento di bulimia nervosa, il 23,4 per cento di anoressia nervosa, il 6.3 per cento di "disturbi alimentari non altrimenti specificati" o di altra condizione, perlopiù corrispondente a obesità. Nel campione analizzato, l'età di esordio del disturbo è

mediamente tra i 15 e i 18 anni, con due picchi (15 e 18 anni), età che rappresentano due periodi evolutivi significativi, quello della pubertà e quello della cosiddetta 'autonomia', passaggio alla fase adulta, che sono stati rilevati anche in molti altri studi sul tema" (ISS, cit.)⁴⁵.

Tutti i disturbi dell'alimentazione, come già accennato nell'introduzione, sono più frequenti nel genere femminile che in quello maschile. Infatti, secondo i dati riportati dal Ministero della Salute, gli uomini costituiscono il 5-10% dei casi di AN, il 10-15% di quelli di BN ed il 30-40% di quelli di BED^{3,4}. I DCA negli uomini, tuttavia, non si discostano sostanzialmente dalle donne per quanto riguarda l'età di esordio, l'insoddisfazione per il proprio corpo e le caratteristiche cliniche ed evolutive. Esistono comunque delle differenze, in particolar modo la storia clinica di sovrappeso e di obesità sembra essere più frequente nel genere maschile, così come lo sono la depressione, l'abuso di sostanze e i disturbi di personalità^{3,4}.

Per quanto riguarda l'età di esordio, l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa, insorgono più spesso tra i 15 e i 19 anni.

Nonostante la fascia d'età si collochi solitamente tra i 15 e i 19 anni, ci sono diverse segnalazioni riguardo un aumento dei casi ad esordio precoce.

Il Ministero della Salute, infatti, evidenzia con una certa preoccupazione la presenza in Italia di diagnosi ancor prima del menarca³.

Gli studi di Steinhausen e Jensen, già nel 2015, avevano osservato come l'età di esordio dei DCA, nel periodo compreso tra il 1995 e il 2010, fosse passata da un range compreso tra i 16 e i 19 anni ad uno tra i 12 e i 15 anni⁴².

"Questo aumento è in parte spiegato dall'abbassamento dell'età del menarca osservato negli ultimi decenni, ma potrebbe anche essere collegato a un'anticipazione dell'età in cui gli adolescenti sono esposti alle pressioni socioculturali alla magrezza, attraverso mezzi di comunicazione come internet. Un esordio più precoce può comportare un rischio maggiore di danni permanenti secondari alla

malnutrizione, soprattutto a carico di quei tessuti che nell'adolescenza non hanno ancora raggiunto una piena maturazione, come le ossa e il sistema nervoso centrale. L'età di esordio del BED [acronimo inglese per *Binge Eating Disorders* ovvero Disturbo dell'alimentazione incontrollata o DAI] si differenzia da quella dell'anoressia nervosa e della bulimia nervosa, essendo distribuita in un ampio intervallo (dall'infanzia alla terza età), con un picco nella prima età adulta. Casi di anoressia nervosa e bulimia nervosa a esordio tardivo non sono infrequenti, anche se ancora poco studiati. In generale, un'età di esordio tardiva sembra essere associata a un maggiore rischio di cronicità e a una maggiore presenza di disturbi psichiatrici in comorbidità, soprattutto ansia e depressione" (ISS, cit.).⁴²

L'Anoressia Nervosa si trova spesso associata con disturbi depressivi⁴⁶, DOC e disturbi dello spettro autistico⁴⁷. La Bulimia Nervosa, invece, spesso si accompagna a disordini affettivi, ADHD⁴⁸, disturbi d'ansia, disturbi dissociativi, dipendenza dalle droghe, conseguenze mentali di traumi infantili²⁶.

Secondo i dati forniti dal Ministero della Salute, il tasso di remissione dell'Anoressia Nervosa è del 20-30% a 2-4 anni dall'esordio e del 70-80% a distanza di 8 o più anni, mentre nel 20% dei casi si sviluppa una condizione cronica³. La coesistenza di ulteriori comorbidità psichiatriche e organiche rappresenta un fattore prognostico negativo. Circa il 30% dei pazienti, di solito nel corso dei primi anni dall'esordio della patologia, ha un viraggio verso la BN o un disturbo dell'alimentazione non altrimenti specificato^{3,26,38}. Il rischio di morte nell'AN è 5-10 volte maggiore rispetto ai soggetti sani ed il suicidio costituisce il 20% di tutte le cause²⁶. Tuttavia, le complicanze mediche acute e croniche, specialmente le infezioni, la deplezione di proteine e le alterazioni elettrolitiche, sono le cause di morte più frequenti^{26,38}.

Nella Bulimia Nervosa il tasso di remissione è del 27% ad un anno dall'esordio e del 70% a distanza di 10 o più anni, mentre circa il 23% dei pazienti presenta

un decorso cronico di malattia³. La prognosi sembra essere peggiore se la BN è associata ad obesità, bassa autostima e disturbi di personalità. Nel 20% dei casi si ha un viraggio dalla Bulimia Nervosa ad un disturbo dell'alimentazione non altrimenti specificato³.

Per quanto riguarda il Binge Eating Disorder, i tassi di remissione sono alti o associati a quelli della Bulimia Nervosa. Raramente nel caso del BED si assiste ad un viraggio verso l'AN o la BN^{3,26,38}.

Nonostante la comunità scientifica e clinica sia concorde sui principali nodi interpretativi delle statistiche e delle ricerche a disposizione, la discussione sull'epidemiologia dei DCA è ampia e viva, in quanto su molti aspetti cause e correlazioni siano tutt'altro che definitive. Ad esempio la già citata ricerca di Mitchison e Hay³⁹

“has summarized the findings from a large number of community-based studies published over the past three decades related to sociodemographic, environmental, and genetic correlates of ED epidemiology. [Ebbene] consistent with current thinking, we found fairly robust associations between ED prevalence and the female sex, younger age cohort, and a history of abuse, confirming what has been well established, and is also reflected in our treatment-seeking samples. An exception to this was BED, which did not appear as clearly associated with younger women; however, this supports a previous review of BED epidemiology, which found that in comparison to other EDs, BED is more common in older women and in men” (Mitchison, Hay, 2014)³⁹.

Tuttavia quando si tratta di esaminare i correlati socio-demografico-culturali con i DCA, le ricercatrici australiane trovano solo

“little evidence of an association between EDs and ethnicity, socioeconomic status, education, or urbanicity. This flies against the stereotype of EDs as being a condition peculiar to wealthy, White, well educated women who live in major cities. Rather, of the effects that were found for socioeconomic status, the trend leaned toward those who were less wealthy. Further, far from White ethnicity being predominant in the epidemiology of EDs, of the 16 analyses

that found an effect of ethnicity, then implied that EDs were more common in minority groups, particularly BN [Bulimia Nervosa]" ³⁹.

A questo riguardo, le due ricercatrici australiane, nel riepilogare le conclusioni della propria ricerca, segnalano che una serie di fattori sembrano influenzare l'epidemiologia di DCA

"most notably genetics, female sex, younger age, participation in esthetic/leanness sports, and having been a victim of sexual or physical abuse. Importantly, (...) a number of factors unlikely to influence variability in ED epidemiology, for instance ethnicity, educational attainment, socioeconomic status, urbanicity, and participating in general sports. Other factors that may be potentially related to EDs are in need of further exploration in community-based studies, for example bullying, sexual orientation, and other specific disruptive life events. While genetic research is slowly gaining traction in the ED field, it is advisable that these studies move beyond clinical samples in order to increase the applicability of findings to the broader ED population"

³⁹.

È bene fare un riferimento al tempo presente e sottolineare come la pandemia di COVID-19 abbia avuto un impatto importante nel determinare un aumento significativo dei disturbi mentali, in particolar modo dei DCA.

Il primo studio europeo che ha messo in evidenza questo fenomeno è stato portoghese⁴⁹. Il lavoro, su un campione di 254 adulti (82,7% donne; età 35,82 ± 11,82 anni) è stato condotto durante il primo periodo di lockdown con lo scopo di esplorare le associazioni tra l'impatto psicosociale della crisi pandemica in atto e la sintomatologia depressiva, i livelli di ansia ed i comportamenti alimentari disordinati negli adulti. Ciò che è emerso è stata l'esistenza di un effetto indiretto significativo dell'isolamento attraverso l'elevazione dell'angoscia psicologica. I partecipanti hanno riferito la presenza di pasti saltati (52,8%), di sovralimentazione (81,0%), di perdita di controllo riguardo al cibo (47,2%) e di episodi di binge eating (39,2%).

A seguito di questa pubblicazione scientifica, gli approfondimenti in merito sono stati numerosi in Europa. In Italia, in particolare, alcuni centri multidisciplinari, sia pubblici sia privati, affiliati ADI-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione clinica, hanno evidenziato un incremento dei casi di disturbi alimentari pari al 30% nell'ultimo anno (Febbraio 2020-Febbraio 2021) rispetto allo stesso periodo 2019-2020, con un abbassamento della fascia d'età a 13-16 anni ed un aumento delle diagnosi specialmente di Anoressia Nervosa⁵⁰. È verosimile quindi ipotizzare che la domanda di interventi psicosociali aumenterà considerevolmente nei prossimi mesi e anni, rendendo necessari investimenti in servizi e programmi di salute mentale, riguardanti anche i DCA.

1.4 Aspetti Eziopatogenetici

L'eziologia dei Disturbi del Comportamento Alimentare è comunemente indicata come multifattoriale e segue un modello di sviluppo di tipo biopsicosociale. Secondo il modello biopsicosociale proposto da Engel nel 1977⁵¹, si considera che l'insorgenza di un DCA sia conseguente alla presenza di vari fattori: genetici, biologici, socioculturali e psicologici, che inciderebbero in modo differente ed in un rapporto di interdipendenza reciproca. Tale approccio multifattoriale rimanderebbe "l'unicità" con cui i DCA si manifestano in ciascun paziente, richiedendo inoltre, la necessità di un'analisi e una terapia multidisciplinari.

A livello sociale, il fattore di rischio principale è l'appartenenza al genere femminile e alla cultura occidentale, che enfatizza un ideale di bellezza estremamente magro⁵². Le ricerche più recenti, inoltre, indicano l'importanza

di considerare anche i fattori ambientali, condivisi e non condivisi. Tra i primi rientrano i modelli alimentari familiari e le caratteristiche di funzionamento, tra i secondi la tipologia di personalità, eventuali traumi vissuti e lo stile cognitivo.

Nonostante l'importanza riconosciuta ai fattori ambientali e familiari nel contribuire all'insorgenza di queste complesse patologie, non meno interesse è stato attribuito alla componente genetica che attualmente è tra i fattori eziologici maggiormente indagati^{53,54}.

Da quando gli studi di genetica in psichiatria hanno ricevuto particolare impulso è apparso evidente che l'indagine su mutazioni e polimorfismi sia applicabile con successo e pienamente anche in campo psichiatrico, lasciando prevedere che ciò possa riguardare non solo alcune correlazioni con le sindromi depressive, correlazioni ormai accertate e largamente riportate in letteratura⁵⁵, ma anche varie associazioni ad altre anomalie di rilevanza psichiatrica⁵⁶.

A puro titolo di esempio, si consideri che, in data 7 agosto 2021, l'immissione della chiave "*Polymorphism*" sul motore di ricerca del sito *Psychiatry Online*, ha restituito link relativi a ben 1.319 pubblicazioni sul tema. Restringendo i termini temporali della medesima ricerca al decennio 2012-2021, il valore restituito è stato di 482 occorrenze, che scendono a 25 per i poco più di 7 mesi del 2021 trascorsi dall'inizio dell'anno fino a quel momento (peraltro in una fase storica notoriamente contraddistinta dall'assoluta concentrazione, anche e soprattutto del mondo medico e scientifico, sul Covid 19). In altri termini, nel primo semestre 2021, il sito *Psychiatry Online* ha in media registrato più di 3 nuove pubblicazioni al mese sull'argomento "*Polymorphism*"⁵⁷.

Già la prefazione alla quinta edizione del DSM-5, elencando i miglioramenti introdotti rispetto all'edizione precedente, nella sezione "*Integration of scientific findings from the latest research in genetics and neuroimaging*", informa che

the revised chapter structure was informed by recent research in neuroscience and by emerging genetic linkages between diagnostic groups. Genetic and physiological risk factors, prognostic indicators, and some putative diagnostic markers are highlighted in the text. This new structure should improve clinicians' ability to identify diagnoses in a disorder spectrum based on common neurocircuitry, genetic vulnerability, and environmental exposures (DSM-5, xiii)²⁶.

In aggiunta, alla sezione “Enhanced specificity for major and mild neurocognitive disorders”, si legge che

given the explosion in neuroscience, neuropsychology, and brain imaging over the past 20 years, it was critical to convey the current state-of-the-art in the diagnosis of specific types of disorders that were previously referred to as the “dementias” or organic brain diseases. Biological markers identified by imaging for vascular and traumatic brain disorders and specific molecular genetic findings for rare variants of Alzheimer’s disease and Huntington’s disease have greatly advanced clinical diagnoses, and these disorders and others have now been separated into specific subtypes (DSM-5, xiii-xiiii)²⁶.

Nelle pagine successive l’introduzione, ribadisce il forte riferimento all’importanza dei fattori genetici nell’eziopatogenesi psichiatrica.

The results of numerous studies of comorbidity and disease transmission in families, including twin studies and molecular genetic studies, make strong arguments for what many astute clinicians have long observed: the boundaries between many disorder “categories” are more fluid over the life course than DSM-IV recognized, and many symptoms assigned to a single disorder may occur, at varying levels of severity, in many other disorders (...). Although some mental disorders may have well-defined boundaries around symptom clusters, scientific evidence now places many, if not most, disorders on a spectrum with closely related disorders that have shared symptoms, shared genetic and environmental risk factors, and possibly shared neural substrates (perhaps most strongly established for a subset of anxiety disorders by neuroimaging and animal models). In short, we have come to recognize that the boundaries between disorders are more porous than originally perceived (DSM-5, 5-6)²⁶.

Non è forse superfluo sottolineare come l'ultima frase della citazione, ammettendo come problematica l'esatta delimitazione imposta dalle classificazioni nosologiche, sancisca indirettamente l'importanza della contaminazione interdisciplinare nelle scienze mediche e, quindi, la rilevanza, peraltro sempre crescente, del ruolo svolto (anche) dalla genetica, ovviamente non soltanto in psichiatria. In seguito infatti, il manuale rimarca la sfida imposta dalla necessità di integrare *"DSM disorders with the results of genetic studies and other scientific findings"* (DSM-5, 9)²⁶. Nelle pagine successive, diversi passi (DSM-5, 12; 13; 19; 21) sono riservati all'esigenza di affinare gli strumenti di consultazione e di uso del manuale, tenendo conto del vasto ventaglio delle possibili cause patologiche, da quelle genetiche a quelle ambientali, visto che *"the range of genetic/environmental interactions over the course of human development affecting cognitive, emotional and behavioral function is virtually limitless"* (DSM-5, 19)²⁶.

Al presente lavoro, interessa particolarmente il capitolo assegnato a *Feeding and Eating Disorders* della sezione II del DSM-5. Il primo riferimento in assoluto al fattore genetico è qui riservato all'obesità - peraltro espressamente esclusa dal novero dei disturbi mentali: *"obesity is not considered a mental disorder"* (DSM-5, 329) - *allorquando si rammenta il ventaglio di "genetic, physiological, behavioral, and environmental factors that vary across individuals contributes to the development of obesity"* (DSM-5, 329)²⁶.

Altra menzione compare in rapporto ai fattori di rischio e prognostici della bulimia nervosa: *"childhood obesity and early pubertal maturation increase risk for bulimia nervosa. Familial transmission of bulimia nervosa may be present, as well as genetic vulnerabilities for the disorder"* (DSM-5, 348)²⁶.

Un ulteriore riferimento è infine riservato al disturbo da alimentazione incontrollata: *"Binge-eating disorder appears to run in families, which may reflect additive genetic influences"* (DSM-5, 352)²⁶. Si tratta indubbiamente di notazioni piuttosto generiche che cionondimeno vanno segnalate. Restrungendo ai soli

polimorfismi l'indagine dei riscontri sull'argomento reperibili nel DSM-5, le occorrenze statistiche dei termini *polymorphism/polymorphisms* si riducono a poche unità²⁶.

In conclusione si può affermare che nel DSM-5 l'attenzione all'aspetto genetico della patologia psichica e comportamentale rappresenti una presenza estesa, sebbene scarsamente approfondita. Discorso diverso va fatto per quanto attiene la mole di ricerche che, soprattutto nei lavori più recenti, enfatizza il ruolo svolto da mutazioni, polimorfismi ed ereditarietà nell'eziologia dei disturbi psichiatrici. Esaminare dettagliatamente tutto ciò comporterebbe un lavoro gigantesco, senza dubbio meritevole di un impegno a parte. E anche una trattazione men che sommaria dell'argomento, che risulterebbe comunque ponderosa, certamente esula dagli scopi della presente tesi.

La *Synopsis of Psychiatry* assegna specifico rilievo a diversi risvolti genetici riscontrabili nelle scienze del comportamento, della mente e nella psichiatria⁵⁸. Un primo riferimento appare già nell'introduzione al primo capitolo (dedicato alle *Neural Sciences*). Nel sottoparagrafo dedicato a "Psychiatry and the Human Genome", gli autori spiegano, con una che

the study of families with the use of population genetic methods over the last 50 years has consistently supported a genetic, heritable component to mental disorders. More recent techniques in molecular biology have revealed that specific chromosomal regions and genes are associated with particular diagnoses (...). It may be a natural response to resist "simple" genetic explanations for human features. Nonetheless, research on humans generally has found that approximately 40 to 70 percent of aspects of cognition, temperament, and personality are attributable to genetic factors. Because these are the very domains that are affected in mentally ill patients, it would not be surprising to discover a similar level of genetic influence on mental illness, especially if we were able to assess this impact at a more discrete level, such as with endophenotypes (Kaplan & Sadock's, 1.1, 2015)⁵⁸.

Allo stesso tempo, nella sottosezione intitolata “*Why Not a Genetic-Based Diagnostic System?*”, il testo solleva tuttavia alcune riserve sul riduzionismo della psichiatria alla genetica.

Some researchers have proposed moving psychiatry toward a completely genetic-based diagnostic system. This proposal, however, seems premature based on the complexity of the genetic factors presumably involved in psychiatric disorders, the current absence of sufficient data to make these genetic connections, and the importance of epigenetic and environmental influences on the final behavioral outcomes resulting from an individual's genetic information (Kaplan & Sadock's, 1.1, 2015)⁵⁸.

Nel prosieguo del capitolo i riferimenti agli aspetti genetici delle trattazioni via via affrontate (neuroanatomia; neurofisiologia e neurochimica; endocrinologia; ecc.) sono numerosi, tuttavia è nel paragrafo 1.7, dedicato alla “*Neurogenetics*”, che l'argomento genetico è tematizzato e approfondito.

Successivamente il paragrafo espone le questioni di maggior interesse psichiatrico (e neuro-psichiatrico) legate ai procedimenti adottati dai genetisti, alle strategie di fenotipizzazione e alle sindromi psichiatriche più chiaramente associate a fattori genetici (morbo di Alzheimer; autismo; disturbo bipolare; schizofrenia). Nei capitoli successivi sono relativamente abbondanti i passaggi con riferimenti in vario modo riconducibili alla genetica. Si tratta per lo più di richiami non particolarmente approfonditi.

In tutto il volume, su un piano puramente computazionale, il termine *polymorphism/polymorphism* e correlati linguistici occorre meno di 50 volte. La casistica, nel cui ventaglio sono implicati polimorfismi di vario tipo, riguarda i seguenti soggetti: pattern neurale; spettro autistico; schizofrenia (più volte); disturbo di panico; mappatura genetica; disturbi del sonno; tendenza all'abuso di sostanze; disturbi ormonali in genere; tricotillomania; risposta ai trattamenti farmacologici; variazione ponderale; tendenze suicidarie (più volte).

Attenzione particolare merita il capitolo 20 (*"Substance Use and Addictive Disorders"*) nella prospettiva del legame esistente tra i comportamenti tipici di questi disturbi e le caratteristiche psicopatologiche presenti nei DCA.

Il capitolo 20, su *"Substance Use and Addictive Disorders"*, chiarisce che

strong evidence from studies of twins, adoptees, and siblings brought up separately indicates that the cause of alcohol abuse has a genetic component. Many less conclusive data show that other types of substance abuse or substance dependence have a genetic pattern in their development. Researchers recently have used restriction fragment length polymorphism (RFLP) in the study of substance abuse and substance dependence, and associations to genes that affect dopamine production have been postulated.

20.1

Premesso che gli autori sostengono come vi sia evidenza di fattori comuni e specifici di vulnerabilità geneticamente trasmessa che aumentano la possibilità di sviluppare dipendenza da una sostanza (20.7), essi menzionano eventualità di predisposizione genetica specifiche al consumo di: caffeina (20.3); oppio (20.7); cocaina (20.9); tabacco (20.10).

Come si è visto, la *Synopsis of Psychiatry* assegna un certo risalto ai risvolti genetici riscontrabili nell'eziologia psichiatrica. Talora i riferimenti risultano generici, talaltra maggiormente circostanziati.

Il capitolo 15 (*"Feeding and Eating Disorders"*) che interessa questa trattazione, non fa eccezione per relativa scarsa numerosità e profondità dei riscontri con la genetica, talvolta persino meno specifico di quanto non siano altre trattazioni della *Synopsis*.

Va subito precisato che, in tutto il capitolo, l'unico riferimento ai correlati di natura genetica è riscontrabile soltanto nel primo paragrafo (15.1) ed è riservato all'anoressia nervosa.

Biological, social, and psychological factors are implicated in the causes of anorexia nervosa. Some evidence points to higher concordance rates in

monozygotic twins than in dizygotic twins. Sisters of patients with anorexia nervosa are likely to be affected, but this association may reflect social influences more than genetic factors. Major mood disorders are more common in family members than in the general population (Kaplan & Sadock's, 15.1, 2015)⁵⁸.

Come si vede, si tratta di un rimando piuttosto sommario, basato sulla generale deduzione clinica piuttosto che sull'evidenza sperimentale. Nessun altro esplicito riferimento ai fattori genetici è dato riscontrarsi nei due paragrafi successivi (15.2: "Bulimia Nervosa" e 15.3 "Binge Eating Disorder and Other Eating Disorders").

L'esame della letteratura sull'argomento osservata nel corso degli anni, mostra al contrario l'esistenza di numerosi lavori che attestano che la familiarità dei DCA è stata approfondita attraverso gli studi sulle famiglie, sui gemelli, sul genoma, su particolari geni e sui polimorfismi.

