



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

## DOTTORATO DI RICERCA IN DOTTORATO TOSCANO DI NEUROSCIENZE

CICLO XXX

COORDINATORE Prof. Renato Corradetti

Different outcomes, cortisol levels, psychopathological features and comorbidities in patients with eating disorders reporting childhood abuse: a three-year follow-up study.

Caratteristiche psicopatologiche, comorbidità, livelli di cortisolo e differenti *outcomes* in pazienti affetti da Disturbi dell'Alimentazione e storia di abuso infantile: studio di *follow-up* a 3 anni.

Settore Scientifico Disciplinare MED/25

**Dottorando**

Dott. Lorenzo Lelli

**Tutore**

Prof. Stefano Pallanti

**Supervisore Scientifico**

Prof. Valdo Ricca

**Coordinatore**

Prof. Renato Corradetti

---

Anni 2014/2017

# Indice

<b>Abstract in lingua inglese</b> .....	3
<b>Sintesi in lingua italiana</b> .....	4
<b>1. Introduzione</b> .....	6
1.1. I disturbi dell' alimentazione ( <i>Eating Disorders</i> ): criteri diagnostici e dati epidemiologici.....	6
1.3. Il ruolo dell' abuso infantile ( <i>Childhood Abuse</i> ).....	12
1.4. Il Childhood Abuse e le alterazioni dell' asse HPA ( <i>HPA-axis</i> ).....	14
1.5. Obiettivi dello studio.....	15
<b>2. Metodi</b> .....	16
2.1. Disegno dello studio.....	17
2.2. Assessment.....	17
2.3. Trattamento.....	20
2.4. Analisi statistiche.....	21
<b>3. Risultati</b> .....	22
3.1. Caratteristiche generali del campione.....	22
3.2. <i>Outcome</i> alla fine del trattamento con CBT.....	23
3.3. <i>Outcome</i> al follow-up a 3 anni.....	24
<b>4. Discussione</b> .....	26
<b>5. Limiti dello studio</b> .....	32
<b>6. Tabelle e Figure</b> .....	33
<b>7. Bibliografia</b> .....	42

## **Abstract in lingua inglese**

**INTRODUCTION:** After treatment, a large proportion of patients with Anorexia Nervosa (AN) and Bulimia Nervosa (BN) shows only a partial remission of their eating disorder psychopathology, frequent relapses and a persistence of psychiatric comorbidities. The aim of this study was to evaluate the possible role of childhood abuse on long-term *outcomes* and its relationship with cortisol levels and HPA-axis alteration.

**METHODS:** One hundred thirty-three Eating Disorder (EDs) patients (61 AN, 72 BN) were studied by means of the Structured Clinical Interview for DSM-IV and psychometric tests, at *baseline*, at the end of individual Cognitive Behavioral Therapy, and three years after the end of treatment. Seventy-two age and gender matched healthy control (HC) were also recruited. Blood samples were drawn in the morning (8 a.m.) after an overnight fast for determination of cortisol levels. All the patients and HC were asked to provide their written informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institution.

**RESULTS:** Patients reporting childhood abuse (overall:24.8%; physical abuse:24.1%; sexual abuse:13.5%) showed lower age onset, higher impulsivity, and a greater rate of psychiatric comorbidity than other patients. At follow-up, a full recovery from any Axis I diagnosis was observed in 4 (12.1%) patients with abuse (vs 31 [31%] of the other patients). This different rate was mainly associated with the persistence of unipolar depression in abused patients (77.8% vs 26.7%). Linear mixed models showed a reduction of depressive symptoms in non-abused patients, but not in those reporting abuse. Patients with abuse showed a higher diagnostic *cross-over* rate (39.4% vs 13.0%), as compared to the other patients. Patients with abuse showed a lower morning cortisol levels at the *baseline* as compared with other patients and HC with  $p < 0.001$  and non-abused patients showed higher cortisol levels respect to HC. At the follow-up non-abused patients showed a significant reduction of morning cortisol levels with  $p < 0.001$ , while abused patients maintained the lower levels reported at the *baseline*. Finally, survival analysis showed that patients with abuse had a higher probability of drop-out during treatment.

**DISCUSSION:** Patients with EDs reporting a history of childhood abuse represent a group of persons with more complex psychopathological features, a dysregulation of HPA-axis activity, a different response to treatment and worse long-term outcomes, thus requiring specific treatment strategies.

## Sintesi in lingua italiana

Una considerevole percentuale di pazienti affette da Anoressia Nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN), dopo un percorso terapeutico di trattamento, mostrano solo una parziale remissione del loro disturbo alimentare e della psicopatologia specifica relativa, hanno frequenti ricadute e spesso mantengono o sviluppano altre comorbidità psichiatriche (Wonderlich et al., 2012). Ad oggi, pochi studi hanno valutato le variabili associate con il mantenimento delle comorbidità psichiatriche nei pazienti con disturbi dell'alimentazione trattati con una psicoterapia cognitivo-comportamentale, o il ruolo della psicopatologia residua in termini di *outcome* a lungo termine (Calugi, El Ghoch, Conti, & Dalle Grave, 2014; Marzola, Fassino, Amianto, & Abbate-Daga, 2017; H.Turner, Marshall, Wood, Stopa, & Waller, 2016). In particolare, l'abuso infantile, uno dei principali fattori ambientali associato allo sviluppo ed il mantenimento dei disturbi dell'alimentazione (Guillaume et al., 2016; Jacobi, Hayward, de Zwaan, Kraemer, & Agras, 2004; Steine et al., 2017) ha ricevuto scarsa attenzione come moderatore dell'*outcome* a lungo termine (Calugi et al., 2017; Castellini et al., 2013; Micali et al., 2017; Strangio et al., 2017). Lo scopo di questo studio è quello di valutare il possibile ruolo dell'abuso infantile (*childhood abuse*) sull'*outcome* a lungo termine delle pazienti e valutare le possibili relazioni con una alterazione dell'asse Ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA-axis) e dei livelli di cortisolo ematico. Centotrentatré pazienti affette da Disturbi dell'alimentazione (Eating Disorders, EDs) di cui 61 affette da AN e 72 affette da BN sono state reclutate consecutivamente nello studio e valutate attraverso l'intervista clinica Strutturata per il DSM-IV (SCID-DSM-IV) (First et al., 1995) per individuare le diagnosi psichiatriche ed una serie di test psicometrici volti all'assessment della psicopatologia generale e specifica per i disturbi dell'alimentazione, in particolare l'Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) (Fairburn & Beglin, 1994) per valutare i comportamenti alimentari e la psicopatologia relativa, il Body Uneasiness Test (BUT) (Cuzzolaro, Vetrone, Marano, & Battacchi, 1999) per studiare specificatamente la stima verso le proprie forme corporee ed il disagio verso il proprio corpo, la Symptom Checklist-90 (SCL 90-R) per la psicopatologia generale (Derogatis, Lipman, & Covi, 1973), la Beck Depression Inventory (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) per i sintomi depressivi dell'umore, la Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory (STAI) per i sintomi d'ansia (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970) e la Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) (Patton & Stanford, 1995) per valutare il grado della dimensione dell'impulsività. L'abuso fisico e sessuale ed il neglect sono stati studiati attraverso il questionario Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire (CECA.Q) (Bifulco et al., 2005) così da valutare quelle pazienti che hanno sperimentato e subito gravi eventi d'abuso nell'infanzia. I valori di cortisolo ematico sono stati valutati con un prelievo alle 8 di mattina dopo una notte di digiuno. Sono stati inoltre reclutati 72 controlli sani dalla popolazione

generale (Healthy Control, HC) omogenei per età e sesso rispetto alle pazienti. L'assessment delle pazienti è stato eseguito al *baseline* e ripetuto dopo la conclusione di un trattamento di psicoterapia individuale (Cognitive Behavioral Therapy, CBT) e due anni dopo la fine del trattamento. Tutti i pazienti ed i controlli hanno fornito il loro consenso a partecipare allo studio ed il protocollo di ricerca è stato approvato dal comitato etico di Ateneo. I pazienti che hanno riportato un abuso infantile (totale: 24.8%; abuso fisico: 24.1%; abuso sessuale: 13.5) hanno mostrato una età d' esordio del disturbo alimentare più precoce, maggiore impulsività e una maggior frequenza di comorbidità psichiatriche rispetto alle altre pazienti. Al follow-up, una piena *recovery* da disturbi di Asse I è stata osservata in 4 (12.1%) pazienti con storia d' abuso (vs 31 [31%] degli altri pazienti senza storia d' abuso). Questa differente percentuale è principalmente associata al persistere di una diagnosi di Depressione Maggiore Unipolare nei pazienti con storia d' abuso (77.8% vs 26.7%). I modelli *linear mixed* statistici hanno mostrato una riduzione dei sintomi depressivi nelle pazienti non abusate, ma non in quelle pazienti che riportano questo tipo di evento in anamnesi. Le pazienti abusate mostrano una più alta percentuale di *cross-over* diagnostico (39.4% vs 13.0%), rispetto alle altre pazienti. Le pazienti con storia d' abuso mostrano livelli più bassi di cortisolo ematico al *baseline* rispetto alle altre pazienti ed i controlli (HC) con  $p < 0.001$ ; le pazienti non abusate mostrano livelli di cortisolo più alti rispetto a (HC). Al follow-up le pazienti non abusate hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di cortisolo mattutino con  $p < 0.001$ , mentre le pazienti abusate hanno mantenuto nel tempo i bassi livelli di cortisolo rilevati al *baseline*. Infine, le *survival analysis* hanno mostrato che le pazienti con storia d' abuso hanno una più alta probabilità di *drop-out* durante il periodo di trattamento. Le pazienti con disturbi dell' alimentazione e con storia d' abuso infantile rappresentano un gruppo di persone con caratteristiche psicopatologiche molto complesse, una persistente disregolazione dell'asse HPA, una differente risposta al trattamento ed un peggior *outcome* a lungo termine. Questi elementi di complessità suggeriscono specifici accorgimenti e strategie terapeutiche poiché, si può ipotizzare, che una terapia CBT standard non sia capace di affrontare in modo esaustivo la natura e la particolarità delle difficoltà psicologiche vissute da queste pazienti. E' pertanto possibile suggerire dal punto di vista terapeutico la combinazione di un percorso di CBT con trattamenti differenziati per le conseguenze psicopatologiche dell' abuso volti al miglioramento degli elementi psicopatologici residui.

## 1. Introduzione

### 1.1. I disturbi dell' alimentazione (*Eating Disorders*): criteri diagnostici e dati epidemiologici

I disturbi dell'alimentazione (*Eating Disorders*, EDs) sono gravi sindromi psichiatriche che colpiscono in particolar modo le giovani donne. Nella maggior parte dei casi i EDs hanno una considerevole durata nel tempo (oltre i 2 anni) ed un decorso cronico (Fairburn & Harrison, 2003; Fichter et al., 2006). Tra i disturbi più rappresentativi degli EDs, l'Anoressia Nervosa (AN) e la Bulimia Nervosa (BN) condividono un medesimo nucleo psicopatologico caratterizzato dall'estrema preoccupazione verso il proprio peso e le proprie forme corporee che ha una significativa influenza ed impatto sull'autostima dell'individuo affetto; le due sindromi si differenziano soprattutto per la condizione di sottopeso associata alla diagnosi di AN (APA, 2013). Le caratteristiche psicopatologiche tipiche dei EDs sono rappresentate da un'intensa paura di ingrassare, una distorsione dell'immagine corporea, ovvero il modo in cui il proprio peso e la propria forma corporea vengono percepite ed una eccessiva influenza del peso e/o della forma corporea sull'autostima. Il comportamento alimentare patologico include la presenza di abbuffate o *binge eating*, l'uso inappropriato di condotte compensatorie (ad es. vomito auto-indotto, abuso di lassativi, diuretici o lassativi, esercizio fisico strenuo, digiuno), *body checking*, e comportamenti di evitamento nei confronti del proprio corpo.

Secondo il più recente manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-5 (APA, 2013), i criteri necessari per poter fare diagnosi di Anoressia Nervosa (AN) sono:

- A. Restrizione nell'assunzione di calorie in relazione alle necessità, che porta a un peso corporeo significativamente basso nel contesto di età, sesso, traiettorie 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.

**Note di codifica:** il codice ICD-9-CM per l'anoressia nervosa è 307.1. assegnato indipendentemente dal sottotipo. Il codice ICD-10-CM dipende dal sottotipo.

Specificare quale:

**(F50.01) Tipo con restrizione:** durante gli ultimi 3 mesi, l'individuo non ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (per es., vomito autoindotto, 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.

**(F50.02) Tipo con abbuffate/condotte di eliminazione:** durante gli ultimi tre mesi, l'individuo ha presentato ricorrenti episodi di abbuffata o condotte di eliminazione (per es., vomito autoindotto, 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 il 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:

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

Lieve: BMI  $\geq$  17 Kg/m<sup>2</sup>

Moderata: BMI 16-16,99 Kg/m<sup>2</sup>

Grave: BMI 15-15,99 Kg/m<sup>2</sup>

Estrema: BMI < 15 Kg/m<sup>2</sup>

I criteri necessari per poter fare diagnosi di Bulimia Nervosa (BN) sono:

- A. Ricorrenti episodi di abbuffata. Un episodio di abbuffata è caratterizzato da entrambi i seguenti aspetti:
- Mangiare, in un determinato periodo di tempo (per esempio un periodo di due ore), una quantità di cibo significativamente maggiore di quella che la maggior parte degli individui assumerebbe nello stesso tempo e in circostanze simili.
  - Sensazione di perdere il controllo durante l'episodio (per esempio sensazione di non riuscire a smettere di mangiare o a controllare cosa e quanto si sta mangiando)
- B. Ricorrenti e inappropriate condotte compensatorie per prevenire l'aumento di peso, come vomito autoindotto, abuso di lassativi, diuretici o altri farmaci, digiuno o attività fisica eccessiva.
- C. Le abbuffate e le condotte compensatorie inappropriate si verificano entrambe in media almeno una volta alla settimana per 3 mesi.
- D. I livelli di autostima sono indebitamente influenzati dalla forma e dal peso 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:

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.

**Lieve:** una media di 1-3 episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.

**Moderato:** una media di 4-7 episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.

**Grave:** una media di 8-13 episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.

**Estrema:** una media di 14 o più episodi di condotte compensatorie inappropriate a settimana.

Da un punto di vista epidemiologico, l'AN e la BN rappresentano soltanto la punta di un *iceberg* con una prevalenza di circa lo 0.6% dell' Anoressia Nervosa e l' 1%–1.5% della Bulimia Nervosa nella popolazione (APA, 2013). Infatti il DSM-5 considera anche i così detti disturbi dell' alimentazione e della nutrizione altrimenti specificati o non specificati ed il Disturbo da Alimentazione incontrollata o Binge Eating Disorder (BED), che presenta una prevalenza *lifetime* dello 0.8% e 1.6% rispettivamente negli uomini e nelle donne (APA, 2013). Il BED è caratterizzato da episodi frequenti e persistenti di alimentazione incontrollata o abbuffate che sono accompagnati dalla sensazione di perdere il controllo sul cibo e marcato disagio e sofferenza in assenza di regolari condotte compensatorie. Dal punto di vista dell' *assessment* psicopatologico di queste sindromi, appare più appropriato un approccio dimensionale a dispetto del modello categoriale (Fairburn, 2008; Williamson et al., 2002), come suggerito da due aspetti fondamentali:

1) l'elevata prevalenza di forme di disturbo sottosoglia che sono le più frequenti forme di presentazione incontrate nei *setting* clinici e di comunità (Thomas et al., 2009; Fairburn & Bohn, 2005; Machado et al., 2007);

2) l'instabilità delle diagnosi categoriali DSM, con un sostanziale *cross-over* diagnostico tra le diverse forme dei EDs. (Tozzi et al., 2005; Castellini et al., 2011).

