



Artículo de revisión

Avances en genómica de los trastornos de la conducta alimentaria

Alma D. Genis-Mendoza^a, Carlos Alfonso Tovilla-Zarate^{b,c,*} y Humberto Nicolini^a

^aInstituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Servicios de Atención Psiquiátrica (SAP), Secretaría de Salud, México D.F., México

^bLaboratorio de Genómica, División Académica Multidisciplinaria de Comalcalco, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Comalcalco, Tabasco, México

^cCIGEN, Centro de Investigación Genómica, Comalcalco, Tabasco, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2013

Aceptado el 19 de julio de 2013

Palabras clave:

Alimentación

Trastorno

Gen

R E S U M E N

Los trastornos de la conducta alimentaria son un problema de salud pública. La etiología de la enfermedad es desconocida, pero se sugiere que tiene una base psiquiátrica, química y biológica. El objetivo de esta revisión es presentar evidencias de cómo la investigación genómica ha contribuido en el estudio de los trastornos de la conducta alimentaria y muestra la intensa investigación dirigida a conocer los genes que pudieran estar participando en la etiología de los trastornos de la conducta alimentaria.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

Genomic Advances in Eating Behavior Disorders

A B S T R A C T

Eating behavior disorders are a public health issue. The etiology of these types of disorders is unknown, and they may have psychiatric, chemical and biological origins. The aim of this review is to present evidence that shows the contribution of genomic research in the study of eating behavior disorders. It also shows the considerable research that has been undertaken to identify the genes that may participate in the etiology of eating behavior disorders.

© 2013 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Keywords:

Eating

Disorders

Gene

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfonso_tovillaz@yahoo.com.mx (C.A. Tovilla Zárate).

Introducción

La característica principal de los trastornos alimentarios se basa en un comportamiento distorsionado al comer y una extrema preocupación por la propia imagen y peso corporal, los pacientes hacen grandes esfuerzos para perder peso incluso negando que sus hábitos de alimentación o su peso sean un problema, factor que dificulta el diagnóstico y el estudio de estas enfermedades^{1,2}.

Existen descripciones de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) a lo largo de la historia. Galeno en 155 describió un cuadro de adelgazamiento morbo y la *kynos orexia* o hambre canina como sinónimo de la bulimia. En la civilización romana era habitual en banquetes y fiestas la ingestión masiva de alimentos, seguida de conducta purgante. Posteriormente, en la Edad Media y hasta nuestros tiempos, diversos autores han descrito y definen la anorexia y la bulimia nerviosa como un hábito, y no como una enfermedad¹. Los requerimientos que supone la existencia en una sociedad marcada por normas que varían en función de aspectos culturales, religiosos o estéticos supone en muchas ocasiones la génesis de conflictos, y a veces la frontera entre lo que puede ser patológico y lo normal estrictamente hablando de alimentación^{3,4}. Recientemente se conoce que factores neurobiológicos están participando en el desarrollo de los trastornos de la conducta alimentaria. Son muchos los genes asociados a este trastorno, sin que a la fecha se conozca el sistema genético que origina el trastorno. Sin embargo, son numerosos los genes candidatos que se han estudiado en las últimas décadas. Nuestro objetivo es ofrecer una revisión actualizada de los estudios de asociación genética de los trastornos de la conducta alimentaria.

Métodos

El presente trabajo es una revisión narrativa; para identificar los estudios incluidos en esta revisión, se realizó una búsqueda en literatura que incluyó artículos hasta diciembre de 2012. Las publicaciones relevantes se identificaron usando los siguientes términos: "eating disorders and genes" y "feeding behavior disorders and genes". La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y Web of Science. De igual manera, se realizó la revisión de la bibliografía citada en algunos artículos, esto con la finalidad de identificar artículos adicionales no identificados en las búsquedas electrónicas. Un total de 850 artículos fueron potencialmente relevantes para la revisión (425 de PubMed y 425 de Web of Science).

Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria

Anorexia nerviosa. Se refiere al trastorno psiquiátrico caracterizado por alteración del comportamiento alimentario que lleva al individuo a la pérdida de peso por debajo de lo normal (menos del 85% del peso esperado según talla y edad), causándole complicaciones médicas⁵. Se caracteriza por un miedo inexplicable a la ganancia de peso y una obsesión con-

tra la gordura aun cuando el individuo puede estar demasiado delgado. Las principales características de la anorexia nerviosa son el rechazo a mantener un peso mínimo saludable, un miedo intenso a ganar peso y la alteración significativa de la percepción del cuerpo. Generalmente, la pérdida de peso se consigue mediante una disminución voluntaria y autoimpuesta de la ingesta total de alimentos. Aunque los pacientes anoréxicos excluyen de su dieta todos los alimentos con alto contenido calórico, la mayoría acaba con una dieta muy restringida, limitada a unos pocos alimentos. De igual manera, utiliza otras formas de perder peso, como purgas, vómitos provocados o ejercicio físico excesivo^{1,3,4}. En la anorexia nerviosa, se distinguen dos subtipos: 1, compulsivo purgativo, y 2, restrictivo, donde los pacientes con anorexia nerviosa no recurren a atracones ni purgas, mientras que los del compulsivo purgativo no presentan atracones, pero si recurren a purgas, incluso después de ingerir pequeñas cantidades de comida⁶.

Bulimia nerviosa. El comportamiento del bulímico se caracteriza por episodios de atracones, en los cuales ingiere mayores cantidades de comida, significativamente más abundante que lo que la que la mayoría de las personas podrían consumir en iguales circunstancias (atracon); además el sujeto experimenta sensación de pérdida de control o dificultad para parar (elemento compulsivo), sentimientos de culpa y malestar emocional. La bulimia nerviosa afecta al 3-4% de las mujeres en las clases socioeconómicas medias y altas, pero se da también en adolescentes, algunos varones y mujeres de clases socioeconómicas bajas^{4,3}. Se define como la aparición de episodios recidivantes de ingesta incontrolada de alimentos, seguidos de conductas compensatorias para evitar los efectos de la gran cantidad de alimentos ingeridos, de modo que el enfermo puede mantener un peso normal.

Trastorno por atracón. Este puede estar presente hasta en un 50% de los obesos en la población; la obesidad no es un trastorno de la conducta alimentaria como tal, pero el trastorno por atracón puede ser su causa en algunos casos⁷. Los afectados ingieren grandes cantidades de comida de manera incontrolable en corto tiempo (2 h o menos), hasta sentirse negativamente llenos experimentando sensación de pérdida de control o dificultad para parar. Después del atracón estas personas sienten ataques de culpa y desánimo; sin embargo, a diferencia de los bulímicos, estos episodios no tienen relación con estrategias compensatorias inadecuadas, no usan laxantes, no se ponen a hacer ejercicio de manera compulsiva ni utilizan ningún medio de purgación⁸. Para establecer que un paciente sufre de trastorno por atracón, entre otros criterios, es necesario que los episodios se repitan por lo menos 2 días a la semana durante un mínimo de 6 meses⁷.

Epidemiología

Los TCA son un problema de salud mental. Cada vez es más frecuente entre las mujeres jóvenes. Si bien los TCA tienen prevalencias del 0,5 al 3%, las conductas alimentarias de riesgo son mucho más frecuentes. Por otro lado, los estudios de seguimiento por periodos de entre 10 y 15 años de grupos de

pacientes con anorexia nervosa han mostrado que los síntomas persisten en un 12-14% de los casos, y las tasas de recaída son elevadas, de un 4-27%, por lo que puede hablarse de un padecimiento crónico; la tasa de mortalidad agregada asociada con la anorexia nerviosa es 12 veces mayor que la tasa anual de mortalidad de las mujeres de 15-24 años de edad⁹. Así pues, la anorexia nerviosa y la bulimia son dos de los trastornos con mayor incidencia entre la población adolescente y adulta; son más frecuentes entre las mujeres (hasta un 3%), aunque en los varones cada día se incrementa. La anorexia y la bulimia predominan en las mujeres, a diferencia del trastorno por atracón y la obesidad, predominantes en los varones^{7,10}.