Nello specifico, degni di attenzione sono gli studi sui gemelli che hanno mostrato una stima di ereditabilità del 56% in soggetti con AN⁵⁹, con tassi di concordanza dello 0,71 per i monozigoti e dello 0,1 per i dizigoti⁵⁴. L'ereditabilità per la BN è stata stimata tra il 50% e il 60%⁵³, mentre per il BED si è attestata tra il 41% ed il 57%^{60,61}, a seconda dei criteri utilizzati per definire il disturbo.

A conferma della centralità della componente genetica nella genesi dei DCA, una ricerca condotta su 123 soggetti adottati e 56 coppie di fratelli biologici ha dimostrato una significativa influenza dei fattori genetici, tra il 59% e l'82%, su tutte le forme di alimentazione disordinata.⁶²

Una metanalisi di Calati ⁶³ ha valutato il ruolo dei *fattori genetici e correlati neurali* relativi ai DCA, indagando il ruolo del polimorfismo del gene che codifica il trasporto della serotonina (5-HTTLPR). Lo studio ha evidenziato, pur con risultati eterogenei, che l'allele S, rispetto all'allele L, sembra essere un marcatore per l'AN, ma non per BN e DAI.

Sebbene esistano studi familiari e sui gemelli e studi che indagano polimorfismi che sembrano indicare la presenza di una predisposizione genetica ^{63,64,65}, al momento non si dispone di risultati definitivi su fattori genetici o di genotipi che possano predisporre al rischio di DCA e i dati restano controversi⁶⁶.

1.5 Il sistema della dopamina e Polimorfismi genici dopaminergici

Come ampiamente illustrato nelle precedenti trattazioni, lo sviluppo dei DCA è determinato da molteplici fattori interagenti, anche se attualmente la componente biologica è quella oggetto di maggiore interesse, considerata la sua importanza ormai acclarata. In particolare, la disfunzione del sistema dopaminergico sembra rivestire un ruolo determinante per l'insorgenza dei Disturbi del Comportamento Alimentare.

La dopamina (DA) è un neurotrasmettitore presente nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP) che ha un ruolo fondamentale nella regolazione dei processi cognitivi e delle attività psichiche e motorie⁶⁷. La trasmissione dopaminergica è fondamentale nel creare uno stato di motivazione mirato al rinforzo (*motivation to seek reward*)⁶⁸ e alla memorizzazione dello stimolo associato al *reward*^{69,70}. Il circuito della gratificazione comprende un gruppo di neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale (VTA), i cui processi assionali proiettano a diverse regioni cerebrali, tra le quali il Nucleus Accumbens (NAc), la corteccia prefrontale, l'amigdala, il tubercolo olfattorio e l'ippocampo⁷¹.

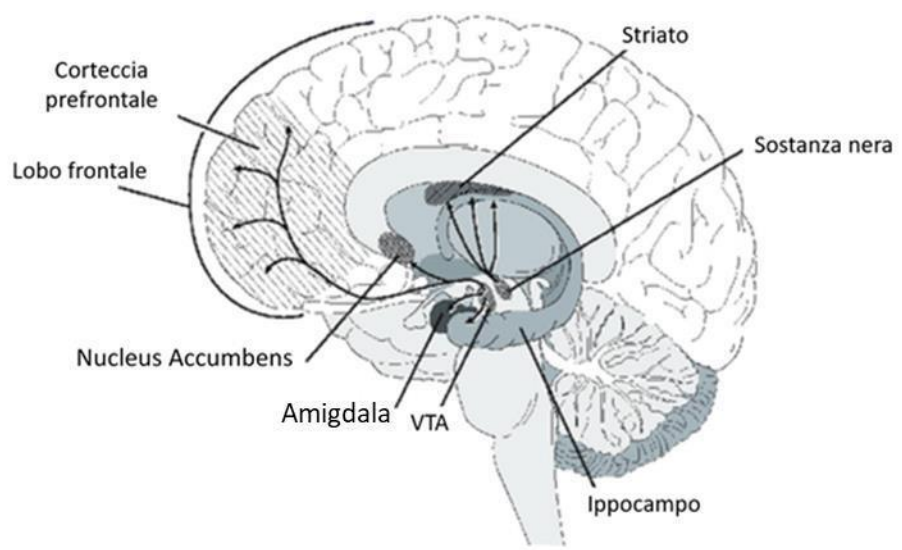


Figura 1: Sistema di ricompensa della dopamina nel cervello. I neuroni dopaminergici nell'area tegmentale ventrale (VTA) innervano direttamente il Nucleus Accumbens, la corteccia prefrontale, l'amigdala e l'ippocampo. Come nella maggior parte delle reti neurali, la connettività tra i nuclei va in entrambe le direzioni. Il rilascio di dopamina dalla VTA promuove sentimenti di soddisfazione, piacere ed euforia, premiando e motivando il comportamento. Il rilascio di dopamina dalla sostanza nera nello striato modula le funzioni motorie⁵³.

Di particolare importanza sono le proiezioni che terminano al NAc, poiché molteplici studi hanno dimostrato che stimoli come sesso, cibo o sostanze d'abuso, che producono motivazione e ricompensa, inducono parallelamente il rilascio di dopamina dalla VTA nel Nucleus Accumbens⁷¹⁻⁷⁵. Dal NAc partono connessioni per l'amigdala – che a sua volta rimanda, al Nucleus Accumbens, all'ipotalamo e al VTA, informazioni sulla gratificazione dello stimolo - per l'ippocampo - che invia, sempre agli stessi tre centri, informazioni sulla memorizzazione dei comportamenti gratificanti- e infine per la corteccia prefrontale, attiva nei processi decisionali, che rinvia sempre al Nucleus Accumbens, all'ipotalamo e alla VTA, le proprie elaborazioni.

Gene-Jack Wang, del Brookhaven National Laboratory di Long Island, N.Y., ha indagato, attraverso PET e TAC, il funzionamento cerebrale di alcuni pazienti affetti da Disturbo del Comportamento Alimentare ed ha individuato una somiglianza con quello dei fumatori, degli alcolisti e di chi fa uso di

droghe⁷⁶. In altri esperimenti, inoltre, Wang e colleghi hanno scoperto che nelle persone affette da DCA c'è una minore funzionalità nella corteccia prefrontale, l'area del cervello associata al controllo inibitorio⁷⁷. Il funzionamento cerebrale in chi non è in grado di alimentarsi a sufficienza e in chi si abbuffa, quindi, apparirebbe simile alle altre dipendenze.

A sostegno del legame dei DCA con le dipendenze c'è inoltre la natura progressivamente compulsiva di alcuni comportamenti, nonostante le conseguenze negative per la salute^{78,79}. Nelle dipendenze, si verifica una continua esposizione verso la sostanza, finalizzata a produrre lo stesso effetto di rinforzo; i soggetti dipendenti sperimentano un desiderio ossessivamente crescente per una determinata condotta, che persiste anche dopo un lungo periodo di astinenza⁷⁷. Presumibilmente questo spiega, almeno in parte, la natura cronica della dipendenza^{78,79,80} e la tendenza a ricadere in un certo comportamento dopo il trattamento. Queste caratteristiche trovano un parallelismo diretto con alcuni comportamenti tipici dei DCA, come le diete, l'esercizio fisico e le abbuffate, che tendono a diventare sempre più eccessivi con il passare del tempo. I pazienti riferiscono una forte compulsione a metterli in atto, che, nonostante l'insorgenza di gravi complicazioni mediche, si riflette nella loro morbilità prolungata e nell'alto tasso di ricaduta⁸¹.

A conferma della similitudine tra i comportamenti presentati tra le due condizioni cliniche, dipendenza da sostanze e DCA, si aggiunge il fatto che anche in questi ultimi, è stata evidenziata una iporesponsività del sistema dopaminergico della ricompensa. Si ipotizza pertanto che i DCA che presumibilmente condividerebbero le stesse basi neurobiologiche con le dipendenze⁸². In alcuni studi⁸³ è stata riscontrata la presenza degli stessi polimorfismi genici implicati nella *Reward Deficiency Syndrome*, sindrome proposta da Kenneth Blum nel 1996 e dovuta ad una carenza di dopamina, geneticamente determinata, che comporta un deficit nella percezione delle

gratificazioni con conseguente necessità di stimoli sempre nuovi e a forte contenuto emozionale per soddisfare la mancanza di ricompense naturali⁸⁴. Nella Bulimia Nervosa e nel BED l'emozione forte è rappresentata dall'abbuffata che, causando un aumentato rilascio della dopamina, gratifica il soggetto che la ricerca continuamente^{85, 86}. Nell'Anoressia Nervosa, invece, la stessa cosa si verifica con il digiuno e la perdita di peso e anche il legame esistente tra le ricompense associate alla dieta e quelle associate alla dipendenza è ben supportato⁸⁷. È noto che, per i pazienti con AN, nulla è piacevole quanto dimagrire e la restrizione alimentare diventa gratificante a causa di diversi fattori, come il rinforzo sociale legato alla perdita di peso e lo sviluppo di un senso di autocontrollo nella capacità di ignorare la fame. Dunque, diversamente dalla prospettiva tradizionale, il digiuno nell'AN non è legato alla mancanza di piacere nel consumare il cibo, ma è guidato dal desiderio inappropriatamente assegnato alla restrizione alimentare^{88,89,90}.

Nello studio dei polimorfismi genici che determinano il tratto ipodopaminergico, estrema importanza è stata conferita alla presenza dell'allele T del polimorfismo Taq 1A del gene DRD2, che codifica per un recettore della dopamina⁹¹. I due alleli di questo gene, infatti, sono denominati A1 (allele T) e A2 (allele C) e, in tutte le popolazioni, i portatori dell'allele T a bassa funzione (genotipi T/T o T/C) mostrano una riduzione del 30-40% della densità dei recettori dopaminergici D2 rispetto agli omozigoti C/C⁹¹.

L'allele T è stato associato a *food craving*, aumento di peso e rischio di obesità, impulsività⁹², uso di sostanze^{93,94} e alcolismo⁹⁵. Una ricerca che ha esaminato l'associazione di questo polimorfismo con i DCA ha riscontrato una significativa interazione dell'allele T con il *Binge Eating Disorder*⁹⁶.

Anche alcuni ricercatori italiani, del Dipartimento di Scienze Precliniche dell'Ospedale Sacco dell'Università degli studi di Milano, hanno studiato il DRD2 in relazione al polimorfismo del gene Taq 1A e ai tratti psicologici nei

DCA. I risultati ottenuti hanno confermato che la presenza dell'allele A1 potrebbe essere un marker genetico in persone ad alto rischio di sviluppare un disturbo del comportamento alimentare, evidenziando al contempo una sua associazione con due sottoscale dell'EDI, impulso alla magrezza (DT) ed inadeguatezza (IC)⁹⁷.

Un altro gene cruciale che definisce il tratto ipodopaminergico è quello della catecol-O-metiltransferasi (COMT), enzima espresso abbondantemente nella corteccia prefrontale, che degrada la dopamina. Infatti, una sostituzione nell'mRNA (472 G→A) è responsabile di un cambiamento aminoacidico (158 Val→Met) e quindi di due forme di proteina matura con differente attività enzimatica. L'allele 158Val (G) è circa 4 volte più attivo del 158Met (A) e quindi gli omozigoti Val/Val degradano con maggiore rapidità la dopamina rispetto agli omozigoti Met/Met⁹⁸.

I portatori dell'allele Val sono a rischio di comportamenti da carenza di ricompensa, tra i quali l'abuso di sostanze⁹⁸ e alcol⁹⁹. L'influenza di questo polimorfismo nell'ambito dei DCA è stata indagata attraverso alcuni studi che hanno dimostrato come i portatori di due copie dell'allele Val sono a maggior rischio di BN^{100,101} e di AN¹⁰². Questi risultati sembrano suggerire che un aumentato turnover delle catecolamine, legato al polimorfismo che determina un'alta attività dell'enzima COMT, possa predisporre all'insorgenza dei DCA.

Un ulteriore polimorfismo associato alla vulnerabilità per le dipendenze e a dei sintomi dell'astinenza più intensi al momento della sospensione delle sostanze è quello del trasportatore della dopamina (DAT)¹⁰³.

Il DAT è un regolatore essenziale del sistema dopaminergico e consente la ricaptazione della dopamina dallo spazio sinaptico¹⁰⁴. Il gene che lo codifica (SLC6A3) è al centro di molte ricerche in psichiatria biologica, essendo implicato nel disturbo da deficit d'attenzione e iperattività (ADHD)¹⁰⁵, nella

sindrome di Tourette¹⁰⁶ e nell'alcolismo¹⁰⁷. La variante più comunemente studiata è il polimorfismo di un numero variabile di ripetizioni tandem (VNTR) situato nella regione 3'-non tradotta (3' UTR) del gene, che svolge un ruolo regolatore durante la sua trascrizione e porta alla produzione di diversi alleli. Il numero di ripetizioni in tandem varia da 3 a 13, ma più frequentemente si presenta come unità di 9 o 10 ripetizioni.

Le differenze nel VNTR hanno dimostrato di influenzare il livello basale di espressione, e conseguentemente di attività, del trasportatore¹⁰⁸. I dati presenti in letteratura sono comunque contrastanti, perché alcune ricerche associano una più alta espressione del DAT, e conseguentemente una maggiore ricaptazione della dopamina dallo spazio sinaptico, con l'allele a 9 ripetizioni ed altre con quello a 10 ripetizioni¹⁰⁹. A causa della generale bassa frequenza di omozigoti 9R/9R, alcuni ricercatori hanno sottolineato l'importanza di studiare e confrontare gli individui con genotipo 10R/10R con gli eterozigoti per l'allele a 9 ripetizioni¹¹⁰. Uno di questi ha evidenziato un'associazione del genotipo 10R/10R di DAT con le abbuffate, suggerendo che sia il suo possesso a determinare una maggiore ricaptazione della dopamina dallo spazio sinaptico ed un più alto rischio di sintomatologia alimentare rispetto ai portatori di qualsiasi allele a 9 ripetizioni¹¹¹. Un altro studio, invece, ha dimostrato che l'allele di rischio è il 9R, perché è lui a causare una capacità maggiore di eliminazione della dopamina dalla fessura sinaptica rispetto all'allele 10R¹¹². Pertanto, i portatori dell'allele 9R sarebbero più inclini a comportamenti di dipendenza dovuti alla RDS. A sostegno di questa teoria, una recente ricerca ha riscontrato una frequenza più alta di alleli a 7 e a 9 ripetizioni nei pazienti con DCA rispetto ai controlli¹¹³.

Inoltre, dall'analisi dell'interazione epistatica tra i polimorfismi di COMT e DAT sull'espressione dei sintomi alimentari e dei tratti di personalità in 269 donne bulimiche, è emerso che in generale livelli più bassi di

neurotrasmissione dopaminergica sono associati ad un aumento della psicopatologia e dell'IMC nella bulimia¹¹⁴.

L'ultimo gene essenziale nel determinare la RDS è quello del recettore della dopamina D4 (DRD4). Il suo polimorfismo VNTR di 48 bp nell'esone 3 è responsabile della formazione di diversi alleli. Nonostante quelli più frequenti siano costituiti da unità di 2 e 4 ripetizioni¹¹⁵, l'allele di rischio è quello caratterizzato da una lunghezza di 7-11 ripetizioni¹¹⁶. La presenza dell'allele 7R, infatti, con una ridotta affinità della dopamina al recettore¹¹⁷ è stata associata ad impulsività¹¹⁸, abuso di sostanze^{119,120}, ADHD¹²¹, alcol^{122,123}, fumo¹²⁴, dipendenza da oppioidi¹²⁵, Bulimia Nervosa¹²⁶ e Anoressia Nervosa⁸³. L'individuazione precoce dell'allele ipofunzionale 7R, quindi, consentirebbe di prevedere il rischio di DCA e di prevenire l'abuso di sostanze, entrambi dovuti alla sindrome da deficit di percezione delle gratificazioni.

In sintesi, è evidente che i DCA, a causa dei polimorfismi del tratto ipodopaminergico che condividono con le dipendenze, potrebbero rientrare all'interno delle sindromi da *addiction* e che l'individuazione precoce degli alleli di rischio consentirebbe una diagnosi precoce ed un trattamento innovativo e mirato di queste patologie.

Quindi il sistema dopaminergico può essere implicato nei DCA sia per quanto concerne i meccanismi della ricompensa sia per quanto riguarda i sintomi ad essi correlati. In particolar modo la perdita di peso, la repulsione per il cibo, iperattività, la distorsione dell'immagine corporea, l'ansia e i comportamenti ossessivo-compulsivi sembrano correlati ad una disfunzione del sistema della dopamina¹²⁷⁻¹³⁰.

1.6 Aspetti nosografici

La classificazione dei DCA è stata ridefinita nel capitolo sui disturbi della nutrizione e dell'alimentazione del nuovo Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-5)²⁶ attraverso la formulazione di una sintesi efficace delle condizioni cliniche più frequenti nelle diverse fasce d'età.

Le principali variazioni che sono state introdotte riguardano l'ampliamento della diagnosi anche ad età molto precoci dello sviluppo, la modifica dei criteri diagnostici di anoressia e bulimia e l'inserimento di nuove categorie diagnostiche, come il disturbo da binge-eating.

Grande rilevanza assume la diagnosi differenziale, ovvero quel processo di indagine che consente al clinico di identificare la categoria principale all'interno della quale sono inquadrabili le varie sindromi.

DSM-5 classificazione e criteri diagnostici

La quinta edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5)²⁶ ha introdotto diverse novità nella descrizione dei sintomi e dei comportamenti dei pazienti che soffrono di disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, cominciando dal tentativo di circoscrivere il più possibile il campo applicativo dell'etichetta diagnostica "disturbo dell'alimentazione non altrimenti specificato". Ciò premesso, il DSM-5 stabilisce che

"feeding and eating disorders are characterized by a persistent disturbance of eating or eating-related behavior that results in the altered consumption or absorption of food and that significantly impairs physical health or psychosocial functioning. Diagnostic criteria are provided for pica, rumination disorder, avoidant/restrictive food intake disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder".

A quelli appena menzionati il DSM-5 aggiunge l'*Other specified feeding or eating disorder* e l'*Unspecified Feeding or Eating Disorder*. Pertanto, il DSM-5

individua le seguenti categorie diagnostiche (le cui prime tre interessano principalmente i disturbi della nutrizione in età infantile): pica; disturbo di ruminazione; disturbo da evitamento/restrizione dell'assunzione di cibo; anoressia; bulimia nervosa; disturbo da alimentazione incontrollata; disturbo della nutrizione o dell'alimentazione con specificazione; disturbo della nutrizione o dell'alimentazione senza specificazione.

I cambiamenti principali riscontrabili nel DSM-5

“riguardano l'aver raggruppato in un'unica categoria diagnostica, chiamata disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, i disturbi della nutrizione caratteristici dell'infanzia e i disturbi dell'alimentazione, l'aver fornito una nuova definizione dei disturbi della nutrizione e dell'alimentazione, l'aver incluso nuove categorie diagnostiche e modificato alcuni criteri diagnostici (...). Va ricordato che il DSM-IV non forniva una definizione di disturbo dell'alimentazione e questo aveva provocato numerosi problemi nello stabilire il confine diagnostico dei disturbi dell'alimentazione non altrimenti specificati che non avevano criteri diagnostici positivi come l'anoressia nervosa e la bulimia nervosa (Delle Grave).”

Nel DSM-5 non figura più l'amenorrea tra i criteri per la diagnosi di “anoressia nervosa”. Così come, relativamente alla “bulimia nervosa”, la frequenza delle abbuffate e delle condotte compensatorie richieste per la diagnosi in tal senso, è stata diminuita da due a una volta a settimana. Mentre il disturbo da alimentazione incontrollata (DAI) appare nel DSM-5 per la prima volta in quanto, nella edizione precedente, era compreso tra le condizioni proposte per ulteriori studi. Come si è visto in precedenza, nel nuovo manuale compare anche una nuova etichetta diagnostica: il disturbo da evitamento/restrizione dell'assunzione di cibo (*avoidant/restrictive food intake disorder*). Esso è contraddistinto da una fittizia mancanza di interesse per il cibo, da un evitamento del cibo fondato sulle sue caratteristiche sensoriali, da una preoccupazione per gli effetti negativi legati all'alimentazione (con

conseguenti riduzione significativa del peso, significativo deficit nutrizionale e/o accentuata interferenza con il funzionamento sociale.

Anoressia Nervosa

Il DSM-5²⁶ ha introdotto dei cambiamenti importanti nei criteri diagnostici dell'Anoressia Nervosa. È stato abolito innanzitutto quello di amenorrea previsto dal DSM-4³⁴ perché non applicabile ai maschi, alle donne in menopausa, premenarcali, a quelle che assumono estroprogestinici, nonché a quelle che esibiscono tutti gli altri segni dell'Anoressia Nervosa pur continuando a mestruare. Non è indicata inoltre una determinazione precisa di quanto il soggetto debba essere sottopeso, ma si parla in generale di "peso significativamente basso". Si è invece inserito un criterio di gravità sulla base dell'indice di massa corporea (IMC) che ha permesso di distinguere forme lievi, moderate ed estreme. Sono state aggiunte le specifiche "in remissione parziale" e in "remissione completa". I criteri della restrizione alimentare, dell'intensa paura di aumentare di peso, le alterazioni del vissuto corporeo ed il modo di vivere il peso e la forma corporea risultano centrali.

I criteri diagnostici DSM-5 dell'Anoressia Nervosa sono i seguenti:

- A. Restrizione dell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettoria di sviluppo e salute fisica. Il peso corporeo significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale oppure, per bambini e adolescenti, meno di quello minimo previsto.
- B. Intensa paura di aumentare di peso o di diventare grassi, oppure un comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se significativamente basso.
- C. Alterazione del modo in cui viene vissuto dall'individuo il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima, oppure persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale condizione di sottopeso.

Specificare quale:

-Tipo con restrizioni: Durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo non ha presentato ricorrenti

episodi di abbuffate o condotte di eliminazione (per es., vomito autoindotto o uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclistmi). In questo sottotipo la perdita di peso è ottenuta principalmente attraverso la dieta, il digiuno e/o l'attività fisica eccessiva.

-Tipo con abbuffate/condotte di eliminazione: Durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (cioè, vomito autoindotto o uso inappropriato di lassativi, diuretici o enteroclistmi).

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 di 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:

- Lieve: IMC ≥ 17 kg/m²
- Moderato: IMC = 16-16,99 kg/m²
- Grave: IMC = 15-15,99 kg/m²
- Estremo: IMC < 15 kg/m²

Il livello minimo di gravità si basa, per gli adulti, sull'attuale indice di massa corporea (IMC) oppure, per i bambini e adolescenti, sul percentile dell'IMC. I range sono derivati dalle categorie dell'OMS per la magrezza negli adulti; per i bambini e gli adolescenti dovrebbero essere utilizzati i 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.

