

Yeme Bozuklukları Etiyolojisine Genetik ve Çevre Faktörleri Etkisi

Zehra Seznur Kasar¹

Özet

Yeme bozuklukları (YB), karmaşık biyolojik, psikolojik ve sosyal problemlere dayanan ciddi psikiyatrik hastalıklardır. YB, son 50 yılda artış göstererek dünya çapında üzerinde en çok araştırılan ve çalışma yapılan hastalıklardan biri haline gelmiştir. YB'nin etiyojisi, günümüzde tam olarak netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalar kişinin yaşamını etkileyen birden fazla faktörün bir araya gelerek etiyojisinde rol aldığını göstermektedir. Etiyojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler (prenatal dönem ya da çocukluk çağında stresörlere maruz kalma), nörobiyolojik işleyişteki bozukluklar, psikolojik ve sosyo-kültürel çevre etkileri olmak üzere birden fazla faktör önemli rol oynar. Son yıllarda genetik faktörlerin, YB etiyojisine ne derecede katkıda bulunduğuna dair çalışmalar hız kazanmıştır. Araştırmalardan elde edilen veriler, çevresel faktörlerin etkisi sonucu genlerde epigenetik değişiklikler meydana gelebileceğini göstermiştir. Epigenetik süreçler, çevresel faktörlerin etkisiyle esas DNA diziliminin bir değişiklik olmaksızın DNA metilasyonu ile gen ifadelerinde modifikasyonlar yapabilir. Kalıtsal olan bu değişiklikler yaşamın çeşitli dönemlerinde ortaya çıkabilirler ve reversile özelliğe sahiptirler. DNA metilasyonu, DNA'nın belirli bölgelerine özellikle guanin ve sitozinin bulunduğu gen bölgesi olan CpG adacıklarına DNA-Metil-Transferaz (DNMT) enzimleri aracılığıyla metil grubu (-CH₃) bağlanmasıdır. DNA metilasyon miktarı çok önemli olup gereğinden çok olursa hipermetilasyon, daha az gerçekleşmesi durumuna ise hipometilasyon adı verilir. DNA metilasyon çalışmaları, birçok hastalığın oluşum mekanizmasının anlaşılmasına yardımcı olur. Bu çalışmalar, genetik olarak YB'ye yatkın olan bireylerde bu sürecin nasıl başladığı ve devam ettiğini ayrıntılı olarak açıklamaya yardımcı olabilir. Ayrıca genetik ve epigenetik araştırmalardaki son gelişmeler, YB'nin psikiyatrik, metabolik ve immünolojik bileşenlerle etkileşimlerini inceleme imkanı sunmaktadır. Bu derlemede genetik ve çevresel faktörlerin YB etiyojisi üzerine etkisini araştıran en son çalışmaları gözden geçirmek amaçlanmıştır.

1 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Nazilli Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, zehra.kasar@adu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-9226-0659

GİRİŞ

Yeme bozuklukları (YB), karmaşık biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkan ciddi klinik ve beslenme komplikasyonlarının eşlik ettiği psikiyatrik hastalıklardır. YB’de yeme davranışı insan yaşamını etkileyecek derecede çok az ya da çok fazla yemek şeklinde değişir. Yaşam kalitesini düşüren, yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan YB’nin, son 50 yılda artış göstermesiyle günümüzde dünya çapında en çok araştırılan ve tartışılan hastalıklardan biri haline gelmiştir. Bu sebeple kişilerin yeme alışkanlıkları genel sağlık değerlendirilmesinin bir parametresi olarak sorgulanmalıdır. YB’ye neden olan vücut imajı kaygıları cinsler arasında farklılık gösterebilir. Örneğin erkekler daha çok vücut kas kitlesini geliştirmeye odaklanırken, kadınlar daha çok kilo vermeye odaklanabilir (1).

DSM-5, beslenme ve yeme bozukluğunu; anoreksiya nervoza (AN), bulimia nervoza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu (TYB), kaçınan-kısıtlayıcı yeme bozukluğu (KKYB), pika, ruminasyon bozukluğu (RB) ile tanımlanmış diğer bir beslenme ve yeme bozukluğu ile tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu olmak üzere sekiz ana başlık altında toplamıştır(2).