Etiología

La etiología de los TCA todavía no se conoce con certeza, pues son enfermedades sumamente complejas, en las que se conjugan componentes biológicos, psicológicos y sociales¹¹. Entre los componentes biológicos se encuentran la vulnerabilidad genético-familiar y elementos metabólicos, hormonales y sexuales, características que han propuesto como marcadores de rasgo en los TCA. Por otro lado, las características de personalidad, emocionales y de aprendizaje pueden ser componentes psicológicos precipitantes en la expresión de los TCA. Por otro lado, los componentes sociales, historia de abuso, maltrato o perfeccionismo podrían ser factores de mantenimiento. De igual forma, las personas con TCA frecuentemente presentan comorbilidad psiquiátrica y morbilidad psicosocial que afectan a todos los ámbitos de su vida⁴. Desde un punto de vista puramente biológico, los TCA se pueden derivar por la alteración de cualquier mecanismo que intervenga en la regulación de la ingesta, basado en el modelo clásico depleción-repleción y recompensa.

Se propone que la predisposición o vulnerabilidad genética y la presión sociocultural o las experiencias adversas, tanto individuales como familiares, contribuyen a comenzar una dieta extrema, tener atracones y, consecuentemente, llevar a cabo conductas compensatorias como los vómitos o purgas, etc.¹². De igual manera, se propone que alteraciones fisiológicas, relacionadas con modificaciones neuropeptídicas y hormonales que participan en la regulación y en la homeostasis energética, pueden ser causa de su cronicidad¹¹. Debido a esto, la explicación de la manera en que aparecen los TCA parece tener dos vertientes bien definidas: los que se inclinan por factores fisiopatológicos y los psicopatológicos; la evidencia indica valorar ambas como sucesos complementarios. Algunas de las teorías más plausibles son la glucostática, el modelo hipostático^{13,14}, la acción de neurotransmisores^{15,16} y los neuropéptidos y las hormonas^{17,18}.

La genómica y los trastornos de la conducta alimentaria

Hoy se conoce que la mayoría de los trastornos psiquiátricos son resultado de la interacción entre genética y medio ambiente (epigenética). Estudios de asociación, riesgo fami-

liar, estudios en gemelos, en sujetos dados en adopción y el análisis de segregación han ayudado a entender la etiología de las enfermedades mentales. Los genes candidatos que se han asociado con los TCA no son suficientes para explicarlos, pues se comportan con un patrón característico de enfermedades complejas. Aún no se tiene registro de cuántos genes puedan contribuir en los TCA, por lo que es importante comprender de manera más clara cómo intervienen o en qué grado participan los factores genéticos, ambientales y familiares.

En la anorexia nerviosa, se ha encontrado una tasa de concordancia del 70% en gemelos idénticos y de solo el 20% para los no idénticos, incrementando la asociación genética. De igual manera, de estudios realizados en gemelos, se conoce que la anorexia nerviosa es 10 veces más frecuente en mujeres que en varones, y se la señala como directamente relacionada por la exposición hormonal intrauterina¹⁹. Si bien estos datos no se han observado en estudios posteriores²⁰.

Estudios de genes candidatos han centrado sus estudios en los sistemas de neurotransmisión y neurodesarrollo (p. ej., receptores serotoninérgicos, opiáceos, cannabinoides, dopaminérgicos, y el factor neurotrófico derivado del cerebro [BDNF]), péptidos reguladores del apetito y sus receptores (leptina, grelina, proteína relacionada con el gen agouti [AgRP], los receptores de melanocortina, neuropéptido Y), los sistemas de balance de energía (p. ej., proteínas desacoplantes), los genes implicados en la obesidad (p. ej., FTO) y hormonas sexuales (p. ej., receptores de estrógenos), identificados sobre la base de su función o como candidatos posicionales de análisis de ligamiento²¹. En estudios de asociación se han identificado genes directamente responsables en la anorexia nerviosa²², pero a pesar de que se sugieren loci responsables, como 11q22, 1q41 y 1q31.3, aún falta estudiar más estos loci fuertemente ligados a anorexia nerviosa, y el 10p14 para la bulimia nerviosa, así como otros fenotipos de comportamiento a través de ambos trastornos, aunque no hay que olvidar la interacción entre distintos genes^{21,23}.