Fonte: APA, 2013

Bulimia Nervosa

Per quanto riguarda la Bulimia Nervosa, il DSM-5²⁶ ha mantenuto gli stessi criteri diagnostici del DSM-4³⁴ ad eccezione del criterio C, frequenza e durata delle abbuffate, che si è ridotto ad 1 volta alla settimana. Sono stati inoltre eliminati i sottotipi ed introdotte le specificazioni in "remissione parziale" e in "remissione completa". Come per l'anoressia, sono stati inseriti dei criteri per permettere di valutare il livello di gravità attuale sulla base del numero di episodi di condotte compensatorie per settimana: lieve (da 1 a 2), moderata (da 4 a 7), grave (da 8 a 13) ed estrema (14 o più). Tra i disturbi con altra specificazione è stata inserita la Bulimia Nervosa a bassa frequenza e/o di

durata limitata, nella quale sono soddisfatti tutti i criteri, tranne la frequenza che risulta inferiore ad 1 volta a settimana.

I criteri diagnostici DSM-5 della Bulimia Nervosa sono i seguenti:

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 o quanto si sta mangiando).

B. Ricorrenti ed 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 del corpo.

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:

- Lieve: una media di 1-3 episodi di condotte compensatorie inappropriate per settimana.
- Moderato: una media di 4-7 episodi di condotte compensatorie inappropriate per settimana.
- Grave: una media di 8-13 episodi di condotte compensatorie inappropriate per settimana.
- Estremo: una media di 14 o più episodi di condotte compensatorie inappropriate per settimana.

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

Fonte: APA, 2013

Binge Eating Disorder

Il disturbo da binge-eating, noto come disturbo da alimentazione incontrollata, è stato incluso nel DSM-5²⁶ come entità nosografica distinta. Nel DSM-4³⁴, infatti, era inserito nell'Appendice B ed era diagnosticabile solamente usando l'ampia categoria di "disturbo dell'alimentazione non altrimenti specificato". Nel DSM-5²⁶ il disturbo da binge-eating ha mantenuto criteri diagnostici simili a quelli del DSM-4³⁴ con l'eccezione del criterio D, frequenza e durata abbuffate, che si è ridotto ad almeno una volta alla settimana per 3 mesi. Sono state aggiunte inoltre le specificazioni "in remissione parziale", in cui tali comportamenti si verificano meno di 1 volta a settimana ed "in remissione completa", in cui i criteri diagnostici non sono più soddisfatti per un periodo di tempo considerevole. Come per l'Anoressia Nervosa e la Bulimia Nervosa, inoltre, sono stati introdotti dei criteri per valutare il livello di gravità attuale sulla base del numero di episodi di abbuffate per settimana: lieve (da 1 a 3 episodi a settimana), moderata (da 4 a 7), grave (da 8 a 13) ed estrema (14 o più episodi). Infine, nei disturbi con altra specificazione, è stato inserito il disturbo da binge-eating a bassa frequenza e/o a durata limitata.

I criteri diagnostici DSM-5 del disturbo da binge-eating sono i seguenti:

- A. Ricorrenti episodi di abbuffate. Un episodio di abbuffata è caratterizzato da entrambi gli aspetti seguenti:
1. Mangiare, in un periodo definito 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 ed 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 o quanto si sta 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 spiacevolmente pieni.
 3. Mangiare grandi quantità di cibo anche se non ci si sente fisicamente affamati.
 4. Mangiare da soli a causa dell'imbarazzo per quanto si sta mangiando.

5. Sentirsi disgustati verso sé stessi, depressi o assai in colpa dopo l'episodio.

C. È presente un marcato disagio riguardo alle abbuffate.

D. L'abbuffata si verifica, in media, 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:

- Lieve: Da 1 a 3 episodi di abbuffata a settimana.
- Moderato: Da 4 a 7 episodi di abbuffata a settimana.
- Grave: Da 8 a 13 episodi di abbuffata a settimana.
- Estremo: 14 o più episodi di abbuffata a settimana

Il livello 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.

Fonte: APA, 2013

1.7 Immagine Corporea e Schema corporeo

La diffusione nell'ultimo decennio dei disturbi del comportamento alimentare, legati all'esperienza corporea, ha portato i ricercatori a sistematizzare la teoria riguardante le rappresentazioni corporee. Tutte le rappresentazioni percettivo-affettivo-cognitive del corpo umano sono state incluse in due concetti: lo schema corporeo, che comprende le rappresentazioni percettive, e l'immagine corporea, che invece comprende quelle di tipo affettivo-cognitivo¹³¹.

Non tutti gli autori sono concordi nell'accettare una simile distinzione, ribadendo la non differenza tra due concetti e nel tempo si sono sviluppate posizioni piuttosto critiche^{132,133}.

Alterazione dello Schema Corporeo

Le alterazioni dello schema corporeo sono state studiate prevalentemente nell'ambito dei DCA e sono state poste alla base del disturbo dell'immagine corporea in questi pazienti. Nello specifico lo schema corporeo, il quale arriva ad includere una eccessiva preoccupazione relativamente a stimoli quali la forma corporea, il peso e l'alimentazione, orienta e determina funzioni esecutive e cognitive quali attenzione, memoria e giudizio, nonché funzioni psicologiche come quella dell'immagine corporea. Queste a loro volta indurrebbero i comportamenti disfunzionali tipici dei DCA (restrizione, condotte compensative, binge eating e controllo del corpo).

L'attenzione ha da sempre avuto un ruolo fondamentale per l'evoluzione. Dirigere l'attenzione verso stimoli pericolosi è funzionale alla sopravvivenza, tuttavia quando c'è una concentrazione eccessiva su determinati stimoli si verifica quello che viene definito "bias attenzionale". Nel caso dei DCA il bias attenzionale riguarda stimoli legati al cibo e al grasso corporeo, i quali arrivano a saturare il campo attenzionale e a prevalere su tutti gli altri stimoli¹³⁴.

Questo bias, sostengono Freeman e colleghi (1991)¹³⁵ sembra però riguardare il proprio corpo e non l'immagine corporea in generale. Nel loro studio è stato chiesto a pazienti con DCA e partecipanti sani, in una prima sessione, di osservare immagini del proprio corpo e, in una seconda, di osservare foto di corpi altrui, mentre veniva costantemente monitorato il loro sguardo. È emerso che pazienti con DCA, orientavano maggiormente lo sguardo verso le parti che ritenevano brutte del loro corpo e verso le parti che ritenevano belle del corpo altrui. I partecipanti del gruppo di controllo mostravano una tendenza completamente opposta; direzionavano maggiormente lo sguardo

verso le parti belle del loro corpo e verso le parti brutte del corpo altrui. Risultati coerenti sono stati riportati da Jansen A. e colleghi (2005)¹³⁶ i quali hanno replicato lo studio di Freeman e collaboratori con popolazioni subcliniche che presentavano un'alta o bassa tendenza verso sintomi tipici dei DCA. Coerentemente con ciò anche Blechert e colleghi¹³⁷, più recentemente (2010), hanno evidenziato un bias attenzionale specifico per il proprio corpo, specialmente in pazienti con AN rispetto a pazienti con BN che non mostravano tale tendenza, e rispetto a partecipanti sani.

Questi studi sembrano dimostrare come il bias attenzionale sia un bias specifico per il proprio corpo e non verso stimoli corporei generali^{138,139}.

Il bias di memoria presuppone che le informazioni relative agli stimoli salienti vengano più facilmente memorizzate e siano più disponibili al recupero. Uno dei primi studi su questo argomento risale al 1991¹⁴⁰, ed ha permesso di osservare come persone obese e con DCA ricordassero maggiormente le informazioni relative al cibo e al peso su una persona descritta in un saggio che loro dovevano ascoltare. Tuttavia, questo studio includeva pochissimi partecipanti (solo 6) e non considerava un gruppo di controllo¹⁸³. Successivamente Sebastian e colleghi (1996)¹⁴¹ confrontando persone con DCA, persone sane ma con preoccupazioni relative al peso e soggetti di controllo in un compito di recupero mnestico libero su parole legate al concetto di grasso e parole neutre, hanno individuato come solo i pazienti con DCA richiamavano alla memoria più parole inerenti al grasso. Hermans D. e colleghi (1998)¹⁴² si sono concentrati principalmente su pazienti con AN. Confrontandoli con soggetti di controllo hanno sottoposto i partecipanti alla visione di 64 parole appartenenti a 4 categorie (legate all'anoressia, positive, negative e neutre). Dopodiché i partecipanti svolgevano un compito di recupero mnestico esplicito (nominare parole) e implicito (completare parole). I risultati non hanno dimostrato nessuna differenza nel compito di memoria

implicita tra i due gruppi, mentre hanno portato all'evidenza un bias di memoria esplicita nelle pazienti AN.

Più recentemente Tekcan A.I. e colleghi (2008)¹⁴³ hanno confrontato 23 pazienti con AN e 23 controlli. Ai soggetti veniva presentata una lista di 54 parole appartenenti a 3 categorie: negative, le quali erano "problematiche" per pazienti con AN (es. cioccolata e pesante); quelle neutre e quelle positive, anch'esse, come quelle negative, legate alla patologia alimentare ma non in modo problematico (es. insalata e magro). Attraverso uno stimolo veniva comunicato ai soggetti quali fossero le parole da ricordare e quali no. I risultati hanno evidenziato come i soggetti con AN ricordavano molte più parole legate alla patologia che non avrebbero dovuto ricordare (secondo le indicazioni date). Il bias, sottolineano gli autori si era verificato sia per le parole negative sia positive.

La letteratura sembra dunque sufficientemente coerente nell'individuare un bias di memoria in pazienti con DCA¹⁴⁰⁻¹⁴³.

Un altro tipo di bias è il "bias di giudizio", il quale implica, davanti a stimoli ambigui, una selettiva modalità di interpretazione.

Jackman L.P. e colleghi nel 1995¹⁴⁴ avevano individuato questo tipo di bias in soggetti con dismorfismo corporeo evidenziando come rispetto ai controlli essi avessero interpretato frasi ambigue (che potevano essere interpretate sia come associate al concetto di magrezza sia al concetto di grasso) attribuendo maggiormente il senso di "grasso" mentre i soggetti di controllo attribuivano maggiormente il senso di magrezza. Perrin L.A.¹⁴⁵ nel 1995 ampliò lo studio di Jackman e collaboratori, includendo pazienti con DCA. I risultati furono analoghi a quelli ottenuti per i pazienti con dismorfismo corporeo.

I bias cognitivi, come quelli appena descritti, sembrano dunque avere un ruolo determinante nello sviluppo e nel mantenimento dei DCA¹³⁵. Tuttavia, è possibile che la formazione degli schemi corporei da cui i bias dipendono, oltre

che dai circuiti neurali, siano determinati anche da aspetti culturali e personali maggiormente legati all'immagine corporea e agli standard sociali e culturali ad essa associati^{134,146,147}.

In generale la teoria cognitiva sostiene, nei DCA, la centralità della preoccupazione per il proprio corpo. Questa preoccupazione sembra avere, come i DCA¹⁴⁸, un'eziologia multifattoriale^{134,146,147,148}.

Alterazione dell'immagine corporea

L'espressione immagine corporea compare per la prima volta nel 1935 con la pubblicazione del libro: "*The image and appearance of the human body*"¹⁴⁹ del neuropatologo e psicoanalista P.Schilder, il quale integra l'aspetto neurologico e quello psicoanalitico del concetto. La nuova definizione, infatti, si riferisce ad un ambito più vasto rispetto a quella di schema corporeo, utilizzata da P.Bonnier nel 1905 per indicare la rappresentazione delle caratteristiche spaziali del corpo ricavata dall'individuo a partire dalle informazioni provenienti soprattutto dal cervello e dall'apparato vestibolare¹⁵⁰.

Schilder, seguendo l'approccio psicosociale sviluppatosi proprio in quegli anni negli Stati Uniti per lo studio e la cura delle malattie mentali, distingue lo *schéma corporel*, risultato dell'elaborazione corticale delle informazioni sensoriali, dalla *body image*, definita come la rappresentazione mentale del proprio corpo, ovvero il modo in cui esso appare al proprio sguardo e alla mente. Secondo questa teoria, nel concetto di immagine corporea, alle basi neurofisiologiche dello schema corporeo, si aggiungono quindi i risvolti emotivi legati agli investimenti emozionali e alle relazioni sociali che caratterizzano la percezione e la rappresentazione del corpo. "*Il quadro mentale che ci facciamo del nostro corpo, vale a dire il modo in cui il corpo appare a noi stessi.*"

Noi riceviamo delle sensazioni, vediamo parti della superficie del nostro corpo, abbiamo impressioni tattili, termiche, dolorose [...] Ma al di là di tutto questo vi è l'esperienza immediata dell'esistenza di un'unità corporea che, se è vero che viene percepita, è dall'altra parte qualcosa di più di una percezione"¹⁴⁹. La definizione arriva così a comprendere l'insieme di percezioni e atteggiamenti collegati al proprio corpo, includendo emozioni, sentimenti, pensieri e comportamenti.

La correlazione tra DCA e immagine corporea si incontra per la prima volta nel 1962 con una pubblicazione di Hilde Bruch, che descrive la presenza di un'immagine corporea distorta, generalmente indicata come disturbo dell'immagine corporea (BID), quale sintomo principale dell'Anoressia Nervosa¹⁵¹. Nella sua opera del 1973, intitolata *"Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa, and the Person Within"*, l'autrice scrive: *"Ciò che è patognomonic dell'Anoressia Nervosa non è la severità della malnutrizione in sé [...] ma più la distorsione dell'immagine corporea associata ad essa: l'assenza di consapevolezza circa l'emaciazione, anche quando sia avanzata. L'anoressica nega la sua magrezza. difende accanitamente il suo corpo emaciato, sostenendo che non è affatto troppo sottile, ma è giusto, normale [...]"*²³.

I DCA sono disturbi psichiatrici in cui comunemente si osservano elementi dispercettivi relativi all'immagine corporea, tant'è che il BID, oltre a configurarsi come fattore di rischio e di mantenimento di tali patologie, ne rappresenta un carattere distintivo^{152,153}.

Il disturbo dell'immagine corporea, infatti, è entrato a far parte dei criteri diagnostici per l'Anoressia Nervosa e la Bulimia Nervosa nella quinta edizione del *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*²⁶. Il BID è presente, per l'Anoressia Nervosa, nei criteri diagnostici B ("intensa paura di ingrassare o di diventare grasso o un comportamento persistente che interferisce con aumento di peso, anche in presenza di un peso significativamente basso") e C

("disturbo nel modo in cui viene percepito il peso o la forma del proprio corpo, un'influenza eccessiva della forma o del peso corporeo sull'autovalutazione o una persistente mancanza di riconoscimento della gravità del basso peso corporeo"). Per la Bulimia Nervosa, invece, questo viene indicato nel criterio diagnostico D ("l'autovalutazione è ampiamente influenzata dalla forma e dal peso corporeo").

Le numerose ricerche scientifiche che sono state condotte nel corso degli anni con lo scopo di esaminare i fattori costituenti l'immagine corporea che si associano ai DCA e il loro ruolo eziologico nello sviluppo di tali patologie, hanno evidenziato le due componenti alla base del BID: una distorsione percettiva e una componente cognitivo-affettiva^{154,155,156}. La prima riguarda la sovrastima o la sottostima delle dimensioni corporee e l'incapacità del paziente di misurarle accuratamente. La distorsione cognitivo-affettiva, invece, si evidenzia quando intervengono credenze, emozioni e paure evocate dall'immagine corporea che contribuiscono a generare un senso di insoddisfazione.

Secondo i risultati di numerose analisi, una percentuale significativa di donne con Anoressia Nervosa sovrastima le proprie dimensioni corporee^{155,157-162}. Questi risultati sono stati ottenuti impiegando il paradigma sperimentale del Body Size Estimate Task (BSE) che prevede l'applicazione di diverse metodologie, come scegliere la silhouette ritenuta più simile alla propria, tra varie figure proposte. Inoltre, nel 2003 è stato condotto uno studio su un campione di 30 soggetti con Anoressia Nervosa e 30 con Bulimia Nervosa, attraverso l'impiego di un software che permetteva di modificare con il mouse le misure di alcune parti del corpo per raggiungere la loro reale rappresentazione. Questo ha dimostrato la sovrastima delle dimensioni di braccia, gambe e addome nei pazienti rispetto al gruppo di controllo¹⁶¹.

Allo stesso risultato si è giunti attraverso altri recenti lavori che hanno dimostrato, nei soggetti con AN, una sopravvalutazione della distanza di due punti di stimolazione applicati a livello di parti del corpo sensibili, come le cosce. Questa dispercezione è stata riscontrata esclusivamente sull'asse orizzontale e ha mostrato un effetto indiretto anche sulla stima della misura degli oggetti esterni^{162,163}.

La spiegazione di questo fenomeno risiede probabilmente nelle regioni della corteccia occipito-temporale laterale (extrastriate body area, EBA) e mediale (fusiform body area, FBA), nelle quali l'attività evocata dalla presentazione visiva di parti del corpo è maggiore rispetto a quella suscitata da volti o altri oggetti. Un danno a carico di tali aree induce un disturbo selettivo nel riconoscimento di segmenti corporei, definito agnosia per il corpo. Uno studio del 2005 di Uher e collaboratori, grazie alla presentazione di tratti lineari simili a corpi femminili a pazienti con BN e AN, ha dimostrato la presenza di un'alterazione proprio a questo livello. Gli autori, infatti, hanno riscontrato nei soggetti affetti un'attivazione più debole dell'EBA, l'area della corteccia visiva responsabile dell'elaborazione del corpo e delle sue parti¹⁶⁴. A questa sua ridotta risposta funzionale, si affianca anche una diminuzione della densità della sostanza grigia, documentata da Suchan e collaboratori attraverso una misurazione con la risonanza magnetica nel cervello in 15 donne con AN e in 15 di controllo¹⁶⁵.

In uno studio successivo, lo stesso gruppo ha analizzato anche la connettività funzionale delle singole aree occipito-temporali coinvolte nella percezione del corpo, documentando una sua riduzione nell'emisfero sinistro delle pazienti rispetto ai controlli¹⁶⁶. Poiché l'EBA sembra essere coinvolta nell'elaborazione dei dettagli del corpo, mentre l'FBA lo è maggiormente nella sua elaborazione

globale, la loro alterata connettività potrebbe essere alla base del deficit di elaborazione configurale del corpo nei pazienti con DCA.

Tuttavia, come precedentemente sottolineato, la distorsione dell'immagine corporea rientra in un modello multidimensionale che, secondo quanto ampiamente accettato dalla ricerca psicologica, comprende non solo la componente percettiva, ma anche quella cognitivo-affettiva. Quest'ultima prevede che le emozioni, i sentimenti di insoddisfazione per il proprio corpo ed i pensieri negativi siano associati a bias cognitivi, tra i quali la tendenza dei pazienti con DCA a focalizzare l'attenzione verso stimoli legati al cibo e all'immagine del corpo, la difficoltà nel riconoscere gli stati emotivi propri e altrui e nell'adottare nuove strategie e regole efficaci. Questa sostanziale rigidità cognitiva è stata indagata in pazienti con AN attraverso recenti studi che hanno preso in considerazione come l'esposizione a corpi estremamente magri nei media possa portare a modificare l'ideale di bellezza e ad aumentare l'insoddisfazione corporea. Pazienti con AN, sia adulte¹⁶⁷ che adolescenti¹⁶⁸, sono state sottoposte a ripetute esposizioni a modelli corporei e, se da un lato hanno mostrato un adeguato adattamento percettivo, dall'altro non hanno sviluppato un aggiornamento del canone usato per elaborare la configurazione dei corpi. Tale risultato è stato ricavato grazie ai giudizi estetici che le pazienti hanno espresso sui corpi magri in seguito all'esposizione a modelli grassi, condizione in cui i due processi tendono solitamente a controbilanciarsi. Infatti, se da una parte l'adattamento percettivo porterebbe, dopo l'esposizione a modelli grassi, ad una maggiore piacevolezza dei corpi magri, dall'altra il canone corporeo, spostandosi verso una dimensione maggiore, provocherebbe una diminuita piacevolezza dei corpi magri, perché meno canonici. Queste dinamiche opposte dei processi di adattamento e aggiornamento, controbilanciandosi, hanno dato come risultato una stabilità

del giudizio estetico espresso dal gruppo di controllo in seguito all'esposizione a corpi grassi¹⁶⁹, mentre per le pazienti con AN si è verificato un aumento della piacevolezza dei corpi magri^{167,168,169}.

Diversi lavori di fMRI, che hanno utilizzato come stimoli immagini di corpi reali oppure dimagriti e ingrassati tramite software, hanno evidenziato come la componente cognitivo-affettiva del BID sia principalmente correlata ad alterazioni a livello della corteccia prefrontale, dell'insula e dell'amigdala¹⁷⁰. Una ricerca di Tauscher e collaboratori, attraverso l'uso di radioligandi specifici per i recettori dei diversi neurotrasmettitori in pazienti con DCA, ha inoltre rilevato nei soggetti con BN una riduzione del 15% di dopamina nello striato¹⁷¹. Nel complesso tali risultati forniscono un quadro di interesse delle strutture cerebrali coinvolte in questi disturbi e rilevano come nell'eziopatogenesi della componente cognitivo-affettiva del BID possa giocare un ruolo importante il sistema dopaminergico, molto rappresentato in queste aree.

Le distorsioni nell'esperienza e nella soddisfazione rispetto alla propria immagine corporea sono probabilmente la forza motrice della restrizione alimentare nell'AN. Questo porta a chiedersi se la concettualizzazione dell'AN come disturbo alimentare sia semplicistica e se sarebbe più appropriato classificarla come un disturbo dell'immagine corporea, facendola rientrare in una categoria di malattie mentali in cui il BID è la caratteristica dominante, come la dismorfofobia (BDD). Infatti, anche i pazienti con disturbo da dismorfismo corporeo attribuiscono un'importanza esagerata a reali o presunti difetti fisici. Nonostante il BDD fosse classificato nel DSM-4³⁷ come un disturbo somatoforme, con il DSM-5²⁶ è stato inserito nella nuova sezione OCRD (*Obsessive Compulsive and Related Disorders*), insieme al disturbo ossessivo compulsivo (DOC). Questa nuova classificazione è giustificata dal

fatto che i sintomi principali del BDD sono le ossessioni, quelle per l'aspetto, e le compulsioni, come il controllo allo specchio. Quale gruppo diagnostico, l'OCRD condivide un sintomo fenomenologico comune, cioè il mettere in atto dei comportamenti specifici e ripetitivi che vengono perpetuati nonostante le loro conseguenze negative, similmente a quanto accade nelle dipendenze. Inoltre, il DOC ha in comune con le dipendenze alcune alterazioni nel sistema di ricompensa, ad esempio la sua attenuata anticipazione nello striato ventrale¹⁷² ed il ridotto legame della dopamina ai recettori D2/D3¹⁷³. Una disfunzione dopaminergica della ricompensa sia nel DOC che nella dipendenza può essere spiegata da un reclutamento anormale di questo sistema legato ai comportamenti compulsivi. Pertanto, si può ipotizzare che la compulsività nel BDD sia anch'essa radicata nella disfunzione del sistema di ricompensa dopaminergico.

