



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze
Direttore: Ch.mo Prof. Stellini Edoardo

Clinica Psichiatrica
Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Favaro Angela

TESI DI LAUREA

**FATTORI PRENATALI E
PERINATALI NELL'ANORESSIA
NERVOSA: L'INTERAZIONE CON
ALTRI FATTORI DI RISCHIO**

PRENATAL AND PERINATAL FACTORS IN ANOREXIA NERVOSA:
THE INTERACTION WITH OTHER RISK FACTORS

Relatrice: Ch.ma Prof.ssa Angela Favaro

*Laureanda: Giovanna Mari
Matricola: 1048510*

Anno Accademico 2023 / 2024

Sommario

<u>INTRODUZIONE</u>	1
<u>1.1. Anoressia Nervosa</u>	2
<u>1.1.1. Epidemiologia</u>	2
<u>1.1.2. Diagnosi</u>	2
<u>1.1.3. Complicanze mediche</u>	4
<u>1.1.4. Eziopatogenesi multifattoriale dei DCA</u>	5
<u>1.2. Lo stress materno come fattore prenatale</u>	8
<u>1.3. Ruolo dei fattori prenatali e perinatali nei DCA</u>	9
<u>1.4. Fattori genetici dell'AN</u>	14
<u>SCOPI DELLO STUDIO</u>	17
<u>MATERIALI E METODI</u>	18
<u>4.1. Soggetti</u>	18
<u>4.2. Strumenti</u>	19
<u>4.3. Analisi genetica</u>	21
<u>4.4. Analisi statistica</u>	22
<u>RISULTATI</u>	23
<u>4.1. Traumi infantili e interazione con fattori perinatali</u>	29
<u>4.2. Fattori genetici (genotipo BDNF) e interazione con fattori perinatali</u> ...	32
<u>DISCUSSIONE</u>	33
<u>5.1. Complicanze perinatali</u>	33
<u>5.2. Stress</u>	34
<u>5.3. Abusi infantili</u>	35
<u>5.4. BDNF</u>	36
<u>CONCLUSIONI</u>	39
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	40

ABSTRACT

PREMESSE: Vi sono sempre più evidenze riguardo il possibile coinvolgimento delle complicanze perinatali e dello stress prenatale nella patogenesi dell'anoressia nervosa. Sembra, infatti, che l'ambiente intrauterino possa influire sul neurosviluppo del feto, incrementandone la vulnerabilità nei confronti del disturbo. Nell'ottica dell'eziologia complessa dell'anoressia, è indispensabile indagare il ruolo delle interazioni tra più fattori di rischio.

METODI: I soggetti dello studio erano 299 pazienti con diagnosi di anoressia nervosa ricevuta dal Centro Regionale per i DCA di Padova. Il gruppo di controllo comprendeva 716 soggetti sani. Ai soggetti con AN sono stati somministrati alcuni questionari, tra cui l'"Eating Disorder Inventory". Mediante intervista, è stata indagata la presenza di traumi infantili, come abusi sessuali e maltrattamenti fisici. Per la raccolta dei dati relativi alle complicanze ostetriche, sono state consultate le cartelle conservate negli archivi dell'ospedale di Padova. Per la valutazione dello stress prenatale, è stato studiato un campione di 106 soggetti con AN e 138 controlli. I dati sono stati raccolti tramite un questionario sullo stress soggettivo in gravidanza ed un'intervista per la valutazione dello stress in un'ottica oggettiva. In un sottocampione di soggetti è stata eseguita un'analisi genetica sul polimorfismo BDNF-Val66Met per indagarne l'associazione con l'anoressia nervosa.

RISULTATI: Nel complesso, è stata riscontrata una media significativamente maggiore di complicanze perinatali nel gruppo dei pazienti. In particolare, è emersa un'associazione tra AN ed alcune complicanze gravidiche, legate al parto, neonatali e relative a dismaturità. Inoltre, è stata rilevata una differenza nell'esposizione allo stress prenatale tra casi e controlli, con una notevole associazione tra la presenza di eventi stressanti in gravidanza e l'anoressia. L'analisi dell'interazione tra abusi infantili e complicanze perinatali sembra indicare che la sommatoria dei due fattori di rischio sia rilevante nel determinare l'anoressia. Al contrario, non è stata evidenziata alcuna interazione tra complicanze o stress prenatale ed il polimorfismo del gene BDNF.

CONCLUSIONI: In conclusione, questo studio sottolinea l'importanza dei fattori prenatali e perinatali, che sembrano ricoprire un ruolo significativo nel rischio di insorgenza dell'anoressia nervosa. Il processo patogenetico del disturbo

prevede l'interazione di fattori di rischio ambientali, psicosociali e biologici con la predisposizione genetica. In accordo con il concetto di multifattorialità, è stato riscontrato un effetto sinergico tra complicanze perinatali ed abusi infantili nel rischio di sviluppare anoressia.

Il nostro lavoro suggerisce la necessità di garantire una buona qualità dell'andamento della gravidanza, attraverso l'adozione di nuove strategie di supporto e di prevenzione.

ABSTRACT

BACKGROUND: There is increasing evidence regarding the possible involvement of perinatal complications and prenatal stress in the pathogenesis of anorexia nervosa. It seems that the intrauterine environment can influence the neurodevelopment of the fetus, increasing vulnerability to the disorder. In the context of the complex etiology of anorexia, it is essential to investigate the role of interactions between multiple risk factors.

METHODS: Study subjects were 299 patients with diagnosis of anorexia nervosa at the Regional Center for Eating Disorders in Padua. Control group included 716 healthy subjects. AN subjects were given various questionnaires, including "Eating Disorder Inventory". Through interviews, presence of childhood traumas, such as sexual abuse and physical abuse, was investigated. Obstetric complications data were collected from hospital records in Padova.

A sample of 106 AN subjects and 138 controls were studied for the assessment of prenatal stress. Data were collected through a questionnaire on subjective stress during pregnancy and through an interview to evaluate stress objectively.

A genetic analysis for the BDNF-Val66Met polymorphism was performed on a sub-sample of subjects to investigate its association with anorexia nervosa.

RESULTS: Overall, a significantly higher number of perinatal complications was found in the patient group. In particular, a significant association was observed between AN and pregnancy-related complications, neonatal issues, and prematurity. Additionally, a difference in exposure to prenatal stress was noted between cases and controls, with a significant association between stressful events during pregnancy and AN. The analysis of the interaction between childhood abuse and perinatal complications suggests that the combination of these two risk factors is relevant in increasing the risk for AN. On the contrary, no interaction was found between complications or prenatal stress and the BDNF gene polymorphism.

CONCLUSIONS: In conclusion, this study highlights the importance of prenatal and perinatal factors, which appear to play a significant role in the risk of developing anorexia nervosa. The pathogenetic process of disorder involves the interaction of environmental, psychosocial and biological risk factors with genetic

predisposition. According to the concept of multifactoriality, it was found a synergistic effect between perinatal complications and childhood abuse in the risk of developing anorexia.

Our work suggests the need to ensure a good quality of pregnancy outcome through the adoption of new support and prevention strategies.

INTRODUZIONE

La ricerca scientifica ha messo in luce la complessità dell'eziologia in ambito psichiatrico, approfondendo l'interazione tra fattori di rischio ambientali, psicosociali, biologici e predisposizione genetica. Oltre al concetto di multifattorialità, sta emergendo la necessità di una riformulazione dei paradigmi diagnostici neo-kraepeliniani, troppo rigorosi rispetto alla frequenza di comorbidità in psichiatria. Per far fronte alle criticità affiorate grazie ai progressi della ricerca, l'approccio al paziente si sta riconfigurando in favore di una personalizzazione delle cure in un'ottica transdiagnostica, attuabile anche mediante una precoce individuazione dei soggetti vulnerabili. Lo studio dei fattori di rischio, dunque, può fornire un contributo significativo in ambito preventivo, diagnostico e terapeutico, oltre ad agevolare la lotta allo stigma sociale, ancora fortemente radicato in determinati ambienti e culture.

1.1. Anoressia Nervosa

1.1.1. Epidemiologia

L'anoressia nervosa (AN), assieme alla bulimia nervosa (BN) e al disturbo da binge-eating, è inclusa nella categoria nosologica dei disturbi del comportamento alimentare (DCA). È diffusa soprattutto nella popolazione femminile, con un'incidenza massima durante l'adolescenza, precisamente nella fascia d'età compresa tra i 15 e i 19 anni. La prevalenza lifetime si attesta intorno al 2%. È stato calcolato che le femmine si ammalano da 10 a 20 volte più frequentemente dei maschi. Si ritiene, tuttavia, che il disturbo sia sottodiagnosticato nella popolazione maschile, rappresentante il 5-10% dei casi totali di AN. Purtroppo è stato riscontrato che solo la metà dei soggetti con anoressia richiede un trattamento (Angela Favaro, Ferrara, e Santonastaso 2003). Questo dato può essere interpretato come sintomo di una scarsa consapevolezza della malattia ed invita anche a considerare nuove strategie di sensibilizzazione e di eradicazione del pregiudizio nei confronti dei disturbi mentali. Negli ultimi anni sta emergendo una riduzione dell'età d'esordio della patologia, probabilmente ascrivibile alla fruizione dei social media da parte di ragazzi sempre più giovani (Angela Favaro et al. 2009). Va notato, inoltre, come l'AN risulti più diffusa nei Paesi industrializzati e nei contesti urbani, in cui le pressioni sociali giocano un ruolo importante nel processo di internalizzazione dell'ideale di magrezza.

1.1.2. Diagnosi

All'anoressia nervosa è stato attribuito per la prima volta un valore diagnostico grazie al DSM-II, in cui è stata inserita nel 1968. I criteri diagnostici dell'AN (vedi **Tabella 1**) sono stati modificati in seguito al passaggio dal DSM-IV-TR al DSM-5, in cui non compare più quello relativo all'amenorrea. Quest'ultimo escludeva

dalla diagnosi gli uomini e le donne in età pre-puberale/menopausa/terapia estroprogestinica.