Infatti i pazienti spesso, col passare del tempo, “entrano” ed “escono” dalla diagnosi secondo i criteri DSM, mostrano una elevata frequenza di ricadute, e una elevata percentuale di pazienti “migra” tra le differenti diagnosi di EDs, senza tuttavia nessun sostanziale cambiamento della psicopatologia (Tozzi et al., 2005; Castellini et al., 2011; Ricca et al., 2010; Milos et al., 2013; Keel et al., 1999; Fairburn et al., 2000). La patogenesi dei EDs è multifattoriale e nella maggior parte dei casi è il risultato dell' interazione di componenti socioculturali, aspetti psicologici e fattori biologici (Klump et al., 2009; Jacobi et al., 2004). Per quanto riguarda le condizioni ambientali, gli eventi di vita avversi precoci o *early life events* occorsi nell' infanzia del soggetto, hanno un ruolo rilevante come fattori predisponenti per lo sviluppo dei disturbi dell' alimentazione (Jacobi et al., 2004). In particolare, sia gli studi *cross-sectional* che quelli longitudinali riportano che l'abuso sessuale ha una significativa associazione con lo sviluppo del disturbo (Jacobi et al., 2004; Johnson et al., 1999). Queste condizioni traumatiche possono infatti interferire con lo sviluppo del soggetto nelle sue componenti comportamentali, emotive, sociali, fisiche e cognitive (Carr et al., 2013), incrementando il rischio dello sviluppo della psicopatologia da adulto. Per esempio, gli eventi di

abuso possono associarsi ad un nucleo di bassa autostima e sintomi depressivi, grave distorsione dell'immagine corporea e deficit nella regolazione emotiva (Kearney-Cooke & Ackard, 2000). Inoltre le condizioni stressanti o *early life events* possono, attraverso complessi meccanismi epigenetici, alterare in modo cronico importanti sistemi neurobiologici e neuroendocrini come il sistema Ipotalamo-Ipofisi-Surrene o asse-HPA (*HPA-axis*) (Carr et al., 2013), esponendo il soggetto ad una maggiore vulnerabilità per lo sviluppo di psicopatologia generale e vari disturbi psichiatrici nel corso della vita (Johnson et al., 1999).

I pazienti con EDs mostrano un elevata frequenza di comorbidità, in particolar modo con i disturbi dell'umore (sia unipolari che bipolari) ed i disturbi d' ansia (APA, 2013). Un considerevole numero di lavori infatti, è stato pubblicato su questo tema, suggerendo un tratto psicopatologico a comune e correlato alla disregolazione emotiva presente in questi disturbi.

## **1.2. Il decorso longitudinale degli *Eating Disorders*: il problema delle *Comorbidities* e del *Cross-over* diagnostico.**

La maggior parte degli studi longitudinali sui disturbi dell'alimentazione, hanno considerato il tema del processo di *recovery* dal disturbo soprattutto ponendo l'attenzione sulla riduzione della psicopatologia alimentare specifica, includendo il peso corporeo e l'indice di massa corporeo, il comportamento alimentare patologico e le preoccupazioni per il peso e le forme corporee (Linardon, de la Piedad Garcia, & Brennan, 2017; Nazar et al., 2017). Tuttavia, la pratica clinica e le osservazioni longitudinali sembrano invece indicare che una considerevole percentuale di pazienti con EDs continuano a presentare una psicopatologia generale residua con la presenza e/o la persistenza di altre comorbidità psichiatriche, anche dopo una remissione parziale o completa dalla sintomatologia propria del disturbo alimentare (Wonderlich et al., 2012). Sorprendentemente, pochi lavori hanno valutato le possibili variabili associate con la persistenza delle comorbidità psichiatriche nei pazienti con EDs trattati con la Terapia Cognitivo Comportamentale o *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT) nei *clinical settings*, o il ruolo della psicopatologia residua sull'*outcome* a lungo termine (Calugi, El Ghoch, Conti, & Dalle Grave, 2014; Marzola, Fassino, Amianto, & Abbate-Daga, 2017; Turner, Marshall, Stopa, & Waller, 2015; Turner, Marshall, Wood, Stopa, & Waller, 2016). Lo studio longitudinale dell'*outcome* e delle comorbidità psichiatriche è tuttavia necessario per strutturare e programmare interventi psicologici e psicoterapeutici più raffinati e mirati, e approfondire la comprensione delle complesse relazioni che intercorrono tra la psicopatologia generale e quella specifica alimentare. Per esempio, l'associazione tra gli EDs ed i disturbi dell' umore è multiforme, ed un umore francamente depresso

e/o disforico può essere comune nelle fasi acute di malattia delle pazienti affette da AN (Kaye, 2008) e da BN (Turner et al., 2015), e sono stati associati con un più basso BMI, maggior gravità dei sintomi del disturbo alimentare (Bizeul, Brun, & Rigaud, 2003; Marzola et al., 2017) così come da tratti di disregolazione emotiva (Marzola et al., 2017).

Sebbene la CBT standard per gli EDs non sia direttamente rivolta al trattamento delle comorbidità psichiatriche dei pazienti con AN e BN, ci sono diverse evidenze che ci sia comunque un effetto positivo e terapeutico, in particolar modo in termini di una riduzione dei sintomi depressivi (Calugi et al., 2014; Turner et al., 2015), ma anche sull'abuso di sostanze (Karacic et al., 2011), e perfino su tratti di personalità come ad esempio l'*harm avoidance* (Dalle Grave et al., 2007). Questo effetto positivo è stato probabilmente attribuito ad un generale miglioramento del funzionamento psicologico del paziente dovuto per l'appunto alla CBT (Turner et al., 2016). Infatti, dopo una fase iniziale del trattamento mirato alla risoluzione dei comportamenti alimentari patologici (ad es. condotte restrittive e/o abbuffate e vomito), nelle ultime fasi del trattamento di CBT standard per gli EDs, il focus della psicoterapia viene "allargato" per includere ulteriori strategie cognitive come il *problem-solving* o la ristrutturazione cognitiva che hanno lo scopo di tentare di gestire e correggere i pensieri negativi e distorti sul cibo e sull'immagine corporea. Questo tipo di interventi hanno anche benefici a lungo termine che vanno oltre il nucleo della psicopatologia alimentare migliorando e supportando dei cambiamenti cognitivi sui pensieri disfunzionali e/o distorti e sulla disregolazione emotiva che sono anche presenti nei disturbi dell'umore (Turner et al., 2016). Tuttavia, in alcune sottopopolazioni di pazienti, i sintomi depressivi e le altre comorbidità psichiatriche spesso persistono anche dopo il recupero ponderale (ad es. nella AN) o dopo la completa remissione dal EDs (Holtkamp, Muller, Heussen, Remschmidt, & Herpertz-Dahlmann, 2005). La persistenza dei disturbi dell'umore rappresenta un notevole problema per quanto riguarda la gestione clinica del EDs, anche perchè questo tipo di comorbidità è stata anche associata al problema della instabilità diagnostica ed il *cross-over* a lungo termine negli studi follow-up (Castellini et al., 2011; Milos, Baur, Muehlebach, & Spindler, 2013).

Il *cross-over* diagnostico, consiste nella tendenza dei soggetti a migrare tra le varie categorie diagnostiche di EDs (Tozzi et al. 2005; Fichter et al. 2008; Castellini et al. 2011). Anche se l'appartenenza alla categoria generica dei EDs risulta abbastanza stabile, la permanenza di una diagnosi specifica riguarda solo il 28,9% dei pazienti in uno studio di *follow-up* a 2 anni (Fichter et al. 2008). Inoltre la maggior parte dei *cross-over* sembrerebbero verificarsi entro i primi 5 anni dalla diagnosi (Tozzi et al. 2005). L'entità dei *cross-over* tra le diverse classi cambia nei diversi studi, e anche in base ai criteri diagnostici che vengono applicati per definire i EDs. Nello studio di Tozzi et al. (2005), che utilizza i criteri del DSM IV-TR, tra i soggetti con iniziale diagnosi di anoressia

nervosa, sottotipo restrittivo, il 36% presentava un *cross-over* verso la bulimia nervosa (91% entro i primi 5 anni). Viceversa tra le pazienti con diagnosi iniziale di BN, il 27% ha sviluppato i sintomi di AN, sottotipo *binge/purging* (77% nei primi 5 anni). Nello studio di Castellini et al. (2011) sono stati valutati *cross-over* diagnostici, ricadute e remissioni in uno studio di follow-up di 6 anni, applicando sia i criteri diagnostici del DSM-IV-TR sia i criteri proposti per il DSM-5. Applicando i nuovi criteri del DSM-5 la maggior parte degli EDNOS (72%) viene riassegnata alle categorie diagnostiche complete di AN, BN o BED. Il numero di *cross-over* diagnostici da AN a BN si è mostrato elevato sia considerando i criteri DSM-IV-TR (27.3%) sia quelli del DSM-5 (23.4%), viceversa il *cross-over* da BN a AN si è mostrato meno frequente (9.2% con i criteri DSM-IV-TR, 8.4% con i criteri DSM-5). Lo studio mostra anche che il *cross-over* tra i sottogruppi di AN (restrittiva e *binge/purging*) è frequente, con il 46% dei soggetti AN sottotipo restrittivo che migrano verso il sottogruppo AN sottotipo *binge/purging*. Pazienti in remissione da anoressia nervosa frequentemente sviluppano bulimia nervosa, viceversa soggetti in remissione da BN non sviluppano in seguito AN.

### **1.3 Il ruolo dell'abuso infantile (*Childhood Abuse*)**

Uno dei principali fattori ambientali associati con lo sviluppo ed il mantenimento dei EDs come l'abuso infantile (Guillaume et al., 2016; Jacobi, Hayward, de Zwaan, Kraemer, & Agras, 2004; Steine et al., 2017), ha ricevuto scarsa attenzione come moderatore sull'*outcome* a lungo termine (Calugi et al., 2017; Castellini et al., 2013; Micali et al., 2017; Strangio et al., 2017). Gli effetti a lungo termine dell'abuso infantile implicano lo sviluppo sia di sintomi alimentari specifici (ad es. la distorsione dell'immagine corporea) (Caslini et al., 2016) sia altre condizioni psicopatologiche come la disregolazione emotiva ed una bassa autostima, ovvero condizioni tipicamente associate con i disturbi dell'umore (Vanderlinden, Van Dyck, Vandereycken, & Vertommen, 1993). Inoltre, è stato ipotizzato che una storia di avversità o *early life events* subite nell'infanzia (Brewerton, 2004; Guillaume et al., 2016), può essere considerata come uno dei principali fattori della notevole presenza di comorbidità nei pazienti con AN (Rojo-Moreno et al., 2015). Una storia di abuso infantile può essere considerata come un fattore di rischio non specifico per diverse sindromi psichiatriche dell'adulto oltre al EDs (Faravelli et al., 2014) come il disturbo depressivo maggiore, il disturbo di panico, il disturbo da stress post-traumatico o PTSD, il disturbo d'ansia generalizzata, le dipendenze da sostanze ed i disturbi di personalità (Cutajar et al., 2010; Devries et al., 2014). In linea con queste osservazioni, alcuni autori hanno suggerito un effetto cumulativo degli *early life events* nel determinare una maggiore complessità sintomatologica nel paziente (Caslini et al., 2016;

Cloitre et al., 2009; Guillaume et al., 2016; Steine et al., 2017). Sulla base di queste osservazioni è possibile ipotizzare che una storia d' abuso infantile possa rappresentare un fattore predisponente, nel paziente con EDs, ad un peggior *outcome* ed una diversa risposta al trattamento (Strangio et al., 2017), in termini sia di riduzione dei sintomi che di *compliance* alle terapie standard.

Per abuso fisico infantile viene inteso, una lesione fisica non accidentale a un bambino che varia da lievi contusioni a gravi fratture o morte, che si verifica a seguito di pugni, percosse, calci, morsi, scuotimento, lancio, accoltellamento, strangolamento, colpi (con una mano, un bastone, una cinghia o un altro oggetto), bruciatura, o qualsiasi altro metodo che viene inflitto da un genitore, un *caregiver* o un altro individuo che ha la responsabilità del bambino. Tale lesione è considerata abuso indipendentemente dal fatto che il *caregiver* intendesse o meno ferire il bambino. La disciplina fisica, come le sculacciate, non è considerata abuso finché è ragionevole e non causa lesioni corporee al bambino.

L'abuso sessuale infantile contempla qualsiasi atto sessuale che coinvolge un bambino, destinato a procurare gratificazione sessuale a un genitore, a un *caregiver* o a un altro individuo che ha la responsabilità del bambino. L'abuso sessuale comprende attività come accarezzare i genitali di un bambino, penetrazione, incesto, stupro, sodomia e atti osceni. L'abuso sessuale comprende anche lo sfruttamento senza contatto di un bambino da parte di un genitore o *caregiver*, per esempio, forzando, ingannando, attraendo, minacciando, o facendo pressione su un bambino per farlo partecipare ad atti per la gratificazione sessuale di altri, senza contatto fisico diretto tra bambino e individuo che ne abusa.

Il *Neglect* o trascuratezza infantile, è definita come qualsiasi atto offensivo oppure qualsiasi omissione confermati o sospetti da parte del genitore di un bambino o da parte di un altro *caregiver* che priva il bambino della necessità di base appropriate all'età e di conseguenza causa, o può ragionevolmente causare, danni fisici o psicologici al bambino. La trascuratezza infantile contempla l'abbandono; la mancanza di appropriata supervisione; l'incapacità di provvedere ai necessari bisogni emozionali e psicologici; e l'incapacità di provvedere alla necessaria educazione, alla cure mediche, ad alimentazione, protezione e/o vestiario (Bifulco, Bernazzani, Moran, & Jacobs, 2005; Jacobi et al., 2004).

#### 1.4 Il Childhood Abuse e le alterazioni dell'asse HPA (HPA-axis)

Come già descritto, l'esposizione ad eventi traumatici come l'abuso durante l'infanzia è considerato un fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi psichiatrici nella vita da adulto quali la schizofrenia, la depressione maggiore, il PTSD, e gli EDs. (Dube et al. 2003; Chapman et al. 2007; Kessler et al. 2010). L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (asse-HPA), attraverso la secrezione del cortisolo, modula la risposta endogena allo stress e agli eventi stressanti (*stressors*), così che la disregolazione dell'asse HPA è stata proposta come un dei principali meccanismi che sottendono il rischio di sviluppare un disturbo psichiatrico durante la vita dopo aver subito un *early life events* nell'infanzia. Infatti la presenza di *early life events* è stata associata sia ad una iper- che una ipo-attivazione dell'asse HPA nell'adulto (Heim et al. 2008; MacMillan et al. 2009; Peckins et al. 2012). I complessi meccanismi attraverso cui gli eventi di vita stressanti possano avere effetti così persistenti e dannosi sono ancora poco compresi, sebbene siano stati proposti meccanismi epigenetici (Houtepen et al. 2016). È stato proposto che le opposte direzioni di disregolazione dell'asse HPA trovate nei vari studi possa anche dipendere dal tempo intercorso dall'esposizione all'evento traumatico, con il rilievo di una iper-attivazione dell'asse legata alla presenza di traumi recenti, mentre una ipo-attivazione legata all'esposizione di traumi lontani nel tempo, come quelli infantili (Steudteet al. 2011). È stato inoltre osservato che probabilmente, differenti tipi di *early life events* e traumi infantili possano essere associati a diversi *pattern* di disregolazione dell'asse HPA. Infatti, Kuhlman et al. (2015) ha trovato relazioni eterogenee tra diversi tipi di trauma infantile e il funzionamento dell'asse HPA, ed in particolare una ipo-attivazione dell'asse con bassi livelli di cortisolo in soggetti esposti ad abuso infantile e *neglect*. (MacMillan et al. 2009; Trickett et al. 2014).

I pazienti con EDs presentano una disregolazione dell'attività dell'asse-HPA e vari fattori sono stati descritti come possibili responsabili di tali alterazioni, tra cui la presenza di malnutrizione, il tipo di EDs, e la presenza in anamnesi di una storia d'abuso (Lo Sauro et al. 2008; Monteleone et al. 2015, 2017; Föcker et al. 2016). Inoltre, le esperienze d'abuso sono state riportate più frequentemente rispetto a gruppi di controllo sani (Caslini et al. 2016), e in un recente lavoro, Monteleone et al., (2015) ha riportato che pazienti affette da AN e BN, in fase attiva di malattia, che riportavano una storia d'abuso infantile, mostravano una risposta attenuata alla *salivary cortisol awakening response* (CAR), con valori di cortisolemia più bassi rispetto a pazienti con AN e BN omogenei per età e sintomatologia, ma senza una storia di abuso.