Un recente studio, che ha indagato le anomalie dopaminergiche nel BDD esaminando la disponibilità dei recettori D2/3 nei pazienti attraverso la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), ha individuato una diminuzione del legame della dopamina a livello striatale, come nel DOC¹⁷⁴. Una possibile spiegazione del fenomeno risiede nella down-regolazione dei recettori D2/3 come risultato di un aumentato rilascio di dopamina. È stato infatti proposto che la deficienza serotoninergica, segno distintivo della fisiopatologia del DOC¹⁷⁵, dia luogo ad una disinibizione tonica del sistema dopaminergico che comporta una maggiore secrezione di questo neurotrasmettitore, seguita da una down-regolazione postsinaptica dei recettori D2/3¹⁷⁶. Un altro meccanismo designato come spiegazione del ridotto legame della dopamina ai recettori D2/3 nei pazienti con BDD è una loro variante genotipica, che ne determina una minore densità. Infatti, proprio la presenza dell'allele A1 del polimorfismo Taq1 A del gene DRD2 è stata

associata ad una bassa disponibilità striatale di D2/3¹⁰².

Da un punto di vista clinico, il BDD e l'Anoressia Nervosa presentano delle somiglianze, prima tra tutte un'eccessiva preoccupazione per l'aspetto e le dimensioni di specifiche parti del corpo, come l'addome, i fianchi e le cosce¹⁷⁷. Entrambi, inoltre, condividono un picco d'insorgenza durante l'adolescenza ed hanno un profilo di comorbidità simile^{178,179}.

In sintesi, considerate le numerose analogie, il BID dei DCA potrebbe essere assimilabile, almeno dal punto di vista psicopatologico al DOC e in particolar modo al BDD, ipotizzando che alla base dei comportamenti compulsivi tipici di tutte queste patologie ci sia un'alterazione del sistema dopaminergico, similmente alle dipendenze.

Strumenti di valutazione dell'immagine Corporea

La valutazione diagnostica dei disturbi dell'immagine corporea si è sviluppata in maniera esponenziale da quando questo sintomo è diventato cruciale per i DCA e di estrema importanza non soltanto per la diagnosi di questi disturbi ma anche nella fase prognostica e di risposta ai trattamenti. Non esiste un accordo tra i vari strumenti e i ricercatori hanno comunque tentato di elaborare strumenti il più oggettivo possibile, principalmente con l'intento di valutare la presenza e l'importanza di alcuni atteggiamenti e comportamenti causati dalla distorsione dell'immagine corporea^{180,181,182}.

In genere sono stati sviluppati sia quelli percettivi, che valutano la componente percettiva o sensoriale dell'immagine corporea e che quelli soggettivi, che indagano gli atteggiamenti, le emozioni e le credenze relative all'apparenza fisica. I test percettivi si sono basati in passato soprattutto su metodi visivi di video-distorsione (Tecnica del Calibro Mobile), mentre i

metodi più moderni si avvalgono di metodi digitali di simulazione (Computer Aided Video Simulation)^{183,184}.

Riguardo alla seconda tipologia di strumenti, ossia che valutano la componente soggettiva si tratta di questionari autosomministrati, interviste, silhouettes (figure rating scales). In questa sede sono di interesse i questionari autosomministrati come l'EDI3, un questionario che indaga gli aspetti psicopatologici legati al DCA e che contempla alcune sottoscale deputate ad indagare la distorsione dell'immagine corporea in particolare l'impulso alla magrezza, la bulimia e l'insoddisfazione per il proprio corpo¹⁸⁵. Il Body Uneasiness Test (BUT)¹⁸⁶, un test costruito in Italia, indaga in maniera globale le componenti cognitive, emotive e comportamentali del disagio corporeo. Infine l'IDEA, Identity and Eating Disorder, è un questionario sviluppato e validato sempre in Italia che esplora il concetto di *Embodiment* e immagine corporea nei disturbi alimentari¹⁸⁷.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Come ampiamente illustrato nella parte introduttiva, è ormai un dato acclarato che l'etiopatogenesi dei disturbi del comportamento alimentare

segue il modello biopsicosociale, secondo il quale è ipotizzabile che all'origine vi siano coinvolti diversi fattori, sia di tipo ambientale che di tipo genetico, i quali, attivandosi in sinergia ne determinano l'insorgenza e ne modulano il decorso.

Questi fattori influenzerebbero in maniera ancora più complessa non soltanto gli aspetti psicopatologici che determinano la sintomatologia tipica del disturbo, ma anche l'assetto cognitivo e lo sviluppo dell'immagine corporea.

In modo particolare, numerosi studi sui geni candidati sono stati condotti per valutare l'implicazione di neurotrasmettitori, ormoni e proteine nell'eziologia dei disturbi alimentari in relazione alle dimensioni psicopatologiche e di personalità che sono associati con i DCA. Tra questi composti, la dopamina, data la sua partecipazione alla regolazione del comportamento alimentare, all'attività motoria, alla distorsione dell'immagine corporea e alla ricompensa ed ai processi di rinforzo, sembra giocare un ruolo rilevante nell'anoressia nervosa (AN), nella bulimia nervosa (BN) e nel disturbo da alimentazione incontrollata (BED).

La presenza di processi di rinforzo e ricompensa assimilano questi disturbi alle dipendenze, individuando nella preoccupazione permanente per il cibo e il mangiare, nei sintomi di astinenza, nella continuazione di comportamenti alimentari disturbati, nonostante le conseguenze negative, nella perdita di controllo e nelle frequenti ricadute, tipici comportamenti di dipendenza.

Se i DCA sono assimilabili alle dipendenze è possibile che questi possano condividere lo stesso meccanismo del *reward* modulato dal sistema della dopamina e caratterizzato da determinati polimorfismi. Questi ultimi potrebbero quindi essere in comune con i DCA. Inoltre è possibile individuare una relazione tra i polimorfismi e l'immagine corporea, il sintomo cardine e patognomonicamente dei disturbi alimentari perché è vero che la distorsione

dell'immagine corporea può sussistere anche in assenza di DCA, ma non è mai vero il contrario.

Alla luce di tali premesse, l'obiettivo principale del presente studio è pertanto quello di verificare l'ipotesi che i Disturbi del Comportamento Alimentare condividano con le dipendenze lo stesso meccanismo eziopatogenetico implicato nella *Reward Deficiency Syndrome*, coinvolgente il sistema della dopamina, attraverso la presenza di specifici polimorfismi genici di questo sistema.

In secondo luogo, si è indagata l'ipotesi di un'associazione tra i polimorfismi genici del sistema dopaminergico ed il disturbo dell'immagine corporea, uno dei sintomi cardine di questi disturbi, presente costantemente, con diversa gravità.

Il progetto così come articolato nella sua forma originale ha avuto un arresto importante causato dalla pandemia SARS-Cov2. L'iniziale impulso entusiastico che ha prodotto il reclutamento del campione costituito da pazienti affetti da DCA e controlli sani, si è dovuto contenere, limitando il reclutamento soltanto a pazienti che accedevano principalmente in Reparto, poiché gli altri servizi della UOSD (DH ed Ambulatorio) avevano subito una sensibile riduzione degli accessi. Anche il reparto durante la pandemia ha subito una riduzione dei posti letto e pertanto anche il reclutamento dei pazienti è stato lento, con riduzione importante nella numerosità campionaria.

3 MATERIALI E METODI

3.1 Campione

L'indagine è stata condotta all'interno del Dipartimento di Neuroscienze e

Salute Mentale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I-Sapienza, Università di Roma.

Il campione è costituito da pazienti affetti da Anoressia Nervosa (AN), Bulimia Nervosa (BN) o Binge Eating Disorder (BED), diagnosticati secondo DSM-5¹⁹, afferenti consecutivamente alla UOSD Disturbi del Comportamento Alimentare.

Criteri di inclusione:

- diagnosi di AN, BN o BED, secondo i criteri del DSM-5¹⁹
- età compresa tra i 16 e i 45 anni
- nazionalità italiana
- BMI >12,5 kg/h²

Criteri di esclusione:

- Uso/Abuso di sostanze psicoattive, quali droghe e alcol
- Disabilità Intellettiva e altri disturbi neurocognitivi
- Diagnosi di Disturbi dello Spettro Psicotico
- Malattie dismetaboliche in fase di scompenso
- Malattie degenerative gravi non compensate

Nel complesso sono state arruolate 32 pazienti, tutte di genere femminile, delle quali: 20 con diagnosi di Anoressia Nervosa, 6 con diagnosi di Bulimia Nervosa e 2 con diagnosi di Binge Eating Disorder.

Tutte le pazienti sono state informate riguardo le finalità dello studio e le indagini a cui sarebbero state sottoposte ed hanno espresso il loro consenso in forma scritta. Per ciascuna di loro è stata compilata una scheda anagrafica/clinica dove sono state riportate le informazioni riguardanti età, stato civile, nazionalità, istruzione, anni di scolarizzazione, situazione economica, familiarità psichiatrica, età di esordio del DCA, mesi di malattia,

inizio del trattamento, fase di malattia, eventuale terapia farmacologica, eventuale percorso di psicoterapia, comorbidità psichiatriche e comorbidità internistiche.

Ogni paziente ha eseguito la registrazione del peso corporeo e del Body Mass Index (BMI) all'ingresso.

Per indagare il disturbo dell'immagine corporea abbiamo scelto di somministrare l'EDI3¹⁸⁵, il Body Uneasiness Test (BUT)¹⁸⁶ e l'Identity and Eating Disorders (IDEA)¹⁸⁷.

Il primo è un questionario autosomministrato, validato in Italia, che valuta aspetti correlati al disturbo alimentare vero e proprio e dimensioni più specificamente cliniche. Nel questionario sono presenti le sottoscale EDRC (Rischio di disturbo alimentare), B (Bulimia), BD (Insoddisfazione per il proprio corpo) e DT (Impulso alla magrezza) relative all'immagine corporea

Il secondo è un questionario autosomministrato, costruito e validato, in Italia che indaga in maniera globale le componenti cognitive, emotive e comportamentali del disagio corporeo.

Il terzo è un questionario autosomministrato, costruito e validato in Italia, che valuta il disturbo dell'esperienza della propria corporeità (*embodiment*), specificando in termini fenomenologici il più ampio disturbo dell'immagine corporea.

3.2 Eating Disorder Inventory (EDI-3)¹⁸⁵.

Il questionario EDI è un test autosomministrato che misura i tratti psicologici e i sintomi chiave rilevanti nello sviluppo e nel mantenimento dei disturbi dell'alimentazione. La prima versione è stata messa a punto nel 1983 da

Garner, il cui intento era proprio quello di creare uno strumento che consentisse una valutazione multidimensionale delle caratteristiche psicologiche rilevanti sia dell'AN che della BN. Questo test è uno tra i più usati per le buone proprietà psicometriche sia in soggetti con disturbi dell'alimentazione che in gruppi non clinici.

Il questionario è composto da 91 item (gli stessi della recedente versione EDI-2) suddivisi in 12 scale principali: tre scale di rischio di disturbo alimentare, specifiche per i disturbi alimentari e che sono Impulso alla magrezza (DT), Bulimia (B) e Insoddisfazione per il corpo (BD); nove scale psicologiche, rilevanti per i disturbi alimentari ma non sono specifiche e indagano i tratti di personalità ovvero Bassa autostima (LSE), Alienazione personale (PA), Insicurezza interpersonale (II), Alienazione interpersonale (IA), Deficit interocettivi (ID), Disregolazione emotiva (ED), Perfezionismo (P), Ascetismo (A), Paura della maturità (MF).

L'EDI-3 fornisce inoltre 6 punteggi composti, uno specifico per i disturbi alimentari (Rischio di disturbo alimentare -EDRC-) e cinque che rappresentano dei costrutti psicologici generali integrativi: Inadeguatezza (IC), Problemi interpersonali (IPC), Problemi affettivi (APC), Ipercontrollo (OC), Disadattamento psicologico generale (GPMC).

Le scale di interesse per la valutazione della distorsione dell'immagine corporea sono ovviamente quelle che riguardano le tre scale specifiche per il disturbo alimentare (DT, B e BD) e queste saranno le sottoscale considerate queste nello studio.

Utile ai fini clinici è la trasformazione dei punteggi grezzi in punteggi standardizzati in percentili utilizzando una tabella di conversione, ciò permette di inserire il dato ottenuto alla sottoscala all'interno di un range di interesse clinico come segue: 1-69 %ile : range non clinico; 70-84 %ile: range di

interesse clinico; 85-99 %ile: range clinico elevato.

3.3 Body Uneasiness Test (BUT)¹⁸⁶

Il Body Uneasiness Test (BUT) è un questionario autosomministrato suddiviso in due parti e composto da 71 item che è stato sviluppato e validato in Italia su ampi campioni di pazienti con diagnosi di DCA e gruppi di controllo. Il test, volto alla valutazione dell'immagine corporea, fa riferimento alla situazione attuale del soggetto ed ha un punteggio distribuito su una scala likert a 6 punti da 0 a 5, dove lo 0 corrisponde al "mai" ed il 5 al "sempre".

La prima parte, BUT-A, include 34 item ed esplora sentimenti e comportamenti relativi al proprio corpo valutando:

- fobia del peso (sottoscala WP: weight phobia)
- preoccupazione per l'immagine corporea (sottoscala BIC: Body Image Concerns)
- controllo compulsivo (sottoscala CSM: Compulsive Self-Monitoring)
- condotte di evitamento (sottoscala A: Avoidance)
- senso di distacco e depersonalizzazione verso il proprio corpo (sottoscala D: Depersonalization)

Il punteggio totale del BUT-A (GSI, Global Severity Index) indica il grado di compromissione complessivo.

La seconda parte, BUT-B, include 37 item che elencano parti e funzioni del corpo chiedendo quali siano eventualmente oggetto di preoccupazione, più o meno intensa. La BUT-B fornisce due indici di misure globali:

- PST (Positive Symptom Total)
- PSDI (Positive Symptom Distress Index) e punteggi relativi alle seguenti sottoscale:
 - I: sopracciglia, occhi, naso, bocca, labbra, denti
 - II: forma della testa e del viso, fronte, orecchie, mento, collo
 - III: stomaco, addome, fianchi, cosce, ginocchia

- IV: statura, gambe, caviglie, piedi, mani
- V: braccia, spalle, torace, mammelle, genitali
- VI: baffi, barba, capelli
- VII: capelli, viso
- VIII: sudare, arrossire, rumori, odore, natiche

3.4 Identity and Eating Disorders (IDEA)¹⁸⁷

L'Identity and Eating Disorders è un questionario autosomministrato che indaga il vissuto corporeo, ovvero il disturbo dell'esperienza della propria corporeità (*embodiment*), che specifica in termini fenomenologici il disturbo dell'immagine corporea.

Un'alterazione dell'*embodiment* sembra esser dovuta, da parte dei pazienti con DCA e con dismorfismo corporeo, dalla percezione che il loro corpo sia guardato non in prima persona, ma sia oggetto dell'osservazione altrui. L'alienazione rispetto al proprio corpo e alle proprie emozioni, la vergogna e l'estrema preoccupazione relativa all'apparenza determinata dallo sguardo altrui, che si traduce nella costante misurazione oggettiva e in condotte disfunzionali (condotte compensatorie e assenza di alimentazione "*starvation*") potrebbero essere meglio spiegati dal vissuto e dalla percezione di non vivere il proprio corpo in prima persona, ma come riflesso dallo sguardo altrui¹⁴⁵.

Il test self report si compone di 23 item. L'analisi fattoriale ha evidenziato 4 sottoscale: "sentirsi a partire dallo sguardo dell'altro e dalla valutazione che l'altro fa" (GEO) che include 9 item; "sentirsi a partire da misure oggettive" (OM) che include 5 item; "sentirsi estranei rispetto al proprio corpo" (EB) che include 5 item e "sentirsi a partire dalla propria fame" (S) che include 4 item.

3.4 Metodologia dell'analisi genetica

Al fine di estrarre il DNA genomico, sono stati prelevati ad ogni paziente 5ml di sangue periferico in provette con anticoagulante. I frammenti di acidi nucleici sono stati successivamente amplificati tramite PCR.

-DAT 3'-UTR VNTR polymorphism rs28363170

I primers utilizzati sono i seguenti:

Forward 5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3'

Reverse 5'-CTTCCTGGAGGTCACGGCTCAAGG-3'

La reazione di amplificazione è stata eseguita in un volume di 25 µl, in presenza di 50ng di DNA, 1.5mM MgCl₂, 200Mµ dNTP, 50mm KCL, 10 mM Tris-HCLpH 8.3, 0.25µM di ciascun primer e 1 U di Promega Taq DNA polymerase, per 30 cicli alle seguenti condizioni: 95°C 45 sec, 57°C 30 sec e 72°C 30 sec. Il genotipo è stato ottenuto dall'analisi elettroforetica dei prodotti di PCR su gel di Agarosio 1%.

-DRD2 TaqA1 rs1800497

I primers utilizzati sono i seguenti:

Forward 5'-CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA-3'

Reverse 5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3'.

La reazione di amplificazione è stata eseguita in un volume di 25 µl, in presenza di 50ng di DNA, 1.5mM MgCl₂, 200Mµ dNTP, 50mm KCL, 10 mM Tris-HCLpH 8.3, 0.25µM di ciascun primer e 1 U di Promega Taq DNA polymerase. Dopo 3' di denaturazione iniziale a 94°C, sono stati eseguiti 30 cicli alle seguenti condizioni: 95°C 60 sec, 54°C 60 sec e 72°C 60 sec. I prodotti di amplificazione sono stati digeriti con 5U dell'enzima di restrizione Taq αI (New England Biolabs) O/N a 65°C e separati mediante elettroforesi su gel di

agarosio 2%. L'allele A1 è risultato non digerito dall'enzima (304 bp), mentre l'allele A2 ha dato origine a 2 frammenti (126 e 178 bp).

-DRD4

I primers sono i seguenti:

Forward: 5'-AGGACCCTCATGGCCTTG-3'

Reverse: 5'-GCGACTACGTGGTCTACTCG-3'.

La reazione di amplificazione è stata eseguita in un volume di 25 µl, in presenza di 50ng di DNA, 1.5mM MgCl₂, 200Mµ dNTP, 50mm KCL, 10 mM Tris-HCLpH 8.3, 0.25µM di ciascun primer e 1 U di Promega Taq DNA polymerase. Dopo 3' di denaturazione iniziale a 94°C, sono stati eseguiti 35 cicli alle seguenti condizioni: 94°C 40 sec, 54°C 40 sec e 72°C 40 sec. I prodotti di amplificazione sono stati analizzati mediante elettroforesi su gel di Agarosio 2%.

-COMT rs4680 (Val 158Met)

I primers sono i seguenti:

Forward: 5'-ACTGTGGCTACTCAGCTGTG-3'

Reverse: 5'- CCTTTTTCCAGGTCTGACAA-3'

La reazione di amplificazione è stata eseguita in un volume di 25 µl, in presenza di 50ng di DNA, 1.5mM MgCl₂, 200Mµ dNTP, 50mm KCL, 10 mM Tris-HCLpH 8.3, 0.25µM di ciascun primer e 1 U di Promega Taq DNA polymerase, 5% dimethylsulfoxide per 30 cicli alle seguenti condizioni: 95 °C 30 sec, 57 °C 30 sec e 72°C 30 sec. Il frammento di 169bp è stato digerito con 5U dell'enzima di restrizione NlaIII enzyme (New England Biolabs) O/N a 65 C.

L'analisi mediante elettroforesi dei prodotti di digestione ha consentito di distinguere i due genotipi secondo la dimensione dei prodotti della digestione.

4. ANALISI STATISTICA

I dati sono stati caricati su foglio Excel ed analizzati tramite il software SPSS. Sono state realizzate delle analisi descrittive del campione basate sui dati delle schede clinico-anagrafiche delle pazienti e sul loro confronto con i genotipi dei polimorfismi e con i punteggi di BUT, IDEA e EDI3.

Le variabili categoriche sono state confrontate tra loro utilizzando il test del χ^2 . Inoltre, abbiamo stratificato il campione per età, BMI, diagnosi e genotipi ed abbiamo confrontato i punteggi dei due test tra le classi così definite in ciascuna stratificazione.

Per utilizzare il test statistico appropriato, abbiamo verificato la distribuzione dei punteggi di BUT e IDEA nel campione utilizzando il test di normalità di D'Agostino e Pearson. Abbiamo quindi confrontato i punteggi utilizzando il test ANOVA (Analysis of Variance) per quelli che hanno mostrato una distribuzione normale e, per quelli per cui l'ipotesi di normalità è stata respinta, il test di Kruskal-Wallis. Per il confronto tra il campione dei pazienti ed i valori normativi abbiamo usato il test t-student per i punteggi distribuiti normalmente ed il test di Wilcoxon per quelli distribuiti non normalmente. Per entrambi i test, abbiamo considerato un P-value pari a 0,05 come soglia di significatività statistica.

Per i test che hanno mostrato delle differenze statisticamente significative tra le classi, abbiamo confrontato i gruppi utilizzando test post-hoc adeguati applicando una correzione per confronti multipli utilizzando il metodo di Bonferroni.

5.RISULTATI

5.1. Caratteristiche descrittive del campione

Nel periodo compreso tra Settembre 2020 e Maggio 2021 sono state osservate 32 pazienti di sesso femminile reclutate consecutivamente presso il Reparto di degenza ed il DH della UOSD DCA.

Dei 32 soggetti, 25 hanno ricevuto la diagnosi di Anoressia Nervosa (AN), 5 di Bulimia Nervosa (BN), 2 di Binge Eating Disorder (BED).

Le variabili descrittive del campione considerate sono state età, BMI (Body Max Index), grado di istruzione, età d'esordio e mesi di malattia (vedi **Tabella 1**).

Variabili	Pazienti	MEDIA	STD
Età (aa.)	32	23,94	7,41
BMI (Kg./mq)	32	18,34	5,54
Istruzione (aa.)	32	13,84	2,52
Età di esordio (aa.)	32	16,03	4,76
Mesi di malattia	32	91,19	88,53
Validi	32		

Tabella 1. Caratteristiche clinico-demografiche del campione.