Tabella 1: *Criteri DSM-5. Anoressia Nervosa.*

<p>A. Restrizione dell'apporto energetico rispetto al fabbisogno, che porta a un peso corporeo significativamente basso, tenendo conto dell'età, del sesso, della traiettoria evolutiva e dello stato di salute fisica. Il peso significativamente basso è definito come un peso inferiore al minimo normale o, per bambini o adolescenti, inferiore a quello minimo atteso.</p> <p>B. Intensa paura di aumentare di peso o di ingrassare, o comportamento persistente che interferisce con l'aumento di peso, anche se in presenza di un peso significativamente basso.</p> <p>C. Alterazione del modo in cui si percepisce il peso o la forma del proprio corpo, eccessiva influenza del peso o della forma del corpo sui livelli di autostima, o persistente mancanza di riconoscimento della gravità dell'attuale condizione di sottopeso.</p>
<p><i>Specificare il sottotipo:</i></p> <p>Tipo restrittivo: durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo non ha manifestato episodi ricorrenti di abbuffate o comportamenti di eliminazione (cioè vomito autoindotto o uso improprio di lassativi, diuretici o clisteri). Questo sottotipo descrive quei casi in cui la perdita di peso si ottiene principalmente attraverso la dieta, il digiuno e/o l'eccessivo esercizio fisico.</p> <p>Tipo con crisi bulimiche/condotte di eliminazione: durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo ha manifestato episodi ricorrenti di abbuffate o comportamenti di eliminazione (per es. vomito autoindotto o abuso di lassativi, diuretici o clisteri).</p>
<p><i>Specificare se:</i></p> <p>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 periodo di tempo prolungato, ma sia il criterio B (intensa paura di aumentare di peso o di ingrassare o comportamento che interferisce con l'aumento di peso) sia il criterio C (disturbi nell'auto-percezione del peso e della forma corporea) sono ancora presenti.</p> <p>In remissione completa: successivamente alla precedente piena soddisfazione dei criteri per l'anoressia nervosa, nessuno dei criteri è stato soddisfatto per un periodo di tempo prolungato.</p>
<p>Il livello minimo di gravità si basa, per gli adulti, sull'indice di massa corporea (BMI) attuale o, per bambini e adolescenti, sul percentile del BMI. Il livello di gravità può essere aumentato tenendo conto dei sintomi clinici, il grado di disabilità funzionale e la necessità di supervisione.</p> <p>Lieve: BMI ≥ 17 kg/m²</p> <p>Moderata: BMI 16-16.99 kg/m²</p> <p>Grave: BMI 15-15.99 kg/m²</p> <p>Estrema: BMI <15 kg/m²</p>

La restrizione calorica messa in atto dai pazienti è dovuta ad un'intensa e pervasiva paura dell'aumento di peso, che persiste indipendentemente dal calo ponderale. La percezione distorta della forma e delle dimensioni del corpo, influisce negativamente sui livelli di autostima, condizionando pesantemente la sfera sociale del paziente. L'insoddisfazione corporea spesso induce al ricorso del body checking, che consiste per lo più nel pesarsi con frequenza, nello specchiarsi sulle superfici riflettenti o nel misurare parti del corpo sovrastimate. All'esordio dell'anoressia, spesso graduale, il paziente è solito sperimentare uno stato di temporaneo benessere, dovuto all'impressione di riacquisire il controllo sulla vita mediante il controllo dell'alimentazione. La cosiddetta "luna di miele" rappresenta una fase cruciale della patogenesi dell'AN, poiché il miglioramento dell'immagine corporea e gli eventuali apprezzamenti ricevuti, creano un contesto di rinforzo positivo in cui la malattia può progredire. Nelle tappe successive, il cibo diventa l'unico contenuto del pensiero ed i pazienti mostrano una scrupolosità ossessiva nel calcolo delle calorie. Tendono a consumare i pasti sminuzzando ciò che hanno nel piatto, impiegando un periodo di tempo smisurato per alimentarsi. Spesso vengono riscontrate delle comorbilità (si tratta per lo più di depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi d'ansia), che tendono ad attenuarsi all'aumentare del peso e con la rialimentazione.

1.1.3. Complicanze mediche

Lo stato di malnutrizione determina, assieme al suicidio, l'alta mortalità che contraddistingue l'AN rispetto agli altri disturbi psichiatrici. Anche le condotte di eliminazione possono causare importanti complicanze, sia relative all'ipokaliemia (per abuso di lassativi e diuretici o per vomito autoindotto), e ad altri squilibri idro-elettrolitici, sia a carico del sistema gastrointestinale (megacolon, sindrome del colon irritabile ed erosione dello smalto dentale), sia a livello renale.

Agli esami ematochimici è possibile il riscontro di piastrinopenia, leucopenia e/o anemia. Spesso simili alterazioni sono di lieve entità e vengono mascherate dall'emoconcentrazione. Dal punto di vista endocrino, si può assistere ad un aumento di ACTH, GH e ad una diminuzione dei livelli degli ormoni sessuali e tiroidei.

Le modificazioni di natura metabolica assumono chiaramente un significato di difesa nei confronti dello stato di carenza energetica e si manifestano tramite un'alterazione della termoregolazione (con conseguente ipotermia), bradicardia, ipotensione ed amenorrea. Solitamente il ciclo mestruale si regolarizza con l'incremento ponderale.

Una complicanza che interessa circa la metà delle pazienti riguarda lo scheletro. Quando l'anoressia insorge precocemente, viene alterato il processo di raggiungimento del picco di massa ossea, con insorgenza di osteopenia e aumentato rischio di osteoporosi. Le ossa corte sono le prime ad andare incontro a degenerazione, mentre quelle lunghe diventano francamente osteoporotiche in caso di lunga storia di anoressia. Solo il recupero della densità delle prime è possibile, tramite il ripristino del ciclo mestruale associato alla rialimentazione. Quest'ultima deve prevedere una supplementazione a base di fosfati e tiamina per evitare che il paziente vada incontro alla cosiddetta "sindrome da refeeding".

Il sistema immunitario subisce delle modificazioni a lungo termine: nelle prime fasi è caratterizzato da iperattivazione, mentre, con la progressione della malattia, da ipoattivazione. Di conseguenza, i pazienti presentano anche una particolare suscettibilità alle infezioni e a patologie ad eziologia autoimmune.

1.1.4. Eziopatogenesi multifattoriale dei DCA

L'eziologia complessa dei DCA può essere considerata come l'esito dell'interazione tra predisposizione genetica, fattori di rischio ambientali (precoci e tardivi),

biologici e psicosociali. A completamento di questo modello multifattoriale, verso cui la ricerca si sta indirizzando con evidenze sempre più consistenti, si aggiunge il concetto di plasticità del neurosviluppo e di rimodellamento dei neurocircuiti. Sembra, infatti, che esistano delle “finestre temporali” entro cui i fattori di rischio acquisiscono maggior peso e collocano il soggetto in una condizione di vulnerabilità rispetto all’insorgenza della malattia. Sono state individuate due fasi cruciali del neurosviluppo in cui i processi di maturazione ed organizzazione del sistema nervoso centrale risultano particolarmente proni all’influenza di determinati fattori: l’epoca gestazionale e l’adolescenza. Durante la prima, l’ambiente intrauterino contribuisce alla modulazione dell’espressione genica tramite meccanismi epigenetici, determinando la cosiddetta “programmazione fetale” di alcuni sistemi, come quello relativo alla risposta allo stress e quelli preposti alla regolazione dell’appetito e del peso. Nel periodo adolescenziale, le fasi finali del neurosviluppo risentono delle influenze di tipo socioculturale, oltre che delle modificazioni dell’assetto ormonale. Come osservato da Keel e Forney, l’internalizzazione dell’ideale di magrezza appare più significativa proprio in questo stadio, ovvero quando i circuiti adibiti alla cognizione sociale si dimostrano vulnerabili alla “conformità sociale”. Nella fase di esordio della malattia, imputabile spesso a fattori precipitanti come un lutto, un trauma, una delusione scolastica/professionale o una separazione, compaiono i primi sintomi riconducibili al decremento ponderale ed alla malnutrizione. Questi ultimi, assieme allo stress malattia-correlato, potrebbero essere in grado di determinare un ulteriore rimodellamento in senso patologico, che favorirebbe la neuroprogressione in un contesto di rinforzo positivo. Nella fase di malattia conclamata, si assiste solitamente all’instaurarsi di un circolo vizioso in cui il disturbo viene perpetuato da fattori di mantenimento ambientali e/o legati ai processi fisiopatologici stessi.

Da alcuni studi è emerso che certi correlati cognitivi e comportamentali delle alterazioni morfo-funzionali cerebrali, si mantengono costanti dalla fase pre-morbosa, alla fase di malattia franca, sino al periodo successivo al disturbo. Una simile persistenza rende concreta l'ipotesi di un loro coinvolgimento nella condizione di vulnerabilità precedente l'insorgenza del DCA. Tra di essi si annoverano l'inflessibilità cognitiva, la sensibilità rispetto all'ideale di magrezza con propensione alla sua internalizzazione, la tendenza temperamentale ansioso-evitante, il perfezionismo. Al contrario, la distorsione dell'immagine corporea, l'alterazione delle abilità visuo-spaziali e della cognizione sociale, sono determinate dal disturbo e ne favoriscono il mantenimento. L'utilizzo delle tecniche di neuroimaging riveste un ruolo di sempre maggior rilievo nell'identificazione e nell'approfondimento delle pathways patogenetiche. Lo studio morfologico e funzionale del cervello (che si configura come l'elemento di congiunzione tra fattori di rischio e DAC), permetterebbe una più netta distinzione tra gli effetti dei fattori ambientali e genetici e le alterazioni secondarie alla malattia. Come descritto da Friederich e colleghi, diverse fMRI hanno messo in luce la presenza, in pazienti affetti da disturbi del comportamento alimentare, di un'asimmetria tra il sistema ventrale, importante per la valutazione del significato emotivo dello stimolo e per il meccanismo della ricompensa, e quello dorsale, relativo al controllo comportamentale di tipo inibitorio. Il primo sembra prevalere nei soggetti bulimici, mentre il secondo in quelli anoressici. I sistemi ventrale e dorsale seguono traiettorie di sviluppo differenti e nel periodo adolescenziale si assiste ad uno squilibrio tra i due, motivo per cui diversi disturbi psichiatrici insorgerebbero in questa fase di vita. Non è ancora chiaro, tuttavia, quanto ciò possa interessare i DCA (Angela Favaro 2013).