Monteleone et al., (2015) suggerisce inoltre che nei pazienti affetti da EDs, la malnutrizione (documentata con bassi valori di BMI) e l'esposizione ad eventi di abuso infantile, possano avere effetti opposti sull'attività dell'asse HPA, poichè le pazienti con AN senza storia d'abuso riportano valori più alti di cortisolemia rispetto ai controlli sani, mentre le pazienti con storia d'abuso

riportano bassi valori rispetto alle pazienti non abusate. Questo dato è in linea con l'idea che la malnutrizione abbia un ruolo principale nella disfunzione dell'asse nelle pazienti sottopeso con AN, sebbene la direzione di questa disfunzione, non sia, come già detto, omogenea tra i vari studi (Lo Sauro et al. 2008; Föcker et al. 2016).

### 1.5 Obiettivi dello studio

Sulla base delle problematiche discusse nell'introduzione, il presente lavoro si pone come uno studio longitudinale a 3 anni, con lo scopo di valutare se i pazienti con EDs che riportano una storia di abuso infantile mostrano una diversa presentazione clinica ed un diverso *outcome* a lungo termine, sia in termini di persistenza di una comorbidità con disturbi dell'umore che di instabilità diagnostica o *cross-over*, una peculiare alterazione dell'asse HPA attraverso la valutazione dei livelli di cortisolo ematico al mattino, e diverse percentuali di *drop-out*. L'abuso infantile include sia l'abuso fisico che l'abuso sessuale come precedentemente descritto (Bifulco, Bernazzani, Moran, & Jacobs, 2005; Jacobi et al., 2004).

La *persistence* dei disturbi dell'umore è stata definita sia in termini categoriali che dimensionali e rispettivamente come la presenza del disturbo dell'umore al *follow-up* in quei pazienti che già presentavano la diagnosi al *baseline*, sia come mancanza di una significativa riduzione nel tempo dei punteggi dei sintomi depressivi valutati con specifici test.

In base alle ipotesi di ricerca formulate, i risultati attesi si articolano nei seguenti punti:

- 1) I pazienti con storia di abuso infantile dovrebbero riportare una situazione clinica più complessa al *baseline* (compresi gli aspetti medici e psicopatologici);
- 2) Nella maggior parte dei pazienti, il miglioramento della psicopatologia alimentare alla fine del trattamento standard con CBT dovrebbe essere associata ad una riduzione dei sintomi depressivi ad eccezione dei pazienti con AN e BN che riportano una storia d'abuso infantile.
- 3) Considerando la già descritta possibile associazione tra la presenza di una comorbidità con i disturbi dell'umore e l'instabilità diagnostica (*cross-over*), i pazienti con EDs che riportano una storia d'abuso, dovrebbero riportare una maggior frequenza di *cross-over* diagnostico in confronto agli altri pazienti.
- 4) I pazienti con storia d'abuso dovrebbero mostrare alterazioni nei livelli di cortisolo ematico significativamente diverse dagli altri pazienti e dai controlli sani.

## 2. Metodi

Lo studio è stato condotto presso gli ambulatori del *day-hospital* Psichiatrico specializzato nella cura degli EDs dell' Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi, Firenze. I partecipanti sono stati reclutati a seguito dell' invio al centro da parte dei medici di famiglia e/o altri clinici. Tutte le procedure diagnostiche, incluso il prelievo ematico per la valutazione del cortisolo alle 8 a.m. e la somministrazione dei test psicometrici, fanno parte dell' *assessment* clinico di routine dei pazienti con EDs che afferiscono al centro. Prima della raccolta dei dati, durante la prima visita di routine, sono state illustrate ai pazienti le procedure dello studio, e dopo ciò, è stato chiesto ai pazienti di fornire il loro consenso informato scritto. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico di riferimento dell' istituzione. Sono stati arruolati consecutivamente nello studio i pazienti giunti al centro clinico, accertandosi che soddisfacessero i seguenti criteri di inclusione nello studio: età compresa tra 18 e 60 anni, sesso femminile, diagnosi attuale DSM-IV di AN o BN valutata attraverso la *Structured Clinical Interview* per il DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1995). Di seguito sono elencati i criteri di esclusione: indice di massa corporea (BMI) più basso di 14 kg/m<sup>2</sup> (pazienti con uno stato ponderale inferiore a questa soglia sono state considerate non idonee per un percorso di psicoterapia e sono state indirizzate ad un ricovero ospedaliero ordinario); comorbidità con schizofrenia, disturbo bipolare di tipo I, analfabetismo, disabilità intellettive; gravi patologie mediche che precludessero un trattamento di tipo ambulatoriale, come grave insufficienza cardiaca, renale e/o epatica, utilizzo attuale di farmaci psicotropici ad eccezione di farmaci antidepressivi e benzodiazepine che sono stati mantenuti stabili durante il periodo dello studio. Dei 164 soggetti caucasici con AN e BN giunti al centro, 25 sono stati esclusi a causa delle seguenti ragioni: comorbidità con schizofrenia (n=1 paziente); comorbidità con disturbi bipolari di tipo I (n=3 pazienti); disabilità intellettiva (n=2 pazienti); BMI inferiore a 14 kg/m<sup>2</sup> (n= 5 pazienti); gravi condizioni mediche (n= 4 pazienti); terapia farmacologica non permessa dal protocollo (n= 5 pazienti); pazienti di sesso maschile (n= 5). Il campione finale è stato quindi composto da 139 pazienti con EDs ma, solo i pazienti che hanno partecipato ai tre *timepoint* di *assessment* (133 soggetti) sono stati inclusi nelle analisi finali. I pazienti *lost-to-follow-up* sono stati esclusi dalle analisi considerando che il dato sulle diagnosi presenti alle tre valutazioni erano uno dei principali *outcomes* dello studio. Sono stati inclusi nelle analisi anche pazienti con questionari incompleti o mancanti e sono stati adottati *mixed linear models* per la gestione dei dati mancanti attraverso l' elaborazione statistica. I pazienti del gruppo *lost-to follow-up* era composto da 6 soggetti con una età media  $\pm$  SD di 27.2 $\pm$ 9.1 anni e un BMI di media  $\pm$  SD di 18.0 $\pm$ 1.8, senza che fossero evidenziate differenze statisticamente significative rispetto ai pazienti inclusi nello studio. Il gruppo di controllo è stato reclutato dalla popolazione generale nella medesima area di utenza della clinica

psichiatrica dell' università di Firenze. Sono stati reclutati 78 soggetti omogenei per età e sesso rispetto ai pazienti. Quattro soggetti (5.1%) sono stati esclusi dalle analisi poiché riportavano una storia di abuso infantile, 2 (2.5%) sono stati esclusi dalle analisi poiché riportavano comorbidità mediche. I controlli sani, *Healthy Control* (HC) sono stati individuati dalle liste di pazienti di 10 medici di famiglia selezionati in modo *random*, contattati telefonicamente, a nome del loro medico di famiglia, ed invitati a partecipare.

## 2.1 Disegno dello studio

L' *assessment* clinico è stato eseguito durante la prima visita di arruolamento (*baseline* T0), ripetuta alla fine di un trattamento psicoterapeutico individuale CBT (T1) e a 3 anni di distanza dal *baseline* (T2). Al T2, i pazienti sono stati ricontattati telefonicamente ed invitati presso la clinica per la visita di *follow-up*. Il *drop-out* è stato definito quando un paziente, per qualunque motivo, ha interrotto il trattamento prima dell' ultima visita richiesta dal protocollo.

## 2.2 Assessment

I dati sociodemografici, le misure antropometriche e la presenza di comorbidità mediche sono state valutate all' inizio della prima visita ambulatoriale e durante i successivi tempi di *follow-up* attraverso una intervista clinica di arruolamento da parte di due specialisti in psichiatria che non hanno poi seguito direttamente i pazienti nel percorso terapeutico. Sono state pertanto raccolte informazioni sociodemografiche, numero di *partners*, numero di eventuali gravidanze, eventuali trattamenti farmacologici intrapresi nel mese precedente e le condizioni mediche generali attuali e pregresse. Le misure antropometriche sono state rilevate attraverso strumenti standardizzati e calibrati durante le visite. Per il rilevamento delle possibili comorbidità psichiatriche di Asse I è stata utilizzata l'intervista clinica SCID- *Structured Clinical Interview* per il DSM-IV (First et al., 1995). Il valutatore non aveva, al momento dell' intervista, informazioni sulla presenza o meno di abuso infantile. Sono stati poi utilizzati una serie di questionari auto-somministrati per poter valutare le differenti caratteristiche psicopatologiche. I questionari utilizzati sono i seguenti: l' Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q) (Fairburn & Beglin, 1994) che consente di indagare in maniera dimensionale la gravità e la frequenza di due comportamenti tipici dei EDs, l'alterazione alimentare e il controllo estremo del peso. Il questionario indaga il periodo delle 4 settimane precedenti alla valutazione ed è suddiviso in 4 sotto-scale, corrispondenti a ciascuna area di interesse psicopatologico tipica dei EDs: la componente restrittiva: controllo o evitamento del

cibo, regole dietetiche ferree, sensazione di vuoto nello stomaco; le preoccupazioni eccessive per l'alimentazione: preoccupazioni per il cibo o per le sue calorie, paura di perdere il controllo sul cibo, mangiare di nascosto, sensi di colpa per aver mangiato; le preoccupazioni per la propria immagine: importanza estrema alla linea, ossessione e paura di ingrassare, disagio nel guardare il proprio corpo, condotte di evitamento come mostrarsi agli altri, sensazione di essere grasso; le preoccupazioni per il peso: preoccupazioni estreme per il peso o per la linea, insoddisfazione per il proprio peso, desiderio di dimagrire. Gli *items* permettono di avere sia una valutazione quantitativa riguardo la frequenza del comportamento, che una valutazione qualitativa riguardo la gravità di tali comportamenti; il *Body Uneasiness Test* (BUT) (Cuzzolaro, Vetrone, Marano, & Battacchi, 1999) scala di autovalutazione utilizzata per una valutazione multidimensionale della distorsione dell'immagine corporea, includendo elementi cognitivi, emotivi e comportamentali. Le diverse aree esplorate comprendono insoddisfazione per il proprio corpo, controllo compulsivo, vissuti di distacco ed estraneità, preoccupazioni specifiche per determinate parti, caratteristiche o funzioni corporee. Il test è composto da due scale differenti, il BUT-A che comprende 34 items clinici e il BUT-B, composto da 37 items riguardanti parti e/o funzioni del corpo che risultano essere di solito oggetto di disagio nei EDs. Sia il BUT-A che il BUT-B sono valutati con un punteggio da 0 a 5. Oltre al punteggio totale si valutano: il *Global Severity Index* (GSI) o punteggio medio complessivo, somma dei punteggi della scala clinica diviso per il numero degli item, il *Positive Symptom Total* (PST), numero di item con punteggio  $\geq 1$ , il *Positive Symptom Distress Index* (PSDI), somma dei punteggi degli item con punteggio  $\geq 1$ , i fattori *Weight Phobia* (WP), *Body Image Concerns* (BIC), *Avoidance* (A), *Compulsive Self Monitoring* (CSM) e *Depersonalization* (D) ottenuti dall'analisi di alcuni items specifici. Nello studio di validazione la consistenza interna è stata soddisfacente ( $\alpha$  di Cronbach superiore a 0.79), così come i coefficienti di correlazione test-retest (BUT *global severity index*, 0.90). Per la valutazione della psicopatologia generale è stato utilizzato il *Symptom Checklist* (SCL 90-R) (Derogatis, Lipman, & Covi, 1973) che è un ottimo strumento per la valutazione della sintomatologia psichiatrica con un approccio dimensionale. Composto da 90 item con punteggi da 0 a 4, suddivisi in 9 domini (somatizzazione, ossessivo-compulsività, sensitività, depressione, ansia, ostilità, fobie, ideazione paranoide, comportamento psicotico). La scala fornisce anche altri 3 indici: il *General Symptomatic Index* (GSI), ottenuto dalla sommatoria dei punteggi diviso il numero di item, il *Positive Symptom Total* (PST), corrispondente al numero di item con punteggio positivo, e il *Positive Symptom Distress Index* (PSDI) che corrisponde al rapporto tra la somma di tutti gli items ed il PST; la *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), strumento di autovalutazione composto da 13 item che esplorano una gamma relativamente ristretta di sintomi, specifico per indagare le

manifestazioni comportamentali della Depressione; la *Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970), è stata utilizzata per la valutazione dei sintomi d'ansia di tratto e di stato. I livelli di impulsività sono stati valutati tramite la *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS-11) (Patton & Stanford, 1995). Tutte le versioni italiane dei questionari hanno presentato una buona consistenza interna così come buoni coefficienti *test-retest*. L'abuso fisico, sessuale ed il *Neglect* sono stati indagati attraverso il test *Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire* (CECA.Q) (Bifulco et al., 2005), per poter valutare quei soggetti vittima di abusi infantili. Si tratta di un'intervista autosomministrata e retrospettiva che valuta la presenza nei primi 17 anni di vita (quindi infanzia e adolescenza), di abusi sia fisici (ad es. percosse) che sessuali e/o scarse cure (*Neglect*). L'abuso fisico e sessuale sono indagati con domande di screening, mentre il *neglect* è indagato con scale ripetute per la figura materna e per la figura paterna. L'abuso fisico è definito in termini di "essere percosso da parte dei genitori o altri componenti della famiglia" ed introdotto da una domanda dicotomica generale (si/no): 'Quando eri un bambino o un'adolescente sei mai stato colpito ripetutamente con un attrezzo (come la cintura o il bastone), o preso a pugni, o a calci o bruciato da qualcuno della tua famiglia?'. L'abuso sessuale è definito come "ogni tipo di contatto fisico o approccio di natura sessuale da parte di un adulto nei confronti del bambino". A causa dei problemi ben documentati relativi al riconoscimento e all'*assessment* di un episodio di abuso sessuale, vengono utilizzate tre differenti domande di screening: 'Quando eri un bambino o un adolescente, hai avuto delle esperienze sessuali indesiderate?' (Sì / no / insicuro), " Qualcuno ti ha forzato o persuaso ad avere rapporti sessuali contro i tuoi desideri e la tua volontà prima dell'età di 17 anni? "(Sì / no / insicuro ) e, "Puoi pensare a qualsiasi esperienza sessuale sconvolgente prima dell'età di 17 anni con un adulto conosciuto o qualche figura autoritaria come ad esempio, un insegnante?" (sì / no / incerto). Sia la risposta "Sì" che "Incerto" vengono interpretate come risposte positive. Per il presente studio, considerando la sostanziale associazione tra questi due eventi traumatici infantili sperimentati nel nostro campione clinico, (il 94.4% dei pazienti con storia di abuso sessuale ha riportato anche un abuso fisico) è stato considerata una singola variabile dicotomica per la presenza/assenza di ogni tipo di abuso. Le cure genitoriali includono 16 *items* con punteggio con scala di *likert* che valutano un mix di *antipathy* (8 *items*) e *neglect* (8 *items*) da parte della madre (o surrogato materno laddove appropriato) e poi per il padre (o surrogato paterno laddove appropriato). Gli *items* sono calcolati con una scala a 5 punti da (1) 'sì, assolutamente' a (5) 'no, niente affatto'. Il punteggio intermedio (3), è considerato come 'incerto'. Il *Neglect* è definito in termini di "disinteresse genitoriale verso le cure materiali (nutrimento, vestiario), salute, rendimento scolastico, e gruppo amicale". Questi domini sono misurati sia per il genitore naturale che per il genitore surrogato con il quale il bambino abbia vissuto per almeno 12 mesi prima dell'

età dei 17 anni. Il *Neglect* è stato valutato in modo continuo su una scala a 4 punti ('marcato', 'moderato', 'lieve' e 'scarso/nessuno') con almeno due o più indicatori di *neglect* richiesti per registrare un *neglect* di tipo grave ('marcato' o 'moderato'). Infine, l'*antipathy*, definita come "ostilità, freddezza o rifiuto mostrata al bambino inclusi gli atteggiamenti di tipo capro espiatorio" viene misurata anch'essa in modo continuo. Gli atteggiamenti genitoriali devono essere stati sufficientemente intensi e pervasivi per attribuire un punteggio di grave *antipathy* e valutata sia per il padre che per la madre. La CECA.Q ha mostrato una elevata consistenza interna (punteggi  $\alpha$  per il *neglect* e *antipathy* rispettivamente di 0.81 e 0.80) ed elevati livelli di *test-retest*. L'accuratezza di individuare l'evento di abuso attraverso le domande dicotomiche è dell' 80% per l'abuso fisico e del 72% per l'abuso sessuale. La versione italiana della CECA.Q è uno strumento valido e affidabile con una elevata *inter-rater reliability*, K di Cohen da 0.66 a 1, *intraclass correlation* da 0.85 a 0.94 e buona validità (Giannone et al., 2011).