Descrittivi									
		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
Eta	bulimia	5	28,8000	8,43801	3,77359	18,3228	39,2772	22,00	38,00
	Anoressia	25	22,4400	6,23886	1,24777	19,8647	25,0153	16,00	38,00
	BED	2	30,5000	14,84924	10,50000	-102,9151	163,9151	20,00	41,00
	Totale	32	23,9375	7,40504	1,30904	21,2677	26,6073	16,00	41,00
BMI	bulimia	5	22,4100	4,13977	1,85136	17,2698	27,5502	15,97	27,20
	Anoressia	25	16,2176	2,35182	,47036	15,2468	17,1884	12,54	21,87
	BED	2	34,6650	4,71640	3,33500	-7,7102	77,0402	31,33	38,00
	Totale	32	18,3381	5,54161	,97963	16,3402	20,3361	12,54	38,00
Istruzione	bulimia	5	16,2000	4,08656	1,82757	11,1259	21,2741	13,00	23,00
	Anoressia	25	13,4000	2,02073	,40415	12,5659	14,2341	10,00	18,00
	BED	2	13,5000	,70711	,50000	7,1469	19,8531	13,00	14,00
	Totale	32	13,8438	2,52867	,44701	12,9321	14,7554	10,00	23,00
Eta_esordio	bulimia	5	14,4000	5,68331	2,54165	7,3432	21,4568	7,00	20,00
	Anoressia	25	16,6800	4,63429	,92686	14,7671	18,5929	11,00	32,00
	BED	2	12,0000	1,41421	1,00000	-,7062	24,7062	11,00	13,00
	Totale	32	16,0313	4,76198	,84181	14,3144	17,7481	7,00	32,00
Mesi_malattia	bulimia	5	130,6000	129,74513	58,02379	-30,4999	291,6999	29,00	336,00
	Anoressia	25	73,3200	66,28393	13,25679	45,9593	100,6807	6,00	276,00
	BED	2	216,0000	152,73506	108,00000	-1156,2701	1588,2701	108,00	324,00
	Totale	32	91,1875	88,53883	15,65160	59,2658	123,1092	6,00	336,00

Figura 2. Caratteristiche clinico-demografiche del campione in riferimento alla diagnosi.

I tre gruppi di pazienti (Anoressia, Bulimia e BED) divise per età, BMI, grado di istruzione, età di esordio e mesi di malattia non hanno mostrato differenze significative tra di loro.

5.2 Analisi dei polimorfismi genici del sistema dopaminergico

Per ogni polimorfismo del sistema dopaminergico la distribuzione dei vari genotipi nei tre gruppi del campione è stata studiata tramite il test del Chi quadrato (vedi **Tabella 3**, **Tabella 4**, **Tabella 5**, **Tabella 6**).

DRD2	Diagnosi			
	AN	BN	BED	TOT
A1/A2	5	2	1	8
A2/A2	19	3	1	23
TOT	24	5	2	31

Tabella 3. Dati riferiti alle genotipizzazioni per i polimorfismi di DRD2

I dati evidenziano che non ci sono pazienti con genotipo A1/A1. Le pazienti anoressiche sono più frequentemente di genotipo A2/A2 (16/20) che A1/A2 (4/20). Le pazienti bulimiche sono più frequentemente di genotipo A2/A2 (4/6) che A1/A2 (2/6). I due genotipi hanno la stessa frequenza nelle pazienti con BED, che sono una A2/A2 ed una A1/A2. Il test del Chi quadrato, non ha evidenziato una distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le varie classi di diagnosi ($\chi^2=0,87$; $p=0,65$).

DRD4	Diagnosi			
	AN	BN	BED	TOT
2R/2R	0	1	0	10
2R/4R	2	1	2	1
4R/4R	16	1	0	17
4R/7R	1	2	0	3
6R/6R	4	0	0	1
5R/5R	1	0	0	1
9R/9R	1	0	0	1
TOT	25	5	2	32

Tabella 4. Dati riferiti alle genotipizzazioni per i polimorfismi di DRD4

I dati mostrano che tra le pazienti anoressiche sedici di loro hanno genotipo 4R/4R, quattro 6R/6R, due 2R/4R, una 4R/7R, quattro 6R/6R, una 5R/5R ed una 9R/9R. Tra le pazienti bulimiche, una presenta genotipo 4R/4R, una 2R/4R, due 4R/7R ed una 2R/2R. Il genotipo di entrambe le pazienti con BED è 2R/4R. In questo caso il test del Chi quadrato ha mostrato una distribuzione

statisticamente significativa dei genotipi tra le pazienti classificate per diagnosi ($\chi^2=21,57; p=0,006$).

COMT	Diagnosi			
	AN	BN	BED	TOT
Met/Met	1	2	0	3
Val/Met	6	0	0	6
Val/Val	18	3	2	23
TOT	25	5	2	32

Tabella 5. Dati riferiti alle genotipizzazioni per i polimorfismi di COMT

I dati evidenziano che le pazienti anoressiche presentano più frequentemente genotipo Val/Val (18/23) che Val/Met (6/6) e Met/Met (1/3). Le bulimiche sono più frequentemente Val/Val (3/23) che Met/Met (2/3) e nessuna presenta il genotipo Val/Met (0/6). Entrambe le pazienti con BED possiedono il genotipo Val/Val (2/2).

Il test del Chi quadrato non ha evidenziato una distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le varie classi di diagnosi ($\chi^2=6,58; p=0,16$).

DAT	Diagnosi			
	AN	BN	BED	TOT
10R/10R	8	2	0	10
10R/11R	1	0	0	1
9R/10R	12	2	1	15
9R/9R	3	0	1	4
9R/6R	1	0	0	1
10R/13R	1	0	0	1
TOT	26	4	2	32

Tabella 6. Dati riferiti alle genotipizzazioni per i polimorfismi di DAT

I dati mostrano che tra le pazienti anoressiche dodici presentano genotipo 9R/10R (12/15), otto 10R/10R (8/10) e tre 9R/9R (3/4), una 9R/6R (1/1) e una 10R/13R (1/1). Tra le bulimiche, due hanno genotipo 10R/10R (2/10) e due 9R/10R (2/15). Una paziente con BED presenta genotipo 9R/10R (1/15) ed una 9R/9R (1/4).

Il Chi quadrato non ha mostrato una distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le varie classi di diagnosi ($\chi^2=8,65$; $p=0,37$).

5.3 Analisi dei risultati, del Body Uneasiness Test (BUT), dell'IDEA e del Eating Disorder Inventory (EDI3)

BUT A e BUT B

Per interpretare i punteggi del BUT-A, questi sono stati confrontati con i valori normativi corrispondenti per sesso ed età, reperiti negli studi di validazione. Da questa analisi è risultata la presenza di un disturbo dell'immagine corporea nel gruppo delle pazienti di 16-17 anni e 18-39 anni, come dimostrato dalle differenze statisticamente significative con i rispettivi valori di riferimento ($p<0,05$). Non è stato possibile eseguire lo stesso confronto per la classe di età 40-65 anni, considerato che comprende esclusivamente una paziente. Dal confronto dei punteggi ottenuti dalle tre classi delle pazienti tra loro non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa (vedi **Figura 3**).

	16 - 17 anni (n = 5)	18 - 39 anni (n = 26)	40 - 65 aa. (n = 1)	F	p- value	Valori normativi (16 - 17 anni)	t	Valori normativi (18 - 39 anni)	t
GSI	3,24 ± 0,95	3,27 ± 0,97	3,47	0,03	0,96	1,31 ± 0,78	4,51*	1,32 ± 0,91	9,81**
WP	3,75 ± 0,83	3,85 ± 0,76	4,87	0,81	0,45	1,97 ± 1,17	4,77**	1,92 ± 1,21	12,4**
BIC	3,40 ± 1,28	3,47 ± 1,14	3,77	0,12	0,88	1,65 ± 0,94	3,05*	1,62 ± 1,19	7,90**
A	1,76 ± 1,27	2,49 ± 1,28	1,16	1,96	0,16	0,61 ± 0,86	2,03*	0,56 ± 0,85	7,34**
CSM	3,96 ± 0,62	3,26 ± 1,22	2,6	0,32	0,72	1,37 ± 0,85	9,29**	1,61 ± 1,01	10,5**
D	3,26 ± 1,27	2,98 ± 1,20	4,16	0,47	0,62	0,64 ± 0,98	4,61**	0,84 ± 1,12	8,74**

Figura 3. Analisi del BUT-A

Un * indica significatività $p < 0,05$

Due ** indicano significatività $p < 0,001$

Per interpretare i punteggi del BUT-B, questi sono stati confrontati con i valori normativi corrispondenti per sesso ed età, reperiti negli studi di validazione. Da questa analisi è risultata la presenza di un disturbo dell'immagine corporea nel gruppo delle pazienti di 18-39 anni, come dimostrato dalle differenze statisticamente significative con i valori di riferimento ($p < 0,05$). Non è stato possibile eseguire lo stesso confronto per la classe di età 40-65 anni, considerato che comprende esclusivamente una paziente, né per quella di 16-17 anni, in mancanza di valori normativi corrispondenti. Dal confronto dei punteggi ottenuti dalle tre classi delle pazienti tra loro non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa ($p > 0,05$) (vedi **Figura 4**).

	16 - 17 anni (n = 5)	18 - 39 anni (n = 26)	40 - 65 anni (n = 1)	F	p- value	Valori normativi (18 - 39 anni)	t
Mouth I	0,90 ± 1,03	1,72 ± 0,94	2	0,01	0,98	0,46 ± 0,56	6,24**
Face Shape_II	0,86 ± 0,96	1,51 ± 1,03	2	1,97	0,16	0,19 ± 0,28	7,05**
Thighs III	3,12 ± 1,13	3,05 ± 1,37	4,4	0,65	0,52	0,73 ± 0,74	9,12**
Legs_IV	2,32 ± 1,04	1,97 ± 1,08	2	0,07	0,92	0,66 ± 0,76	6,24**
Arms V	2,24 ± 2,01	1,78 ± 1,22	4,8	2,31	0,12	0,29 ± 0,38	6,05**
Moustache_VI	1,43 ± 1,63	1,27 ± 1,41	1	0,4	0,67	0,77 ± 0,85	1,74*
Skin VII	1,20 ± 1,30	2,08 ± 1,43	2	0,53	0,59	0,93 ± 1,07	3,96*
Blushin VIII	1,96 ± 1,49	1,98 ± 1,11	4	1,32	0,29	0,75 ± 0,81	3,59*

Figura 4. Analisi del BUT-B

Un * indica significatività $p < 0,05$

Due ** indicano significatività $p < 0,001$

IDEA

Per interpretare i punteggi dell'IDEA, questi sono stati confrontati con i valori normativi reperiti negli studi di validazione. Da questa analisi è risultata la presenza di un disturbo dell'immagine corporea nel campione in esame, come dimostrato dalle differenze statisticamente significative con i valori di riferimento ($p < 0,05$). Dal confronto dei punteggi ottenuti dalle tre classi delle pazienti tra loro non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa ($p > 0,05$) (vedi **Figura 5**).

	AN (n = 25)	BED (n=2)	BN (5)	F	p- value	Total e pazienti (32)	Valori normativi	t
IDEA_sum	2,56 ± 0,99	1,84 ± 0,52	2,57± 0,86	1,27	0,29	2,65 ±0,79	0,45 ±0,47	14,50**
GEO	2,48 ± 1,26	2,33 ± 1,09	2,50 ±0,94	0,12	0,88	2,88±0,91	0,53±0,64	11,76*
OM	2,84 ± 1,11	0,70 ± 0,14	2,56 ±1,02	6,46	0,06	2,69 ±1,24	0,42± 0,63	11,94**
EB	2,15 ±1,18	2,10 ± 0,15	2,66 ± 1,23	0,28	0,75	2,45±1,10	0,17±0,29	10,88**
S	2,93 ±1,02	1,87 ± 0,17	2,66 ±1,04	2,29	0,12	2,80 ±0,92	0,65 ± 0,60	14,85**

Figura 5. Analisi dell'IDEA

Un * indica significatività $p < 0,05$

Due ** indicano significatività $p < 0,001$

5.4 Associazione tra i polimorfismi genici del sistema dopaminergico e il disturbo dell'Immagine Corporea

BMI

Per il confronto tra il BMI ed i vari genotipi abbiamo eseguito per ciascuno un test di Kruskal-Wallis (vedi **Tabella 6**, **Tabella 7**, **Tabella 8**, **Tabella 9**)

Descrittivi

	N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
					Limite inferiore	Limite superiore		
BMI A1/A2	8	19,3300	6,82476	2,41292	13,6244	25,0356	13,30	31,33
A2/A2	23	18,0948	5,27107	1,09909	15,8154	20,3742	12,54	38,00
Totale	31	18,4135	5,61649	1,00875	16,3534	20,4737	12,54	38,00

Tabella 6. Confronto tra BMI e i genotipi di DRD2 per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis)

Descrittivi

	N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
					Limite inferiore	Limite superiore		
BMI 2r/2R	1	22,0000	22,00	22,00
2r/4r	5	25,4100	9,41566	4,21081	13,7189	37,1011	14,80	38,00
4r/4r	17	16,5959	2,57788	,62523	15,2705	17,9213	12,54	21,87
4r/7r	3	21,5400	6,18382	3,57023	6,1785	36,9015	14,94	27,20
6r/6r	4	15,1450	1,35830	,67915	12,9836	17,3064	13,15	16,01
5r/5r	1	14,0000	14,00	14,00
9r/9r	1	16,4400	16,44	16,44
Totale	32	18,3381	5,54161	,97963	16,3402	20,3361	12,54	38,00

Tabella 7. Confronto tra BMI e i genotipi di DRD4 per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis)

		Descrittivi							
		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
BMI	met/met	3	21,5400	6,18382	3,57023	6,1785	36,9015	14,94	27,20
	val/met	6	16,2617	2,27791	,92995	13,8712	18,6522	13,15	19,20
	val/val	23	18,4622	6,00223	1,25155	15,8666	21,0577	12,54	38,00
	Totale	32	18,3381	5,54161	,97963	16,3402	20,3361	12,54	38,00

Tabella 8. Confronto tra BMI e i genotipi di COMT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis)

		Descrittivi							
		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
BMI	10R/10R	10	18,0670	3,73373	1,18071	15,3961	20,7379	13,15	24,40
	10R/11R	1	22,0000	22,00	22,00
	9r/10R	15	17,7873	6,49170	1,67615	14,1923	21,3823	12,54	38,00
	9r/9R	4	21,8350	6,94359	3,47180	10,7862	32,8838	14,94	31,33
	9r/6R	1	14,0000	14,00	14,00
	10r/13r	1	16,0000	16,00	16,00
	Totale	32	18,3381	5,54161	,97963	16,3402	20,3361	12,54	38,00

Tabella 9. Confronto tra BMI e i genotipi di DAT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis)

Non sono emerse significatività in nessuno dei confronti tra BMI e genotipi

Polimorfismi e associazioni con BUT, IDEA e EDI3

I valori dei punteggi ottenuti a BUT, IDEA ed EDI3 nei genotipi di DRD2, DRD4, COMT e DAT sono stati calcolati utilizzando media e deviazione standard. Per il confronto tra i punteggi dei questionari ed i vari genotipi abbiamo eseguito per ciascuno un test di Kruskal-Wallis o un test ANOVA dove appropriato (vedi **Tablelle 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 e 20**)

		A1/A2	A2/A2	H	p-value
BUT A GSI	Media	3,46	3,94	0,47	0,49
	ds	1,18	0,72		
CSM	Media	2,78	3,58	1,88	0,17
	ds	1,20	1,15		
Moustache_VI	Media	0,67	1,44	1,24	0,27
	ds	0,41	1,57		
Blushing_VIII	Media	1,98	2,10	0,05	0,83
	ds	1,18	1,22		

Tabella 10. Confronto tra i genotipi di DRD2 ed i punteggi di BUT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

		2R/2R	2R/4R	4R/4R	4R/7R	6R/6R	H	p-value
WP	Media	4	4,47	3,95	4,08	3,08	8,50	0,13
	ds	0	0,41	0,69	0,14	0,88		
CSM	Media	2,60	3,55	3,58	3,53	3,13	3,55	0,6
	ds	0	1,23	1,21	0,64	1,10		
Moustache VI	Media	1,00	1,42	1,17	1,56	1,67	0,59	0,99
	ds	0	1,77	1,37	1,54	2,08		
Blunsning VIII	Media	1,20	3,25	1,94	2,53	1,73	5,10	0,40
	ds	0	1,04	1,06	1,51	1,79		

Tabella 11. Confronto tra i genotipi di DRD4 ed i punteggi di BUT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

		Met/Met	Val/Met	Val/Val	H	p-value
WP	Media	4,08	3,55	3,86	1,06	0,59
	ds	0,14	1,17	0,83		
CSM	Media	3,53	3,60	3,24	0,01	0,99
	ds	0,64	1,25	1,27		
Moustache_VI	Media	1,56	1,38	1,12	0,05	0,97
	ds	1,54	1,88	1,21		
Blushing_VIII	Media	2,53	1,90	2,07	1,26	0,53
	ds	1,51	1,30	1,15		

Tabella 12. Confronto tra i genotipi di COMT ed i punteggi di BUT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

		10R/10R	10R/11R	9R/10R	9R/9R	H	p-value
WP	Media	3,93	4,00	3,73	4,13	1,10	0,78
	ds	1,09	0	0,75	0,51		
CSM	Media	3,56	2,60	3,40	3,40	0,69	0,88
	ds	1,04	0,00	1,33	0,91		
Moustache_VI	Media	1,29	1,00	1,20	1,42	0,06	1,00
	ds	1,41	0	1,53	1,40		
Blushing_VIII	Media	2,33	1,20	1,73	3,10	5,85	0,12
	ds	1,04	0	1,15	1,41		

Tabella 13. Confronto tra i genotipi di DAT ed i punteggi di BUT per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

		A1/A2	A2/A2	F	p-value
GSI	Media	3,02	3,35	0,80	0,38
	ds	0,97	0,93		
BIC	Media	3,35	3,49	0,10	0,75
	ds	1,17	1,09		
A	Media	2,11	2,47	0,50	0,48
	ds	1,36	1,27		
D	Media	3,06	3,03	0	0,95
	ds	1,21	1,17		
BUT_B_AVG	Media	1,96	1,89	0,04	0,84
	ds	1,04	0,76		
PST	Media	22,56	23,09	0,03	0,87
	ds	9,85	7,63		
PSDI	Media	3,01	2,98	0,01	0,92
	ds	0,87	0,58		
Mouth_I	Media	1,46	1,58	0,09	0,77
	ds	1,25	0,89		
Face Shape_II	Media	1,54	1,31	0,34	0,56
	ds	1,27	0,89		
Thighs_III	Media	3,18	3,06	0,05	0,82
	ds	1,61	1,20		
Legs_IV	Media	2,27	1,90	0,83	0,37
	ds	1,16	0,98		
Arms_V	Media	2,04	1,91	0,06	0,81
	ds	1,65	1,31		
Skin_VII	Media	2,39	1,74	1,47	0,24
	ds	1,60	1,27		
IDEA_avg	Media	2,24	2,77	2,10	0,10
	ds	0,91	0,76		
IDEA_sum	Media	51,00	60,74	1,29	0,26
	ds	20,97	22,09		
GEO	Media	18,89	23,83	1,44	0,24
	ds	8,80	11,01		
OM	Media	10,78	14,09	2,01	0,17
	ds	5,59	6,06		
EB	Media	10,00	11,52	0,46	0,50
	ds	6,20	5,54		
S	Media	11,33	11,30	0	0,99
	ds	3,97	4,18		

Tabella 14. Confronto tra i genotipi di DRD2 ed i punteggi di BUT e IDEA per i punteggi distribuiti normalmente (ANOVA). Nota: per le sigle vd pagina 86

		2R/2R	2R/4R	4R/4R	4R/7R	6R/6R	F	p-value
GSI	Media	3,44	3,79	3,41	3,52	2,27	2,41	0,07
	ds	0	0,36	0,93	0,27	0,77		
BIC	Media	4,00	4,31	3,50	3,78	2,37	1,93	0,13
	ds	0	0,40	1,14	0,11	0,76		
A	Media	3,33	2,75	2,62	2,33	0,72	1,82	0,15
	ds	0	1,14	1,32	0,17	0,86		
D	Media	2,67	3,33	3,22	3,59	1,89	1,38	0,27
	ds	0	0,60	1,24	0,88	0,96		
BUT_B_AVG	Media	1,59	2,63	1,93	2,30	1,26	1,52	0,22
	ds	0	0,35	0,78	0,77	0,97		
PST	Media	26,00	30,25	22,79	24,67	15,33	1,66	0,18
	ds	0	2,22	7,31	9,07	10,97		
PSDI	Media	2,27	3,07	3,08	3,48	2,97	1,41	0,26
	ds	0	0,41	0,65	0,40	0,15		
Mouth_I	Media	2,00	1,88	1,63	1,50	1,00	0,38	0,86
	ds	0	0,25	1,13	0,58	1,09		
Face Shape_II	Media	1,00	2,13	1,44	1,72	0,33	1,65	0,19
	ds	0	0,16	1,05	1,02	0,44		
Thighs_III	Media	3,60	4,05	3,09	4,27	1,87	2,61	0,05
	ds	0	0,62	1,22	0,31	1,01		
Legs_IV	Media	1,00	2,31	2,05	2,47	2,00	0,44	0,81
	ds	0	0,47	1,13	0,99	0,60		
Arms_V	Media	1,40	3,20	2,05	1,87	0,60	1,46	0,24
	ds	0	1,07	1,42	1,29	0,53		
Skin_VII	Media	1,00	1,88	1,97	2,67	1,33	0,41	0,84
	ds	0	0,95	1,51	1,61	1,53		
IDEA_avg	Media	2,30	2,45	2,87	2,94	1,97	1,28	0,31
	ds	0	0,78	0,83	0,51	0,53		
IDEA_sum	Media	53,00	56,25	62,21	66,67	45,33	1,20	0,34
	ds	0	18,01	24,31	12,42	12,10		
GEO	Media	23,00	25,50	22,58	24,33	22,33	0,24	0,94
	ds	0	7,90	12,25	10,41	5,77		
OM	Media	15,00	10,75	14,53	16,33	9,00	1,86	0,14
	ds	0	8,38	5,80	4,04	2,65		
EB	Media	10,00	11,25	12,26	13,33	6,67	1,20	0,34
	ds	0	1,89	6,21	2,52	5,51		
S	Media	5,00	8,75	12,84	12,67	7,33	5,69	0,06
	ds	0	2,22	4,11	2,31	1,53		

Tabella 15. Confronto tra i genotipi di DRD4 ed i punteggi di BUT e IDEA per i punteggi distribuiti normalmente (ANOVA). Nota: per le sigle vd pagina 86