1.2. Lo stress materno come fattore prenatale

Tra i fattori di rischio ambientali, quelli prenatali e perinatali sembrano svolgere un ruolo cruciale nelle fasi precoci del neurosviluppo. A sostegno di questa crescente evidenza, emerge l'idea secondo cui le alterazioni morfologiche e funzionali associate a certi disturbi neuropsichiatrici ed altre patologie croniche originerebbero proprio durante il periodo intrauterino (Gluckman e Hanson 2004; Buss et al. 2012). Il filone di ricerca che si occupa degli effetti dello stress prenatale, ha evidenziato l'associazione tra l'esposizione intrauterina ad elevati livelli di glucocorticoidi e basso peso alla nascita (Class et al. 2011; Li et al. 2012) e, più tardivamente, una disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Davis et al. 2011; Alexander et al. 2012). Il cervello fetale è fisiologicamente protetto dall'incremento e dalle fluttuazioni dei glucocorticoidi materni mediante l'azione di un enzima placentare, l'11 β -idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2 (Reynolds 2013), responsabile dell'ossidazione del cortisolo a cortisone. Tuttavia, a causa della presenza di polimorfismi genetici e dell'esistenza di condizioni che riducono l'attività enzimatica, l'efficienza della barriera placentare è sottoposta ad una certa variabilità interindividuale (A. Favaro et al. 2015). Il danno determinato dai glucocorticoidi si esplica tramite un meccanismo diretto, con la riduzione del flusso sanguigno placentare, ed uno indiretto, che induce una modificazione della durata della gestazione e del timing del parto. Da ciò si comprende la rilevanza dell'influenza dello stress materno sulla crescita fetale e sul peso alla nascita (Class et al. 2011; Li et al. 2011). Secondo la cosiddetta "foetal programming hypothesis", l'alterazione della crescita potrebbe derivare da una modificazione della fisiologia dello sviluppo prenatale indotta proprio dall'ambiente intrauterino. Tale plasticità, come sostiene la teoria, è l'esito della modulazione epigenetica dell'espressione genica, che influisce sul fenotipo maturo, sulla suscettibilità dello stesso nei confronti di alcuni

fattori ambientali e sul conseguente rischio di insorgenza di determinate patologie (Bateson et al. 2004). La programmazione fetale sembra coinvolgere l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con effetti a lungo termine sui sistemi di risposta allo stress. Ne deriverebbero la messa in atto di comportamenti disfunzionali in condizioni di stress ed un'iperattività dell'asse (Welberg e Seckl 2001; Phillips e Jones 2006), in grado di incrementare la vulnerabilità ad alcuni disturbi psichiatrici. Siccome diversi studi mettono in evidenza l'impatto delle complicanze perinatali sulla patogenesi dei disturbi del comportamento alimentare, è ragionevole valutare il ruolo che la programmazione fetale dei sistemi di risposta allo stress ricopre rispetto alla loro insorgenza.

1.3. Ruolo dei fattori prenatali e perinatali nei DCA

Recenti studi hanno indagato il peso che il neurosviluppo presenta relativamente ai disturbi dell'alimentazione. Alterazioni a carico di questo delicato e complesso processo sono probabilmente implicate nella patogenesi di diversi disturbi (Katzman et al. 1997; Chowdhury et al. 2003; King et al. 2018) quali l'autismo (Gardener, Spiegelman, e Buka 2009), L'ADHD (Lindström et al. 2006) e la schizofrenia (Geddes e Lawrie 1995; Verdoux et al. 1997; Cannon et al. 2000). In seguito ad alcuni riscontri inerenti all'associazione tra quest'ultima e le complicanze ipossiche o la prematurità, è stata addirittura formulata la cosiddetta "neurodevelopmental hypothesis for schizofrenia" (Rapoport, Giedd, e Gogtay 2012). Si sta dunque facendo strada l'idea che fattori ambientali precoci siano in grado, già in epoca gestazionale e nelle fasi immediatamente successive, di modulare e condizionare il sistema nervoso in formazione e di predisporne, con una sorta di imprinting o programmazione, la vulnerabilità rispetto a determinate patologie.

Gli stadi in cui agirebbero i fattori prenatali e perinatali ricoprono un lasso temporale che parte dal concepimento e termina all'incirca 4 settimane dopo la nascita. Siccome l'inizio della fase perinatale si attesta intorno alla ventesima o alla ventottesima settimana di gestazione, si genera una sovrapposizione tra questi due periodi (Raevuori, Linna, e Keski-Rahkonen 2014).

Una revisione pubblicata da Marzola e colleghi (Marzola et al. 2021), comprendente 37 studi sull'associazione tra DCA e fattori prenatali e perinatali, ha suddiviso questi ultimi in quattro categorie:

1)Fattori materni: età materna, BMI materno, alcol, fumo, stress

2)Complicanze relative alla gravidanza: pre-eclampsia, eclampsia, ipertensione gestazionale, anemia materna, diabete gestazionale, infezioni virali materne, deficit di vitamina D, esposizione prenatale agli androgeni, multiparità, emorragia vaginale

3)Complicanze ostetriche: complicanze ipossiche (funicolo intorno al collo, infarto placentare, necessità di O₂), parto podalico, cefaloematoma, rottura prematura delle membrane, parto cesareo e parto operativo

4)Fattori neonatali: prematurità (età gestazionale <32 settimane), SGA, dismaturità (ipotonia, ipotermia, tremori, iporeattività, problematiche riguardanti l'alimentazione), stagionalità di nascita

Per quanto riguarda l'età materna, lo studio sottolinea come vi siano non poche evidenze sulla sua associazione con l'anoressia nervosa. Il meccanismo patogenetico dev'essere ancora chiarito, ma si ipotizza che un'età materna avanzata incrementi il rischio di insorgenza di complicanze ostetriche. È possibile, inoltre,

che fattori ambientali e socioculturali correlati alle madri più anziane influiscano successivamente sulla vulnerabilità dei figli alla malattia.

Recenti studi hanno rilevato l'impatto a lungo termine dell'obesità materna in gravidanza nei confronti della salute mentale del nascituro, indagando l'associazione di questo fattore con l'ADHD, l'autismo e la schizofrenia (Rivera et al. 2015). Non disponiamo ancora di evidenze, però, riguardo i disturbi dell'alimentazione.

Dalla revisione emerge la necessità di condurre ulteriori studi sugli effetti del fumo e dell'alcol in gravidanza, considerati i risultati contrastanti riportati dalla letteratura. Al contrario, l'esposizione allo stress in epoca prenatale sembra essere fortemente associata ai disturbi alimentari, sia per il suo effetto sul neurosviluppo, che si manifesta tardivamente con una risposta emotiva esagerata in presenza di eventi traumatici, sia per gli effetti sul tono vascolare materno, che possono esitare in un danno fetale di natura ipossico-ischemica.

Analizzando le complicanze gravidiche, qualche studio ha rilevato una possibile associazione del diabete gestazionale con i DCA (Favaro, Tenconi, e Santonastaso 2006), probabilmente dovuta agli effetti sul feto dell'iperglicemia (Georgieff 2006), ma i risultati dei lavori successivi appaiono contraddittori. Di recente, è stato ipotizzato che anche livelli ridotti di vitamina D, nelle donne alla diciottesima settimana di gestazione, possano costituire un fattore predittivo dei disturbi alimentari, come nel caso di schizofrenia ed autismo. Si ritiene, infatti, che un suo deficit possa compromettere in qualche modo il neurosviluppo. Nonostante gli studi condotti su modelli animali suggeriscano un'alterazione di quest'ultimo associata ad ipovitaminosi (Ali, Cui, e Eyles 2018), disponiamo ancora di pochi risultati riguardo i disturbi alimentari. L'esposizione al testosterone in epoca prenatale

sembra essere responsabile del comportamento alimentare della prole. In particolare, bassi livelli dell'ormone in gravidanza si sono dimostrati associati a preoccupazione per il peso, insoddisfazione corporea, comportamenti compensatori e binge-eating nelle femmine (Klump et al. 2006). L'esposizione è stata indagata in modo indiretto, tramite il calcolo del "digit ratio" (considerato indice di dimorfismo sessuale). Questo rapporto confronta la lunghezza del secondo e del quarto dito della mano destra e pare sia influenzato dagli androgeni nell'ambiente intrauterino. Un basso rapporto D2:D4 sembra correlare con un'elevata esposizione. È possibile, dunque, che le femmine con un quarto dito più lungo del secondo, esposte in epoca prenatale ad alti livelli androgenici, risultino più protette dai DCA rispetto a quelle con un digit ratio elevato. Gli studi futuri dovranno approfondire quest'associazione indagando l'assetto ormonale delle gestanti in modo diretto (Marzola et al. 2021).

Relativamente alle complicanze ostetriche, vi sono evidenze riguardo i possibili meccanismi che ne mediano l'effetto sul rischio di sviluppare alcuni disturbi psichiatrici. Possono determinare, nella maggior parte dei casi, un danno di natura ipossico-ischemica al sistema nervoso centrale fetale, con conseguente alterazione del neurosviluppo. È stato riscontrato, infatti, come un insulto ipossico sia in grado di causare una disregolazione del sistema dopaminergico, oltre ad una compromissione del segnale neurotrofico (Giannopoulou et al. 2018).

I segni di dismaturità sono stati recentemente associati allo sviluppo di tratti temperamentali e caratteristiche della personalità (come ansia ed evitamento) che contrassegnano la fase premorboza dell'anoressia nervosa e ricorrono nei pazienti con malattia conclamata.

La ricerca ha rilevato un'associazione tra prematurità e rischio di sviluppare l'AN. In particolare, uno studio basato sulla consultazione di registri svedesi e condotto

su di un campione numeroso, ha evidenziato un pattern di tipo dose-risposta tra bassa età gestazionale ed alto rischio di AN, con un gradiente osservato fino al termine della gravidanza (Goodman et al. 2014). Tuttavia, alcune revisioni hanno fornito risultati contrastanti rispetto all'idea iniziale, come quella di Krug e colleghi, che dimostra come l'associazione della prematurità con l'AN non sia significativa (OR 1,17, 95% IC 0,91-1,52) (Krug et al. 2013). Un altro marker che suggerisce la presenza di problematiche prenatali è costituito dal ritardo di crescita, condizione che prevede un peso, una lunghezza ed una circonferenza cranica alla nascita inferiori al 10° percentile. Probabilmente, lo sviluppo fetale subisce un rallentamento a causa di una carenza nell'apporto calorico materno o di un'insufficienza placentare. Si è osservata anche una certa variabilità nel rapporto tra gli indici che definiscono il ritardo di crescita. È possibile, dunque, che la carenza nutrizionale provochi effetti diversi in base all'epoca gestazionale in cui si verifica. Neonati con un ritardo di crescita asimmetrico (circonferenza cranica normale, ma peso e lunghezza ridotti) sembrano essere l'esito di una condizione di malnutrizione fetale instauratasi solo nel terzo trimestre di gravidanza. Il ritardo simmetrico (circonferenza cranica, peso e lunghezza ridotti), invece, potrebbe essere suggestivo di una malnutrizione risalente ai primi mesi della gestazione. Nella patogenesi di diversi disturbi psichiatrici, potrebbe giocare un ruolo proprio questo meccanismo, e il ritardo di crescita simmetrico potrebbe costituire il segno di un'alterazione del neurosviluppo (Favaro, Tenconi, e Santonastaso 2006). È interessante notare come siano state rilevate delle associazioni tra ritardo di crescita e rischio di insorgenza, non solo di disturbi dell'umore (Thompson et al. 2001), ma anche di obesità, disturbi cardiovascolari e diabete mellito (Strauss 1997; Vaag et al. 2012). Si ipotizza, dunque, che un'alterazione della crescita possa determinare

una compromissione metabolica nel nascituro, con una perturbazione delle funzioni endocrine ed una disregolazione dell'appetito.