### 2.3 Trattamento

I Pazienti idonei sono stati indirizzati ad un trattamento di Psicoterapia Cognitivo-Comportamentale Individuale (CBT), applicando tutte le strategie comportamentali e cognitive validate per l' AN (Garner, Vitousek, & Pike, 1997; Pike, Loeb, & Vitousek, 1996) e per la BN (Fairburn, Marcus, & Wilson, 1993). Per quanto riguarda i pazienti affetti da AN, è stata fornita una CBT strutturata in circa 40 sedute standardizzate e manualizzate di 1 ora ciascuna proseguite per almeno 40 settimane (Garner et al., 1997). Le pazienti con BN sono state trattate con una CBT individuale secondo il manuale di Fairburn et al. (Fairburn et al., 1993). La CBT per la BN è composta da 19 sedute di circa 50 minuti per un periodo di almeno 20 settimane. Hanno partecipato alla fase di trattamento sette psicoterapeuti, specialisti in psichiatria, che hanno completato un training speciale quadriennale in CBT ed esperti nel trattamento degli EDs. Durante il periodo di *follow-up* i pazienti hanno continuato a ricevere le visite mediche di routine ma nessun ulteriore trattamento psicoterapeutico. I pazienti sono stati considerati guariti (*recovery*) quando non soddisfacevano più i criteri DSM-IV per nessun EDs sia al T1 che al T2 (inclusi gli EDNOS); in particolare sono stati adottati i criteri di Turner et al. (2015) (BMI > 18.5; nessuna abbuffata oggettiva, vomito autoindotto o uso di lassativi negli ultimi 28 giorni, EDE-Q *total score* al di sotto di una SD sopra la media di comunità). Il *Cross-over* è stato definito come il cambiamento di diagnosi verso un diverso EDs (questa variabile di *outcome* include anche le pazienti con AN di tipo restrittivo che hanno sviluppato comportamenti di tipo *binge/purge*).

## 2.4 Analisi statistiche

Per la valutazione delle differenze tra gruppi (AN vs. BN, pazienti con o senza *childhood abuse*, pazienti con o senza *drop-out*), sono stati applicati test del chi-quadrato e t-test su campioni indipendenti rispettivamente per le variabili categoriali e continue, con test di Bonferroni post hoc per le comparazioni multiple. Sono state inoltre utilizzate l'analisi della covarianza (ANCOVA) e le regressioni logistiche lineari per testare le differenze tra gruppi, con le misure psicopatologiche come variabili di *outcome* ed inserendo i gruppi come variabili indipendenti (aggiustati per età e BMI). Gli *effect sizes* sono stati calcolati per i confronti significativi attraverso il Cohen's d e il Cramer's V rispettivamente per le variabili continue e categoriali. E' stato inoltre calcolato il *number Needed to Treat* (NNT) per le principali misure di *outcome*. La persistenza di un disturbo dell'umore/depressivo in comorbidità è stato definito come la presenza di un disturbo dell'umore depressivo/unipolare in comorbidità in quei pazienti che avevano riportato questa diagnosi al *baseline*.

Sono state inoltre utilizzate regressioni logistiche per individuare quali variabili cliniche erano associate alla persistenza della comorbidità con i disturbi dell'umore ed in particolare con la depressione maggiore/distimia a 3 anni di *follow-up*. La persistenza della psicopatologia è stata anche analizzata da un punto di vista dimensionale e definita come la mancanza di una riduzione significativa dei punteggi nei questionari che indagano la psicopatologia nel decorso longitudinale (*time effect*). I modelli lineari misti (ANOVA *mixed model* con *random intercept*) sono stati utilizzati per studiare la variazione (*time effect*) delle principali misure psicopatologiche (EDE-Q, SCL-90, BDI, STAI) dal *baseline* fino all'ultimo follow-up. Per ogni modello sono stati considerati gli effetti *random subject-level*, le variazioni, come variabili dipendenti, delle variabili cliniche (psicopatologia alimentare specifica e generale), e le variabili di gruppo (AN vs BN o storia di *childhood abuse*) come *fixed effects*. Infine sono state eseguite delle curve di sopravvivenza *Kaplan-Meier* stratificate per l'abuso fino al *drop-out* occorso durante il primo anno di osservazione. In questo tipo di analisi la *Kaplan-Meier* fornisce una stima della probabilità che un paziente ha di non incorrere nel *drop-out*. Le comparazioni delle funzioni di tali stime sono state eseguite tramite un *log-rank* test. Tutte le analisi sono state eseguite con il software SPSS versione 20 (SPSS Inc, Chicago, IL).

### 3. Risultati

#### 3.1 Caratteristiche generali del campione

Il campione finale include 133 pazienti di genere femminile di cui 61 affette da AN (45 sottotipo restrittivo e 16 sottotipo *binge/purge*) e 72 affette da BN ed un gruppo di controllo composto da 72 soggetti (*Healthy Control*, HC) negativi per qualunque tipo di disturbo psichiatrico valutato con la SCID per il DSM-IV. Le principali caratteristiche dei soggetti al *baseline* sono riportate nelle Tabelle 1 e 2. Il gruppo delle pazienti ed il gruppo dei HC sono omogenei per età ( $p= 0.36$ ) e differiscono significativamente per le principali variabili psicopatologiche indagate (Tabella 1) ( $p< 0.001$ : EDE-Q, SCL-90 GSI, BDI;  $p<0.01$ : CECA.Q *Mother Neglect*;  $p<0.05$ : *Mother Antipathy*). Le pazienti con AN sottotipo *binge/purge* riportano una maggior frequenza di storia di *childhood abuse* (10, 52.6%) in confronto alle pazienti con AN sottotipo restrittivo (6, 14.3%;  $\chi^2= 9.9$ ;  $p= 0.002$ ), mentre non sono state rilevate differenze significative tra il gruppo delle AN vs BN ad eccezione del BMI (AN 15.5 (2.62); BN 24.2 (3.25);  $t= -1.42$ ;  $p<0.001$ ). Nel complesso, 33 (24.8%) delle pazienti hanno riportato una qualunque forma di *childhood abuse* (32 [24.1%] abuso fisico; 18 [13.5%] abuso sessuale). La Tabella 2 riporta le variabili cliniche delle pazienti al *baseline* rispettivamente in base alla presenza/assenza di *childhood abuse* (sia fisico che sessuale). Non sono state osservate associazioni specifiche tra il *childhood abuse* e la psicopatologia alimentare specifica (punteggi EDE-Q) né con depressione maggiore/distimia al *baseline*, che rappresenta la comorbidità più rappresentata sia nelle pazienti con storia d' abuso che in quelle non abusate. Le pazienti che riportano una storia d' abuso hanno mostrato una più bassa età d' esordio del EDs, una psicopatologia generale più marcata (punteggi SCL- 90 GSI), e comorbidità con disturbo ossessivo-compulsivo ed uso di sostanze. Inoltre, le pazienti con abuso hanno riportato un più alto grado di impulsività (punteggi BIS), depersonalizzazione (punteggi BUT), *mother neglect* e *father-mother antipathy* (punteggi CECA-Q). Infine, le pazienti con una storia di abuso hanno riportato una più alta frequenza di sovrappeso nell'infanzia e comorbidità mediche rispetto alle altre pazienti.

Per quanto riguarda i valori di cortisolo mattutino (8 a.m.) al *baseline* si sono evidenziati livelli significativamente più elevati nelle pazienti affette da AN rispetto alle BN con  $p<0.001$  (Tabella 3). Le pazienti con storia di *childhood abuse* hanno mostrato livelli significativamente più bassi di cortisolo mattutino rispetto alle pazienti senza storia d' abuso con  $p<0.001$ , livelli più bassi rispetto ai HC con  $p<0.01$ , mentre le pazienti senza storia d' abuso hanno mostrato valori più elevati rispetto ai HC con  $p< 0.05$  (Tabella 4, Figura 1).

Nelle pazienti con storia d'abuso, attraverso una regressione lineare, è stato possibile evidenziare una associazione inversamente proporzionale tra cortisolo al *baseline* e *Mother Neglect*, (Figura 2)

con ( $R^2= 0.134$ ,  $\beta= -0.36$  e  $p<0.05$ ) anche dopo aver aggiustato i dati per il BMI, mentre questa associazione non è presente nelle pazienti senza storia d' abuso con ( $R^2= 0.43$  ,  $\beta= 0.20$  e  $p< 0.18$ ). La regressione lineare ha inoltre permesso di evidenziare, nel gruppo delle pazienti, una associazione inversamente proporzionale tra cortisolo e BMI al *baseline* (Figura 3) con ( $R^2= 0.21$  ,  $\beta= -0.46$  e  $p< 0.001$ ).

### 3.2 Outcome alla fine del trattamento con CBT

Alla fine del trattamento, è stata osservata una remissione completa da ogni tipo di EDs in 57 (57.0%) pazienti senza storia d' abuso ed in 15 (45.5) pazienti con storia d' abuso, senza una significativa differenza tra di loro. Tuttavia, i pazienti con una storia d' abuso hanno mostrato una più elevata persistenza di comorbidità di Asse I (29, 87.9%) in confronto agli altri pazienti (45, 45%;  $\chi^2 = 18.4$ ;  $p< 0.001$ ), in particolare quando viene presa in considerazione la comorbidità con i disturbi dell' umore (21, 63.6% vs 20, 20.0%;  $\chi^2=22.1$ ;  $p< 0.001$ ). Non sono state evidenziate significative differenze tra AN e BN in termini di remissione dagli EDs (52.4% vs 59.7%) o in termini di persistenza di disturbi di Asse I (59.0% vs 53.5%). Le pazienti con AN, alla fine del trattamento avevano valori di BMI significativamente più elevati rispetto al *baseline* [15.5 (2.62) vs 18.3 (3.21),  $p< 0.001$ ].

Inoltre, i pazienti con una storia di *childhood abuse* hanno riportato un più elevato tasso di *drop-out*, rischio di ospedalizzazione e utilizzo di farmaci antidepressivi in confronto agli altri pazienti (Tabella 5). I pazienti che hanno riportato un tasso di *drop-out* durante il periodo di trattamento hanno mostrato un maggior *mother neglect*, rispetto agli altri pazienti ( $18.7 \pm 6.3$  vs  $12.4 \pm 9.0$ ,  $t=2.81$ ,  $p=0.006$ ). Il *father* ed il *mother antipathy* non sono risultati associati a nessuna variabile di *outcome*. Infine sono state eseguite le curve di sopravvivenza *Kaplan-Meier* per valutare gli effetti delle diagnosi e del *childhood abuse* sul fenomeno del *drop-out* durante il periodo di trattamento psicoterapeutico. Le diagnosi di EDs (AN vs BN) non sono state associate ad un differente tasso di *drop-out* [*log-rank (Mantel-Cox)*:  $\chi^2= 0.12$ ,  $p = 0.75$ ]. Tuttavia, le pazienti con *childhood abuse* hanno mostrato una più alta probabilità di andare incontro al *drop-out* durante il trattamento rispetto alle altre pazienti [*log-rank (Mantel-Cox)*:  $\chi^2= 10.01$ , d.f. = 1,  $p = 0.002$ ].

Per quanto riguarda i valori di cortisolo alla fine del trattamento, le pazienti senza storia d' abuso hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di cortisolo mattutino rispetto al *baseline* con  $p<0.001$ , mentre le pazienti con *childhood abuse* hanno mantenuto nel tempo i bassi livelli di cortisolo rilevati al *baseline* senza variazioni alla fine del trattamento ( $p= 0.84$ ) (Tabella 6, Figura 4).

### 3.3 Outcome al follow-up a 3 anni

Al *follow-up* a tre anni, è stata osservata una completa remissione dai EDs in 37 pazienti con AN (60.7%) ed in 44 pazienti con BN (61.1%), mentre 33 pazienti con AN (54.1%) e 30 pazienti con BN (41.7%) mantengono ancora un disturbo di Asse I diverso dal Disturbo Alimentare.

La Figura 5 riporta il decorso longitudinale delle pazienti a seconda della presenza/assenza di una storia di abuso infantile. Solo 4 (12.1%) delle pazienti con storia d' abuso hanno riportato una piena *recovery* da qualunque tipo di diagnosi di Asse I (vs 31 [31%] delle pazienti;  $\chi^2= 10.56$ ;  $p= 0.033$ ). Comunque, questo basso tasso di *recovery* non è da ascrivere alla persistenza di un EDs (11 [33.3%] vs 41 [41.0%];  $\chi^2= 0.16$ ;  $p= 0.43$ ), poiché una più alta percentuale di pazienti con storia d' abuso riportava altri disturbi psichiatrici diversi dai EDs (25 [75.8%] vs 37 [37.0%];  $\chi^2 = 14.97$ ;  $p < 0.001$ ). In particolare, questa differenza è dovuta ad una più elevata prevalenza di Depressione Unipolare nei pazienti con *childhood abuse* rispetto agli altri pazienti ( $\chi^2= 16.78$ ;  $p < 0.001$ ). Considerando le pazienti che hanno riportato un disturbo depressivo al *baseline*, sette nel gruppo di quelle abusate e otto nell' altro gruppo (77.8% vs 26.7%;  $\chi^2= 7.64$ ;  $p= 0.006$ ) continuano a presentare un disturbo depressivo al *follow-up*, dimostrando così una più elevata persistenza di una psicopatologia depressiva nelle pazienti con storia d' abuso (NNT per i Disturbi Depressivi= 1.95). Le pazienti con abuso hanno riportato anche una più alta percentuale di disturbi dell' umore (76.5% vs 30.3%;  $\chi^2= 9.62$ ;  $p= 0.002$ ; NNT per i Disturbi dell' Umore= 2.16). È da sottolineare come 4 pazienti (12.1%) nel gruppo delle pazienti abusate abbia avuto l' esordio del disturbo depressivo dopo il *baseline*. Sono state eseguite delle regressioni logistiche per valutare quali delle variabili al *baseline* fossero associate con il persistere della depressione unipolare al *follow-up*. La variabile definita come la presenza di depressione unipolare in comorbidità in quei pazienti che avevano già presentato tale diagnosi al *baseline*, è stata inserita nei modelli come variabile *dummy*, insieme all' età, la durata di malattia, il BMI e la BDI, come fattori confondenti. Tra tutte le variabili considerate al *baseline*, solo la presenza di *childhood abuse* ha mantenuto la significatività al *follow-up* sia per i disturbi dell' umore (OR; 95% CI= 9.1; 2.0-40.7,  $p= 0.003$ ) che per la depressione unipolare (OR; 95% CI= 9.3; 1.4-60.2,  $p= 0.012$ ).

Come ulteriore supporto all' evidenza di un differente *outcome* tra i gruppi, è stata valutata la riduzione della psicopatologia nel tempo, considerandola da un punto di vista dimensionale piuttosto che categoriale (Figura 6). I modelli lineari misti hanno mostrato un simile *pattern* di riduzione dell' EDE-Q (punteggio totale e delle sottoscale) ai differenti tempi del *follow-up*, sia nelle pazienti con che senza storia d' abuso (*time effects* totale,  $p < 0.001$ ). Invece, come riportato nella Figura 6, è stato osservato un significativo effetto *time by group* per i punteggi totali dell'

SCL-90 e della BDI, che sono stati trovati ridotti nel tempo nel gruppo senza storia d' abuso ma non nei pazienti con storia d' abuso. Infine, per quanto riguarda l' instabilità diagnostica, le pazienti con storia d' abuso hanno riportato un più alto tasso di *cross-over* in confronto agli altri pazienti (39.4% vs 13.0%;  $\chi^2= 10.9$  p= 0.001; NNT per il *cross-over*= 3.78), mentre non sono state osservate differenze significative tra le pazienti AN (23.0%) e BN (16.7%).