Receptores de la serotonina

Hay evidencia de que la serotonina se ha asociado con los TCA, estos genes tradicionalmente son candidatos en el estudio de los trastornos mentales²⁴. Existe evidencia de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son efectivos para controlar los atracones de la bulimia nerviosa, y en las anoréxicas restrictivas, una vez que han recuperado el peso, ayudan a disminuir el número de recaídas y procuran una evolución más favorable. En este sentido, uno de los genes propuestos en los TCA es el gen 5-HT2A, localizado en la región cromosómica 13q14-21, tiene tres exones y dos intrones y es regulado por estrógenos, el aumento de estos, se ha asociado con estrés, desestabilizando el sistema serotonina-hipotálamo-hipófisis-adrenal que regula la composición corporal y la respuesta catabólica, desencadenando disfunción alimentaria en los sujetos que tengan vulnerabilidad genética¹⁶. El receptor 5-HT2A se encuentra acoplado a la proteína G y controla la traducción de las señales activando la fosfolipasa C; una variación en la función del receptor podría alterar la transcripción; este gen se ha asociado a un rasgo

característico de comportamiento, como el perfeccionismo, rasgo común en los TCA^{25,26}. El polimorfismo descrito en la región promotora -1438G/A del gen 5-HT2A se ha asociado en varias poblaciones con anorexia nervosa, y se indica que el alelo de riesgo es el G para la población japonesa²⁷, a diferencia de otras poblaciones como Francia e Italia, donde el alelo de riesgo es el A²⁸, aunque en otras poblaciones de Europa y Polonia esta asociación fue negativa^{25,29}.

Por otro lado, se reportan diferentes fenotipos asociados al polimorfismo -1438G/A; sus resultados indican que en las pacientes anoréxicas restrictivas y purgativas, existe una implicación diferente del sistema serotoninérgico en la patología y posiblemente en el tratamiento de la AN. Estos resultados redundan en la importancia cada vez mayor que adquiere el sistema serotoninérgico no solo en la fisiopatología de los trastornos de la alimentación, sino en el enfoque de tratamientos farmacológicos^{28,30}. De igual manera, el polimorfismo (-1438 G/A) del gen 5-HT2A se asoció con bulimia nervosa y conductas impulsivas en una población canadiense, y se propuso el genotipo GG como factor de riesgo que podría desencadenar estas conductas en pacientes con bulimia nerviosa³¹.

El polimorfismo Cys23ser del gen 5-HT2C también se ha asociado con anorexia nervosa, e incrementa la susceptibilidad a padecer la enfermedad en población londinense; se propuso el ser23 como el alelo de riesgo³².

Trasportador de serotonina

Otro de los genes de la serotonina (5-htt-LPR) se ha asociado con bulimia nerviosa³³; el estudio de asociación con casos y controles se llevó a cabo con el polimorfismo descrito en el intrón 2 y población española, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas^{18,34}.

Catabolismo de la serotonina

El gen TPH1 está involucrado en la producción de serotonina; recientemente se realizó un estudio de asociación de casos y controles con el polimorfismo A218C, en bulimia, pero no se asoció en población italiana^{35,36}.

Gen de la monoamina oxidasa A

Este gen ha sido implicado en la obesidad y como gen de riesgo de padecer algún TCA. En un estudio con familias, se encontró que la transmisión alélica de la variante del gen mao-A es preferentemente en anorexia restrictiva, aunque hay estudios que no encuentran relación directa con el gen^{37,38}.

Gen de leptina (lep)

El gen de la leptina se ha postulado como gen candidato involucrado en obesidad y en los TCA, implicado en la desregulación del peso corporal²¹. El aumento de leptina tiende a causar un balance de energía negativo en respuesta a la obesidad, se

inhiben las proteínas relacionadas con el gen Agouti (agrp), agonista de los receptores MCR-1, MXR-2 y MCR-3 por la vía de estímulo de α MSH³⁹. De esta forma, se produce una disminución de la ingesta, un incremento de la oxidación de ácidos grasos y un aumento del gasto energético secundario.

Gen de la grelina

Algunos autores señalan que no existe asociación entre el gen de grelina y la bulimia o la anorexia; sin embargo, se acepta que hay factores genéticos involucrados, pero no se ha demostrado esta asociación con los polimorfismos Arg51Gli y Leu72Met del gen de grelina³⁶. Sin embargo, se observa que el polimorfismo leu72met del gen grelina contribuye a la susceptibilidad del trastorno por atracón en población italiana³⁶. De la misma forma, se describió que la asociación con el receptor adrenérgico beta 3 del polimorfismo CCK-AR del gen de grelina está asociada con la obesidad⁴⁰. Recientemente, se evaluó el polimorfismo 3056 T/C SNP en pacientes diagnosticados con anorexia restrictiva. Los pacientes con el genotipo TT en 3056 T/C tuvieron mayores probabilidad y riesgo relativo de recuperación del peso normal en tratamiento, pero no se relacionó con la aparición de los atracones⁴¹.