Con il progredire della ricerca, si fa strada sempre più l'idea di una integrazione dei diversi meccanismi di danno attribuiti alle varie complicanze ostetriche (ipossia-ischemia, ritardo di crescita fetale, programmazione fetale...). Un esempio di ciò viene fornito dalla "teoria vascolare-infiammatoria", elaborata per la schizofrenia, ma applicabile anche ad altri disturbi con fattori di rischio perinatali. Viene ipotizzato che, in presenza di una vulnerabilità genetica, le complicanze ostetriche inducano un processo flogistico dannoso per il microcircolo cerebrale. L'infiammazione microvascolare determinerebbe una modificazione della barriera emato-encefalica con alterazioni a carico dell'attività gliale. Una riduzione dell'apporto di ossigeno e sostanze nutritive al sistema nervoso centrale, associato ad un accumulo di ROS e prodotti di scarto, sarebbe alla base delle disfunzioni cerebrali della schizofrenia (Hanson e Gottesman 2005).

1.4. Fattori genetici dell'AN

Per quanto riguarda l'anoressia nervosa, come per altre patologie psichiatriche, è stata ipotizzata una vulnerabilità di tipo genetico. Il genotipo determina una condizione di rischio necessaria, ma non sufficiente perché si possa instaurare la malattia. Gli studi condotti sui gemelli monozigoti dimostrano una concordanza superiore al 50%, sottolineando il peso non trascurabile della genetica nella predisposizione individuale. Complessivamente, studi familiari, sui gemelli e di linkage, hanno avvalorato l'ipotesi del modello multifattoriale proposto per la patogenesi dell'anoressia. Tuttavia, poiché quest'ultima presenta una base poligenica, sono necessarie metodologie più all'avanguardia e sofisticate, che siano in grado di indagare anche il più piccolo contributo che ogni gene fornisce allo

sviluppo della patologia. In quest'ottica, gli studi sui geni candidati risultano superati da studi di associazione condotti sull'intero genoma. Uno di questi è sicuramente il genome-wide association study (GWAS), un'indagine di genetica molecolare di ultima generazione che permette di analizzare il genoma di una specie, valutando un vasto numero di soggetti, al fine di identificare le varianti (tipicamente SNP) associate significativamente al rischio di insorgenza di una patologia.

Sempre più evidenze sottolineano il possibile coinvolgimento di due geni nella condizione di vulnerabilità ai disturbi dell'alimentazione: quello che codifica per il recettore della serotonina 5-HT_{2A}R e quello codificante per la neurotrofina BDNF (Rask-Andersen et al. 2010). La serotonina è un neurotrasmettitore, sintetizzato a partire dal triptofano, che viene rilasciato dai neuroni serotoninergici del sistema nervoso centrale e, a livello gastroenterico, dalle cellule enterocromaffini. È in grado di espletare un insieme eterogeneo di funzioni, tra cui la regolazione del sonno, del tono dell'umore e della fame. Studi su modelli animali ne hanno messo in luce un possibile effetto anoressizzante, ipotizzato grazie al riscontro di un'inibizione del comportamento alimentare nei topi (Wyler et al. 2017). Sono state individuate ben sette famiglie di recettori della serotonina ed il polimorfismo -1438 A/G, a livello della regione promoter del gene che codifica per il recettore 5-HT_{2A}, è certamente uno degli SNP più studiati (Ceccarini et al. 2020). Ad oggi, però, i risultati sull'associazione tra il polimorfismo e l'anoressia necessitano di ulteriori approfondimenti, soprattutto per quanto riguarda la differenziazione tra l'AN restrittiva ed il tipo con crisi bulimiche/condotte di eliminazione.

Un altro gene che recentemente ha destato l'interesse dei ricercatori, è quello codificante per il BDNF, una neurotrofina particolarmente rilevante per il

neurosviluppo, la sopravvivenza neuronale e la plasticità sinaptica. Risulta abbondantemente rappresentato in regioni del sistema nervoso centrale coinvolte nella regolazione del comportamento alimentare, ossia ippocampo, amigdala, corteccia prefrontale ed area tegmentale ventrale. Il polimorfismo più studiato a carico di questo gene prevede la sostituzione di una valina con una metionina in posizione 66 (Val66Met). L'associazione di questo SNP con l'anoressia di tipo restrittivo e basso IMC sembra essere significativa (Ribasés et al. 2004). È stato notato come il BDNF fornisca un supporto trofico ai neuroni serotoninergici e, allo stesso tempo, la serotonina sia in grado di stimolare l'espressione del BDNF (Koizumi, Hashimoto, e Iyo 2006; Rios et al. 2006). Gli studi futuri, pertanto, potranno indagare una possibile correlazione tra i geni nel determinare il rischio di AN.

SCOPI DELLO STUDIO

La letteratura scientifica sta riportando evidenze dell'importanza dei fattori prenatali e perinatali nella patogenesi multifattoriale dei disturbi psichiatrici. Il nostro studio si propone di valutare il ruolo delle complicanze perinatali e dello stress prenatale nel rischio di sviluppare anoressia nervosa, considerando l'interazione con altri fattori di rischio, in particolare il genotipo BDNF e i traumi infantili.

Lo studio si propone di testare queste ipotesi prefiggendosi i seguenti obiettivi:

Valutazione dell'andamento generale della gravidanza delle madri dei pazienti affetti da AN e di quelle dei controlli.

Analisi quantitativa e qualitativa delle principali complicanze perinatali, in relazione al rischio di insorgenza dell'AN.

Verifica dell'esposizione allo stress prenatale nei soggetti affetti da AN e nei controlli, con una valutazione della sua influenza sul rischio di insorgenza dell'AN.

Interazione tra fattori pre/perinatali e altri fattori di rischio (genotipo BDNF, traumi infantili).

MATERIALI E METODI

4.1. Soggetti

I casi arruolati in questo studio, basato su un disegno caso-controllo, sono stati reclutati tra i pazienti con diagnosi di AN lifetime, afferenti al Centro Regionale per i DCA di Padova. Il gruppo include 299 soggetti con AN in fase acuta o in remissione. L'età media dei casi si attesta intorno ai 21,5 anni (DS=5,4), la durata media della malattia copre un arco temporale di 31,2 mesi (DS=40,2), l'età media all'esordio dell'anoressia corrisponde a 17,5 anni (DS=3,9) e l'IMC medio a 17,4 (DS=3,0).

Criteri d'inclusione dei casi: diagnosi di AN lifetime (secondo i criteri del DSM-5), età ≥ 14 anni, firma del consenso.

Criteri d'esclusione dei casi: lesioni cerebrali traumatiche, patologie neurologiche o sistemiche non correlate ai DCA, dipendenza o abuso di alcol/sostanze psicoattive (eccetto gli antidepressivi), comorbidità con disturbi psichiatrici di Asse I (eccetto i disturbi d'ansia e i disturbi depressivi).

I controlli dello studio costituiscono un gruppo di 716 soggetti sani con età media di 22,9 anni (DS=3,1) ed IMC medio di 21 (DS=2,6). I controlli, reclutati previa firma del consenso informato, sono rappresentativi della popolazione per sesso, età, etnia, condizioni socioeconomiche e grado d'istruzione.

Criteri d'esclusione dei controlli: diagnosi attuale o storia di DCA, IMC <18 , lesioni cerebrali traumatiche, patologie neurologiche, sistemiche o psichiatriche, dipendenza o abuso di alcol/sostanze psicoattive.

La **Tabella 2** descrive i due gruppi in funzione delle seguenti variabili: età, durata della malattia, età all'esordio della malattia, IMC e IMC al peso minimo raggiunto.

Come atteso, l'indice di massa corporea differisce significativamente tra i due gruppi. Inoltre il gruppo clinico ha una età mediamente inferiore.

Tabella 2: *Caratteristiche del campione*

Variabili descrittive	Casi (n=299)	Controlli (n=716)
Età (anni)	21,5 ± 5,4	22,9 ± 3,1
Durata malattia (mesi)	31,2 ± 40,2	--
Età esordio (anni)	17,5 ± 3,9	--
IMC	17,4 ± 3,0	21,0 ± 2,6
IMC peso minimo	15,3 ± 1,7	19,3 ± 2,2

4.2. Strumenti

Valutazioni

1. **Clinica:** al fine di stabilire un inquadramento psicopatologico dei casi, è stata somministrata loro la SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM Disorders), un'intervista strutturata che, in questo caso, è stata proposta limitatamente al modulo relativo ai DCA e adattata al DSM-5. Inoltre, per indagare gli aspetti psicologici del DCA in un'ottica multidimensionale, è stato chiesto ai soggetti di compilare alcuni questionari, tra cui l'EDI (Eating Disorder Inventory), un questionario autosomministrato costituito da otto sottoscale: desiderio di magrezza, consapevolezza introcettiva, bulimia, insoddisfazione corporea, ineffectiveness, perfezionismo, sfiducia interpersonale e paure maturative (EDI, Garner et al., 1983). Durante l'intervista è stata indagata la presenza di traumi infantili, in particolare la presenza di abusi sessuali e maltrattamenti fisici.
2. **Complicanze ostetriche:** la raccolta dei dati relativi alle complicanze ostetriche si è basata sulla consultazione delle cartelle cliniche conservate negli archivi. Per questa valutazione è stata utilizzata la scala McNeil-Sjostrom, che classifica

centinaia di complicanze potenzialmente dannose per il neurosviluppo e ne quantifica la gravità mediante un punteggio da 1 a 6 (McNeil, Cantor-Graae, e Sjöström 1994). Lo studio ha preso in esame le complicanze di livello ≥ 3 . È stata eseguita una suddivisione delle stesse in quattro categorie: complicanze gravidiche (anemia, preeclampsia, infezioni urinarie, diabete, infarti placentari), complicanze del parto (cesareo complicato/ in emergenza, estrazione mediante forcipe/ventosa, distress fetale, inertia uteri, rottura prematura delle membrane, parto podalico, disproporzione pelvica), complicanze neonatali (cianosi, distress respiratorio, problemi cardiaci, intubazione, rianimazione, necessità di somministrazione d'ossigeno, cefaloematoma, liquido tinto, funicolo intorno al collo/annodato), segni di dismaturità e segni di immaturità (tremori, ipotonia, iporeattività, ipotermia, difficoltà precoci nell'alimentazione, prematurità). Vale la pena sottolineare come la maggior parte delle complicanze, per lo più appartenenti ai primi tre gruppi, sia in grado di determinare uno stato di ipossia, con conseguente rischio di alterazione del neurosviluppo. Per la valutazione dell'andamento generale della gravidanza, sono stati raccolti ulteriori dati relativi alle madri (incremento ponderale durante la gestazione ed età al momento del parto) e ai soggetti del campione (peso e lunghezza alla nascita, età gestazionale, circonferenza cranica).