AN, yoğun bir kilo alma korkusu ve/veya bozulmuş vücut imaj algısı nedeniyle, şiddetli gıda alım kısıtlaması, istemli aşırı kilo kaybı ile karakterize ciddi bilişsel ve emosyonel bozukluktur. Kilo alma ve vücut şekli ile ilgili endişeler AN’yi, KKYB’den ayırır (3,4). AN’de genellikle yetersiz beslenme, kilo kaybı ve kusma nedeniyle tüm gastrointestinal sistemi etkileyen komplikasyonlar görülür (5). İsmi Yunanca kökenli “öküz gibi acıkmak” anlamına gelen Bulimia’dan alan BN, zaman zaman tekrarlayan aşırı yeme epizodları ve kilo alımını önlemek için telafi edici davranışlar (kusma, aşırı egzersiz vb.) ile karakterizedir. Bu davranışlar, kilo, vücut şekli veya görünümüyle ilgili olumsuz öz değerlendirme nedeniyledir. BN’de kişinin vücut ağırlığı normal veya normalin üstünde olabilir (6). TYB, telafi edici davranış (kusma, hiç yememe vb.) şekli olmaksızın belirli bir zaman diliminde çoğu kişinin yiyebileceğinden çok daha fazla ve çok daha hızlı yeme atakları ile karakterizedir (7). Hem BN hem de TYB’de sıklıkla obezite (% 30-45) ve obezite’ye eşlik eden metabolik bozukluklar görülmektedir (8,9). KKYB, çocuk ya da ergenlerde çeşitli sebeplerden dolayı yemeden kaçınma veya kısıtlı gıda alımı sonucu beslenme yetersizlikleri, kilo kaybı, yavaşlayan büyüme ile karakterize psikososyal bozukluktur. Besinlere ve yemek yemeye genel ilgi eksikliği, gıda seçiciliği üzerine aşırı hassasiyet, telafi edici davranışların olumsuz sonuçlarından korkma sonucunda ortaya çıkabilir (10). Pika’nın kelime anlamı “saksagan” olup, bu kuşa benzer şekilde gıda dışı ürünlerle beslenmeden dolayı bu YB’ye “Pika” ismi verilmiştir. Bir ay veya daha uzun bir süre boyunca

besleyici olmayan veya gıda dışı maddeleri yemek YB olarak tanımlanır. Bu YB'yi maddenin tadı, can sıkıntısı, merak veya psikolojik sorunlar tetikleyebilir (11). RB (geri çıkarma-geviş getirme), tekrarlayıcı Şekilde, zorlama olmaksızın, yenen gıdaların regürjite olarak ağza geri gelmesi ve sonrasında ya ağızdan atılması ya da yeniden ığnenerek yutulmasıdır (12).

YB'nin tanımlanabilir nedenleri, bariz semptomları, öngörülebilir sonuçları olan, yaş, cinsiyet, etnik kökenden bağımsız olarak insanları etkileyen ve tedaviye yanıt verebilen ruhsal bozukluklar olduğunu bilinmektedir. Ancak günümüzde YB'nin tedavisi ve yönetimi konusunda hala bazı belirsizlikler mevcuttur. Bu sebeple YB altında yatan mekanizmaların aydınlatılması amacıyla daha fazla insan ve hayvan modelleri üzerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

YEME BOZUKLUKLARININ ETİYOLOJİSİ

YB'nin etiyojisi günümüzde tam olarak netlik kazanmamış olsa da yapılan çalışmalar kişinin yaşamını etkileyen birden fazla faktörün bir araya gelerek etiyojisinde rol aldığını göstermektedir. Bunlar, genetik faktörler (emosyonel regülasyon, ödöl duyarlılığı, enerji metabolizmasını ve iştah Őekillendiren durumlar), nörobiyolojik faktörler (nörokimyasal dengesizlik ve yolaklardaki ileti bozukluğu) psikolojik faktörler, (prenatal dönem, çocukluk ağı ya da daha sonraki yaşamda stresörlere maruz kalma) ve sosyal evre etkileri olarak dört ana başlık altında toplanabilir (13).