#### 4. Discussione

Il presente studio prende in considerazione tre aspetti cruciali che riguardano l'*outcome* a lungo termine delle pazienti con AN e BN: la persistenza della psicopatologia generale dopo la remissione dai EDs, gli effetti del *childhood abuse* in termini di risposta al trattamento standard di CBT e di *outcomes* a lungo termine, il ruolo di possibili alterazioni del principale sistema neuroendocrino di risposta allo stress, ovvero l'asse HPA.

I dati riportano come, sia le pazienti affette da AN che da BN, abbiano un tasso di remissione dai EDs di circa il 60%, tale percentuale è in linea con i dati di *outcomes* osservati in altri studi longitudinali con un simile disegno (Castellini et al., 2011; Fichter, Quadflieg, & Hedlund, 2008; Milos et al., 2013). Tuttavia, a differenza della maggior parte dei lavori longitudinali, non sono state considerate solo le diagnosi di disturbi dell'alimentazione, ma anche la persistenza della psicopatologia generale. In particolare è stata considerata la persistenza dei sintomi depressivi, che da studi precedenti, sono apparsi migliorare dopo un trattamento di CBT (Marzola et al., 2017; Turner et al., 2015). Quando sia la persistenza di comorbidità che la presenza di EDs sono stati considerati come *outcomes*, la maggioranza dei soggetti in studio ha continuato a presentare una significativa psicopatologia al *follow-up* a 3 anni, indipendentemente dalla presenza di una storia di abuso. Infatti, alla fine dei 3 anni di *follow-up*, una percentuale considerevole di pazienti (54.1% per AN e 41.7% per BN) continuano a presentare una diagnosi di Asse I, confermando che, per una sottopopolazione di pazienti con EDs, la persistenza di una psicopatologia generale dopo il trattamento, rappresenta un importante e complesso problema (Bardone-Cone et al., 2010; Wonderlich et al., 2012). In uno studio precedente con disegno simile, Holtkamp et al. (2005) ha ipotizzato che la persistenza di sintomi depressivi, ansiosi ed ossessivo-compulsivi, anche dopo 3 anni dalla completa remissione dell'AN, potrebbe essere correlata a tratti psicopatologici stabili determinati dagli effetti a lungo termine del digiuno. Tuttavia, nel presente studio, è stata allargata l'osservazione anche alle pazienti con BN, ottenendo risultati simili, senza nessuna correlazione significativa tra la durata di malattia e la persistenza della psicopatologia generale. Ad ogni modo, le interpretazioni di Holtkamp sono in linea con la teoria che, per comprendere in modo più approfondito la fenomenologia dei EDs è probabilmente necessario un approccio dimensionale e longitudinale, confermando che la mera osservazione delle diagnosi *cross-sectional* possa produrre artefatti sulle comorbidità o sul *cross-over* diagnostico.

Nella valutazione delle diverse presentazioni cliniche dei disturbi e delle diverse risposte ai trattamenti, dovrebbero inoltre essere considerate differenti possibili traiettorie sintomatologiche nel tempo. A tal riguardo, i risultati di questo lavoro, sembrano confermare che le pazienti affette da

EDs e con storia di abuso fisico o sessuale mostrano una presentazione psicopatologica specifica già al loro primo accesso presso un centro specializzato nella cura di tali disturbi, con alcune peculiarità che persistono anche dopo un intervento psicoterapeutico. In particolare, questa distinzione sembra non essere influenzata da una più grave psicopatologia specifica alimentare, in contrasto con dati precedentemente riportati in letteratura (Preti et al., 2006; Wonderlich et al., 2001), ma confermando tuttavia altre precedenti osservazioni (Becker & Grilo, 2011; Guillaume et al., 2016). Le pazienti abusate con EDs hanno riportato una età di esordio più precoce del disturbo, una maggiore impulsività, somatizzazione, sintomi ossessivi e depressivi e più alti livelli di depersonalizzazione legati al disagio corporeo rispetto alle altre pazienti. Studi precedenti (Dunn et al., 2013; McCrory, De Brito, & Viding, 2010) hanno dimostrato che una esposizione precoce ad eventi di abuso può dare esito non solo ad una più grave disabilità del disturbo, ma piuttosto a specifici disturbi di natura più pervasiva di altri. Per esempio, l'età di esordio più precoce osservata, potrebbe essere dovuta all'effetto deleterio dell'abuso occorso in uno stadio dello sviluppo molto delicata, compromettendo sia la risposta allo stress (vedi le alterazioni del cortisolo ematico rilevate nelle pazienti e discusse più avanti) che la capacità di auto-regolarsi del bambino.

A tal riguardo, è stato ipotizzato che il *binge eating* e le condotte di eliminazione, così come l'abuso di sostanze, possano svilupparsi come strategie disfunzionali di *coping* per gestire il dolore e la sofferenza psicologica scaturita dall'evento traumatico di abuso (Briere & Scott, 2007). Nel presente studio infatti, le condotte *binge/purge* sono state associate ad una maggior frequenza di abuso, confermando dati precedentemente osservati nei confronti tra pazienti con condotte restrittive vs condotte di *binge eating* (Caslini et al., 2016; Mitchell, Mazzeo, Schlesinger, Brewerton, & Smith, 2012; Molendijk, Hoek, Brewerton, & Elzinga, 2017).

E' possibile ipotizzare che il cluster di sintomi descritti associati ad una storia di *childhood abuse* sia in linea con quelli studi che dimostrano che sia la disregolazione emotiva che i sintomi dissociativi siano dei mediatori significativi tra il trauma infantile e la psicopatologia alimentare. (Moulton et al., 2015) o i sintomi tipo *binge eating* (Kent, Waller, & Dagnan, 1999; Rodriguez-Srednicki, 2001).

Inoltre, in accordo con precedenti osservazioni (Carr, Martins, Stingel, Lemgruber, & Juruena, 2013; Fullerton, Wonderlich, & Gosnell, 1995), le pazienti abusate hanno mostrato una maggior frequenza generale di comorbidità. E' stata inoltre riportata una maggiore comorbidità medica, confermando che le persone vittime di abuso infantile hanno più probabilità di avere multipli problemi di salute generale oltre al disturbo mentale stesso come disturbi gastrointestinali funzionali, obesità, sindromi dolorose croniche (Gilbert et al., 2009; Maniglio, 2009; Paras et al.,

2009), così come alterazioni del sistema immunitario e neurobiologiche legate alla fisiopatologia dello stress (vedi le alterazioni del cortisolo ematico rilevate nelle pazienti e discusse più avanti) (Dannowski et al., 2012; Hulme, 2011).

E' inoltre degno di nota che la CBT sia egualmente efficace nel ridurre la maggior parte della psicopatologia alimentare specifica sia nelle pazienti con che senza abuso, ad eccezione delle preoccupazioni legate al proprio corpo (*shape concern*) confermando precedenti osservazioni, (Castellini et al., 2013).

Comunque, al *follow-up* a 3 anni, la maggior parte dei pazienti con una storia di abuso infantile continua a riportare la presenza di psicopatologia clinicamente rilevante, anche dopo la risoluzione del EDs. In particolare, mentre nelle pazienti senza storia di abuso c'è una significativa riduzione della comorbidità con il disturbo depressivo unipolare (la comorbidità più rappresentata nel campione), non si è rilevato un cambiamento significativo di questa variabile nel gruppo di pazienti abusate, così confermando precedenti osservazioni sulla persistenza dei sintomi del disturbo dell'umore collegati al trauma, anche dopo trattamenti integrati (Harper, Richter, & Gorey, 2009; Sar, 2014; Strangio et al., 2017).

Inoltre, nel presente studio, è stato rilevato che una storia di trauma infantile, oltre alla persistenza dei sintomi depressivi è anche associata ad un aumentato rischio di *cross-over* nel tempo. Questa ultima osservazione è particolarmente rilevante considerando che l'instabilità diagnostica è stata precedentemente associata sia con la comorbidità con i disturbi dell'umore (Castellini et al., 2011) che con la resistenza al trattamento (Castellini et al., 2014). Possono essere ipotizzate differenti spiegazioni per un'interpretazione generale di questi risultati. Da una parte, è stato confermato che, quando si considera una prospettiva longitudinale, gli effetti psicopatologici del *childhood abuse* possono prendere la forma di una pletora di differenti diagnosi psichiatriche nel corso della vita del soggetto (Caslini et al., 2016; Guillaume et al., 2016), rendendo ragione di una più complessa presentazione delle condizioni cliniche così come della persistenza di sintomi specifici. Inoltre, è possibile che la CBT standard, che è fondamentalmente pensata per ottenere la risoluzione dei comportamenti e dei pensieri disfunzionali tipici dei EDs, possa affrontare in modo non adeguato le gravi conseguenze psicopatologiche dell'abuso, in particolar modo la disregolazione emotiva. La disregolazione emotiva potrebbe rappresentare un tratto psicopatologico relativamente stabile conseguente al trauma e legato alla complessità della presentazione psicopatologica di questa sottopopolazione di pazienti con EDs con storia *childhood abuse*.

Infine, una ulteriore possibile spiegazione della persistenza della psicopatologia potrebbe derivare dall'osservazione che le pazienti con storia d'abuso che presentano anche *Neglect*, hanno mostrato

un più alto tasso di *drop-out* rispetto alle altre pazienti. Questo dato permette di ipotizzare particolari difficoltà da parte dei pazienti con storia d' abuso sulla predisposizione a mantenere nel tempo un setting terapeutico di trattamento. In linea con precedenti lavori (Clark, Caldwell, Power, & Stansfeld, 2010; H. A. Turner, Finkelhor, & Ormrod, 2010), i pazienti con una storia di abuso sono più esposti a crescere in un ambiente familiare caratterizzato da *Neglect* emotivo e fisico. Perciò è ipotizzabile che la combinazione di *Neglect* e abuso fisico/sexuale possa essere responsabile delle difficoltà mostrate dai pazienti nel mantenere una relazione stabile con i *caregivers*, inclusi gli psicoterapeuti.

Di notevole interesse sono anche i risultati ottenuti sui livelli di cortisolo ematico. Per quanto riguarda i valori di cortisolo mattutino (8 a.m.) al *baseline*, si sono evidenziati livelli significativamente più elevati nelle pazienti affette da AN rispetto alle BN in accordo con altri lavori presenti in letteratura (Monteleone et al., 2017) e probabilmente dovuti al ruolo che la malnutrizione esercita sulla funzionalità dell' asse HPA nelle pazienti sottopeso, determinando una iper-responsività dell' asse e livelli di cortisolo al mattino più alti rispetto alle BN e ai controlli sani. Tuttavia, la direzione della disfunzione dell' asse HPA (iper o ipo attivazione) non è omogenea e concordante nei vari studi presi in esame (Lo Sauro et al. 2008; Föcker et al. 2016). A conferma di questo dato, nel nostro studio, anche la regressione lineare ha permesso di evidenziare, nel gruppo delle pazienti, una associazione inversamente proporzionale tra cortisolo e BMI al *baseline*, con valori di cortisolo più elevati associati ad un basso BMI. Come ipotizzato da (Herpertz et., 2000), l' iperattivazione dell' asse HPA è probabilmente una conseguenza delle restrizioni alimentari e del digiuno e riflette meccanismi neuroendocrini che si riverberano a livello ipotalamico e/o sovra-ipotalamico e che spesso si normalizzano dopo il recupero ponderale (Lo Sauro et al., 2008). Valutando invece la variabile dell' abuso infantile, le pazienti con storia di *childhood abuse* hanno mostrato livelli significativamente più bassi di cortisolo mattutino rispetto alle pazienti senza storia d' abuso in accordo con quanto riportato da Monteleone et al. (2015) che ha descritto livelli più bassi di cortisolo al mattino, valutati con il *salivary cortisol awakening response* (CAR), nelle pazienti con AN e BN con storia di abuso rispetto a pazienti nella stessa fase di malattia ma senza storia d' abuso. Inoltre, in accordo con questo dato, diversi studi in letteratura riportano che l' esposizione al trauma infantile è significativamente associato, sia in campioni clinici che non clinici, ad una significativa ipo-reattività dell' asse HPA (Bremner et al. 2003; Meinlschmidt & Heim, 2005; Elzinga et al. 2008; Mangold et al. 2010). In particolare, una più bassa CAR, dopo l' esposizione ad un trauma infantile, è stata rilevata in adulti sani (Meinlschmidt et al., 2005, Mangold et al., 2010), in adulti con disturbi di personalità (Flory et al., 2009), in donne vittime di abusi da parte del partner (Johnson et al., 2008), così come nei pazienti con PTSD (Bremner et al.,

2003, Wessa et al., 2006). In particolar modo in pazienti con PTSD è stata frequentemente riportata una ipo-attivazione dell' asse HPA sottolineando il possibile effetto diretto di un evento traumatico su questo sistema neuroendocrino (Young et al., 2004).

Nelle pazienti con storia d'abuso, attraverso una regressione lineare, è stato possibile evidenziare una associazione inversamente proporzionale tra cortisolo al *baseline* e *Mother Neglect*, anche dopo aver aggiustato i dati per il BMI, mentre questa associazione non è presente nelle pazienti senza storia d' abuso. Anche la presenza di una più grave forma di *Neglect* sembra dunque associata a livelli più bassi di cortisolo come descritto anche in un precedente lavoro (Trickett et al. 2014), suggerendo che, anche questo tipo di *early trauma*, potrebbe condividere meccanismi fisiopatologici a comune con l' abuso fisico e sessuale. Alla luce dei dati finora riportati sui valori del cortisolo è possibile condividere l' originale osservazione di Monteleone et al., (2015) per cui è possibile ipotizzare un effetto opposto da parte della malnutrizione (iper-attivazione) e del *childhood abuse* (ipo-attivazione) sull' attività dell' asse HPA in soggetti con EDs.

Infine, per quanto riguarda i valori di cortisolo alla fine del trattamento, le pazienti senza storia d' abuso hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di cortisolo mattutino rispetto al *baseline*, mentre le pazienti con *childhood abuse* hanno mantenuto nel tempo i bassi livelli di cortisolo rilevati al *baseline* senza variazioni alla fine del trattamento. La storia d' abuso sembra quindi influenzare la responsività dell'asse HPA anche nel corso del tempo, ponendosi come un possibile correlato neurobiologico duraturo delle particolari caratteristiche cliniche e psicopatologiche di questa sottopopolazione di pazienti. In particolare, alla fine del trattamento, i pazienti con una storia d' abuso hanno mostrato una più elevata persistenza di comorbidità con disturbi di Asse I e in modo specifico viene evidenziata una comorbidità con i disturbi dell' umore (depressione maggiore) e con il permanere di una sintomatologia depressiva valutata in modo dimensionale. In una recente review, Dedovic & Ngiam, (2015) hanno riassunto le importanti alterazioni dell' asse HPA associate al disturbo depressivo, descrivendo sia una iper-attivazione che una possibile ipo-attivazione dell' asse HPA ed i relativi livelli di cortisolo in corso di depressione. Come riportato da Suzuki et al., (2014), i pazienti con diagnosi di depressione e con storia di abuso infantile mostrano spesso una ipo-reattività dell' asse HPA con bassi livelli di cortisolo, mentre, pazienti depressi, senza però una storia di abuso mostrano una iper-attivazione dell' asse con elevati livelli di cortisolemia. Queste osservazioni sembrano nuovamente suggerire i possibili effetti del *childhood abuse* sulla reattività dell' asse HPA, e sul ruolo dell' abuso infantile e di alcuni dei suoi correlati neurobiologici sulla traiettoria psicopatologica e diagnostica, lungo il corso del tempo, dei pazienti esposti a questo tipo di eventi nell' età infantile.