3. **Stress prenatale:** Per quanto riguarda la valutazione dell'esposizione allo stress prenatale, è stato studiato un campione comprendente 106 casi (soggetti affetti da AN) e 138 controlli. Lo stress prenatale è stato indagato sia in una ottica soggettiva (un questionario sullo stress soggettivo durante la gravidanza, composto da 4 items) sia in una ottica oggettiva (una intervista che indagava la percezione della gravità (da 0 a 5), la tipologia e l'epoca di presentazione di eventuali eventi stressanti). Sono stati presi in esame eventi verificatisi durante la gravidanza o nell'anno precedente la gravidanza.

4.3. Analisi genetica

In un sottocampione di soggetti, è stata condotta una analisi genetica su alcuni polimorfismi ipotizzati essere associati all'anoressia nervosa.

Il DNA genomico è stato estratto a partire da linfociti di sangue periferico prelevati in provette contenenti EDTA secondo il protocollo del kit commerciale High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche).

Le regioni di interesse del gene preso in esame (BDNF) sono state amplificate, utilizzando coppie di oligonucleotidi specifiche per ogni amplicone. Gli oligonucleotidi sono stati disegnati utilizzando il software, disponibile, Primer 3 (http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3_www.cgi). Nella **Tabella 3** è riportata la sequenza delle coppie di oligonucleotidi (forward e reverse), con le relative temperature di appaiamento (Ta, annealing) e dimensioni dell'amplicato.

Tabella 3: *Oligonucleotidi utilizzati per l'analisi dei polimorfismi*

GENE	Primer Forward (5'-3')	Primer Reverse (5'-3')	bp
BDNF	ACTCTGGAGAGCGTGAATGG	CGTGTACAAGTCTGCGTCC T	150

L'analisi di melting ad alta risoluzione (High-Resolution Melting Analysis) è una tecnica innovativa di recente introduzione (2002). L'HRMA permette, infatti, di distinguere gli ampliconi sfruttando la diversa temperatura di melting delle

sequenze, poiché basata sulla lunghezza, la composizione in basi e il contenuto di GC, e quindi può essere usata per rilevare tutti i tipi di variazioni di sequenza del DNA: cambiamenti di singola base, inserzioni, delezioni e duplicazioni.

Per l'High Resolution Melting Analysis è stato utilizzato il Rotor-Gene 6000 (Corbett), uno strumento innovativo dotato di un sistema rotante per il rilevamento in tempo reale dell'amplificazione.

4.4. Analisi statistica

Il t-test per campioni indipendenti è stato applicato al fine di verificare la presenza e la significatività della differenza tra le medie dei due gruppi. Siccome è stata stabilita una soglia di significatività pari a $\alpha=0,05$, quando $p\text{-value}<\alpha$, la differenza che intercorre tra i casi ed i controlli rispetto alle variabili prese in esame, è stata considerata statisticamente significativa.

Il test χ^2 è stato sfruttato per verificare la presenza di una associazione tra l'anoressia nervosa e le variabili considerate. Inoltre, è stato calcolato l'Odds Ratio con intervallo di confidenza al 95%.

Infine, una analisi di regressione logistica è stata utilizzata per testare l'associazione e l'interazione tra fattori di rischio e la presenza di anoressia nervosa.

Tutte le analisi sono state condotte con il software SPSS.

RISULTATI

Lo studio del ruolo dei fattori prenatali e perinatali nell'ambito della patogenesi dell'anoressia nervosa, è stato eseguito tramite la comparazione del gruppo dei casi e quello dei controlli rispetto all'andamento della gravidanza e alla presentazione di specifiche complicanze ad essa connesse.

Complessivamente, è stata riscontrata una media significativamente maggiore di complicanze perinatali nel gruppo dei casi. Nello specifico, con la suddivisione delle stesse in quattro categorie, è emersa una differenza significativa tra casi e controlli per quanto riguarda le complicanze gravidiche, neonatali, quelle relative al parto (con un p-value pari a 0,04, prossimo alla soglia di significatività) e la presenza di segni di dismaturità alla nascita.

La **Tabella 4** illustra i risultati ottenuti.

Tabella 4: *Confronto tra casi e controlli per quanto riguarda il totale delle complicanze suddivise in categorie*

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)		
Complicanze	Media (DS)	Media (DS)	t	p-value
Perinatali totali	2,9 (2,6)	2,0 (2,2)	5,7	<0,001
Gravidanza	0,8 (1,0)	0,3 (0,6)	9,2	<0,001
Parto	0,4 (0,7)	0,3 (0,6)	2,1	0,04
Neonatali	0,7 (1,2)	0,5 (0,9)	3,4	<0,001
Dismaturità	0,8 (1,0)	0,6 (0,9)	3,2	0,001

L'andamento della gravidanza nei due gruppi è stato indagato grazie alla rilevazione di determinati parametri (vedi **Tabella 5**):

Indici neonatali: peso e lunghezza alla nascita, età gestazionale, peso placentare, circonferenza cranica

Indici materni: incremento ponderale in gravidanza, età al momento del parto

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra casi e controlli, se non per l'incremento ponderale materno medio ($t=2,4$; $p=0,02$) e l'età materna media al momento del parto ($t=2,8$; $p=0,005$), che risultano superiori nei casi.

Tabella 5: *Confronto tra casi e controlli per quanto riguarda gli indici dell'andamento della gravidanza*

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)		
Indici andamento gravidanza	Media (DS)	Media (DS)	t	p-value
Peso alla nascita	3231,4 (517,6)	3249,0 (475,9)	-0,5	0,6
Età gestazionale	39,5 (1,7)	39,6 (1,7)	-0,8	0,4
Aumento di peso in gravidanza	12,3 (4,1)	11,6 (3,4)	2,4	0,02
Lunghezza alla nascita	49 (3,7)	49,3 (2,1)	-1,5	0,1
Peso placenta	600,6 (125,9)	583,3 (155,1)	1,5	0,1
Circonferenza cranica	34,1 (1,2)	34,3 (1,5)	-1,5	0,1
Età materna al parto	29,5 (5,1)	28,3 (6,6)	2,8	0,005

Analizzando nel dettaglio le singole complicanze della gravidanza, è stata riscontrata un'associazione significativa tra AN e anemia in gravidanza (OR=2,3 (95% IC, 1,6-3,3) $p<0,001$), preeclampsia (OR=3,0 (95% IC, 1,6-5,5) $p<0,001$), infezioni urinarie (OR=1,8 (95% IC, 1,1-3,0) $p=0,02$) ed infarti placentari (OR=2,7 (95% IC, 1,2-6,0) $p=0,01$). Non è emersa, invece, un'associazione con il diabete gravidico. In particolare, la preeclampsia e gli infarti placentari presentano un grado di associazione con l'AN più elevato rispetto alle altre variabili.

La **Tabella 6** riassume la frequenza di presentazione delle complicanze gravidiche riportate dalle madri dei casi e dei controlli.

Tabella 6: Associazione tra AN e singole complicanze gravidiche

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)			
Complicanze gravidanza	Frequenza (%)	Frequenza (%)	Test χ^2	p-value	OR (IC)
Anemia	60 (20%)	72 (10%)	19,5	<0,001	2,3 (1,6-3,3)
Preeclampsia	22 (7%)	19 (3%)	12,4	<0,001	3,0 (1,6-5,5)
Infezioni urinarie	27 (9%)	38 (5%)	5,1	0,02	1,8 (1,1-3,0)
Diabete	6 (2%)	11 (1,5%)	0,3	0,6	1,3 (0,5-3,6)
Infarti placentari	13 (4%)	12 (2%)	6,4	0,01	2,7 (1,2-6)

Tra le complicanze del parto, l'unico dato degno di nota è quello relativo al cesareo complicato o in emergenza, che si è dimostrato significativamente associato all'AN (OR=2,0 (95% IC, 1,4-3,0) $p<0,001$). All'interno della categoria, non sono emerse altre associazioni.

La **Tabella 7** riassume la frequenza di presentazione delle complicanze relative al parto riportate dalle madri dei casi e dei controlli.

Tabella 7: Associazione tra AN e singole complicanze del parto

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)			
Complicanze parto	Frequenza (%)	Frequenza (%)	Test χ^2	p-value	OR (IC)
Cesareo	51 (17%)	67 (9%)	12,6	<0,001	2,0 (1,4-3,0)
Forcipe/ventosa	8 (3%)	33 (5%)	1,9	0,2	0,6 (0,3-1,3)
Distress fetale	23 (8%)	40 (6%)	1,8	0,2	1,4 (0,8-2,4)
Inertia uteri	21 (7%)	38 (5%)	1,3	0,3	1,4 (0,8-2,4)
Rottura prematura membrane	20 (7%)	69 (10%)	2,1	0,1	0,7 (0,4-1,1)
Parto podalico	17 (6%)	39 (5%)	0,04	0,8	1,1 (0,6-1,9)
Disproporzione pelvica	8 (3%)	8 (1%)	3,4	0,1	2,5 (0,9-6,7)

La **Tabella 8**, inerente alla frequenza delle complicanze neonatali nei casi e nei controlli, evidenzia la presenza di un'associazione dell'AN sia con problematiche di natura cardiaca (OR=3,8 (95% IC, 1,9-7,4) $p<0,001$) che con problemi legati al funicolo (OR=2,0 (95% IC: 1,2-3,1)).

Tabella 8: Associazione tra AN e singole complicanze neonatali

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)			
Complicanze neonatali	Frequenza (%)	Frequenza (%)	Test χ^2	p-value	OR (IC)
Cianosi	10 (3%)	33 (5%)	0,7	0,4	0,7 (0,4-1,5)
Distress respiratorio	26 (9%)	49 (7%)	1,2	0,3	1,3 (0,8-2,2)
Problemi cardiaci	22 (7,5%)	15 (2%)	17,2	<0,001	3,8 (1,9-7,4)
Intubazione	19 (6,5%)	42 (6%)	0,1	0,7	1,1 (0,6-1,9)
Ossigeno	27 (9%)	52 (7%)	1,1	0,3	1,3 (0,8-2,1)
Rianimazione	21 (7%)	61 (8,5%)	0,5	0,5	0,8 (0,5-1,4)
Cefaloematoma	8 (3%)	8 (1%)	3,4	0,06	2,5 (0,9-6,7)
Liquido tinto	44 (15%)	100 (14%)	0,2	0,7	1,1 (0,7-1,6)
Funicolo attorno al collo	36 (12%)	47 (6%)	8,92	0,003	2,0 (1,2 - 3,1)

Tra i segni di dismaturità, rilevabili subito dopo la nascita, solo l'iporeattività (OR=2,9 (95% IC, 1,4-5,7) $p=0,002$) e le difficoltà precoci nell'alimentazione (OR=3,8 (95% IC, 2,0-7,0) $p<0,001$) si sono dimostrate associate in modo significativo all'AN, come evidenziato dalla **Tabella 9**.