Yemek yeme tutumu ile psikolojik semptomlar arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan Yeme Tutum Testi-26 (YTT-26), Duke Sağlığı Profili ve sosyodemografik soruları içeren anket formu Őeklindeki alışma 338 lise öğrencinin katılımıyla gerçekleştirilmiş. Elde edilen veriler sonucunda bozulmuş yeme tutumu olan öğrencilerin mental sağlık skoru, benlik saygısı skoru anlamlı olarak daha düşük iken anksiyete skoru, depresyon skorunun da anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (14). Unal ve ark. (15) Eskişehir iline bağlı Sivrihisar ilçesindeki (n=625) kadın, (n=345) erkek lise öğrencileri arasında anket Şeklinde yaptıkları başka bir çalışma da YB ile anksiyete arasında pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. YB altında yatan ile psikolojik faktörlerin etkisini araştıran başka bir çalışma da adölesan dönemdeki 1.615 kadın ile 1.048 erkek olgunun yeme tutum testi verilerinin istatistiksel sonuçları ailesel faktörlerin, benlik saygısı, obsesif kompulsif semptomların, depresyon belirtilerinin ve bozulmuş beden algısının YB üzerinde tetikleyici etkisini göstermiştir. Ayrıca her iki cinste depresyonun YB üzerinde güçlü bir predispozan unsur olduğu sonucu elde edilmiştir (16).

Yao ve ark. (17) İsviçre popülasyonunun ait kayıtlı verilere dayanarak yaptıkları çalışmada, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile AN ve BN başta olmak üzere diğer YB arasındaki genetik ilişkiyi kapsamlı şekilde araştırmıştır. Çalışmaya DEHB ve YB olan 108.443 olgu ile DEHB ve YB olmayan 3.441.675 olgu dahil edilmiştir. Genetik yatkınlığı incelemek için popülasyon, öz kardeşler, anne ayrı kardeşler, baba ayrı kardeşler ve kuzenler olmak üzere akrabalık derecelerine göre gruplandırılmış. Elde edilen veriler DEHB olan bireylerde YB tutulma riskinin akrabalık derecesiyle birlikte arttığını dolayısıyla DEHB ile YB arasında güçlü genetik korelasyonu ortaya koymuştur. Yine Yao ve ark. (18) randomize olarak 1970 ve 2005 yılları arasında İsviçre’de doğan AN ve BN tanısı almış öz kız kardeşler ile anneleri üvey kız kardeşler arasında (N=782.938) gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada YB üzerine genetik ve çevresel faktörlerin etkisini araştırmayı amaçlamış. Elde ettikleri istatistiksel veriler sonucunda AN kalıtım oranını %43, BN kalıtım oranını %41 olarak saptamışlar geri kalan oranı ise çevresel faktörler ile açıklamışlardır. Böylece AN ve BN’de genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin benzer olduğu sonucunu elde etmişler ayrıca her iki YB için genetik çalışmaların gerekliliğine işaret etmişlerdir.

Son yıllarda giderek artan epigenetik araştırmalar da prenatal stresler, çocukluk ve ergenlik dönemindeki çevresel faktörlerin genetik kodları değiştirerek YB etiolojisinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Genetik ve epigenetik araştırmalardaki son gelişmeler, YB’nin psikiyatrik, metabolik ve immünolojik bileşenlerle etkileşimlerini inceleme imkanı sunmaktadır. Bu çalışmaların ışığında YB’ye genetik yatkınlığı olan bireylerde bu sürecin nasıl başladığı ve devam ettiği ayrıntılı olarak anlaşılabilir.