		Met/Met	Val/Met	Val/Val	F	p-value
GSI	Media	3,52	3,08	3,28	1,06	0,36
	ds	0,27	0,88	1,03		
BIC	Media	3,78	3,18	3,50	1,10	0,35
	ds	0,11	0,73	1,28		
A	Media	2,33	2,27	2,41	0,66	0,52
	ds	0,17	1,30	1,40		
D	Media	3,59	2,70	3,09	1,00	0,38
	ds	0,88	0,81	1,30		
BUT_B_AVG	Media	2,30	1,61	1,97	1,44	0,26
	ds	0,77	0,60	0,90		
PST	Media	24,67	21,75	23,14	0,34	0,71
	ds	9,07	7,17	8,70		
PSDI	Media	3,48	2,75	3,02	2,00	0,15
	ds	0,40	0,47	0,72		
Mouth_I	Media	1,50	1,19	1,69	0,66	0,53
	ds	0,58	0,73	1,10		
Face Shape_II	Media	1,72	0,79	1,54	2,32	0,12
	ds	1,02	0,50	1,07		
Thighs_III	Media	4,27	2,85	3,02	2,04	0,15
	ds	0,31	1,17	1,38		
Legs_IV	Media	2,47	1,80	2,01	0,52	0,60
	ds	0,99	0,71	1,14		
Ams_V	Media	1,87	1,43	2,16	1,54	0,23
	ds	1,29	1,03	1,52		
Skin_VII	Media	2,67	1,88	1,83	0,32	0,73
	ds	1,61	1,09	1,47		
IDEA_avg	Media	2,94	2,72	2,53	0,23	0,79
	ds	0,51	0,86	0,88		
IDEA_sum	Media	66,67	62,38	55,10	0,19	0,83
	ds	12,42	20,01	23,66		
GEO	Media	24,33	25,75	20,90	0,10	0,90
	ds	10,41	7,76	11,52		
OM	Media	16,33	14,25	12,29	0,39	0,68
	ds	4,04	6,78	5,99		
EB	Media	13,33	9,75	11,29	0,94	0,40
	ds	2,52	4,59	6,36		
S	Media	12,67	12,63	10,62	0,30	0,74
	ds	2,31	3,50	4,39		

Tabella 16. Confronto tra i genotipi di COMT ed i punteggi di BUT e IDEA per i punteggi distribuiti normalmente (ANOVA). Nota: per le sigle vd pagina 86

		10R/10R	10R/11R	9R/10R	9R/9R	F	p-value
GSI	Media	3,68	3,44	3,01	3,44	1,08	0,38
	ds	0,83	0	0,97	0,20		
BIC	Media	4,03	4,00	3,10	3,56	1,47	0,25
	ds	0,92	0	1,13	0,20		
A	Media	2,95	3,33	2,00	2,38	1,59	0,22
	ds	1,24	0	1,29	0,85		
D	Media	3,67	2,67	2,60	3,46	1,74	0,18
	ds	0,84	0	1,19	1,07		
BUT_B_AVG	Media	2,34	1,59	1,68	2,09	1,25	0,31
	ds	0,68	0	0,77	0,93		
PST	Media	26,36	26,00	21,33	22,75	0,57	0,64
	ds	5,46	0	9,38	5,68		
PSDI	Media	3,27	2,27	2,89	3,19	1,44	0,25
	ds	0,71	0	0,47	0,63		
Mouth_I	Media	1,94	2,00	1,39	1,29	0,64	0,60
	ds	1,17	0	0,85	0,72		
Face Shape_II	Media	1,80	1,00	1,25	1,08	0,74	0,54
	ds	1,09	0	0,92	0,82		
Thighs_III	Media	3,56	3,60	2,84	3,35	0,62	0,61
	ds	1,08	0	1,35	1,00		
Legs_IV	Media	2,82	1,00	1,71	1,60	4,35	0,01
	ds	0,96	0	0,78	0,49		
Arms_V	Media	2,62	1,40	1,52	2,35	1,25	0,31
	ds	1,27	0	1,22	1,86		
Skin_VII	Media	1,86	1,00	1,87	2,75	0,58	0,63
	ds	1,50	0	1,37	1,32		
IDEA_avg	Media	2,94	2,30	2,50	2,58	0,90	0,46
	ds	0,80	0	0,83	0,86		
IDEA_sum	Media	66,55	53,00	53,73	59,25	0,71	0,56
	ds	19,76	0	23,58	19,72		
GEO	Media	25,82	23,00	21,13	20,75	0,44	0,72
	ds	10,66	0	10,74	11,53		
OM	Media	13,00	15,00	13,13	14,75	0,11	0,95
	ds	5,66	0	6,33	8,06		
EB	Media	14,91	10,00	8,80	11,75	2,79	0,06
	ds	4,35	0	5,53	4,35		
S	Media	12,82	5,00	10,67	12,00	1,80	0,17
	ds	2,68	0	4,76	3,56		

Tabella 17. Confronto tra i genotipi di DAT ed i punteggi di BUT e IDEA per i punteggi distribuiti normalmente (ANOVA). Nota: per le sigle vd pagina 86

La sottoscala *Legs IV*, mostra un punteggio più elevato nelle pazienti con genotipo 10R/10R, sia rispetto alle pazienti con genotipo 9R/9R ($p=0,03$) che alle pazienti con genotipo 9R/10R ($p=0,003$) (vedi **Figura 6**).

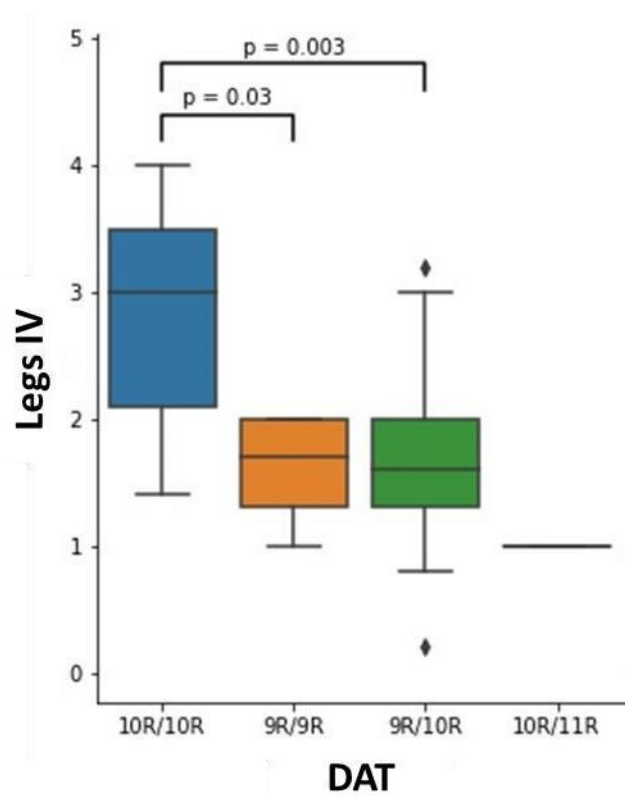


Figura 6. Grafico a scatola relativo al punteggio alla sottoscala *Leggs IV* del BUT nei genotipi di DAT

EDI3

		Descrittivi							
		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
EDI_DT	A1/A2	8	78,3750	26,04906	9,20973	56,5974	100,1526	21,00	99,00
	A2/A2	23	80,0000	23,72379	4,94675	69,7411	90,2589	14,00	99,00
	Totale	31	79,5806	23,90784	4,29398	70,8112	88,3501	14,00	99,00
EDI_B	A1/A2	8	54,5000	38,09012	13,46689	22,6559	86,3441	,00	99,00
	A2/A2	23	54,3913	34,95158	7,28791	39,2771	69,5055	,00	99,00
	Totale	31	54,4194	35,13381	6,31022	41,5322	67,3065	,00	99,00
EDI_BD	A1/A2	8	76,6250	12,35126	4,36683	66,2991	86,9509	56,00	92,00
	A2/A2	23	76,5217	21,89203	4,56480	67,0549	85,9886	36,00	99,00
	Totale	31	76,5484	19,67374	3,53351	69,3320	83,7648	36,00	99,00
EDI_EDRC	A1/A2	8	78,0000	19,54482	6,91014	61,6601	94,3399	39,00	99,00
	A2/A2	23	77,9565	18,45751	3,84866	69,9749	85,9381	25,00	99,00
	Totale	31	77,9677	18,41102	3,30672	71,2145	84,7210	25,00	99,00

Tabella 18. Confronto tra i genotipi di DRD2 ed i punteggi di EDI3 (scale DT, B, BD e EDRC) per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

Il confronto tra i genotipi DRD2 e le scale indicative di alterazione dell'immagine corporea nel questionario EDI3 (DT, B, BD e ERDC), non ha mostrato alcuna significatività statistica

Descrittivi

		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo	
						Limite inferiore	Limite superiore			
EDL_DT	2r/2R	1	99,0000	99,00	99,00	
	2r/4r	5	93,0000	6,00000	2,68328	.	85,5500	100,4500	85,00	99,00
	4r/4r	17	83,0588	14,61793	3,54537	.	75,5430	90,5747	53,00	99,00
	4r/7r	3	93,3333	4,93288	2,84800	.	81,0794	105,5873	90,00	99,00
	6r/6r	4	67,0000	38,14883	19,07442	.	6,2967	127,7033	14,00	99,00
	5r/5r	1	21,0000	21,00	21,00
	9r/9r	1	21,0000	21,00	21,00
	Totale	32	80,1875	23,76829	4,20168	.	71,6181	88,7569	14,00	99,00
	EDL_B	2r/2R	1	90,0000	90,00	90,00
2r/4r		5	82,4000	19,84439	8,87468	.	57,7599	107,0401	52,00	99,00
4r/4r		17	43,7647	32,14912	7,79731	.	27,2352	60,2943	.00	92,00
4r/7r		3	90,6667	9,07377	5,23874	.	68,1262	113,2072	81,00	99,00
6r/6r		4	29,2500	41,48393	20,74197	.	-36,7602	95,2602	.00	88,00
5r/5r		1	29,0000	29,00	29,00
9r/9r		1	52,0000	52,00	52,00
Totale		32	53,6250	34,85338	6,16127	.	41,0590	66,1910	.00	99,00
EDL_BD		2r/2R	1	94,0000	94,00	94,00
	2r/4r	5	86,4000	14,58767	6,52380	.	68,2870	104,5130	62,00	99,00
	4r/4r	17	75,2353	20,48942	4,96941	.	64,7006	85,7700	36,00	99,00
	4r/7r	3	90,0000	3,46410	2,00000	.	81,3947	98,6053	86,00	92,00
	6r/6r	4	70,0000	26,91963	13,45982	.	27,1649	112,8351	36,00	97,00
	5r/5r	1	56,0000	56,00	56,00
	9r/9r	1	59,0000	59,00	59,00
	Totale	32	77,1875	19,68860	3,48049	.	70,0890	84,2860	36,00	99,00
	EDL_ERDC	2r/2R	1	96,0000	96,00	96,00
2r/4r		5	92,2000	6,30079	2,81780	.	84,3765	100,0235	83,00	99,00
4r/4r		17	77,2353	11,82967	2,86912	.	71,1530	83,3176	49,00	95,00
4r/7r		3	95,3333	3,51188	2,02759	.	86,6093	104,0573	92,00	99,00
6r/6r		4	67,0000	28,78657	14,39329	.	21,1941	112,8059	25,00	90,00
5r/5r		1	39,0000	39,00	39,00
9r/9r		1	44,0000	44,00	44,00
Totale		32	78,3438	18,23610	3,22372	.	71,7689	84,9186	25,00	99,00

Tabella 19. Confronto tra i genotipi di DRD4 ed i valori di EDI3 per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

Il confronto tra i genotipi DRD4 e le scale indicative di alterazione dell'immagine corporea nel questionario EDI3 (DT, B, BD e ERDC), non ha mostrato alcuna significatività

Descrittivi

		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
EDI_DT	met/met	3	93,3333	4,93288	2,84800	81,0794	105,5873	90,00	99,00
	val/met	6	69,6667	28,88367	11,79171	39,3551	99,9782	14,00	91,00
	val/val	23	81,2174	23,43842	4,88725	71,0819	91,3529	21,00	99,00
	Totale	32	80,1875	23,76829	4,20168	71,6181	88,7569	14,00	99,00
EDI_B	met/met	3	90,6667	9,07377	5,23874	68,1262	113,2072	81,00	99,00
	val/met	6	32,0000	40,16466	16,39715	-10,1502	74,1502	,00	88,00
	val/val	23	54,4348	31,97275	6,66678	40,6087	68,2608	,00	99,00
	Totale	32	53,6250	34,85338	6,16127	41,0590	66,1910	,00	99,00
EDI_BD	met/met	3	90,0000	3,46410	2,00000	81,3947	98,6053	86,00	92,00
	val/met	6	72,3333	20,02665	8,17585	51,3167	93,3500	36,00	89,00
	val/val	23	76,7826	20,61543	4,29861	67,8678	85,6974	36,00	99,00
	Totale	32	77,1875	19,68860	3,48049	70,0890	84,2860	36,00	99,00
EDI_EDRC	met/met	3	95,3333	3,51188	2,02759	86,6093	104,0573	92,00	99,00
	val/met	6	69,1667	21,90358	8,94210	46,1803	92,1531	25,00	84,00
	val/val	23	78,5217	17,20695	3,58790	71,0809	85,9626	39,00	99,00
	Totale	32	78,3438	18,23610	3,22372	71,7689	84,9186	25,00	99,00

Tabella 20. Confronto tra i genotipi di COMT ed i punteggi di EDI3_B e EDI3_e EDI_EDRC per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

Il confronto tra i genotipi COMT e le scale indicative di alterazione dell'immagine corporea nel questionario EDI3 (DT, B, BD e ERDC), non ha mostrato alcuna significatività

Descrittivi

		N	Media	Deviazione std.	Errore std.	Intervallo di confidenza 95% per la media		Minimo	Massimo
						Limite inferiore	Limite superiore		
EDI_DT	10R/10R	10	80,1000	28,93076	9,14871	59,4042	100,7958	14,00	99,00
	10R/11R	1	99,0000	99,00	99,00
	9r/10R	15	80,3333	19,93083	5,14612	69,2960	91,3707	21,00	99,00
	9r/9R	4	85,2500	5,90903	2,95452	75,8474	94,6526	77,00	90,00
	9r/6R	1	21,0000	21,00	21,00
	10r/13r	1	99,0000	99,00	99,00
	Totale	32	80,1875	23,76829	4,20168	71,6181	88,7569	14,00	99,00
EDI_B	10R/10R	10	57,5000	33,60638	10,62727	33,4594	81,5406	,00	99,00
	10R/11R	1	90,0000	90,00	90,00
	9r/10R	15	49,4667	36,51392	9,42785	29,2459	69,6874	,00	99,00
	9r/9R	4	62,7500	43,00678	21,50339	-5,6834	131,1834	,00	97,00
	9r/6R	1	29,0000	29,00	29,00
	10r/13r	1	29,0000	29,00	29,00
	Totale	32	53,6250	34,85338	6,16127	41,0590	66,1910	,00	99,00
EDI_BD	10R/10R	10	79,5000	24,56850	7,76924	61,9248	97,0752	36,00	99,00
	10R/11R	1	94,0000	94,00	94,00
	9r/10R	15	74,6000	18,10998	4,67598	64,5710	84,6290	39,00	95,00
	9r/9R	4	77,2500	15,43535	7,71767	52,6889	101,8111	62,00	92,00
	9r/6R	1	56,0000	56,00	56,00
	10r/13r	1	97,0000	97,00	97,00
	Totale	32	77,1875	19,68860	3,48049	70,0890	84,2860	36,00	99,00

Tabella 21. Confronto tra i genotipi di DAT ed i punteggi di EDI3 (DT, B e EDRC) per i punteggi distribuiti non normalmente (Kruskal-Wallis). Nota: per le sigle vd pagina 86

Il confronto tra i genotipi DAT e le scale indicative di alterazione dell'immagine corporea nel questionario EDI3 (DT, B, BD e ERDC), non ha mostrato alcuna significatività statistica

LEGENDA

- A: condotte di evitamento
- Arms_V: sottoscala del questionario BUT-B relativa a braccia, spalle, torace, mammelle, genitali
- BIC: preoccupazione per l'immagine corporea
- Blushing_VIII: sottoscala del questionario BUT-B relativa a sudare, arrossire, rumori, odore, natiche
- BUT_B_AVG: media dei punteggi al questionario BUT-B
- CSM: controllo compulsivo
- D: senso di distacco e depersonalizzazione verso il proprio corpo
- ds: deviazione standard
- EB: sentirsi estranei rispetto al proprio corpo
- EDI3_B (Bulimia):
- EDI3_BD (Insoddisfazione per il proprio corpo)
- EDI3_EDRC: (Rischio di disturbo alimentare)
- EDI3_DT (Impulso alla magrezza)
- Face Shape_II: sottoscala del questionario BUT-B relativa a forma della testa e del viso, fronte, orecchie, mento, collo
- GEO: sentirsi a partire dallo sguardo dell'altro e dalla valutazione che l'altro fa
- GSI: grado di compromissione complessivo
- IDEA_avg: media dei punteggi alla scala IDEA
- IDEA_sum: somma dei punteggi alla scala IDEA
- Legs_IV: sottoscala del questionario BUT-B relativa a statura, gambe, caviglie, piedi, mani
- Moustace_VI: sottoscala del questionario BUT-B relativa a baffi, barba, capelli
- Mouth_I: sottoscala del questionario BUT-B relativa a sopracciglia, occhi, naso, bocca, labbra, denti
- OM: sentirsi a partire da misure oggettive
- PSDI: positive symptom distress index
- PST: positive symptom total
- S: sentirsi a partire dalla propria fame
- Skin_VII: sottoscala del questionario BUT-B relativa a capelli, viso
- Thighs_III: sottoscala del questionario BUT-B relativa a stomaco, addome, fianchi, cosce, ginocchia
- WP: fobia del peso

6 DISCUSSIONE

Lo studio si proponeva di verificare l'ipotesi che i Disturbi del Comportamento Alimentare condividessero con le dipendenze la presenza di specifici polimorfismi genici del sistema dopaminergico, implicati nella *Reward Deficiency Syndrome*, in quanto alcuni aspetti psicopatologici sembrano essere in comune tra il disturbo del comportamento alimentare e la dipendenza.

In secondo luogo, si è voluta esplorare l'ipotesi di un'associazione tra i polimorfismi genici del sistema dopaminergico ed il disturbo dell'immagine corporea, indagato attraverso i questionari BUT, IDEA e EDI3, in considerazione del fatto che i polimorfismi della Dopamina, come dimostrato in diversi studi, sembrerebbero collegati alla sintomatologia presentata da pazienti affetti da DCA, interferendo con aspetti patognomici del quadro clinico.

Il campione esaminato ha compreso 32 soggetti tutti di genere femminile, dei quali 25 con diagnosi di Anoressia Nervosa, 5 con diagnosi di Bulimia Nervosa e 2 con diagnosi di *Binge Eating Disorder*.

Per quanto concerne le caratteristiche descrittive del campione in esame, non sono risultate differenze statisticamente significative tra i gruppi relativamente al BMI, all'età, agli anni di scolarizzazione, all'età di esordio e ai mesi di malattia. Tutte le pazienti, sia dal punto di vista diagnostico, sia in base ai punteggi ottenuti ai questionari si collocavano in un range di sofferenza medio-grave.

Polimorfismi genici del sistema dopaminergico

Negli ultimi anni, sono stati compiuti notevoli progressi per comprendere i meccanismi neurobiologici che sono alla base del Disturbo Alimentare, convergendo sul fatto che fattori genetici e interazioni gene/ambiente potrebbero contribuire al potenziale sviluppo di questi disturbi. In particolare l'attenzione degli studiosi si è concentrata sui sistemi della dopamina della serotonina e sui loro polimorfismi genetici.

In riferimento al sistema DA, il DRD2 è un gene codificante per un recettore della dopamina ed è stato osservato che il suo polimorfismo Taq 1A genera due alleli, l'A1 (allele T) e l'A2 (allele C) e che, in tutte le popolazioni, i portatori dell'allele T a bassa funzione (genotipi T/T o T/C) mostrano una riduzione della densità dei recettori dopaminergici D2 rispetto agli omozigoti C/C.

Partendo dall'ipotesi iniziale, per cui nei pazienti affetti da DCA vi fosse una riduzione della DA, ci si attendeva che le nostre pazienti presentassero lo stesso genotipo associato a una riduzione di DA. Il presente studio ha evidenziato invece una frequenza maggiore del genotipo A2/A2 sia tra le pazienti anoressiche (19/25) che tra le bulimiche (2/5) ed una sua equilibrata diffusione nei soggetti con BED (1/2). La distribuzione dei genotipi tra le classi di diagnosi tramite il test del Chi quadro non è risultata in ogni caso significativa e pertanto non si può elaborare alcuna affermazione e l'ipotesi di partenza al momento non può essere dimostrata.

Un altro dei possibili candidati che possono contribuire alla disregolazione dei modelli di alimentazione nei disturbi alimentari è legato al polimorfismo del gene DRD4. In questo contesto, diversi studi hanno identificato la genetica variabilità di DRD4 come fattore centrale nel Binge, nella bulimia nervosa, nell'anoressia nervosa e nel sovrappeso.

In numerosi studi è stato dimostrato che il polimorfismo del gene DRD4 sembra influenzare il desiderio suscitato non solo per le droghe d'abuso ma anche per stimoli naturali, come il cibo. È interessante notare che è stata riportata una sovrapposizione tra i meccanismi neurali implicati nella motivazione appetitiva per le sostanze e quelli coinvolti nella motivazione appetitiva per il cibo, a sostegno dell'ipotesi della "dipendenza da cibo".

Di conseguenza, sia le droghe d'abuso che il consumo di cibo (soprattutto il cibo che crea dipendenza) attivano lo stesso percorso motivazionale, dove il segnale dopaminergico è il principale sistema di neurotrasmissione; l'aumento dei livelli di DA in quelle aree del cervello potrebbe rafforzare gli effetti della dipendenza.

Come accennato in precedenza, il DRD4 è l'unico sottotipo simile a D2 fortemente espresso in PFC, regione del cervello che modula il desiderio di droga, ma anche le proprietà gratificanti degli alimenti. In effetti, il PFC ha connessioni anatomiche con aree legate all'alimentazione, incluso l'ipotalamo laterale, NAc siti di ricompensa e limbica. Il circuito PFC è collegato agli aspetti cognitivi della ricerca per cibo, autocontrollo, attribuzione di salienza e consapevolezza, processo decisionale basato sulla ricompensa, e una disregolazione di tale circuito potrebbe portare allo sviluppo di disturbi dell'alimentazione.