In conclusione, i risultati del presente lavoro, suggeriscono che le pazienti affette da EDs e con storia di abuso infantile rappresentano una sottopopolazione di pazienti con una più complessa presentazione sintomatologica e psicopatologica ed un diverso *outcome* a lungo termine. Inoltre, le esperienze traumatiche infantili potrebbero avere un ruolo nella fisiopatologia dei EDs, attraverso l'influenza duratura nel tempo sul principale sistema neuroendocrino di risposta allo stress. Considerando che la CBT standard non è probabilmente capace di soddisfare in modo esaustivo le complesse sfide terapeutiche di questi pazienti e delle loro differenti difficoltà psicologiche, in accordo con altri autori (Strangio et al., 2017; Volpe et al., 2016), è possibile suggerire che, la combinazione della CBT con trattamenti differenziati e specifici per le conseguenze dirette dell'abuso, potrebbe essere più efficace nel ridurre e migliorare la psicopatologia residua.

## 5. Limiti dello studio

I risultati di questo studio devono tuttavia essere considerati alla luce delle seguenti limitazioni. Il disegno dello studio ha richiesto l'applicazione di diversi criteri di esclusione, riducendo pertanto la possibilità di generalizzare le conclusioni a tutti i pazienti con EDs. La storia di abuso infantile e *Neglect* è stata valutata in modo retrospettivo e non è da escludere la possibilità di un bias di *recall* nella memoria dei pazienti, su questo tipo di informazioni. Alcune delle variabili considerate sono *self-reported* e raccolte attraverso test auto-somministrati. Un altro potenziale limite nello studio dell'abuso riguarda il non aver inserito nella analisi statistiche informazioni dettagliate sulla durata degli eventi di abuso e l'età del paziente al momento dell'abuso stesso (*timing* dell'abuso). Inoltre, non sono stati valutati disturbi di personalità e aspetti temperamentali: questo aspetto rappresenta una potenziale limitazione considerando il loro importante ruolo per diverse variabili cliniche considerate nello studio. Un altro limite, secondario alla numerosità campionaria, potrebbe risiedere nel fatto di aver spesso analizzato il gruppo dei disturbi alimentari in modo "trans-diagnostico" senza analizzare il possibile diverso effetto dell'abuso nei differenti sottogruppi diagnostici. La valutazione dei livelli di cortisolo alle 8 a.m. con un unico prelievo ematico, potrebbe non offrire una stima precisa e completa del funzionamento dell'asse HPA. Una delle metodiche più usate per una valutazione più approfondita dell'asse HPA è la risposta del cortisolo al risveglio (CAR) che prevede la raccolta di più campioni di cortisolo salivare incluso quello al risveglio, 15 minuti, 30 minuti e 60 minuti dopo il risveglio, per avere la certezza di individuare il valore di picco mattutino del cortisolo. Sarebbe inoltre stato interessante valutare le variabili genetiche, in particolare i polimorfismi per il recettore dei glucocorticoidi anche in relazione all'impatto che gli eventi di abuso possono avere in termini di modifiche epigenetiche su tale sistema connesso alla funzionalità dell'asse HPA. Infine, i dati presentati dovrebbero essere confermati ed indagati in futuri lavori con campioni di soggetti più numerosi e in periodi di *follow-up* più lunghi.

## 6. Tabelle e Figure

**Table 1. Baseline characteristics of the sample Healthy Control vs Patients Group**

	Healthy Control (n = 72)	Patients Group (n = 133)	t	P
Age (years)	27.8 (6.39)	26.8 (7.55)	0.91	0.36
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 (2.19)	20.9 (6.37)	-0.37	0.39
EDE-Q total score	0.92 (0.81)	3.24 (1.36)	-11.7	<0.001***
EDE-Q restraint	0.99 (1.02)	2.82 (1.72)	-7.34	<0.001***
EDE-Q eating concern	0.38 (0.47)	2.88 (1.61)	-11.4	<0.001***
EDE-Q weight concern	1.04 (1.00)	3.34 (1.65)	-9.60	<0.001***
EDE-Q shape concern	1.29 (1.16)	3.95 (1.61)	-11.0	<0.001***
SCL-90 global severity index	0.40 (0.48)	1.36 (0.65)	-9.60	<0.001***
BDI	3.80 (4.17)	20.1 (9.35)	-12.9	<0.001***
Mother Neglect (CECA-Q)	9.84 (6.50)	13.4 (8.89)	-2.96	<0.01**
Father Neglect (CECA-Q)	11.9 (8.16)	14.1 (11.6)	-1.31	0.19
Mother Antipathy (CECA-Q)	10.4 (6.95)	13.6 (11.8)	-2.02	<0.05*
Father Antipathy (CECA-Q)	11.3 (8.33)	13.1(11.4)	-1.05	0.29
Cortisol 8 a.m. nmol/L	528.8 (167.8)	538.1 (213.0)	-0.28	0.77

*Statistics:* Continuous data are reported as mean ± standard deviation, independent measures t-test were applied for between-groups differences (healthy control vs patients). Age and BMI adjusted comparisons were calculated with analysis of covariance. \*p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001

*Abbreviations:* BMI: Body Mass Index; EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; SCL-90 GSI = Symptom Checklist 90 Global Severity Index; BDI = Beck Depression Inventory; CECA.Q = Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire.

**Table 2. Baseline characteristics of the sample.**

	Absence of abuse (n = 100)		History of sexual/physical abuse (n = 33)		t; $\chi^2$	F/Wald	Cohen's d/ Cramer's V
AN	45	(45.0)	16	(48.5)	0.12		
BN	55	(55.0)	17	(51.5)	0.12		
Age (years)	27.36	(7.55)	25.30	(7.46)	1.36		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.40	(6.70)	19.57	(5.09)	1.43		
Age at onset (years)	23.56	(5.51)	19.85	(4.64)	3.48**	18.77***	0.72
Overweight during childhood (%)	6	(6.0)	11	(33.3)	16.63***	13.46***	0.35
Any medical comorbidity (%)	4	(4.0)	6	(18.2)	7.18**	6.32*	0.23
Any psychiatric comorbidity (%)	44	(44.0)	23	(69.7)	6.55*	6.51*	0.22
MD/dysthymia (%)	30	(30.0)	9	(27.3)	0.09	0.03	
OCD (%)	6	(6.0)	8	(24.2)	8.77**	7.47**	0.25
ANX (%)	13	(13.0)	6	(18.2)	0.54	0.57	
BP II (%)	3	(3.0)	9	(27.3)	17.81***	11.31**	0.36
Substance abuse (%)	2	(2.0)	8	(24.2)	17.65***	11.31**	0.36
Other psych. comorbidity (%)	5	(5.0)	6	(18.2)	5.68*	5.46*	0.72
EDE-Q total score	3.30	(1.25)	3.20	(1.63)	0.30	0.03	
EDE-Q restraint	2.78	(1.66)	3.00	(1.95)	-0.60	0.33	
EDE-Q eating concern	2.93	(1.57)	2.85	(1.74)	0.22	0.03	
EDE-Q weight concern	3.42	(1.53)	3.31	(1.93)	0.28	< 0.01	
EDE-Q shape concern	4.09	(1.44)	3.74	(1.98)	0.86	0.49	
Objective binge eating (month rate)	5.93	(5.74)	9.39	(7.92)	2.71**	27.44**	0.49
Compensatory behaviors (month rate)	4.67	(4.57)	6.70	(5.42)	2.10**	30.81**	0.42
BUT global severity index	2.56	(3.01)	2.47	(1.22)	0.13	0.03	
BUT weight phobia	2.83	(1.32)	3.00	(1.35)	-0.55	0.52	
BUT body image concern	2.71	(1.29)	2.99	(1.43)	-0.95	1.52	
BUT avoidance	1.70	(1.27)	1.94	(1.55)	-0.75	1.05	
BUT compulsive self-monitoring	1.70	(1.30)	1.86	(1.14)	-0.54	0.41	
BUT depersonalization	1.85	(1.36)	2.54	(1.34)	-2.39*	7.87**	0.53
SCL-90 global severity index	1.25	(0.61)	1.68	(0.67)	-3.10**	8.88**	0.66
BIS total score	56.68	(14.73)	65.97	(11.41)	-3.30**	12.16**	0.70
BDI	19.28	(9.39)	22.53	(8.99)	-1.64	1.68	
STAI S	48.52	(13.64)	53.21	(13.58)	-1.46	1.13	
Mother Neglect (CECA-Q)	10.05	(7.95)	20.42	(7.62)	-6.02**	31.29***	1.26
Father Neglect (CECA-Q)	23.08	(6.45)	21.52	(7.67)	1.13	0.50	
Mother Antipathy (CECA-Q)	10.89	(11.32)	17.90	(11.48)	-2.58*	5.96*	0.62
Father Antipathy (CECA-Q)	10.32	(10.19)	17.34	(12.10)	-2.68**	6.58*	0.62

*Statistics:* Continuous data are reported as mean  $\pm$  standard deviation, categorical data as number and percentages. Chi-square and independent measures t-test were applied for between-groups differences (patients with and without childhood abuse). Age and BMI adjusted comparisons were calculated with analysis of covariance (ANCOVA) and Logistic Regression analyses (F and Wald are reported respectively). \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ . Effect size was calculated for significant comparisons by means of Cohen's d and Cramer's V for continuous and categorical variables respectively.

*Abbreviations:* AN = anorexia nervosa; BN = bulimia nervosa; BMI: Body Mass Index; MD = major depression; OCD = obsessive compulsive disorder; ANX = anxiety disorder; BP II = bipolar disorder type II; EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; SCL-90 GSI = Symptom Checklist 90 Global Severity Index; BDI = Beck Depression Inventory; BUT = Body Uneasiness Test; STAI S = State-Trait Anxiety Inventory state anxiety score; BIS = Barratt Impulsivity Scale; CECA.Q = Childhood Experience of Care and Abuse Questionnaire.

**Table 3. Cortisol levels 8 a.m nmol/L in the clinical sample**

	AN (n=61)	BN (n=72)	t	p
Cortisol 8 a.m. <i>baseline</i> , nmol/L	608.5 (215.1)	413.1 (141.1)	4.22	<0.001***
Cortisol 8 a.m. end of treatment, nmol/L	421.8 (106.0)	411.2 (140.77)	0.28	0.78
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <i>baseline</i>	15.5 (2.62)	24.2 (3.25)	-1.42	<0.001***

*Statistics:* Continuous data are reported as mean ± standard deviation, independent measures t-test were applied for between-groups differences (AN vs BN). \*\*\* p < 0.001

*Abbreviations:* AN = anorexia nervosa; BN = bulimia nervosa; BMI: Body Mass Index

**Table 4. Cortisol levels 8 a.m nmol/L in Patients with Absence of abuse vs Patients with History of sexual/physical abuse vs Healthy Control**

	Absence of abuse (n = 100)	History of sexual/physical abuse (n = 33)	Healthy Control (n=72)	t,F	p
Cortisol 8 a.m. <i>baseline</i> , nmol/L	625.1 (190.3)	374.2 (148.1)	528.8 (167.8)	17.94	<0.001***
Cortisol 8 a.m. end of treatment, nmol/L	453.3 (126.1)	341.5 (71.4)	-	9.45	<0.01**

*Statistics:* Continuous data are reported as mean ± standard deviation, independent measures t-test and ANOVA were applied for between-groups differences (patients with and without childhood abuse vs healthy control). \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001

**Table 5. Treatment outcome according to absence or presence of childhood abuse**

Comparison according to absence/presence of abuse							
	Absence of abuse (n = 100)		History of sexual/physical abuse (n = 33)		$\chi^2$	Wald	Cramer's V
Use of antidepressants (%)	22	(22.0)	15	(45.5)	6.80**	6.04 *	0.22
Drop-out (%)	9	(9.0)	10	(30.3)	9.20 **	10.35 **	0.26
Hospitalization (%)	21	(21.0)	14	(42.4)	5.87 *	4.99 *	0.21
Diagnostic cross-over	13 (13.0)		13 (39.4)		10.99**	9.60**	0.28
Any psychiatric comorbidity (%)	37	(37.0)	25	(75.8)	14.979 ***	14.39 **	0.33
MD/dysthymia (%)	14	(14.0)	11	(33.3)	6.08 *	5.33 *	0.21
OCD (%)	4	(4.0)	9	(27.3)	15.24 ***	11.33 **	0.33
ANX (%)	0	(0.0)	1	(3.0)	3.05	< 0.01	
BP II (%)	4	(4.0)	7	(21.2)	9.69 **	8.49 **	0.27
Substance abuse (%)	3	(3.0)	5	(15.2)	6.48 *	5.18 *	0.22
Other psych. comorbidity (%)	13	(13.0)	7	(21.2)	1.31	0.26	

*Statistics:* Categorical data are reported as number and percentages. Chi-square was applied for between-groups differences (patients with and without childhood abuse). Age and BMI adjusted comparisons were calculated with Logistic Regression analyses. \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001. Effect size was calculated for significant comparisons by means of Cramer's V.

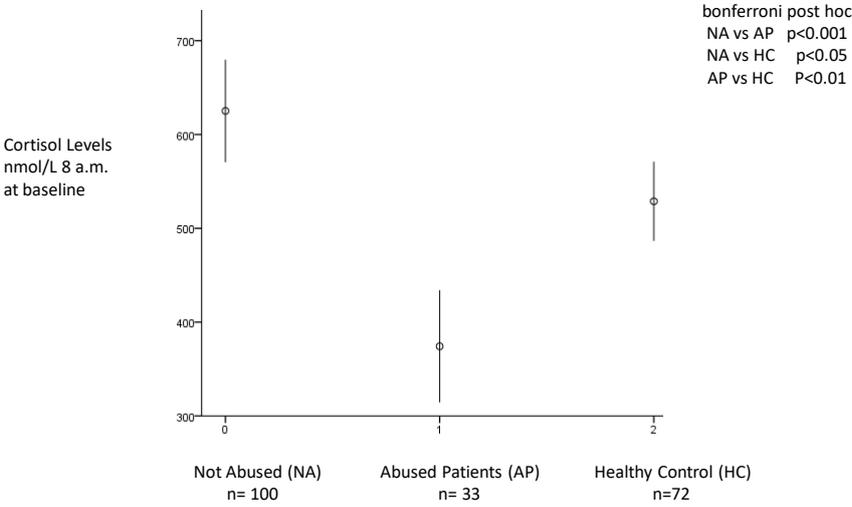
*Abbreviations:* MD = major depression; OCD = obsessive compulsive disorder; ANX = anxiety disorder; BP II = bipolar disorder type II.