Gen proopiomelanocortina (POMC)

La proopiomelanocortina (POMC) y sus péptidos derivados, en particular α MSH, se ha demostrado que desempeñan un papel crucial en la regulación del hambre, la saciedad y la homeostasis energética. La mayoría de los polimorfismos asociados con TCA, en el gen POMC se encuentran en el fragmento 16q; aunque no se sabe cuál es la función, se ha propuesto que la inserción de 9 pares de bases del gen POMC está asociada con obesidad, aunque también se han identificado 10 variantes entre mutaciones y polimorfismos, incluyendo tres inserciones de 6, 9 y 18 pares de bases respectivamente¹³.

Se describió que el ayuno reduce los niveles de ARN mensajero de la proopiomelanocortina (POMC-ARNm) probablemente por la disminución de leptina. Por lo que, si la POMC es la molécula precursora de la melanocortina (MSH) que participa en la respuesta a la obesidad, es posible que la disminución del POMC-ARNm y de la MSH facilite la restauración de un balance de energía positivo^{13,42}.

Genes de las proteínas desacopladoras (UCP1, UCP2, UCP3)

Los genes UCP-2 y UCP-3 se localizan en la región cromosómica 11q13; se han descrito dos marcadores polimórficos en esta región, D11S916 y D11S911, aparentemente asociados con un gran número de parámetros fisiológicos, incluida la tasa metabólica de descanso⁴³, por lo que sus correspondientes genes son candidatos para conferir vulnerabilidad biológica en la anorexia nerviosa. Los productos de estos genes se expresan ubicuamente y se piensa que desempeñan un papel en el control del gasto energético y en la adaptación del meta-

bolismo al ayuno⁴⁴. Teniendo en cuenta esta idea, se señala que estos genes pudieran asociarse con anorexia nerviosa.

Gen catecol-O-metiltransferasa (COMT)

Se realizó un estudio en familias tipo trío y el polimorfismo val158met del gen COMT en población europea, en donde se relacionó el alelo largo como factor de riesgo de anorexia nerviosa. De igual manera, se observó como factor de riesgo de TCA en población polaca y alemana⁴⁵.

Genes dopaminérgicos (D2 y D4)

Se encontró asociación del gen que codifica para el receptor D2 a dopamina; el polimorfismo Taq1A se encuentra en la región río abajo del gen; el alelo A1 se asoció con TCA como anorexia, bulimia y obesidad⁴⁶ (Nisoli et al, 2007). Recientemente se encontró asociado el polimorfismo de 7 repetidos presente en el exón III 48-VNTR del receptor D4 a dopamina, con riesgo de padecer TCA en mujeres canadienses⁴⁷. De igual manera, este gen se asoció en población israelí con anorexia nerviosa y el rasgo de perfeccionismo característico de este trastorno⁴⁸.

Finalmente, en esta revisión reconocemos algunas limitaciones, ya que no se consideraron en el análisis el tamaño de la muestra, la estratificación poblacional, los endofenotipos ni los factores medioambientales que se han reportado en los estudios. Otra limitación es que no se implementaran estudios cuantitativos como los metanálisis para entender mejor la participación de los genes en los TCA.

Conclusiones

La evidencia antes presentada nos permite observar que en los TCA existe un componente genético. A pesar de que son muchos los genes que pueden estar participando en el desarrollo de los TCA, es necesario abundar en diversos diseños de estudios, pues la mayoría son de casos y controles. Determinar endofenotipos para evaluar la enfermedad y predecir factores de riesgo es el reto inmediato. Tras descubrir más genes asociados a los trastornos alimentarios, es necesario el uso de modelos animales en donde se muten o silencien genes asociados o ligados a los TCA. Esto puede llevarnos a la búsqueda de fármacos que puedan modificar las conductas alimentarias. De igual importancia es investigar el metabolismo, la personalidad, el estrés, la adaptación del entorno y la cultura asociada a los TCA. Solo así podremos enfrentar los nuevos retos que se nos presenten, no solo el reto con los TCA, sino con las enfermedades mentales en general.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F Í A