Queste considerazioni sulla distribuzione del DRD4 e sul ruolo nella tossicodipendenza, discusse in precedenza, fornisce prove sulle potenziali implicazioni dei DRD4 nei Disturbi Alimentari.

Rispetto al presente studio stessa valutazione va fatta per ciò che riguarda il polimorfismo del gene DRD4, la cui distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le tre classi diagnostiche ($\chi^2=21,57$; $p=0,006$), non segue la direzione di altri studi, dove sembra sempre più dimostrato che l'allele 7R è

quello implicato nei DCA in condivisione con le dipendenze.

La Catecolo-O-Metiltransferasi (COMT) è un enzima abbondantemente espresso a livello della corteccia prefrontale responsabile della degradazione della dopamina. Diversi studi hanno evidenziato che SNP nella posizione 472 (472 G→A) del suo mRNA comporta un cambiamento aminoacidico (158Val→Met) e delle forme di proteina matura con differente attività enzimatica, con gli omozigoti Val/Val degradano più rapidamente la dopamina rispetto agli omozigoti Met/Met.

Dallo studio è risultata un'ampia diffusione del genotipo Val/Val tra i soggetti bulimici (4/5) e con BED (2/2), sebbene il test del Chi quadrato non abbia evidenziato una distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le varie classi di diagnosi.

Alla stessa evidenza si è giunti riguardo il polimorfismo di un numero variabile di ripetizioni tandem (VNTR) nella regione 3'-non tradotta (3' UTR) del gene codificante per il DAT, trasportatore della dopamina che si occupa della ricaptazione di questo neurotrasmettitore dallo spazio sinaptico.

Dall'analisi del nostro campione è stata infatti evidenziata un'ampia diffusione del genotipo 10R/10R tra i soggetti bulimici (3/5) ed anoressici (7/25) e di quello 9R/10R, sempre tra le pazienti bulimiche (2/5) ed anoressiche (10/25), sebbene in mancanza di una distribuzione statisticamente significativa dei genotipi tra le classi diagnostiche.

I risultati preliminari del presente studio sembrerebbero non indirizzare verso una conferma dell'ipotesi che i Disturbi del Comportamento Alimentare condividano con le dipendenze gli stessi polimorfismi genici responsabili della *Reward Deficiency Syndrome*, ciò dunque non in linea con quanto descritto ad oggi in letteratura⁶³⁻⁶⁷. Sebbene qualsiasi conclusione debba tenere conto dei limiti presentati dal nostro studio.

Analisi di BUT, IDEA e EDI-3

Dall'analisi dei questionari BUT, IDEA e EDI3 sono risultati dei punteggi alti, indicativi di un disturbo dell'immagine corporea, nel campione in esame, in mancanza di differenze statisticamente significative tra i tre gruppi clinici. Tale risultato conferma la presenza della distorsione dell'immagine corporea nei Disturbi del Comportamento Alimentare ed avvalora il suo ruolo come fattore di rischio e di mantenimento di queste patologie, nonché come sintomo trasversale alle diverse categorie diagnostiche^{116,117}.

Associazione tra i polimorfismi genici del sistema dopaminergico ed il disturbo dell'immagine corporea

Molto minori sono invece gli studi che hanno indagato l'immagine corporea e la sua distorsione in relazione ai differenti polimorfismi della dopamina, nonostante sia noto che questo neurotrasmettitore venga coinvolto nel suo sviluppo e nelle sue alterazioni. In questo, il presente studio può considerarsi originale.

Una ricerca degna di interesse è quella di Gervasini et al., in cui sono state indagate le caratteristiche psicopatologiche valutate con EDI2 e come queste possano ricevere un'influenza da parte dei polimorfismi della dopamina. In questo studio sono risultati coinvolti diversi geni, compreso il DRD4, in grado di modulare le caratteristiche psicopatologiche espresse da tutte le scale.

Nel nostro studio, nel confronto dei punteggi dei questionari con i genotipi dei vari polimorfismi è risultata una differenza statisticamente significativa alla sottoscala Legs IV del BUT-B. Infatti, le pazienti con genotipo omozigote 10R/10R per il polimorfismo VNTR 3'-UTR DAT hanno ottenuto punteggi significativamente più elevati di insoddisfazione corporea riguardo la statura,

le gambe, le caviglie, i piedi e le mani, sia rispetto alle pazienti con genotipo 9R/9R che a quelle con genotipo 9R/10R. Tale risultato, alla luce dei limiti presentati dal nostro studio può solo rappresentare uno spunto di riflessione. Stesse considerazioni valgono per i risultati emersi dal confronto dei punteggi del questionario EDI3, in particolare delle sottoscale specifiche per l'immagine corporea (DBT, B, BD e EDRC) con i genotipi dei vari polimorfismi. L'assenza di alcuna relazione significativa tra i punteggi della sottoscale indicative di una distorsione dell'immagine corporea, con i polimorfismi presenti nel nostro campione e che porterebbe a concludere che non vi è un'influenza dei polimorfismi dopaminergici sull'immagine corporea, può essere uno spunto di riflessione, visti i limiti dello studio in esame.

Non è possibile pertanto affermare che questo studio apporti dei dati nuovi, né che confermi o meno quanto riportato in letteratura. Per poter affermare l'esistenza di un'associazione tra polimorfismi della dopamina e il disturbo dell'immagine corporea è necessario aumentare la numerosità e, possibilmente, considerare anche un gruppo di controllo appaiato per le caratteristiche del campione preso in esame (come peraltro si era concepito negli obiettivi prima del COVID).

7. CONCLUSIONI

Certamente il peso di alcuni fattori socioculturali nello sviluppo dell'anoressia nervosa è stato inizialmente indotto dall'osservazione che il disturbo colpiva soprattutto le adolescenti appartenenti alle classi sociali più elevate nei Paesi occidentali.

“Diversi studi hanno poi suggerito che l’immigrazione e l’acquisizione dei modelli della cultura occidentale possono favorire l’esordio del disturbo: popolazioni orientali immigrate in Inghilterra, Germania o Stati Uniti presentano una prevalenza simile a quella delle popolazioni residenti e inferiore a quella dei Paesi di provenienza” (OMS, 2013).

Ciò nonostante, alcuni studiosi, come visto in precedenza^{39,63}, tendono a ridimensionare il peso dei fattori socio-culturali e a dare maggiore attenzione a fattori biologici, in particolar modo genetici.

I fattori genetici sono stati ampiamente approfonditi attraverso studi sulle famiglie, sui gemelli, su gemelli separati e sui polimorfismi. Si è visto che i polimorfismi della serotonina e quelli della dopamina sembrano essere quelli più coinvolti.

In tale scenario permane forte il possibile ruolo svolto da fattori genetici e correlati neurali, come si è visto nella già citata metanalisi condotta da Calati et al., 2011⁶³. Soprattutto in tema di anoressia nervosa, come ricordano Loredio, Mirigliani¹⁸⁸, quella ricerca pare aver dimostrato che

“il ruolo del polimorfismo del gene che codifica il trasporto della serotonina (5-HTTLPR), ha evidenziato pur con risultati eterogenei, che l’allele S, rispetto all’allele L, sembra essere un marcatore per l’AN”, ma non per BN e DAI”.

Inoltre sempre Loredio, Mirigliani, riferendosi a Swanson (2011), segnalano che, relativamente ai pazienti appartenenti al sottogruppo della AN restrittiva, è

stato individuato un fattore genetico considerato predominante il quale si correla con una forte rigidità di pensiero, cosa che potrebbe spiegare la particolare resistenza di questi pazienti alla terapia.

Infine, Mitchison et al ³⁹ pur sottolineando la povertà di dati di origine genetica e/o neurale nelle ricerche fin qui condotte, tuttavia riconosce che sono state indicate alcune interessanti correlazioni tra DRD4 gene (*the Dopamine Receptor D4 gene*) e il tratto del perfezionismo in soggetti con o senza storia di AN.

È chiaro che la questione rimane aperta ed è parimenti chiaro come esista, d'altra parte, una consolidata tradizione clinica che colloca l'eziopatogenesi dei DCA in un'evidente dimensione multifattoriale, ma la componente genetica merita continui approfondimenti.

Il presente studio, pur tenendo conto della complessità di questi disturbi rispetto ai fattori eziopatogenetici, ha cercato di focalizzare la propria attenzione su quanto quelli di natura genetica pesano sull'insorgenza dei disturbi alimentari.

Sulla base dei risultati ottenuti con le analisi effettuate sul nostro campione non possiamo affermare che i Disturbi del Comportamento Alimentare condividono gli stessi polimorfismi associati alla *Reward Deficiency Syndrome* descritti nelle dipendenze per i limiti connessi alle caratteristiche del campione preso in esame.

Per quanto concerne i risultati relativi ai punteggi ottenuti al BUT, all'IDEA e all'EDI3, questi hanno confermato la presenza di un'alterazione dell'immagine corporea nel nostro campione ed il suo ruolo come fattore di rischio, di mantenimento e di cronicizzazione nei Disturbi del Comportamento Alimentare.

Sebbene lo studio abbia mostrato una sua originalità nel cercare di dimostrare l'esistenza di un'associazione tra polimorfismi della dopamina e alterazione dell'immagine corporea, trarre delle conclusioni con i risultati ottenuti, può essere senz'altro azzardato, come già ribadito, considerata la natura preliminare dello studio e la complessa patogenesi di questo sintomo patognomiconico. Tuttavia, proprio per la mancanza di un'omogeneità nei risultati presenti in letteratura,

sebbene l'importanza dei fattori genetici sia ormai acclarata, è bene incoraggiare la prosecuzione degli studi in questo senso. In particolar modo la distorsione dell'immagine corporea, sintomo nucleare dei DCA, merita di continuare ad essere indagata in studi successivi.

Il presente studio, pur presentando le già esposte limitazioni come l'esigua numerosità campionaria e la mancanza di un gruppo di controllo, causate anche dalla pandemia COVID, presenta un punto a suo favore riguardo all'originalità dello scopo che non si prefiggeva fondamentalmente non tanto di dimostrare le basi genetiche dei DCA, quanto di tipizzare un sottocampione di pazienti con determinate caratteristiche psicopatologiche, riferite soprattutto al disturbo dell'immagine corporea. In ogni caso lo studio è in corso e pensiamo di essere in grado di superare le limitazioni su citate, continuando il reclutamento di pazienti e del gruppo di controllo.

Infatti, sebbene la prima fase l'emergenza sanitaria abbia limitato l'accesso delle pazienti in ospedale, in un momento successivo, l'adozione di misure di sicurezza elevate, considerando che si tratta di pazienti con un disturbo medio-grave, i servizi hanno ricominciato a funzionare a pieno regime e tutt'ora la raccolta di soggetti sta proseguendo.

Quindi, obiettivo futuro sarà ampliare il campione in esame, in modo da poter integrare un maggior numero di analisi del DNA genomico, possibilmente reclutando anche il gruppo di controllo. L'obiettivo più generale sarebbe infine, quello di andare ad identificare marker genetici che possano predire una maggior suscettibilità ai DCA, così da poter essere utilizzati per una diagnosi precoce e, verosimilmente avviare i pazienti ad una terapia mirata.

BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioContenutiDonna.jsp?lingua=italiano&id=4470&area=Salute%20donna&menu=patologie>
2. Herpertz-Dahlmann, B. (2015). Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, 24(1), 177-196
3. Ministero della Salute, Appropriatazza clinica, strutturale e operativa nella prevenzione, diagnosi e terapia dei disturbi dell'alimentazione, *Quaderni del Ministero della Salute*, 2013
4. Gender differences in perceptions of the severity and prevalence of eating disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2011; 5: 41-49
5. Eating disorders guidelines from NICE G Terence Wilson, Roz Shafran *Lancet* 2005; 365: 79–81
6. Bell R.M., *Holy Anorexia*, University of Chicago Press, 1987.
7. Porzio S., *De Puella Germanica, Quae Fere Biennium Vixerat Sine Cibo*, Potuque, Torrentino, 1551.
8. Morton R., *Phthisiologia Seu Exercitationes de Phthisi*, Samuel Smith, 1689.
9. Imbert F., *Traité Théorique et Pratique Des Maladies Des Femmes*, Germer Baillière, 1840.
10. Marcé L. V., Note sur une forme de délire hypocondriaque consécutive aux dyspepsies et caractérisée principalement par le refus d'aliments, *Ann médico-psychologique*, 1860.
11. Gull W.W., Anorexia Nervosa (Apepsia Hysterica, Anorexia Hysterica), *Transactions Clinical Society of London*, 1874. doi:10.1080/21662630.2015.1079694
12. Lasègue C., De l'anorexie hystérique, *Journal français de Psychiatrie*, 2009. doi:10.3917/jfp.032.0003
13. Spitoni G.F., Aragona M., *Manuale Dei Disturbi Alimentari*, Carocci, 2019.
14. Axenfeld A., Huchard H., *Traité Des Névroses*, Baillière, 1883.
15. Janet P., *Les Obsessions et La Psychasthénie*, L'Harmattan, 1903.
16. Sigmund F., *Minuta G., in Opere, Vol II.*, Boringhieri, 1980.
17. Simmonds M., *Über Hypophysisschwund Mit Tödlichem Ausgang*, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1914.
18. Sheehan H.L., Post-partum necrosis of the anterior pituitary, *Journal of Pathology and Bacteriology*, 1937.
19. Sheehan H.L., Simmonds disease due to postpartum necrosis of the anterior pituitary, *International Journal of Medicine*, 1939.
20. Klein, M. (1952) Some theoretical conclusions regarding the emotional life of the infant.
21. Selvini Palazzoli M., L'anorexia mentale - Dalla terapia individuale alla terapia familiare, Feltrinelli, Milano 1981
22. Minuchin Salvador, Rosman Bernice L. B.L., *Famiglie Psicosomatiche. L'anorexia Mentale Nel Contesto Familiare*, Astrolabio Ubaldini, 1980.
23. Bruch H., *Eating Disorders: Obesity, Anorexia Nervosa and the Person Within*, Basic Books, 1973
24. Garner D., Garfinkel P.E., (1980) Socio-cultural factors in the development of anorexia nervosa, *Psychol. Med.*, vol. 10, 647-56
25. APA-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2nd Ed.*, American Psychiatric Association, 1968.
26. APA-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Ed.*, American Psychiatric Association, 2013.
27. Russell G., Bulimia nervosa: An ominous variant of anorexia nervosa, *Psychological Medicine*, 1979.

doi:10.1017/S0033291700031974

28. Senofonte, *Anabasi*, 371BC.
29. Anneo S.L., *Consolatio Ad Marciam*, 40AD.
30. Cullen W., *Synopsis Nosologiae Methodicae. In Usum Studiosorum. Editio Altera. In Quarta Parte Emendata; et Adjectis Morborum Speciebus Aucta*, Van Der Eyk, 1772.
31. Habermas T., The psychiatric history of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Weight concerns and bulimic symptoms in early case reports, *International Journal of Eating Disorders*, 1989.
32. APA-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd Ed.*, American Psychiatric Association, 1980.
33. APA-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3rd Ed. Revised.*, American Psychiatric Association, 1987.
34. APA-American Psychiatric Association., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed.*, American Psychiatric Association, 1994.
35. Stunkard A.J., Eating patterns and obesity, *Psychiatric Quarterly*, 1959. doi:10.1007/BF01575455
36. Spitzer R.L., Devlin M., Walsh B.T. et al., Binge eating disorder: A multisite field trial of the diagnostic criteria, *International Journal of Eating Disorders*, 1992. doi:10.1002/1098-108X(199204)11:3<191::AID-EAT2260110302>3.0.CO;2-S
37. APA-American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Ed. Revised.*, American Psychiatric Association, 2000
38. D. van Hoekena and H. W. Hoeka. Review of the burden of eating disorders: mortality, disability, costs, quality of life, and family burden *Current Opinion in Psychiatry*, 2020
39. Mitchison, D., & Hay, P. J. (2014). The epidemiology of eating disorders: genetic, environmental, and societal factors. *Clinical epidemiology*, 6, 89–97
40. Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *Lancet* 2010 Feb 13;375(9714):583-93
41. Javaras K.N., Runfola C.D., Thornton L.M. et al., Sex- and age-specific incidence of healthcare-register- recorded eating disorders in the complete swedish 1979-2001 birth cohort, *International Journal of Eating Disorders*, 2015. doi:10.1002/eat.22467
42. Steinhausen H.C., Jensen C.M., Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a danish nationwide psychiatric registry study, *International Journal of Eating Disorders*, 2015. doi:10.1002/eat.22402
43. Silén Y., Sipilä P.N., Raevuori A. et al., DSM-5 eating disorders among adolescents and young adults in Finland: A public health concern, *International Journal of Eating Disorders*, 2020. doi:10.1002/eat.23236
44. ADI-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, V Giornata dei disturbi alimentari, *in saluteneews*, 2016.
45. Dietro lo specchio: l'influenza dei mass media nella diffusione dei disturbi del comportamento alimentare. 2017 Aipsa Edizioni
46. Miniati M., Benvenuti A., Bologna E. et al., Mood spectrum comorbidity in patients with anorexia and bulimia nervosa, *Eating and Weight Disorders*, 2018. doi:10.1007/s40519-016-0333-1
47. Koch S.V., Larsen J.T., Mouridsen S.E. et al., Autism spectrum disorder in individuals with anorexia nervosa and in their first- and second-degree relatives: Danish nationwide register-based cohort-study, *British Journal of Psychiatry*, 2015. doi:10.1192/bjp.bp.114.153221
48. Svedlund N.E., Norring C., Ginsberg Y., von Hausswolff-Juhlin Y., Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among adult eating disorder patients, *BMC Psychiatry*, 2017. doi:10.1186/s12888-016-1093-1
49. Ramalho S.M., Trovisqueira A., de Lourdes M. et al., The impact of COVID-19 lockdown on disordered eating behaviors: the mediation role of psychological distress, *Eating and Weight*

- Disorders*, 2021. doi:10.1007/s40519-021-01128-1
50. ADI-Associazione Italiana di Dietetica e Nutrizione Clinica, V Giornata dei disturbi alimentari, *in saluteneews*, 2021
 51. G.L. Engel, The need for a new medical model. A challenge for biomedicine, *Science*, 1977 Vol 196, Issue 4286 pp. 129-136. DOI: 10.1126/science.847460
 52. Fairburn C., G.Harrison P. J., Eating disorders, *Lancet*, 2003.
 53. Thornton L.M., Mazzeo S.E., Bulik C.M., The heritability of eating disorders: Methods and current findings, *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2011. doi:10.1007/7854_2010_91
 54. Bulik C.M., Sullivan P.F., Tozzi F., Furberg H., Lichtenstein P., Pedersen N.L., Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa, *Archives of General Psychiatry*, 2006. doi:10.1001/archpsyc.63.3.305
 55. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K., Genetic Epidemiology of Major Depression: Review and Meta-Analysis *Am J Psychiatry* 2000; 157:1552–1562 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552>
 56. BML Baselmans, L Yengo, W van Rheenen Risk in relatives heritability, SNP-based heritability, and genetic correlations in psychiatric disorder: a review *Biological Psychiatry*, Volume 89, Issue 1, 1 January 2021, Pages 11-19 – Elsevier
 57. *Psychiatryonline* <http://www.psychiatryonline.it/>
 58. Kaplan & Sadock's *Synopsis of Psychiatry* Wolters Kluwer Health Eds 2015
 59. Holland A.J., Hall A., Murray R., Russell G.F., Crisp A.H., Anorexia nervosa: A study of 34 twin pairs and one set of triplets, *British Journal of Psychiatry*, 1984. doi:10.1192/bjp.145.4.414
 60. Javaras K.N., Laird N.M., Reichborn-Kjennerud T., Bulik C.M., Pope H.G., Hudson J.I., Familiarity and heritability of binge eating disorder: Results of a case-control family study and a twin study, *International Journal of Eating Disorders*, 2008. doi:10.1002/eat.20484
 61. Reichborn-Kjennerud T., Bulik C.M., Tambs K., Harris J.R., Genetic and environmental influences on binge eating in the absence of compensatory behaviors: A population-based twin study, *International Journal of Eating Disorders*, 2004. doi:10.1002/eat.20047
 62. Klump K.L., Suisman J.L., Burt S.A., McGue M., Iacono W.G., Genetic and Environmental Influences on Disordered Eating: An Adoption Study, *Journal of Abnormal Psychology*, 2009. doi:10.1037/a0017204
 63. Calati R., De Ronchi D., Bellini M., Serretti A. (2011). The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: a meta-analysis. *Int J Eat Disord* Apr;44(3):191-9
 64. Russell G. (1979) Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med*. Aug;9(3):429-48
 65. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P and Pedersen NL (2010) Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biological Psychiatry* 67, 71–77.
 66. Manfredi L., Accoto A., Couyoumdjian A., Conversi D., A systematic review of genetic polymorphisms associated with binge eating disorder, *Nutrients*, 2021. doi:10.3390/nu13030848
 67. Ikemoto S., Bonci A., Neurocircuitry of drug reward, *Neuropharmacology*, 2014. doi:10.1016/j.neuropharm.2013.04.031
 68. De Luca M.A., Bassareo V., Bauer A., Di Chiara G., Caffeine and accumbens shell dopamine, *Journal of Neurochemistry*, 2007. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04754.x
 69. Williams G.V., Goldman-Rakic P.S., Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex, *Nature*, 1995. doi:10.1038/376572a0
 70. Roy A Wise, Mykel A Robble Dopamine and Addiction Annual Review of Psychology 2020 vol71:79-106