**Table 6. Longitudinal variation of Cortisol levels 8 a.m nmol/L in Patients with Absence of abuse vs Patients with History of sexual/physical abuse**

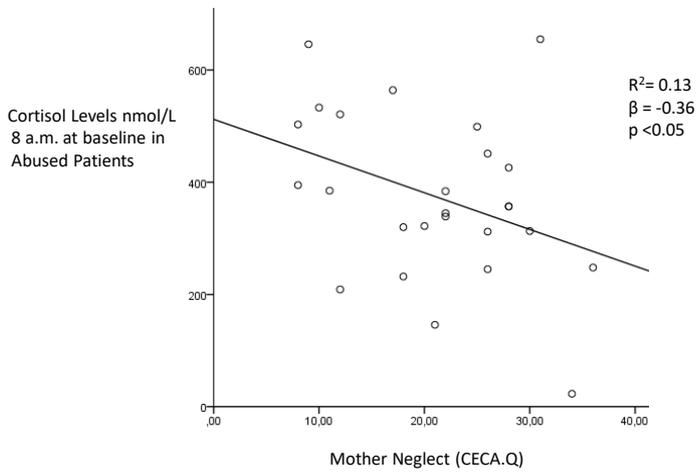
	Cortisol 8 a.m. <i>baseline</i> , nmol/L	Cortisol 8 a.m. end of treatment, nmol/L	T	p
Absence of abuse (n = 100)	625.1 (190.3)	453.3 (126.1)	4.48	<0.001***
History of sexual/physical abuse (n = 33)	374.2 (148.1)	341.5 (71.4)	-0.20	0.84

*Statistics:* Continuous data are reported as mean ± standard deviation, independent measures t-test were applied for between-groups differences (cortisol at *baseline* vs cortisol end of treatment). \*\*\* p < 0.001

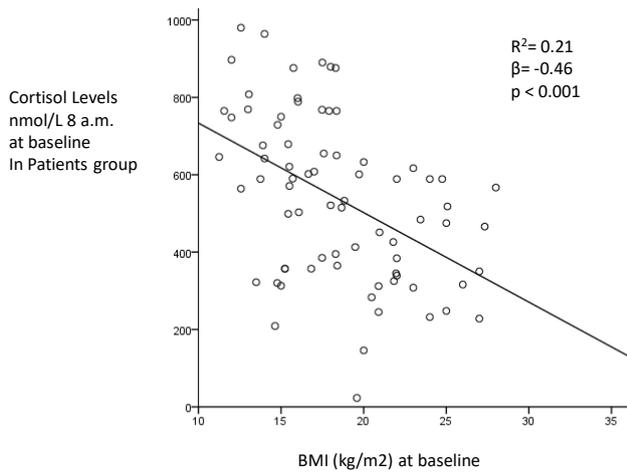
**Figure 1. Cortisol levels 8 a.m nmol/L in Patients with Absence of abuse vs Patients with History of sexual/physical abuse vs HC**



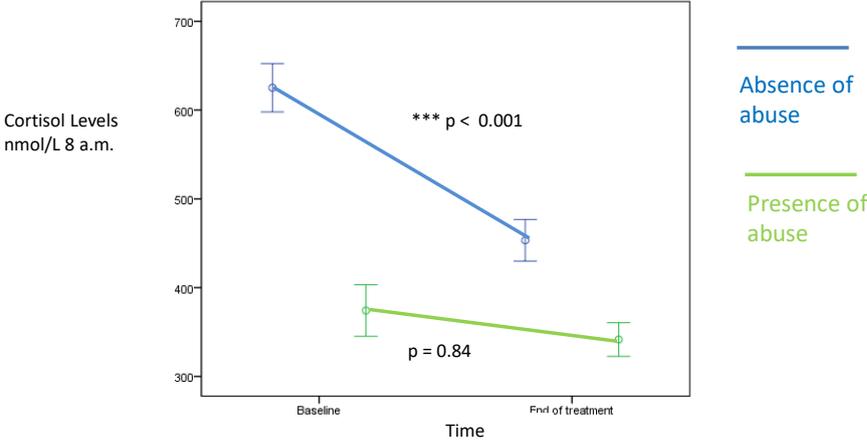
**Figure 2. Linear Regression between Cortisol levels 8 a.m nmol/L and Mother Neglect in Patients with History of sexual/physical abuse**



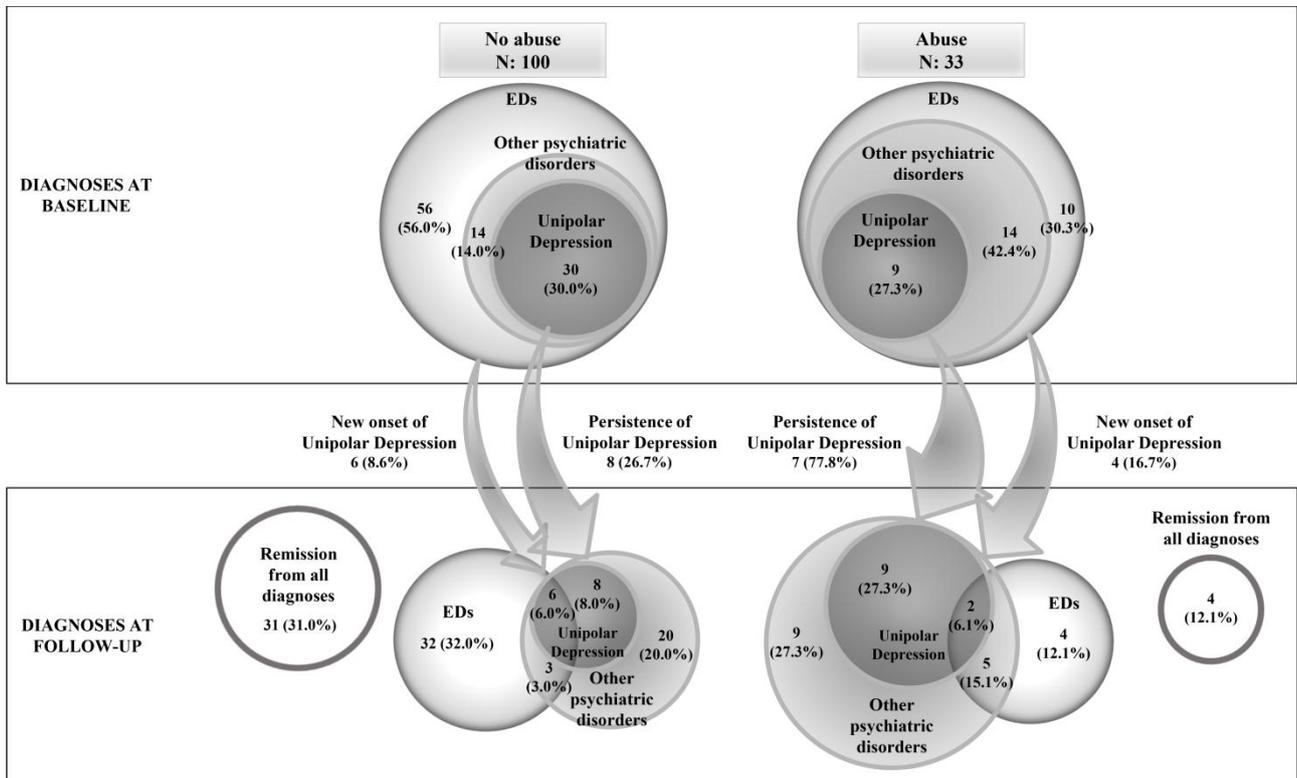
**Figure 3. Linear Regression between Cortisol levels 8 a.m nmol/L and BMI in Patients Group**



**Figure 4. Longitudinal variation of Cortisol levels 8 a.m nmol/L in Patients with Absence of abuse vs Patients with History of sexual/physical abuse**

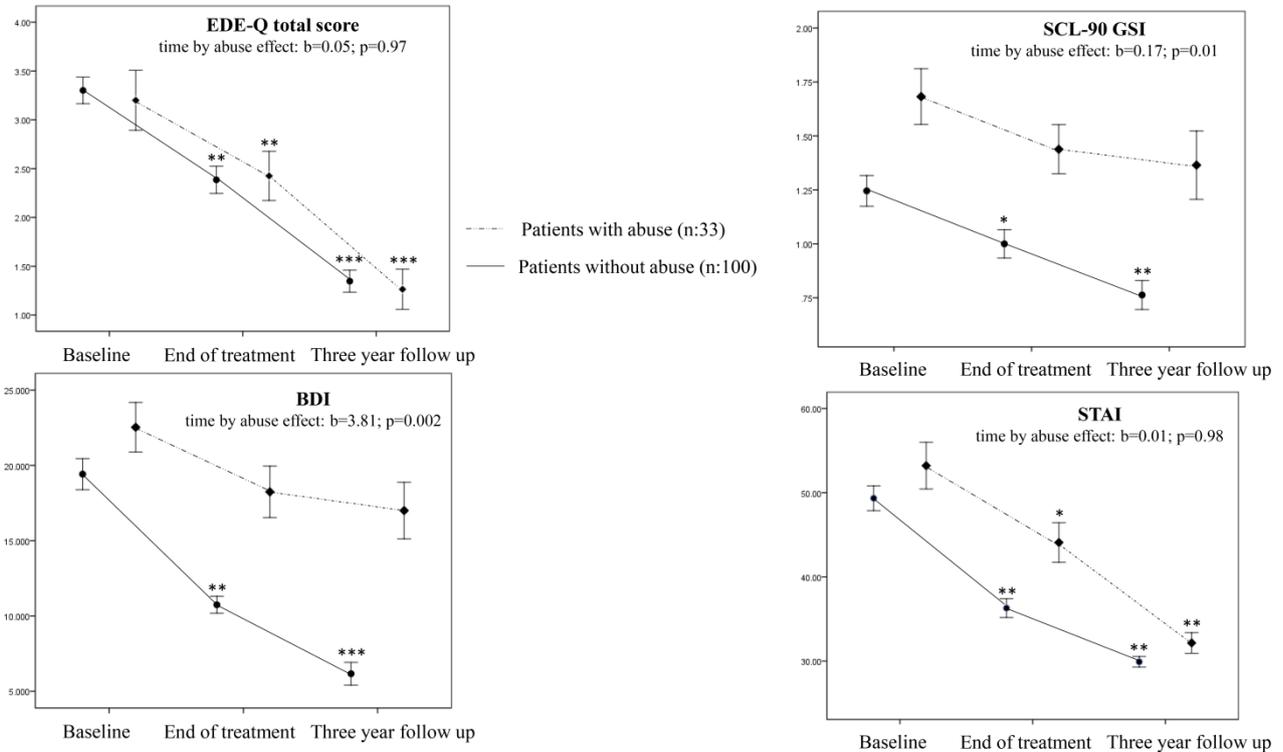


**Figure 5. Longitudinal course of patients according to presence/absence of history of childhood abuse.**



Percentages are referred to the rate of diagnoses for each group (patients with and without history of sexual or physical abuse) at *baseline* and at *follow-up*. The dimensions of the circles and of the arrows are proportional to each percentage. Persistence of depressive disorder was considered when patients who had depressive disorder comorbidity at *baseline* still reported depressive disorder comorbidity at *follow-up*. Onset of depressive disorder was considered when a new diagnosis of depressive disorder was detected at *follow-up* in those patients who did not report this diagnosis at *baseline*.

**Figure 6. Psychopathological variables at different time points.**



Abbreviations: EDE-Q = Eating Disorder Examination Questionnaire; SCL-90 GSI = Symptom Checklist 90 Global Severity Index; BDI = Beck Depression Inventory; STAI S = State-Trait Anxiety Inventory state anxiety score. Statistics: Persistence of psychopathology was also analyzed dimensionally, and defined as the lack of significant reduction (time effect) to psychopathological questionnaire scores across time. Linear mixed models (ANOVA mixed model with random intercept) were used to study the variation (time effect) of main psychopathological measures (EDE-Q, SCL-90, BDI, STAI) from *baseline* over time. For each model, we considered random subject-level effects, clinical variable variations (eating and general psychopathology) as dependent variables, and group variables (AN vs BN or history of childhood abuse) as fixed effects. Time effects: \*:  $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ ; \*\*\*  $p<0.001$

## 7. Bibliografia

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Bardone-Cone, A. M., Harney, M. B., Maldonado, C. R., Lawson, M. A., Robinson, D. P., Smith, R., & Tosh, A. (2010). Defining recovery from an eating disorder: Conceptualization, validation, and examination of psychosocial functioning and psychiatric comorbidity. *Behav Res Ther*, 48(3), 194-202.

Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.

Becker, D. F., & Grilo, C. M. (2011). Childhood maltreatment in women with binge-eating disorder: associations with psychiatric comorbidity, psychological functioning, and eating pathology. *Eat Weight Disord*, 16(2), e113-120.

Bifulco, A., Bernazzani, O., Moran, P. M., & Jacobs, C. (2005). The childhood experience of care and abuse questionnaire (CECA.Q): validation in a community series. *Br J Clin Psychol*, 44(Pt 4),

Bizeul, C., Brun, J. M., & Rigaud, D. (2003). Depression influences the EDI scores in anorexia nervosa patients. *Eur Psychiatry*, 18(3), 119-123.

Bremner JD, Vythilingam M, Anderson G, Vermetten E, McGlashan T, Heninger G, et al. Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis over a 24-hour diurnal period and in response to neuroendocrine challenges in women with and without childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:710–718.

Brewerton, T. D. (2004). 9th annual meeting of the Eating Disorders Research Society. *Expert Opin*

Briere, J., & Scott, C. (2007). Assessment of trauma symptoms in eating-disordered populations. *Eat Disord*, 15(4), 347-358.

Calugi, S., El Ghoch, M., Conti, M., & Dalle Grave, R. (2014). Depression and treatment *outcome* in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*, 218(1-2), 195-200.

Calugi, S., Franchini, C., Pivari, S., Conti, M., El Ghoch, M., & Dalle Grave, R. (2017). Anorexia nervosa and childhood sexual abuse: Treatment *outcomes* of intensive enhanced cognitive behavioural therapy. *Psychiatry Res*.

Carr, C. P., Martins, C. M., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma

- Caslini, M., Bartoli, F., Crocamo, C., Dakanalis, A., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Disentangling the association between child abuse and eating disorders: a systematic review and meta-analysis.
- Castellini, G., Lo Sauro, C., Lelli, L., Godini, L., Vignozzi, L., Rellini, A. H., Ricca, V. (2013). Childhood sexual abuse moderates the relationship between sexual functioning and eating disorder psychopathology in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A 1-year follow-up study. *The journal of sexual medicine*, 10(9), 2190-2200.
- Castellini, G., Lo Sauro, C., Mannucci, E., Ravaldi, C., Rotella, C. M., Faravelli, C., & Ricca, V. (2011). Diagnostic *cross-over* and *outcome* predictors in eating disorders according to DSM-IV and DSM- V proposed criteria: a 6-year follow-up study. *Psychosom Med*, 73(3), 270-279.
- Castellini, G., Montanelli, L., Faravelli, C., & Ricca, V. (2014). Eating disorder outpatients who do not respond to cognitive behavioral therapy: a follow-up study. *Psychother Psychosom*, 83(2), 125-131.
- Chapman DP, Dube SR, Anda RF (2007). Adverse childhood events as risk factors for negative mental health *outcomes*. *Psychiatric Annals* 37, 359–364.
- Clark, C., Caldwell, T., Power, C., & Stansfeld, S. A. (2010). Does the influence of childhood adversity on psychopathology persist across the lifecourse? A 45-year prospective epidemiologic study. *Annals of epidemiology*, 20(5), 385-394.
- Cloitre, M., Stolbach, B. C., Herman, J. L., Kolk, B. v. d., Pynoos, R., Wang, J., & Petkova, E. (2009). A developmental approach to complex PTSD: Childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. *Journal of traumatic stress*, 22(5), 399-408.
- Cutajar, M. C., Mullen, P. E., Ogloff, J. R., Thomas, S. D., Wells, D. L., & Spataro, 1 J. (2010). Psychopathology in a large cohort of sexually abused children followed up to 43 years. *Child Abuse Negl*, 34(11), 813-822.
- Cuzzolaro, M., Vetrone, G., Marano, G., & Battacchi, M. (1999). BUT, Body Uneasiness Test: a new attitudinal body image scale. *Psichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza*, 66, 417-428.
- Dalle Grave, R., Calugi, S., Brambilla, F., Abbate-Daga, G., Fassino, S., & Marchesini, G. (2007). The effect of inpatient cognitive-behavioral therapy for eating disorders on temperament and character. *Behav Res Ther*, 45(6), 1335-1344.
- Dannlowski, U., Stuhmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Kugel, H. (2012). Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 71(4), 286-293.