- Holsen LM, Lawson EA, Blum J, Ko E, Makris N, Fazeli PK, et al. Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37:322-32.
- Smink FR, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14:406-14.
- Silverman JA. Richard Morton, 1637-1698, limner of anorexia nervosa: his life and times. A tercentenary essay. *J Psychiatr Res.* 1985;19:83-8.
- Herpertz-Dahlmann B, Holtkamp K, Konrad K. Eating disorders: anorexia and bulimia nervosa. *Handb Clin Neurol.* 2012;106:447-62.
- Focker M, Knoll S, Hebebrand J. Anorexia nervosa. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2012;8:8.
- Eddy KT, Keel PK, Dorer DJ, Delinsky SS, Franko DL, Herzog DB. Longitudinal comparison of anorexia nervosa subtypes. *Int J Eat Disord.* 2002;31:191-201.
- Cebolla A, Perpina C, Lurbe E, Alvarez-Pitti J, Botella C. [Prevalence of binge eating disorder among a clinical sample of obese children]. *An Pediatr (Barc).* 2012;77:98-102.
- Iacovino JM, Gredysa DM, Altman M, Wilfley DE. Psychological treatments for binge eating disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14:432-46.
- Unikel-Santoncini C, Bojorquez-Chapela I, Carreno-Garcia S. [Validation of a brief questionnaire to measure the risk of abnormal eating behaviors]. *Salud Publica Mex.* 2004;46:509-15.
- Carlat DJ, Camargo CA Jr, Herzog DB. Eating disorders in males: a report on 135 patients. *Am J Psychiatry.* 1997;154:1127-32.
- Kas MJ, Kaye WH, Foulds Mathes W, Bulik CM. Interspecies genetics of eating disorder traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;5:318-27.
- Scherag S, Hebebrand J, Hinney A. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19:211-26.
- Hinney A, Hohmann S, Geller F, Vogel C, Hess C, Wermter AK, et al. Melanocortin-4 receptor gene: case-control study and transmission disequilibrium test confirm that functionally relevant mutations are compatible with a major gene effect for extreme obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4258-67.
- Hinney A, Geller F, Neupert T, Sommerlad C, Gerber G, Gorg T, et al. No evidence for involvement of alleles of the 825-C/T polymorphism of the G-protein subunit beta 3 in body weight regulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109:402-5.
- Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Crossan PJ, et al. Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1152-5.
- Polsinelli GN, Levitan RN, De Luca V. 5-HTTLPR polymorphism in bulimia nervosa: a multiple-model meta-analysis. *Psychiatr Genet.* 2012;22:219-25.
- Szczytko MS, Rainey MA, Palmiter RD. Dopamine is required for hyperphagia in Lep(ob/ob) mice. *Nat Genet.* 2000;25:102-4.
- Lee Y, Lin PY. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders: a meta-analytic study. *Int J Eat Disord.* 2010;43:498-504.