Tabella 9: Associazione tra AN e segni di dismaturità/ritardo di crescita

	Casi (n=299)	Controlli (n=716)			
Segni dismaturità/ritardo di crescita	Frequenza (%)	Frequenza (%)	Test χ^2	p-value	OR (IC)
Tremori	21 (7%)	37 (5%)	1,5	0,2	1,4 (0,8-2,5)
Ipotonia	7 (2%)	23 (3%)	0,5	0,5	0,7 (0,3-1,7)
Iporeattività	18 (6%)	16 (2%)	9,7	0,002	2,9 (1,4-5,7)
Ipotermia	46 (15%)	106 (15%)	0,1	0,7	1,1 (0,7-1,6)
Prematurità	19 (6%)	35 (5%)	1,0	0,3	1,3 (0,8-2,4)
Difficoltà alimentazione	26 (9%)	18 (2,5%)	20,2	<0,001	3,8 (2,0-7,0)

Siccome lo stress prenatale sembra rivestire un ruolo non trascurabile nell'andamento della gestazione e, conseguentemente, nella patogenesi dell'AN, ne è stata indagata la presenza durante la gravidanza delle madri dei soggetti con AN e di quelle dei controlli. Le **Table 10** e **11** parrebbero avvalorare quest'ipotesi, dimostrando una differenza significativa nell'esposizione allo stress prenatale tra casi e controlli ($t=4,5$; $p<0,001$) con un grado di correlazione tra AN e stress altrettanto degno di nota ($OR=3,3$ (95%IC, 1,9-5,8) $p<0,001$).

Tabella 10: Confronto tra casi e controlli per quanto riguarda la rilevazione dello stress prenatale

	Casi (n=106)	Controlli (n=138)		
Complicanza	Media (DS)	Media (DS)	t	p-value
Stress soggettivo	0,5 (0,5)	0,2 (0,4)	4,5	<0,001

Tabella 11: Associazione tra AN ed eventi stressanti in gravidanza

	Casi (n=106)	Controlli (n=138)			
Complicanza	Frequenza (%)	Frequenza (%)	Test χ^2	p-value	OR (IC)
Presenza eventi stressanti in gravidanza	52 (49%)	31 (22%)	18,9	<0,001	3,3 (1,9-5,8)

4.1. Traumi infantili e interazione con fattori perinatali

La presenza di abuso infantile è stata valutata in 938 soggetti (681 soggetti di controllo e 257 soggetti con AN). L'abuso infantile è presente in 27 pazienti (10.5%) e 49 soggetti di controllo (7.2%) con una associazione che tende alla significatività senza raggiungerla ($\chi^2=2.74$; $p=0.097$; OR=1,5; 95% IC 0.92-2.48).

In una analisi di regressione logistica, è stata valutata: 1) l'associazione tra la presenza di AN e le complicanze perinatali; 2) l'associazione tra la presenza di AN e complicanze perinatali e abuso nell'infanzia come fattori indipendenti; 3) l'associazione tra la presenza di AN e complicanza perinatali e l'interazione tra fattori perinatali e abuso nell'infanzia. L'analisi ha evidenziato un aumento della capacità predittiva (da 70% a 73%) aggiungendo il termine di interazione tra fattori perinatali e abuso nell'infanzia rispetto ai soli fattori perinatali (vedi **Tabella 12**).

Tabella 12: Regressione logistica: interazione tra complicanze perinatali totali e abuso nell'infanzia

Regressione 1	Wald	p	OR
Complicanze perinatali	29,07	<0,001	1,2 (1,1 - 1,3)
Regressione 2			

Regressione 1	Wald	p	OR
Complicanze perinatali	17,82	<0,001	1,1 (1,0-1,2)
Abuso infantile	2,62	0,105	1,5 (0,9-2,5)
Regressione 3			
Complicanze perinatali	13,74	<0,001	1,12 (1,1-1,2)
Interazione tra complicanze perinatali e abuso infantile	4,38	0,036	1,20 (1,0-1,4)

L'interazione evidenzia che, mentre nei soggetti di controllo, la presenza dell'abuso infantile è associata ad un numero più basso di complicanze perinatali (1,9 vs. 2,2), al contrario nei soggetti con AN, la presenza di abuso infantile è associata a un numero maggiore di complicanze (2,6 vs. 2,3). Questo sembra indicare che la sommatoria dei due fattori di rischio potrebbe essere rilevante nel determinare lo sviluppo di anoressia nervosa.

Lo stesso tipo di analisi sono state condotte con lo stress prenatale (vedi **Tabella 13**), ma l'interazione non ha mostrato significatività in questo caso.

Tabella 13: *Regressione logistica: interazione tra stress prenatale e abuso nell'infanzia*

Regressione 1	Wald	p	OR
Stress prenatale	12,94	<0,001	1,5 (1,2 - 1,8)
Regressione 2			
Stress prenatale	14,71	<0,001	1,6 (1,3-2,0)
Abuso infantile	0,06	0,811	0.9 (0,3-2,6)
Regressione 3			
Stress prenatale	12,37	<0,001	1,5 (1,2-2,0)
Interazione tra stress prenatale e abuso infantile	1,13	0,287	1,5 (0,7-3,0)

4.2. Fattori genetici (genotipo BDNF) e interazione con fattori perinatali

Il polimorfismo del gene BDNF è stato valutato in un sottocampione di 324 soggetti (153 soggetti di controllo e 171 soggetti con AN). All'analisi del chi-quadrato, il polimorfismo non risulta statisticamente associato alla diagnosi di AN nel nostro campione (44% vs. 44%).

Conducendo analisi di regressione logistica non si evidenzia alcuna interazione significativa tra complicanze perinatali o stress prenatale e polimorfismo del gene BDNF nell'influenzare il rischio di sviluppare AN.

DISCUSSIONE

Il nostro studio si proponeva di valutare il ruolo delle complicanze perinatali e dello stress prenatale nell'influenzare il rischio di sviluppare anoressia nervosa, considerando anche l'esistenza di possibili interazioni con altri fattori di rischio, in particolare il genotipo BDNF e i traumi infantili.

5.1. Complicanze perinatali

Per quanto riguarda le complicanze perinatali, le nostre analisi confermano le evidenze della letteratura scientifica sull'argomento. La frequenza delle complicanze, insorte nel corso della gravidanza delle madri dei soggetti affetti da AN, è risultata infatti significativamente superiore rispetto a quella dei controlli sani. Abbiamo condotto inoltre un'indagine qualitativa, individuando per ognuna delle quattro categorie (complicanze gravidiche, del parto, neonatali, segni di dismaturità/ritardo di crescita), quelle maggiormente associate alla malattia. La quasi totalità delle complicanze gravidiche prese in esame, in particolare la preeclampsia, l'anemia, gli infarti placentari e le infezioni urinarie, è risultata considerevolmente più rappresentata nel gruppo dei casi rispetto ai controlli. Ciò suggerisce la rilevanza della qualità dell'ambiente intrauterino nella patogenesi dell'AN. Anche se i meccanismi che portano all'aumentato rischio devono essere ancora del tutto chiariti, molte di queste complicanze sembrano influenzare l'andamento del neurosviluppo attraverso una carenza acuta o cronica nell'apporto di ossigeno e sostanze nutritive al feto. Un danno indotto da ipossia può insorgere acutamente nel caso degli infarti placentari. Per quanto riguarda le complicanze del parto e neonatali dimostrate associate all'AN in questo studio, anche il cesareo effettuato in emergenza, le anomalie relative al funicolo e le problematiche cardiache nel neonato, potrebbero provocare un insulto di natura ipossica-ischemica

in acuto (Angela Favaro, Tenconi, e Santonastaso 2006). Oltre ad un danno diretto dell'ipossia (che probabilmente gioca un ruolo relativo in questi casi), la letteratura dimostra che tali carenze hanno conseguenze rilevanti sull'espressione (epigenetica) di geni importanti nel neurosviluppo.

Tra i segni di dismaturità/ritardo di crescita, solamente l'iporeattività e le difficoltà precoci nell'alimentazione hanno mostrato un'associazione significativa con l'anoressia nervosa. Il fatto che non siano emerse differenze degne di nota tra casi e controlli riguardo agli indici indicativi di un ritardo di crescita, è coerente con la letteratura. Sembra, infatti, che il ritardo di crescita sia suggestivo di un'alterazione metabolica determinata da uno stato di malnutrizione durante la gravidanza. Questo favorirebbe, nel neonato, una compromissione dei sistemi endocrini di regolazione della fame ed un aumentato rischio di sviluppare obesità. In uno studio del 2006 (Angela Favaro, Tenconi, e Santonastaso 2006), l'ipotesi secondo cui il peso alla nascita influisca sulla regolazione della fame e del peso corporeo, è stata avvalorata dal riscontro di un più elevato IMC nei soggetti nati con una circonferenza cranica ridotta (ritardo di crescita simmetrico). Dal medesimo studio è emerso, inoltre, come un basso peso alla nascita possa costituire addirittura un fattore protettivo nei confronti dell'AN.

5.2. Stress

Il nostro studio, in accordo con le nostre ipotesi iniziali, conferma la rilevanza dell'esposizione allo stress prenatale nel rischio di insorgenza dell'anoressia nervosa. L'ambiente intrauterino sembra essere soggetto all'effetto di alcuni fattori capaci di condizionare e riprogrammare i processi fisiologici che caratterizzano lo sviluppo del sistema nervoso centrale del feto. In particolare, le strutture

anatomiche implicate nella regolazione della risposta ad eventi stressanti, risentirebbero dell'esposizione allo stress in epoca prenatale. Grazie a recenti studi (Buss et al. 2012; A. Favaro et al. 2015), è stato riscontrato come elevati livelli di glucocorticoidi materni, attraversando la barriera placentare, possano compromettere l'attività basale e stress-indotta dell'asse HPA, la corteccia prefrontale, l'ippocampo e l'amigdala fetali. Queste alterazioni esiterebbero in un'accentuazione della sintomatologia ansiosa, soprattutto in relazione ad eventi stressanti, e in alcuni deficit cognitivi che sembrano coerenti con le caratteristiche premorbose e le tendenze temperamentali dei soggetti a rischio di sviluppare l'AN (come inflessibilità, problemi di cognizione sociale, difficoltà visuo-spaziali, perfezionismo). Lo stress, inoltre, inducendo la liberazione di norepinefrina dalle ghiandole surrenali materne, sarebbe in grado di causare uno stato di vasocostrizione con un rischio aumentato di complicanze perinatali.