71. Tzschentke T.M., Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system, *Progress in Neurobiology*, 2001. doi:10.1016/S0301-0082(00)00033-2
72. Sonne J.W.H., Gash D.M., Psychopathy to altruism: Neurobiology of the selfish-selfless spectrum, *Frontiers in Psychology*, 2018. doi:10.3389/fpsyg.2018.00575
73. EJ Nestler, WA Carlezon Jr The mesolimbic dopamine reward circuit in depression *Biol Psychiatry* 2006 15;59(12):1151-9. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.09.018
74. Koob G.F., Le Moal M., Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis, *Neuropsychopharmacology*, 2001. doi:10.1016/S0893-133X(00)00195-0
75. Niehaus J.L., Cruz-Bermudez N.D., Kauer J.A., Plasticity of addiction: A mesolimbic dopamine short- circuit?, *American Journal on Addiction*, 2009. doi:10.1080/10550490902925946
76. Volkow N.D., Wang G.J., Telang F. et al., Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: Possible contributing factors, *Neuroimage*, 2008. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.06.002
77. Wang G.J., Smith L., Volkow N.D. et al., Decreased dopamine activity predicts relapse in methamphetamine abusers, *Molecular Psychiatry*, 2012. doi:10.1038/mp.2011.86
78. Heyman G.M., Resolving the contradictions of addiction, *Behavioral and Brain Sciences*, 1996. doi:10.1017/s0140525x00042990
79. Robinson T.E., Berridge K.C., The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction, *Brain Research Reviews*, 1993. doi:10.1016/0165-0173(93)90013-P
80. Berridge K.C., Robinson T.E., The Mind of an Addicted Brain: Neural Sensitization of Wanting Versus Liking, *Current Directions in Psychological Science*, 1995. doi:10.1111/1467-8721.ep10772316
81. Herzog D.B., Dorer D.J., Keel P.K. et al., Recovery and relapse in anorexia and bulimia nervosa: A 7.5-year follow- up study, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1999. doi:10.1097/00004583-199907000-00012
82. Strober M., Freeman R., Morrell W., Atypical anorexia nervosa: Separation from typical cases in course and outcome in a long-term prospective study, *International Journal of Eating Disorders*, 1999. doi:10.1002/(SICI)1098-108X(199903)25:2<135::AID-EAT2>3.0.CO;2-1
83. Gervasini G., Gordillo I., García-Herráiz A. et al., Influence of dopamine polymorphisms on the risk for anorexia nervosa and associated psychopathological feature, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2013. doi:10.1097/JCP.0b013e3182970469
84. Blum K., Liu Y., Shriner R., S. Gold M., Reward Circuitry Dopaminergic Activation Regulates Food and Drug Craving Behavior, *Current Pharmaceutical Design*, 2012. doi:10.2174/138161211795656819
85. Umberg E.N., Shader R.I., Hsu L.K.G., Greenblatt D.J., From disordered eating to addiction: The “food drug” in bulimia nervosa, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2012. doi:10.1097/JCP.0b013e318252464f
86. Blum K., Gondre-Lewis M.C., Baron D. et al., Introducing precision addiction management of reward deficiency syndrome, the construct that underpins all addictive behaviors, *Frontiers in Psychiatry*, 2019. doi:10.3389/fpsyg.2018.00548
87. I Morales, KC. Berridge ‘Liking’ and ‘wanting’ in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications *Physiol Behav.* 2020; 227: 113152. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113152
88. Walter Kaye Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents *Physiol Behav.* 2008 April 22; 94(1): 121–135. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.037
89. Davis C., Claridge G., The eating disorders as addiction: A psychobiological perspective, *Addictive Behaviors*, 1998. doi:10.1016/S0306-4603(98)00009-4
90. Godier L.R., Park R.J., Compulsivity in anorexia nervosa: A transdiagnostic concept, *Frontiers in Psychology*, 2014. doi:10.3389/fpsyg.2014.00778

91. Ritchie T., Noble E.P., Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics, *Neurochemical Research*, 2003. doi:10.1023/A:1021648128758
92. Eisenberg D.T.A., MacKillop J., Modi M. et al., Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: A DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study, *Behavioral and Brain Functions*, 2007. doi:10.1186/1744-9081-3-2
93. Le Foll B., Gallo A., Strat Y. Le, Lu L., Gorwood P., Genetics of dopamine receptors and drug addiction: A comprehensive review, *Behavioral Pharmacology*, 2009. doi:10.1097/FBP.0b013e3283242f05
94. Zink C.F., Weinberger D.R., Cracking the moody brain: The rewards of self starvation, *Nature Medicine*, 2010. doi:10.1038/nm1210-1382
95. Prasad P., Ambekar A., Vaswani M., Dopamine D2 receptor polymorphisms and susceptibility to alcohol dependence in Indian males: A preliminary study, *BMC Medical Genetics*, 2010. doi:10.1186/1471-2350-11-24
96. Davis C., Levitan R.D., Kaplan A.S. et al., Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case- control study of binge eating disorder, *Prog Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2008. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.024
97. Nisoli E., Brunani A., Borgomainerio E. et al., D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity, *Eating and Weight Disorders*, 2007. doi:10.1007/BF03327583
98. Lachman H.M., High-activity catechol-O-methyltransferase allele is more prevalent in polysubstance abusers, *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatr Genetics*, 1997. doi:10.1002/(SICI)1096- 8628(19970725)74:4<439::AID-AJMG16>3.0.CO;2-J
99. Šerý O., Didden W., Mikeš V., Pitelová R., Znojil V., Zvolský P., The association between high-activity COMT allele and alcoholism, *Neuroendocrinology Letters*, 2006.
100. Mikołajczyk E., Grzywacz A., Samochowiec J., The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders, *Brain Research*, 2010. doi:10.1016/j.brainres.2009.10.035
101. Amorim-Barbosa T., Serrão M.P., Brandão I., Vieira-Coelho M.A., Catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes from patients with eating disorders, *Eating and Weight Disorders*, 2016. doi:10.1007/s40519-015- 0213-0
102. Kaye W.H., Wierenga C.E., Bailer U.F., Simmons A.N., Bischoff-Grethe A., Nothing tastes as good as skinny feels: The neurobiology of anorexia nervosa, *Trends in Neurosciences*, 2013. doi:10.1016/j.tins.2013.01.003
103. Frisch A., Laufer N., Danziger Y. et al., Association of anorexia nervosa with the high activity allele of the COMT gene: A family-based study in Israeli patients, *Molecular Psychiatry*, 2001. doi:10.1038/sj.mp.4000830
104. Ueno S., Nakamura M., Mikami M. et al., Identification of a novel polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene and the significant association with alcoholism, *Molecular Psychiatry*, 1999. doi:10.1038/sj.mp.4000562
105. Madras B.K., Miller G.M., Fischman A.J., The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder, *Biological Psychiatry*, 2005. doi:10.1016/j.biopsych.2004.10.011
106. Yoon D.Y., Rippel C.A., Kobets A.J. et al., Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: Association with the DAT gene (SLC6A3) *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2007. doi:10.1002/ajmg.b.30466
107. Köhnke M.D., Batra A., Kolb W. et al., Association of the dopamine transporter gene with alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 2005. doi:10.1093/alcalc/agh179
108. Pohjalainen T., Rinne J.O., Nägren K. et al., The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers, *Molecular Psychiatry*, 1998.

doi:10.1038/sj.mp.4000350

109. Miller G.M., Madras B.K., Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression, *Molecular Psychiatry*, 2002. doi:10.1038/sj.mp.4000921
110. Heinz A., Goldman D., Jones D.W. et al., Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum, *Neuropsychopharmacology*, 2000. doi:10.1016/S0893-133X(99)00099-8
111. Faraone S.V., Spencer T.J., Madras B.K., Zhang-James Y., Biederman J., Functional effects of dopamine transporter gene genotypes on in vivo dopamine transporter functioning: A meta-analysis, *Molecular Psychiatry*, 2014. doi:10.1038/mp.2013.126
112. Shinohara M., Mizushima H., Hirano M. et al., Eating disorders with binge-eating behavior are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene, *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 2004
113. Davis C., Levitan R.D., Kaplan A.S. et al., Dopamine transporter gene (DAT1) associated with appetite suppression to methylphenidate in a case-control study of binge eating disorder, *Neuropsychopharmacology*, 2007. doi:10.1038/sj.npp.1301348
114. Thaler L., Groleau P., Badawi G. et al., Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): Relationships to eating- and personality-related psychopathology, *Progress in Neuro- Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2012. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.05.019
115. McGeary J., The DRD4 exon 3 VNTR polymorphism and addiction-related phenotypes: A review, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2009. doi:10.1016/j.pbb.2009.03.010
116. Chen C., Burton M., Greenberger E., Dmitrieva J., Population migration and the variation of dopamine D4 receptor (DRD4) allele frequencies around the globe, *Evolution and Human Behavior*, 1999. doi:10.1016/S1090-5138(99)00015-X
117. Wang E., Ding Y.C., Flodman P. et al., The Genetic Architecture of Selection at the Human Dopamine Receptor D4 (DRD4) Gene Locus, *American Journal of Human Genetics*, 2004. doi:10.1086/420854
118. Eisenberg D.T.A., Campbell B., MacKillop J., Lum J.K., Wilson D.S., Season of birth and dopamine receptor gene associations with impulsivity, sensation seeking and reproductive behaviors, *PLoS One*, 2007. doi:10.1371/journal.pone.0001216
119. Vandenberg D.J., Rodriguez L.A., Hivert E. et al., Long forms of the dopamine receptor (DRD4) gene VNTR are more prevalent in substance abusers: No interaction with functional alleles of the catechol-o- methyltransferase (COMT) gene, *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, 2000. doi:10.1002/1096-8628(20001009)96:5<678::AID-AJMG15>3.0.CO;2-8
120. Steiger H., Thaler L., Gauvin L. et al., Epistatic interactions involving DRD2, DRD4, and COMT polymorphisms and risk of substance abuse in women with binge-purge eating disturbances, *Journal of Psychiatric Research*, 2016. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.02.011
121. Langley K., Marshall L., Van Den Bree M. et al., Association of the Dopamine D 4 Receptor Gene 7-Repeat Allele with Neuropsychological Test Performance of Children with ADHD, *American Journal of Psychiatry*, 2004. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.133
122. Park A., Sher K.J., Todorov A.A., Heath A.C., Interaction between the DRD4 VNTR polymorphism and proximal and distal environments in alcohol dependence during emerging and young adulthood, *Journal of Abnormal Psychology*, 2011. doi:10.1037/a0022648
123. van der Zwaluw C.S., Larsen H., Engels R.C.M.E., Best friends and alcohol use in adolescence: the role of the dopamine D4 receptor gene, *Addiction Biology*, 2012. doi:10.1111/j.1369-1600.2010.00305.x
124. Das D., Tan X., Eastal S., Effect of model choice in genetic association studies: DRD4 exon III VNTR and cigarette use in young adults, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2011. doi:10.1002/ajmg.b.31169

125. Chen D., Liu F., Shang Q., Song X., Miao X., Wang Z., Association between polymorphisms of DRD2 and DRD4 and opioid dependence: Evidence from the current studies, *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2011. doi:10.1002/ajmg.b.31208
126. Kaplan A.S., Levitan R.D., Yilmaz Z., Davis C., Tharmalingam S., Kennedy J.L., A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa, *International Journal of Eating Disorders*, 2008. doi:10.1002/eat.20474
127. Halmi K.A., Perplexities and provocations of eating disorders, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 2009. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01983.x
128. Kaye W.H., Frank G.K.W., McConaha C., Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa, *Neuropsychopharmacology*, 1999. doi:10.1016/S0893-133X(99)00053-6
129. Epstein L.H., Leddy J.J., Temple J.L., Faith M.S., Food Reinforcement and Eating: A Multilevel Analysis, *Psychological Bulletin*, 2007. doi:10.1037/0033-2909.133.5.884
130. Stice E., Yokum S., Blum K., Bohon C., Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food, *Journal of Neuroscience*, 2010. doi:10.1523/JNEUROSCI.2105-10.2010
131. Guaraldi G.P., L'immagine del corpo: un concetto di confine. Introduzione, *Età evol.*, vol. 35, 52-59 (1990)
132. Zazzo R., La disintegrazione della nozione di schema corporeo, *Età evolutiva*, vol. 35, 60-63 (1990)
133. Bruni R., Body Image e disturbi del comportamento alimentare, *Arch. Psicol. Neurol. Psichiat.*, vol. 2, N.3, 309-19 (1995)
134. Maravita, A. (2006). From "Body in the Brain" to "Body in Space": Sensory and Intentional Components of Body Representation. In G. Knoblich, I. M. Thornton, M. Grosjean, & M. Shiffrar (Eds.), *Human body perception from the inside out: Advances in visual cognition*. (pp. 65–88). Oxford University Press.
135. Freeman, R., Touyz, S., Sara, G., & Rennie, C. (1991). In the eye of the beholder: Processing body shape information in anorexic and bulimic patients. *International Journal of Eating Disorders*, 10, 709–714.
136. Jansen, A., Nederkoorn, C., & Mulkens, S. (2005). Selective visual attention for ugly and beautiful body parts in eating disorders. *Behaviour research and therapy*, 43(2), 183-196
137. Blechert, J., Ansorge, U., & Tuschen-Caffier, B. (2010). A body-related dot-probe task reveals distinct attentional patterns for bulimia nervosa and anorexia nervosa. *Journal of abnormal psychology*, 119(3), 575
138. Depraz N., Varela F.J., Vermersch P. (2003), *On Becoming Aware: A Pragmatics of Experiencing*, John Benjamins
139. Gallagher S., *Body Schema and Intentionality*, in Bermúdez, Marcel e Elian (1995)
140. King, G. A., Polivy, J., & Herman, C. P. (1991). Cognitive aspects of dietary restraint: Effects on person memory. *International Journal of Eating Disorders*, 10(3), 313-321.
141. Sebastian, S. B., Williamson, D. A., & Blouin, D. C. (1996). Memory bias for fatness stimuli in the eating disorders. *Cognitive Therapy and Research*, 20(3), 275-286
142. Hermans, D., Pieters, G., & Eelen, P. (1998). Implicit and explicit memory for shape, body weight, and food-related words in patients with anorexia nervosa and nondieting controls. *Journal of Abnormal Psychology*, 107(2), 193
143. Tekcan Ali İ, Çağlar Taş A., Topçuoğlu V., Yücel B. (2008) Memory bias in anorexia nervosa: Evidence from directed forgetting, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, Volume 39, Issue 3, Pages 369-380
144. Jackman, L. P., Williamson, D. A., Netemeyer, R. G., & Anderson, D. A. (1995). Do weight-preoccupied women misinterpret ambiguous stimuli related to body size? *Cognitive Therapy and Research*, 19(3), 341–355

145. Perrin, L.A. (1996). Interpretation of ambiguous body-related stimuli in the eating disorders [ProQuest Information & Learning]. In Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering (Vol. 57, Issue 2-B, p. 1451)
146. Lemma, A. (2009). Being seen or being watched? A psychoanalytic perspective on body dysmorphia. *The International Journal of Psychoanalysis*, 90(4), 753-771. <https://doi-org.ezproxy.uniroma1.it/10.1111/j.1745-8315.2009.00158.x>
147. Stice, E., & Shaw, H. E. (2002). Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance of eating pathology: A synthesis of research findings. *Journal of psychosomatic research*, 53(5), 985-993 Stice E. & Shaw H.E., 2002
148. Sanchez-Ruiz, M. J., El-Jor, C., Kharma, J. A., Bassil, M., & Zeeni, N. (2019). Personality, emotion-related variables, and media pressure predict eating disorders via disordered eating in Lebanese university students. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 24(2), 313-322
149. Schilder P., *The Image and Appearance of the Human Body*, International Universities Press, New York, (1950)
150. Bonnier P., L'aschématie, *Revue Neurologique*, 1905. doi:10.4324/9780203727126-19
151. Bruch H. Perceptual and conceptual disturbances in anorexia nervosa. *Psychosom Med.* 1962 Mar-Apr;24:187-94
152. Lewer M., Bauer A., Hartmann A.S., Vocks S., Different facets of body image disturbance in binge eating disorder: A review, *Nutrients*, 2017. doi:10.3390/nu9121294
153. Eshkevari E., Rieger E., Longo M.R., Haggard P., Treasure J., Persistent body image disturbance following recovery from eating disorders, *International Journal of Eating Disorders*, 2014. doi:10.1002/eat.22219
154. Poster E.C., Anorexia Nervosa: A Multidimensional Perspective, *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 1983. doi:10.3928/0279-3695-19830501-15
155. Gardner R.M., Methodological issues in assessment of the perceptual component of body image disturbance, *British Journal of Psychology*, 1996. doi:10.1111/j.2044-8295.1996.tb02593.x
156. Cash T.F., Deagle E.A., The nature and extent of body-image disturbances in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A meta-analysis, *International Journal of Eating Disorders*, 1997. doi:10.1002/(SICI)1098-108X(199709)22:2<107::AID-EAT1>3.0.CO;2-J
157. Collins J.K., Beumont P.J.V., Touyz S.W., Krass J., Thompson P., Philips T., Variability in body shape perception in anorexic, bulimic, obese, and control subjects, *International Journal of Eating Disorders*, 1987. doi:10.1002/1098-108X(198709)6:5<633::AID-EAT2260060506>3.0.CO;2-U
158. Steiger H., Fraenkel L., Leichner P.P., Relationship of body-image distortion to sex-role identifications, irrational cognitions, and body weight in eating-disordered females, *Journal of Clinical Psychology*, 1989. doi:10.1002/1097-4679(198901)45:1<61::AID-JCLP2270450108>3.0.CO;2-D
159. Williamson D.A., Cubic B.A., Gleaves D.H., Equivalence of Body Image Disturbances in Anorexia and Bulimia Nervosa, *Journal of Abnormal Psychology*, 1993. doi:10.1037/0021-843X.102.1.177
160. Tovee M.J., Emery J.L., Cohen-Tovee E.M., The estimation of body mass index and physical attractiveness is dependent on the observer's own body mass index, *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2000. doi:10.1098/rspb.2000.1240
161. Tové M.J., Benson P.J., Emery J.L., Mason S.M., Cohen-Tové E.M., Measurement of body size and shape perception in eating-disordered and control observers using body-shape software, *British Journal of Psychology*, 2003. doi:10.1348/000712603322503060
162. Cornelissen K.K., McCarty K., Cornelissen P.L., Tové M.J., Body size estimation in women with anorexia nervosa and healthy controls using 3D avatars, *Scientific Reports*, 2017. doi:10.1038/s41598-017-15339-z
163. Keizer A., Smeets M.A.M., Dijkerman H.C. et al., Tactile body image disturbance in anorexia

- nervosa. *Psychiatry Research*, 2011. doi:10.1016/j.psychres.2011.04.031
164. Uher R., Murphy T., Friederich H.C. et al., Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women, *Biological Psychiatry*, 2005. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.001
 165. Suchan B., Busch M., Schulte D., Grönermeyer D., Herpertz S., Vocks S., Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa, *Behavioral Brain Research*, 2010. doi:10.1016/j.bbr.2009.08.035
 166. Suchan B., Bauser D.S., Busch M. et al., Reduced connectivity between the left fusiform body area and the extrastriate body area in anorexia nervosa is associated with body image distortion, *Behavioral Brain Research*, 2013. doi:10.1016/j.bbr.2012.12.002
 167. Cazzato V., Mian E., Mele S., Tognana G., Todisco P., Urgesi C., The effects of body exposure on self-body image and esthetic appreciation in anorexia nervosa, *Experimental Brain Research*, 2016. doi:10.1007/s00221-015-4498-z
 168. Mele S., Cazzato V., Di Taranto F. et al., Altered exposure-related reshaping of body appreciation in adolescent patients with anorexia nervosa, *Body Image*, 2016. doi:10.1016/j.bodyim.2016.08.014
 169. Mele S., Cazzato V., Urgesi C., The importance of perceptual experience in the esthetic appreciation of the body, *PLoS One*, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0081378
 170. Gaudio S., Quattrocchi C.C., Neural basis of a multidimensional model of body image distortion in anorexia nervosa, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2012. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.05.003
 171. Tauscher J., Pirker W., Willeit M. et al., [123I] β -CIT and single photon emission computed tomography reveal reduced brain serotonin transporter availability in bulimia nervosa, *Biological Psychiatry*, 2001. doi:10.1016/S0006-3223(00)00951-3
 172. Figeo M., Vink M., De Geus F. et al., Dysfunctional reward circuitry in obsessive-compulsive disorder, *Biological Psychiatry*, 2011. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.003
 173. Figeo M., De Koning P., Klaassen S. et al., Deep brain stimulation induces striatal dopamine release in obsessive-compulsive disorder, *Biological Psychiatry*, 2014. doi:10.1016/j.biopsych.2013.06.021
 174. Vulink N.C., Planting R.S., Figeo M., Booij J., Denys D., Reduced striatal dopamine D2/3 receptor availability in Body Dysmorphic Disorder, *European Neuropsychopharmacology*, 2016. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.11.018
 175. Zitterl W., Stompe T., Aigner M. et al., Diencephalic Serotonin Transporter Availability Predicts Both Transporter Occupancy and Treatment Response to Sertraline in Obsessive-Compulsive Checkers, *Biological Psychiatry*, 2009. doi:10.1016/j.biopsych.2009.07.009
 176. Goodman W.K., McDougle C.J., Price L.H., Riddle M.A., Pauls D.L., Leckman J.F., Beyond the serotonin hypothesis: A role for dopamine in some forms of obsessive compulsive disorder?, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990.
 177. Grant J.E., Phillips K.A., Is Anorexia Nervosa a Subtype of Body Dysmorphic Disorder? Probably Not, but Read on..., *Harvard Review of Psychiatry*, 2004. doi:10.1080/10673220490447236
 178. Hartmann A.S., Greenberg J.L., Wilhelm S., The relationship between anorexia nervosa and body dysmorphic disorder, *Clinical Psychology Review*, 2013. doi:10.1016/j.cpr.2013.04.002
 179. Kolle I., Schieber K., De Zwaan M., Svitak M., Martin A., Body dysmorphic disorder and no weight-related body image concerns in individuals with eating disorders, *International Journal of Eating Disorders*, 2013. doi:10.1002/eat.22067
 180. Cash T.F., Pruzinsky T., (1990) *Body Images: Development, Deviance and Change*, New York, Guilford
 181. Thompson J.K., Assessment of Body Image, in D.B. Allison (Ed.), *Handbook of Assessment Methods for Eating Behaviours and Weight-Related Problems* (pp. 119-148), Thousand Oaks CA, Sage (1995)

182. Pattini P, Marelli I (2000) "Strumenti diagnostici per la valutazione percettivo-cognitiva del disturbo dell'immagine corporea" In Zappa LE, Alice in fuga dallo specchio, Franco Angeli, pp 109-126i
183. Thompson JK, Smolak L (2001) "Body image, eating disorders, and obesity in youth: assessment, prevention, and treatment", American Psychological Association, Washington, CD
184. Mian E, Gerbino W (2009) "Body Image Assessment in the Computer Aided Psychological Support for Eating Disorders. Frontiers in Neuroengineering" Annual CyberTherapy and CyberPsychology Conference, Verbania
185. Eating Disorders Inventory-3 (EDI-3). L' EDI-3 (Garner, 2004; adattamento italiano Giannini, Pannocchia, Dalle Grave, Muratori, & Viglione, 2008)
186. Cuzzolaro M., Vetrone G., Marano G., Garfinkel P.E., The Body Uneasiness Test (BUT): Development and validation of a new body image assessment scale, *Eating and Weight Disorders*, 2006. doi:10.1007/BF03327738
187. Stanghellini G., Castellini G., Brogna P., Faravelli C., Ricca V., Identity and eating disorders (IDEA): A questionnaire evaluating identity and embodiment in eating disorder patients, *Psychopathology*, 2012. doi:10.1159/000330258
188. Biondi M. Compendio di psichiatria e salute mentale, Editore: Alpes Italia, Anno 2017