19. Procopio M, Marriott P. Intrauterine hormonal environment and risk of developing anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1402-7.
20. Raevuori A, Kaprio J, Hoek HW, Sihvola E, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Anorexia and bulimia nervosa in same-sex and opposite-sex twins: lack of association with twin type in a nationwide study of Finnish twins. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1604-10.
21. Helder SG, Collier DA. The genetics of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;6:157-75.
22. Pinheiro AP, Bulik CM, Thornton LM, Sullivan PF, Root TL, Bloss CS, et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:1070-80.
23. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Strober M, Woodside DB, Treasure JT, et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *Am J Hum Genet*. 2002;70:787-92.
24. Gervasini G, Gorrillo I, Garcia-Herraz A, Flores I, Jimenez M, Monge M, et al. Polymorphisms in serotonergic genes and psychopathological traits in eating disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:426-8.
25. Gorwood P, Ades J, Bellodi L, Cellini E, Collier DA, Di Bella D, et al. The 5-HT(2A) -1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres. *Mol Psychiatry*. 2002;7:90-4.
26. Tovilla-Zarate CA, Mendoza ADG. Genes, the serotonergic system and suicidal behavior. *Int J Psychol Res*. 2012;5:51.
27. Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol Psychiatry*. 2001;50:123-8.
28. Ricca V, Nacmias B, Boldrini M, Cellini E, di Bernardo M, Ravaldi C, et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438 G/A) in patients suffering from Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Neurosci Lett*. 2004;365:92-6.
29. Herbeth B, Aubry E, Fumeron F, Aubert R, Cailotto F, Siest G, et al. Polymorphism of the 5-HT2A receptor gene and food intakes in children and adolescents: the Stanislas Family Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:467-70.
30. Castellini G, Ricca V, Lelli L, Bagnoli S, Lucenteforte E, Faravelli C, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and eating disorders outcome: a 6-year follow-up study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;5:491-500.
31. Bruce KR, Steiger H, Joobar R, Ng Ying Kin NM, Israel M, Young SN. Association of the promoter polymorphism -1438G/A of the 5-HT2A receptor gene with behavioral impulsiveness and serotonin function in women with bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005;5:40-4.
32. Hu X, Giotakis O, Li T, Karwautz A, Treasure J, Collier DA. Association of the 5-HT2c gene with susceptibility and minimum body mass index in anorexia nervosa. *Neuroreport*. 2003;14:781-3.
33. Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Price JC, Meltzer CC, Weissfeld L, et al. Altered brain serotonin 5-HT1A receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [carbonyl¹¹C] WAY-100635. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1032-41.
34. Lauzurica N, Hurtado A, Escarti A, Delgado M, Barrios V, Morande G, et al. Polymorphisms within the promoter and the intron 2 of the serotonin transporter gene in a population of bulimic patients. *Neurosci Lett*. 2003;352:226-30.
35. Kim YR, Woo JM, Heo SY, Kim JH, Lim SJ, Yu BH. An association study of the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase 1 gene with eating disorders in a Korean population: a pilot study. *Psychiatry Investig*. 2009;6:44-9.
36. Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Serino I, Di Filippo C, Maj M. Association between A218C polymorphism of the tryptophan-hydroxylase-1 gene, harm avoidance and binge eating behavior in bulimia nervosa. *Neurosci Lett*. 2007;421:42-6.
37. Urwin RE, Nunn KP. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *Eur J Hum Genet*. 2005;13:370-5.
38. Akkermann K, Paaver M, Nordquist N, Oreland L, Harro J. Association of 5-HTT gene polymorphism, platelet MAO activity, and drive for thinness in a population-based sample of adolescent girls. *Int J Eat Disord*. 2008;41:399-404.
39. Dardennes RM, Zizzari P, Tolle V, Foulon C, Kipman A, Romo L, et al. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with Anorexia nervosa: association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32:106-13.
40. Miyasaka K, Hosoya H, Sekime A, Ohta M, Amono H, Matsushita S, et al. Association of ghrelin receptor gene polymorphism with bulimia nervosa in a Japanese population. *J Neural Transm*. 2006;113:1279-85.
41. Ando T, Komaki G, Nishimura H, Naruo T, Okabe K, Kawai K, et al. A ghrelin gene variant may predict crossover rate from restricting-type anorexia nervosa to other phenotypes of eating disorders: a retrospective survival analysis. *Psychiatr Genet*. 2010;20:153-9.
42. Hebebrand J, Fichter M, Gerber G, Gorg T, Hermann H, Geller F, et al. Genetic predisposition to obesity in bulimia nervosa: a mutation screen of the melanocortin-4 receptor gene. *Mol Psychiatry*. 2002;7:647-51.
43. Gonzalez-Yanes C, Sanchez-Margalet V. Pancreastatin, a chromogranin A-derived peptide, inhibits leptin and enhances UCP-2 expression in isolated rat adipocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:2749-56.
44. Le Fur S, Le Stunff C, Dos Santos C, Bougneres P. The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes*. 2004;53:235-9.
45. Mikolajczyk E, Grzywacz A, Samochowiec J. The association of catechol-O-methyltransferase genotype with the phenotype of women with eating disorders. *Brain Res*. 2010;11:142-8.
46. Nisoli E, Brunani A, Borgomainerio E, Tonello C, Dioni L, Briscini L, et al. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord*. 2007;12:91-6.
47. Levitan RD, Masellis M, Basile VS, Lam RW, Kaplan AS, Davis C, et al. The dopamine-4 receptor gene associated with binge eating and weight gain in women with seasonal affective disorder: an evolutionary perspective. *Biol Psychiatry*. 2004;56:665-9.
48. Bachner-Melman R, Lerer E, Zohar AH, Kremer I, Elizur Y, Nemanov L, et al. Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007;5:748-56.