5.3. Abusi infantili

L'analisi condotta da questo studio, relativa all'interazione tra complicanze perinatali ed abusi infantili, sembra indicare un effetto sinergico tra i fattori rispetto al rischio di insorgenza dell'anoressia nervosa. Un simile risultato avvalorava l'ipotesi della programmazione fetale del sistema di risposta allo stress. Secondo questa teoria, segni di dismaturità ed immaturità potrebbero suggerire un'alterazione a carico dell'asse HPA, con un potenziamento della sua attività e conseguente disregolazione della sintomatologia ansiosa associata ad eventi stressanti. Uno studio del 2007 (Nomura e Chemtob 2007) ha rilevato un'interazione tra basso peso alla nascita ed abusi infantili nella determinazione nella capacità di adattamento e del benessere psicologico. Questo concetto ha trovato riscontro anche

successivamente, quando è stata testata l'interazione additiva tra la presenza di segni di dismaturità alla nascita e la scarsa resilienza agli abusi infantili, nel rischio di sviluppare l'anoressia nervosa (Angela Favaro et al. 2009).

I nostri risultati, dunque, concordano con la letteratura nell'attribuire agli abusi, in quanto eventi stressanti gravi, un possibile ruolo nella patogenesi dell'AN, soprattutto nei pazienti che hanno una storia di complicanze perinatali. Sebbene dalla nostra analisi di regressione logistica non emerga un'interazione significativa tra stress prenatale e abusi infantili nel determinare lo sviluppo della malattia, la letteratura ci permette comunque di ipotizzare una "interazione sinergica indiretta". È noto, infatti, come l'esposizione allo stress prenatale possa influire negativamente sull'andamento della gravidanza, incrementando il rischio di complicanze perinatali. Per di più, siccome elevati livelli di glucocorticoidi materni sembrano potenziare l'attività dell'asse HPA fetale, l'esposizione allo stress prenatale potrebbe predisporre ad una condizione di maggior vulnerabilità nei confronti di eventi traumatici.

5.4. BDNF

Il BDNF (brain-derived neurotrophic factor) costituisce un fattore di crescita appartenente alla famiglia delle neurotrofine, implicate nello sviluppo, nel differenziamento, nella sopravvivenza e nella plasticità neuronali. La sua espressione a livello del sistema nervoso centrale è rilevante in alcune regioni, quali l'ipotalamo, l'area tegmentale ventrale e l'ippocampo (Hofer et al. 1990; Maisonpierre et al. 1990), dove viene rilasciato e convertito dal precursore proBDNF alla forma matura mBDNF, mediante l'azione di proteasi extracellulari. Siccome l'ipotalamo paraventricolare è adibito alla regolazione dell'assunzione di

cibo e dell'attività fisica, ed il circuito della ricompensa sembra giocare un ruolo nell'ambito dell'anoressia, è stato ipotizzato un coinvolgimento del BDNF nella patogenesi dei DCA. Di recente è stato identificato un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) del gene BDNF, Val66Met, caratterizzato dalla sostituzione di una valina con una metionina (Madra e Zeltser 2016), e codificante per una neurotrofina che viene rilasciata dai neuroni in misura ridotta. Sono stati riscontrati livelli di BDNF inferiori alla norma in pazienti affetti da AN, ma dev'essere ancora chiarito se ciò dipenda dallo stato di malnutrizione, e dunque si configuri come un effetto secondario della malattia. Bassi livelli di BDNF, compromettendo i fisiologici processi di plasticità sinaptica e sopravvivenza neuronale, potrebbero spiegare non solo le problematiche di natura cognitiva (come l'inflessibilità o l'alterazione delle abilità visuo-spaziali) che contrassegnano l'anoressia, ma anche la resistenza dei pazienti nei confronti di alcuni interventi psicoterapici cognitivo-comportamentali. La letteratura, tuttavia, non presenta ancora evidenze riguardo il ruolo del BDNF nella patogenesi dell'AN e molti studi forniscono risultati contraddittori. In un sottocampione del nostro studio, abbiamo indagato l'associazione tra il polimorfismo di BDNF e l'AN, oltre all'effetto dell'interazione tra il polimorfismo e le complicanze perinatali, incluso lo stress prenatale, nel rischio di insorgenza della malattia. Lo studio non ha rilevato un effetto significativo del polimorfismo studiato né una possibile interazione con i fattori perinatali. La ricerca futura dovrà indagare ulteriormente sulla presenza di una relazione causale. È stato ipotizzato che la riduzione dei livelli di BDNF nei pazienti con AN, sia riconducibile all'effetto anoressizzante della neurotrofina che, in condizioni di malnutrizione, potrebbe diminuire per un meccanismo di compenso, e normalizzarsi al recupero ponderale (Keeler et al. 2022). Secondo alcuni studiosi, siccome la leptina modula la trascrizione genica del BDNF (Li et al. 2021; P et al.

2020), potrebbe esistere un nesso tra i bassi livelli di leptina riscontrati nei pazienti con AN, i livelli ridotti di BDNF e l'iperattività fisica, cui sembra essere associata la leptina bassa (Milos et al. 2020).

La nostra analisi sembra, pertanto, indirizzarci verso la corrente di pensiero che ritiene i livelli ridotti di BDNF nei pazienti con AN, un effetto secondario della patologia.

CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha confermato le evidenze che attribuiscono ai fattori prenatali e perinatali un possibile ruolo significativo nel rischio di insorgenza dell'anoressia nervosa. Il concetto di multifattorialità, su cui si basa il processo patogenetico della malattia, è stato indagato analizzando l'interazione tra le complicanze (gravidiche, legate al parto, neonatali, relative a dismaturità/ritardo di crescita) ed altri due possibili fattori di rischio. Mentre è emerso un effetto sinergico tra complicanze perinatali ed abusi infantili nel determinare l'AN, non sono stati riscontrati risultati significativi per quanto riguarda il genotipo BDNF.

Sebbene le evidenze in questo campo siano sempre più consistenti, sono necessari ulteriori studi che approfondiscano, per esempio, la presenza di un effetto dose-risposta delle complicanze perinatali rispetto alla gravità e all'età di insorgenza dell'anoressia, i meccanismi tramite cui le singole complicanze influiscono sul neurosviluppo, le strutture e le funzioni del sistema nervoso coinvolte, l'interazione con altri fattori genetici e ambientali.

La ricerca ci sta permettendo di intravedere un'eziologia comune a disturbi psichiatrici e patologie internistiche, suggerendo l'esigenza di un approccio multidisciplinare al paziente con storia di complicanze perinatali. Da questo studio emerge la necessità di formulare, ove possibile, strategie preventive al fine di garantire un buon andamento della gravidanza, eventualmente includendo aspetti psicoeducativi rivolti ai futuri genitori.

BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. 2013.

Alexander, Nina, Franziska Rosenlöcher, Tobias Stalder, Julia Linke, Wolfgang Distler, Joachim Morgner, e Clemens Kirschbaum. 2012. «Impact of Antenatal Synthetic Glucocorticoid Exposure on Endocrine Stress Reactivity in Term-Born Children». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97 (10): 3538–44. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1970>.

Ali, Asad, Xiaoying Cui, e Darryl Eyles. 2018. «Developmental Vitamin D Deficiency and Autism: Putative Pathogenic Mechanisms». *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 175 (gennaio):108–18. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.018>.

Bateson, Patrick, David Barker, Timothy Clutton-Brock, Debal Deb, Bruno D'Udine, Robert A. Foley, Peter Gluckman, et al. 2004. «Developmental Plasticity and Human Health». *Nature* 430 (6998): 419–21. <https://doi.org/10.1038/nature02725>.

Buss, Claudia, Elysia Poggi Davis, Babak Shahbaba, Jens C. Pruessner, Kevin Head, e Curt A. Sandman. 2012. «Maternal Cortisol over the Course of Pregnancy and Subsequent Child Amygdala and Hippocampus Volumes and Affective Problems». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109 (20): E1312-1319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201295109>.

Cannon, T. D., I. M. Rosso, J. M. Hollister, C. E. Bearden, L. E. Sanchez, e T. Hadley. 2000. «A Prospective Cohort Study of Genetic and Perinatal Influences in the Etiology of Schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin* 26 (2): 351–66. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033458>.

Ceccarini, M. Rachele, Anna Tasegian, Marica Franzago, F. Filomena Patria, Elisabetta Albi, Michela Codini, Carmela Conte, et al. 2020. «5-HT2AR and BDNF Gene Variants in Eating Disorders Susceptibility». *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 183 (3): 155–63. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32771>.

Chowdhury, Uttom, Isky Gordon, Bryan Lask, Beth Watkins, Hilary Watt, e Deborah Christie. 2003. «Early-Onset Anorexia Nervosa: Is There Evidence of Limbic System Imbalance?» *The International Journal of Eating Disorders* 33 (4): 388–96. <https://doi.org/10.1002/eat.10155>.

Class, Quetzal A., Paul Lichtenstein, Niklas Långström, e Brian M. D'Onofrio. 2011. «Timing of Prenatal Maternal Exposure to Severe Life Events and Adverse Pregnancy Outcomes: A Population Study of 2.6 Million Pregnancies».

Psychosomatic Medicine 73 (3): 234–41.

<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820a62ce>.

Davis, Elysia Poggi, Laura M. Glynn, Feizal Waffarn, e Curt A. Sandman. 2011. «Prenatal Maternal Stress Programs Infant Stress Regulation». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 52 (2): 119–29.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x>.

Favaro, A., E. Tenconi, D. Degortes, R. Manara, e P. Santonastaso. 2015. «Neural Correlates of Prenatal Stress in Young Women». *Psychological Medicine* 45 (12): 2533–43. <https://doi.org/10.1017/S003329171500046X>.

Favaro, Angela. 2013. «Brain Development and Neurocircuit Modeling Are the Interface between Genetic/Environmental Risk Factors and Eating Disorders. A Commentary on Keel & Forney and Friederich et Al». *The International Journal of Eating Disorders* 46 (5): 443–46. <https://doi.org/10.1002/eat.22131>.

Favaro, Angela, Lorenza Caregaro, Elena Tenconi, Romina Bosello, e Paolo Santonastaso. 2009. «Time Trends in Age at Onset of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa». *The Journal of Clinical Psychiatry* 70 (12): 1715–21.

<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05176blu>.

Favaro, Angela, Elena Tenconi, e Paolo Santonastaso. 2006. «Perinatal Factors and the Risk of Developing Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa». *Archives of General Psychiatry* 63 (1): 82–88. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.1.82>.

Favaro, Angela, Silvia Ferrara, e Paolo Santonastaso. 2003. «The Spectrum of Eating Disorders in Young Women: A Prevalence Study in a General Population Sample». *Psychosomatic Medicine* 65 (4): 701–8.

<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000073871.67679.d8>.

Gardener, Hannah, Donna Spiegelman, e Stephen L. Buka. 2009. «Prenatal Risk Factors for Autism: Comprehensive Meta-Analysis». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 195 (1): 7–14.