- Dedovic K, Ngiam J. The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 May 14;11:1181-9. doi: 10.2147/NDT.S62289. eCollection 2015.
- Derogatis, L., Lipman, R., & Covi, I. (1973). The SCL-90: An outpatient psychiatric rating scale.
- Devries, K. M., Mak, J. Y., Child, J. C., Falder, G., Bacchus, L. J., Astbury, J., & Watts, C. H. (2014). Childhood sexual abuse and suicidal behavior: a meta-analysis. *Pediatrics*, 133(5), e1331-1344.
- Dube SR, Felitti VJ, Dong M, Giles WH, Anda RF (2003). The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Preventive Medicine* 37, 268–277.
- Dunn, E. C., McLaughlin, K. A., Slopen, N., Rosand, J., & Smoller, J. W. (2013). Developmental timing of child maltreatment and symptoms of depression and suicidal ideation in young adulthood: results from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Depress Anxiety*, 30(10), 955-964.
- Elzinga BM, Roelofs K, Tollenaar MS, Bakvis P, van Pelt J, Spinhoven P. Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:227–237.
- Fairburn CG, Bohn K. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome “not otherwise specified” (NOS) category in DSM-IV. *Behav Res Ther* 2005;43:691–701.
- Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Norman P, O’Connor M. The natural course of bulimia nervosa and binge eating disorder in young women. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:659–65.
- Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003;i;361:407–16.
- Fairburn CG. Eating disorders: the trans-diagnostic view and the cognitive behavioral theory. In: Fairburn CG, editor. *Cognitive behavior therapy and eating disorders*. New York, NY: Guilford Press, 2008:7–22.
- Fairburn, C. G., & Beglin, S. J. (1994). Assessment of eating disorders: Interview or self-report questionnaire? *International Journal of Eating Disorders*, 16(4), 363-370.
- Fairburn, C. G., Marcus, M. D., & Wilson, G. T. (1993). Cognitive-behavioral therapy for binge eating and bulimia nervosa: A comprehensive treatment manual. In C. G. Fairburn & G. T. Wilson (Eds.), *Binge eating: Nature, assessment, and treatment*. New York: Guilford Press.

- Faravelli, C., Castellini, G., Fioravanti, G., Lo Sauro, C., Pietrini, F., Lelli, L., Ricca, V. (2014). Different childhood adversities are associated with different symptom patterns in adulthood. *Psychother Psychosom*, 83(5), 320-321.
- Fichter MM, Quadflieg N, Hedlund S. Twelve-year course and *outcome* predictors of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2006;39:87–100.
- Fichter, M. M., Quadflieg, N., & Hedlund, S. (2008). Long-term course of binge eating disorder and bulimia nervosa: relevance for nosology and diagnostic criteria. *Int J Eat Disord*, 41(7), 577-586.
- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. (1995). Structured clinical interview for DSM- IV axis I disorders, patient edition SCID-I/P Version 2.0: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute New York, NY.
- Flory JD, Yehuda R, Grossman R, New AS, Mitropoulou V, Siever LJ. Childhood trauma and basal cortisol in people with personality disorders. *Compr Psychiatry* 2009;50:34–37.
- Föcker M, Stalder T, Kirschbaum C, Albrecht M, Adams F, de Zwaan M, Hebebrand J, Peters T, Albayrak Ö (2016). Hair cortisol concentrations in adolescent girls with anorexia nervosa are lower compared to healthy and psychiatric controls. *European Eating Disorders Review* 24, 531–535.
- Fullerton, D. T., Wonderlich, S. A., & Gosnell, B. A. (1995). Clinical characteristics of eating disorder patients who report sexual or physical abuse. *Int J Eat Disord*, 17(3), 243-249.
- Garner, D. M., Vitousek, K. M., & Pike, K. M. (1997). Cognitive-behavioral therapy for anorexia nervosa. In D. M. Garner & P. E. Garfinkel (Eds.), *Handbook of treatment for eating disorders* (2nd ed.). Chichester, United Kingdom: Wiley.
- Giannone, F., Schimmenti, A., Caretti, V., Chiarenza, A., Ferraro, A., & Guarino, S. (2011). Validity, reliability, and psychometric properties of the Italian translation of the CECA interview. *Psichiatria e Psicoterapia*, 30, 3-21.
- Gilbert, R., Widom, C. S., Browne, K., Fergusson, D., Webb, E., & Janson, S. (2009). Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet*, 373(9657), 68-81.
- Guillaume, S., Jaussent, I., Maimoun, L., Ryst, A., Seneque, M., Villain, L., Courtet, P. (2016). Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of eating disorders. *Scientific reports*, 6.
- Harper, K., Richter, N. L., & Gorey, K. M. (2009). Group work with female survivors of childhood sexual abuse: Evidence of poorer *outcomes* among those with eating disorders. *Eat Behav*, 10(1), 45-48.

- Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB (2008). The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 33, 693–710.
- Herpertz S, Albers N, Wagner R, Pelz B, Köpp W, Mann K, Blum WF, Senf W, Hebebrand J. Longitudinal changes of circadian leptin, insulin and cortisol plasma levels and their correlation during refeeding in patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol.* 2000 Apr;142(4):373-9.
- Holtkamp, K., Muller, B., Heussen, N., Remschmidt, H., & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Depression, anxiety, and obsessionality in long-term recovered patients with adolescent-onset anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 14(2), 106-110.
- Houtepen LC, Vinkers CH, Carrillo-Roa T, Hiemstra M, van Lier PA, Meeus W, Branje S, Heim CM, Nemeroff CB, Mill J, Schalkwyk LC, Creighton MP, Kahn RS, Joëls M, Binder EB, Boks MP (2016). Genome-wide DNA methylation levels and altered cortisol stress reactivity following childhood trauma in humans. *Nature Communication* 7, 10967.
- Hulme, P. A. (2011). Childhood sexual abuse, HPA axis regulation, and mental health: 1 an integrative review. *West J Nurs Res*, 33(8), 1069-1097. *Investig Drugs*, 13(1), 73-78.
- Jacobi, C., Hayward, C., de Zwaan, M., Kraemer, H. C., & Agras, W. S. (2004). Coming to terms with risk factors for eating disorders: application of risk terminology and suggestions for a general taxonomy. *Psychol Bull*, 130(1), 19-65.
- Johnson DM, Delahanty DL, Pinna K. The cortisol awakening response as a function of PTSD severity and abuse chronicity in sheltered battered women. *J Anxiety Disord* 2008;22:793–800.
- Karacic, M., Wales, J. A., Arcelus, J., Palmer, R. L., Cooper, Z., & Fairburn, C. G. (2011). Changes in alcohol intake in response to transdiagnostic cognitive behaviour therapy for eating disorders. *Behav Res Ther*, 49(9), 573-577.
- Kaye, W. (2008). Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav*, 94(1), 121-135.
- Keel PK, Mitchell JE, Miller KB, Davis TL, Crow SJ. Long-term *outcome* of bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:63–9.
- Kent, A., Waller, G., & Dagnan, D. (1999). A greater role of emotional than physical or sexual abuse in predicting disordered eating attitudes: The role of mediating variables. *International Journal of Eating Disorders*, 25(2), 159-167.
- Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Aguilar-Gaxiola S, Alhamzawi AO, Alonso J, Angermeyer M, Benjet C, Bromet E, Chatterji S, de

- Girolamo G, Demyttenaere K, Fayyad J, Florescu S, Gal G, Gureje O, Haro JM, Hu CY, Karam EG, Kawakami N, Lee S, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Sagar R, Tsang A, Ustün TB, Vassilev S, Viana MC, Williams DR (2010). Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry* 197, 378–385.
- Kuhlman KR, Geiss EG, Vargas I, Lopez-Duran NL (2015). Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. *Psychoneuroendocrinology* 54, 103–114.
- Linardon, J., de la Piedad Garcia, X., & Brennan, L. (2017). Predictors, Moderators, and Mediators of Treatment *Outcome* Following Manualised Cognitive-Behavioural Therapy for Eating Disorders: A Systematic Review. *Eur Eat Disord Rev*, 25(1), 3-12.
- Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V (2008). Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 57, 95–115.
- Machado PP, Machado BC, Gonçalves S, Hoek HW. The prevalence of eating disorders not otherwise specified. *Int J Eat Disord* 2007;40:212–7.
- MacMillan HL, Georgiades K, Duku EK, Shea A, Steiner M, Niec A, Tanaka M, Gensey S, Spree S, Vella E, Walsh CA, De Bellis MD, Van der Meulen J, Boyle MH, Schmidt LA (2009). Cortisol response to stress in female youths exposed to childhood maltreatment: results of the youth mood project. *Biological Psychiatry* 66, 62–68.
- Mangold D, Wand G, Javors M, Mintz J. Acculturation childhood trauma and the cortisol awakening response in Mexican-American adults. *Horm Behav* 2010;58:637–646.
- Maniglio, R. (2009). The impact of child sexual abuse on health: a systematic review of reviews. *Clin Psychol Rev*, 29(7), 647-657.
- Marzola, E., Fassino, S., Amianto, F., & Abbate-Daga, G. (2017). Affective temperaments in anorexia nervosa: The relevance of depressive and anxious traits. *J Affect Disord*, 218, 23-29.
- McCrory, E., De Brito, S. A., & Viding, E. (2010). Research review: the neurobiology and genetic of maltreatment and adversity. *J Child Psychol Psychiatry*, 51(10), 1079-1095.
- Meinlschmidt G, Heim C. Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:568–576.
- Micali, N., Horton, N., Crosby, R., Swanson, S., Sonnevile, K., Solmi, F., Field, A. (2017). Eating disorder behaviours amongst adolescents: investigating classification, persistence and prospective

associations with adverse *outcomes* using latent class models. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 26(2), 231-240.

Milos, G. F., Baur, V., Muehlebach, S., & Spindler, A. (2013). Axis-I comorbidity is linked to prospective instability of diagnoses within eating disorders. *BMC psychiatry*, 13(1), 295.

Mitchell, K. S., Mazzeo, S. E., Schlesinger, M. R., Brewerton, T. D., & Smith, B. N. (2012). Comorbidity of partial and subthreshold PTSD among men and women with eating disorders in the national comorbidity survey-replication study. *International Journal of Eating Disorders*, 45(3), 307-315.

Molendijk, M. L., Hoek, H. W., Brewerton, T. D., & Elzinga, B. M. (2017). Childhood maltreatment and eating disorder pathology: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Psychol Med*, 1-15.

Monteleone AM, Monteleone P, Marciello F, Pellegrino F, Castellini G, Maj M (2017). Differences in cortisol awakening response between binge-purging and restrictive patients with anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review* 25, 13–18.

Monteleone AM, Monteleone P, Serino I, Scognamiglio P, Di Genio M, Maj M (2015). Childhood trauma and cortisol awakening response in symptomatic patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders* 48, 615–621.

Moulton, S. J., Newman, E., Power, K., Swanson, V., & Day, K. (2015). Childhood trauma and eating psychopathology: a mediating role for dissociation and emotion dysregulation? *Child Abuse Negl*, 39, 167-174.

Nazar, B. P., Gregor, L. K., Albano, G., Marchica, A., Coco, G. L., Cardi, V., & Treasure, J. (2017). Early Response to treatment in Eating Disorders: A Systematic Review and a Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Eur Eat Disord Rev*, 25(2), 67-79.

Paras, M. L., Murad, M. H., Chen, L. P., Goranson, E. N., Sattler, A. L., Colbenson, K. M., Zirakzadeh, A. (2009). Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 302(5), 550-561.

Patton, J. H., & Stanford, M. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology*, 51(6), 768-774.

Peckins MK, Dockray S, Eckenrode JL, Heaton J, Susman EJ (2012). The longitudinal impact of exposure to violence on cortisol reactivity in adolescents. *Journal of Adolescent Health* 51, 366–372.

- Pike, K. M., Loeb, K., & Vitousek, K. (1996). Cognitive-behavioral therapy for anorexia nervosa and bulimia nervosa. In J. K. Thompson (Ed.), *Body image, eating disorders, and obesity*: Washington: American Psychological Association.
- Preti, A., Incani, E., Camboni, M. V., Petretto, D. R., & Masala, C. (2006). Sexual abuse and eating disorder symptoms: the mediator role of bodily dissatisfaction. *Compr Psychiatry*, 47(6), 475- 481.
- Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13-28. *Psychosom Med*, 78(1), 79-90.
- Ricca V, Castellini G, Lo Sauro C, Mannucci E, Ravaldi C, Rotella F, Faravelli C. Cognitive-behavioral therapy for threshold and subthreshold anorexia nervosa: a three-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2010;79:238–48.
- Rodriguez-Srednicki, O. (2001). Childhood sexual abuse, dissociation, and adult self-destructive behavior. *J Child Sex Abus*, 10(3), 75-90.
- Rojo-Moreno, L., Arribas, P., Plumed, J., Gimeno, N., García-Blanco, A., Vaz-Leal, F., Livianos, L. (2015). Prevalence and comorbidity of eating disorders among a community sample of adolescents: 2-year follow-up. *Psychiatry Res*, 227(1), 52-57.
- Sar, V. (2014). The many faces of dissociation: opportunities for innovative research in psychiatry. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 12(3), 171-179.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Steine, I. M., Winje, D., Krystal, J. H., Bjorvatn, B., Milde, A. M., Gronli, J., Pallesen, S. (2017). Cumulative childhood maltreatment and its dose-response relation with adult symptomatology: Findings in a sample of adult survivors of sexual abuse. *Child Abuse Negl*, 65, 99-111.
- Steudte S, Kolassa IT, Stalder T, Pfeiffer A, Kirschbaum C, Elbert T (2011). Increased cortisol concentrations in hair of severely traumatized Ugandan individuals with PTSD. *Psychoneuroendocrinology* 36, 1193–1200.
- Strangio, A. M., Rinaldi, L., Monniello, G., Sisti, L. G., de Waure, C., & Janiri, L. (2017). The Effect of Abuse History on Adolescent Patients with Feeding and Eating Disorders Treated through Psychodynamic Therapy: Comorbidities and *Outcome*. *Frontiers in Psychiatry*, 8.subtypes. *J Nerv Ment Dis*, 201(12), 1007-1020.
- Suzuki A, Poon L, Papadopoulos AS, Kumari V, Cleare AJ. Long term effects of childhood trauma on cortisol stress reactivity in adulthood and relationship to the occurrence of

depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Dec;50:289-99. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.007. Epub 2014 Sep 17.

Thomas JJ, Vartanian LR, Brownell KD. The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. *Psychol Bull* 2009;135:407–33.

Tozzi F, Thornton LM, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Kaplan AS, Strober M, Woodside DB, Crow S, Mitchell J, Rotondo A, Mauri M, Cassano G, Keel P, Plotnicov KH, Pollice C, Lilenfeld LR, Berrettini WH, Bulik CM, Kaye WH. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic *cross-over*. *Am J Psychiatry* 2005;162:732–40.

Traumatic experiences in the general population of the Netherlands. *Psychiatric Services*, 44(8), 786-788.

Trickett PK, Gordis E, Peckins MK, Susman EJ (2014). Stress reactivity in maltreated and comparison male and female young adolescents. *Child Maltreatment* 19, 27–37.

Turner, H. A., Finkelhor, D., & Ormrod, R. (2010). Poly-victimization in a national sample of children and youth. *Am J Prev Med*, 38(3), 323-330.

Turner, H., Marshall, E., Stopa, L., & Waller, G. (2015). Cognitive-behavioural therapy for outpatients with eating disorders: effectiveness for a transdiagnostic group in a routine clinical setting. *Behav Res Ther*, 68, 70-75.

Turner, H., Marshall, E., Wood, F., Stopa, L., & Waller, G. (2016). CBT for eating disorders: The impact of early changes in eating pathology on later changes in personality pathology, anxiety and depression. *Behav Res Ther*, 77, 1-6.

Vanderlinden, J., Van Dyck, R., Vandereycken, W., & Vertommen, H. (1993). Dissociation and

Volpe, U., Tortorella, A., Manchia, M., Monteleone, A. M., Albert, U., & Monteleone, P. (2016). Eating disorders: What age at onset? *Psychiatry Res*, 238, 225-227.

Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, Flor H. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2006; 31:209–215.

Williamson DA, Womble LG, Smeets MA, Netemeyer RG, Thaw JM, Kutlesic V, Gleaves DH. Latent structure of eating disorder symptoms: a factor analytic and taxometric investigation. *Am J Psychiatry* 2002;159:412–8.

Wonderlich, S. A., Crosby, R. D., Mitchell, J. E., Thompson, K. M., Redlin, J., Demuth, G., Haseltine, B. (2001). Eating disturbance and sexual trauma in childhood and adulthood. *Int J Eat Disord*, 30(4), 401-412.

Wonderlich, S. A., Mitchell, J. E., Crosby, R. D., Myers, T. C., Kadlec, K., Lahaise, K., Schander, L. (2012). Minimizing and treating chronicity in the eating disorders: a clinical overview. *Int J Eat Disord*, 45(4), 467-475.

Young EA, Tolman R, Witkowski K, Kaplan G. Salivary cortisol and posttraumatic stress disorder in a low-income community sample of women. *Biol Psychiatry* 2004;55:621–6.