Genetik Faktörler

Yapılan son çalışmalar, genetik faktörlerin YB’nin gelişme riskinin yaklaşık % 50-80’ini oluşturduğunu (19) ve YB’nin altında yatan nörobiyolojik faktörlere katkı sağladığını göstermiştir (20). AN, BN ve TYB’nin aileden geçen kalıtsal psikiyatrik rahatsızlıklar oldukları açıktır. Yapılan çalışmalar AN’nin görülme sıklığının birinci dereceden kadın akrabalarda önemli ölçüde daha yaygın olduğunu göstermiştir. Biyolojik olarak kardeş olan ve olmayan yaşları 14-24 arasında değişen kız çocukları arasında yapılan, yeme düzeyleri ve vücut imajı kaygılarının incelendiği çalışmada, biyolojik olarak kardeş olan kız çocukların benzer yeme davranışlarına sahip oldukları saptanmıştır (21). Daha da ikna edici bir şekilde, monozigotik ve dizigotik ikizler arasında yapılan çalışmalarda, sırasıyla AN için %76-%32, BN için %83-%32 ve TYB için %39- %39 şeklinde kalıtsallık oranı tespit edilmiştir (22).

Benzer şekilde klinik verilere göre AN yakalanma riski, genetik yatkınlığı olan bireylerin ailesel strese maruz kalmaları durumunda artmaktadır(23). İkiizlerle yapılan alışmalar, AN için 0.28 ile 0.74 arasında değişen kalıtsallık tahminleri vermiştir (24).

BN'nin genetik epidemiyolojisi hakkında AN'den çok daha az Őey bilinmesine rağmen ailesinde BN bulunan bireylerde, özellikle BN görülme riski daha fazla olduğu tespit edilmiştir. BN'nin genetik geçiş ihtimalinin yaklaşık olarak 0.60 olduğu tahmin edilmektedir (25, 26). Hem AN hem de BN de genetik geçiş riski yüksek olsa da ikiizler arasında BN görülme olasılığı AN'den daha yüksektir (27).

TYB da AN ve BN gibi ailesel geçişli ve kalıtsaldır. İkiizler arasında kalıtım riski 0.39 ile 0.45 arasındadır (28).Obezite ve TYB arasında genetik olarak orta derecede (0.34) ilişkili bulunmaktadır (29).Günümüzde DSM-5'in belirlediği YB'nin çoğuyla ailesel ya da ikiizler arasında genetik geçiş riski araştırmaları yapılmamıştır.

Geçmişte, hastalıkların veya bozuklukların kalıtsallığını araştırmak için aile veya ikiiz çalışmaları yapılarak dolaylı olarak tahmini sonuçlar elde edilebiliyordu (30). Őimdi ise kalıtsallığı genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından(*Genome Wide Association Studies-GWAS*) elde edilen verilerle doğrudan tahmin etmek mümkün (31, 32).Son yıllarda YB'de genetik yatkınlığı tespit etmek için Psikiyatrik Genomik Konsorsiyumu (Psychiatric Genomics Consortium-PGC) tarafından gerçekleştirilen prospektif ve geniş populasyonları içine alan genom çapı ilişkilendirme alışmaları (GWAS) hız kazanmıştır.

PGC'nin, Avrupa kökenli bireylerden oluşan YB ve Madde Kullanım Bozuklukları alışma grupları arasında gerçekleştirdikleri ortak alışma YB ile madde kullanımı arasındaki genetik ilişkiyi GWAS'dan elde edilen verilerle ortaya koymuş ve ayrıca bozuk fenotipleri tespit etmişlerdir. Fenotip başına örneklem büyüklüğü ~2400 ila ~537 000 kişi arasında değişen çalışmada YB ve madde kullanımına bağlı fenotipler arasındaki tek nükleotid polimorfizmine (SNP) dayalı genetik korelasyonlar incelenmiştir. İstatistiksel veriler doğrultusunda alkol bağımlılığı, esrar kullanımına başlama ve esrar bağımlılığı ile AN ve tıkanıracasına yeme atakları ile karakterize AN arasında pozitif genetik korelasyon olduğu, sigara içme alışkanlığı ile tıkanıracasına yeme ile karakterize AN arasında negatif korelasyon olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Bu sonuç AN alt tipleri arasında genetik yapıdaki potansiyel farklılıkları ortaya koymaktadır (33).