<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051672>.

Geddes, J. R., e S. M. Lawrie. 1995. «Obstetric Complications and Schizophrenia: A Meta-Analysis». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 167 (6): 786–93. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.6.786>.

Georgieff, Michael K. 2006. «The Effect of Maternal Diabetes during Pregnancy on the Neurodevelopment of Offspring». *Minnesota Medicine* 89 (3): 44–47.

Giannopoulou, Ioanna, Marianna A. Pagida, Despina D. Briana, e Maria T. Panayotacopoulou. 2018. «Perinatal Hypoxia as a Risk Factor for Psychopathology Later in Life: The Role of Dopamine and Neurotrophins». *Hormones* 17 (1): 25–32. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>.

Gluckman, Peter D., e Mark A. Hanson. 2004. «Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease». *Science (New York, N.Y.)* 305 (5691): 1733–36. <https://doi.org/10.1126/science.1095292>.

Goodman, Anna, Amy Heshmati, Ninoa Malki, e Ilona Koupil. 2014. «Associations between Birth Characteristics and Eating Disorders across the Life Course: Findings from 2 Million Males and Females Born in Sweden, 1975-1998». *American Journal of Epidemiology* 179 (7): 852–63. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt445>.

Hanson, Daniel R., e Irving I. Gottesman. 2005. «Theories of Schizophrenia: A Genetic-Inflammatory-Vascular Synthesis». *BMC Medical Genetics* 6 (febbraio):7. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-6-7>.

Hofer, M., S. R. Pagliusi, A. Hohn, J. Leibrock, e Y. A. Barde. 1990. «Regional Distribution of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA in the Adult Mouse Brain». *The EMBO Journal* 9 (8): 2459–64. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1990.tb07423.x>.

Katzman, D. K., R. B. Zipursky, E. K. Lambe, e D. J. Mikulis. 1997. «A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study of Brain Changes in Adolescents with Anorexia Nervosa». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 151 (8): 793–97. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1997.02170450043006>.

Keeler, Johanna Louise, Lauren Robinson, Rosemarie Keeler-Schäffeler, Bethan Dalton, Janet Treasure, e Hubertus Himmerich. 2022. «Growth Factors in Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cross-Sectional and Longitudinal Data». *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 23 (8): 582–600. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.2015432>.

King, Joseph A., Guido K. W. Frank, Paul M. Thompson, e Stefan Ehrlich. 2018. «Structural Neuroimaging of Anorexia Nervosa: Future Directions in the Quest for Mechanisms Underlying Dynamic Alterations». *Biological Psychiatry* 83 (3): 224–34. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.011>.

Klump, Kelly L., Kyle L. Gobrogge, Patrick S. Perkins, David Thorne, Cheryl L. Sisk, e S. Marc Breedlove. 2006. «Preliminary Evidence That Gonadal Hormones Organize and Activate Disordered Eating». *Psychological Medicine* 36 (4): 539–46. <https://doi.org/10.1017/S0033291705006653>.

Koizumi, Hiroki, Kenji Hashimoto, e Masaomi Iyo. 2006. «Dietary Restriction Changes Behaviours in Brain-Derived Neurotrophic Factor Heterozygous Mice: Role of Serotonergic System». *The European Journal of Neuroscience* 24 (8): 2335–44. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05094.x>.

- Krug, Isabel, Emma Taborelli, Hannah Sallis, Janet Treasure, e Nadia Micali. 2013. «A Systematic Review of Obstetric Complications as Risk Factors for Eating Disorder and a Meta-Analysis of Delivery Method and Prematurity». *Physiology & Behavior* 109 (gennaio):51–62. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.11.003>.
- Li, Chen, Fantao Meng, Yun Lei, Jing Liu, Jing Liu, Jingyan Zhang, Fang Liu, Cuilan Liu, Ming Guo, e Xin-Yun Lu. 2021. «Leptin Regulates Exon-Specific Transcription of the Bdnf Gene via Epigenetic Modifications Mediated by an AKT/P300 HAT Cascade». *Molecular Psychiatry* 26 (8): 3701–22. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00922-0>.
- Li, Jian, Zi-Neng Wang, You-Peng Chen, Yun-Peng Dong, Han-Lin Shuai, Xiao-Min Xiao, Christoph Reichtzeder, e Berthold Hochoer. 2012. «Late Gestational Maternal Serum Cortisol Is Inversely Associated with Fetal Brain Growth». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (3): 1085–92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.006>.
- Lindström, Katarina, Peter Lagerroos, Christopher Gillberg, e Elisabeth Fernell. 2006. «Teenage Outcome after Being Born at Term with Moderate Neonatal Encephalopathy». *Pediatric Neurology* 35 (4): 268–74. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2006.05.003>.
- Madra, M., e L. M. Zeltser. 2016. «BDNF-Val66Met Variant and Adolescent Stress Interact to Promote Susceptibility to Anorexic Behavior in Mice». *Translational Psychiatry* 6 (4): e776. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.35>.
- Maisonpierre, P. C., L. Belluscio, S. Squinto, N. Y. Ip, M. E. Furth, R. M. Lindsay, e G. D. Yancopoulos. 1990. «Neurotrophin-3: A Neurotrophic Factor Related to NGF and BDNF». *Science (New York, N.Y.)* 247 (4949 Pt 1): 1446–51. <https://doi.org/10.1126/science.247.4949.1446>.
- Marzola, Enrica, Fabio Cavallo, Matteo Panero, Alain Porliod, Laura Amodeo, e Giovanni Abbate-Daga. 2021. «The Role of Prenatal and Perinatal Factors in Eating Disorders: A Systematic Review». *Archives of Women's Mental Health* 24 (2): 185–204. <https://doi.org/10.1007/s00737-020-01057-5>.
- McNeil, T. F., E. Cantor-Graae, e K. Sjöström. 1994. «Obstetric Complications as Antecedents of Schizophrenia: Empirical Effects of Using Different Obstetric Complication Scales». *Journal of Psychiatric Research* 28 (6): 519–30. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(94\)90042-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(94)90042-6).
- Milos, Gabriella, Jochen Antel, Lisa-Katrin Kaufmann, Nikolaus Barth, Antonia Koller, Susanne Tan, Urban Wiesing, et al. 2020. «Short-Term Metreleptin Treatment of Patients with Anorexia Nervosa: Rapid on-Set of Beneficial Cognitive, Emotional, and Behavioral Effects». *Translational Psychiatry* 10 (1): 303. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00977-1>.

Nomura, Yoko, e Claude M. Chemtob. 2007. «Conjoined Effects of Low Birth Weight and Childhood Abuse on Adaptation and Well-Being in Adolescence and Adulthood». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161 (2): 186–92. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.2.186>.

P, Wang, Loh Kh, Wu M, Morgan Da, Schneeberger M, Yu X, Chi J, et al. 2020. «A Leptin-BDNF Pathway Regulating Sympathetic Innervation of Adipose Tissue». *Nature* 583 (7818). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2527-y>.

Phillips, David I. W., e Alexander Jones. 2006. «Fetal Programming of Autonomic and HPA Function: Do People Who Were Small Babies Have Enhanced Stress Responses?» *The Journal of Physiology* 572 (Pt 1): 45–50. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.104695>.

Raeuori, Anu, Milla S. Linna, e Anna Keski-Rahkonen. 2014. «Prenatal and Perinatal Factors in Eating Disorders: A Descriptive Review». *The International Journal of Eating Disorders* 47 (7): 676–85. <https://doi.org/10.1002/eat.22323>.

Rapoport, J. L., J. N. Giedd, e N. Gogtay. 2012. «Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2012». *Molecular Psychiatry* 17 (12): 1228–38. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>.

Rask-Andersen, Mathias, Pawel K. Olszewski, Allen S. Levine, e Helgi B. Schiöth. 2010. «Molecular Mechanisms Underlying Anorexia Nervosa: Focus on Human Gene Association Studies and Systems Controlling Food Intake». *Brain Research Reviews* 62 (2): 147–64. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.10.007>.

Reynolds, Rebecca M. 2013. «Glucocorticoid Excess and the Developmental Origins of Disease: Two Decades of Testing the Hypothesis--2012 Curt Richter Award Winner». *Psychoneuroendocrinology* 38 (1): 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.08.012>.

Ribasés, Marta, Mònica Gratacòs, Fernando Fernández-Aranda, Laura Bellodi, Claudette Boni, Marija Anderluh, Maria Cristina Cavallini, et al. 2004. «Association of BDNF with Anorexia, Bulimia and Age of Onset of Weight Loss in Six European Populations». *Human Molecular Genetics* 13 (12): 1205–12. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh137>.

Rios, Maribel, Evelyn K. Lambe, Rongjian Liu, Sarah Teillon, JinHong Liu, Schahram Akbarian, Suzanne Roffler-Tarlov, Rudolf Jaenisch, e George K. Aghajanian. 2006. «Severe Deficits in 5-HT_{2A} -Mediated Neurotransmission in BDNF Conditional Mutant Mice». *Journal of Neurobiology* 66 (4): 408–20. <https://doi.org/10.1002/neu.20233>.

Rivera, Heidi M., Kelly J. Christiansen, e Elinor L. Sullivan. 2015. «The Role of Maternal Obesity in the Risk of Neuropsychiatric Disorders». *Frontiers in Neuroscience* 9:194. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00194>.

- Strauss, R. S. 1997. «Effects of the Intrauterine Environment on Childhood Growth». *British Medical Bulletin* 53 (1): 81–95.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a011608>.
- Thompson, C., H. Syddall, I. Rodin, C. Osmond, e D. J. Barker. 2001. «Birth Weight and the Risk of Depressive Disorder in Late Life». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 179 (novembre):450–55.
<https://doi.org/10.1192/bjp.179.5.450>.
- Vaag, A. A., L. G. Grunnet, G. P. Arora, e C. Brøns. 2012. «The Thrifty Phenotype Hypothesis Revisited». *Diabetologia* 55 (8): 2085–88.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2589-y>.
- Verdoux, H., J. R. Geddes, N. Takei, S. M. Lawrie, P. Bovet, J. M. Eagles, R. Heun, et al. 1997. «Obstetric Complications and Age at Onset in Schizophrenia: An International Collaborative Meta-Analysis of Individual Patient Data». *The American Journal of Psychiatry* 154 (9): 1220–27.
<https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1220>.
- Welberg, L. A., e J. R. Seckl. 2001. «Prenatal Stress, Glucocorticoids and the Programming of the Brain». *Journal of Neuroendocrinology* 13 (2): 113–28.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2001.00601.x>.
- Wylers, Steven C., Caleb C. Lord, Syann Lee, Joel K. Elmquist, e Chen Liu. 2017. «Serotonergic Control of Metabolic Homeostasis». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11 (settembre). <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00277>.