Önümüzdeki yıllarda özellikle AN, BN ve TYB üzerine yapılan GWAS çalışmalarından önemli bulguların elde edilmesi beklenmektedir. Ancak diğer YB tiplerinin de kapsamlı genetik yatkınlık riski araştırmalarına ihtiyacı vardır. Böylece bu çalışmalar sayesinde YB'ye yatkınlığın saptanması, önlenmesi ve doğrudan tedavisine katkı sağlanabilmesi mümkün olacaktır.

Çevre Faktörleri

Genler, yaşam boyunca (prenatal, çocukluk ve sonraki yaşam) meydana gelen çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilir. Pek çok psikiyatrik hastalıkta olduğu gibi YB'de degenetik özelliklerin, çevre faktörler tarafından tetiklenmesiyle oluşan epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkması yüksek bir olasılıktır. Daha önce belirttiğimiz gibi, farklı ortamlarda yaşayan ikizler üzerinde yapılan çalışmalar, genetik faktörlerin YB üzerinde güçlü etkisi olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada çevre etkisi ile stres altına giren fareler, AN'ye benzer beslenme şekli sergileyerek besin alımında kısıtlılığa gitmişlerdir (34). Benzer şekilde klinik veriler, genetik olarak yatkınlığı olup ailesel strese maruz kalan bireylerde AN görülme riskinin arttığını göstermektedir. Gebelikte fiziksel-ruhsal şiddete maruz kalma, çocukluk çağında geçirilen travmalar, ailevi sorunlar, tacize uğrama ve kalori kısıtlanmasına yönelik sosyal teşvik gibi çevresel faktörlerin AN'yi tetiklediği öne sürülmüştür (35).

Prenatal Çevre Faktörü

II. Dünya Savaşı esnasında gıda kısıtlılığı sebebiyle aç kalan annelerden doğan Hollandalı çocuklar üzerinde yapılan ünlü çalışma; kardeşler arasında DNA yapıları karşılaştırıldığında büyümeyi ve metabolizmayı düzenleyen genlerde DNA metilasyonu gerçekleştiğini, fiziksel yapı ile emosyonel regülasyonun değiştiğini göstermiştir (36). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda gebelik sırasında karşılaşılan maternal depresyonun hippocampal glukokortikoid reseptör geninde (NR3C1) daha fazla hipokampal DNA metilasyonuna ve azalmış NR3C1 ekspresyonuna neden olduğu saptanmıştır. Bu durum yavruların stres reaktivitesini olumsuz yönde etkilemiştir (37,38).

Prospektif başka bir araştırma, gebeliğin üçüncü trimesterinde (27-40 hafta arası) çok şiddetli hava koşullarından dolayı (*1998 Quebec Buz Fırtınası), yoğun strese maruz kalan annelerin çocuklarından (N=54) alınan tükürük ve kan örneği incelemeleri sonucunda prenatal maternal stresin DNA metilasyonuna neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar prenatal stresler ile erken adölesan dönemde görülen YB arasında ilişki olduğunu göstermiştir (39).

Kazmi ve ark. (40) ilk kez maternal YB'nin doğacak olan yavrular üzerindeki olası epigenetik etkilerini araştırmak için aktif AN'li 21, iyileşmiş AN'li 43 ve 126sağlıklı gebeden alınan kordon kanının DNA'sındaki genom çapımetilasyonunu incelemiş. Aktif AN'li kadınların bebeklerinin, kontrol grubuna göre daha düşük metilasyon seviyesine sahipken, iyileşmiş AN'li kadınların bebeklerine kıyasla metilasyon seviyesinin biraz daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ek olarak, hamilelik sırasında aktif AN'li kadınların bebeklerinde, kolesterol biyosentezi ve nöral gelişimle ilgili genlerdeki metilasyon düzeyini diğer gruplardan anlamlı olarak farklı bulmuşlardı. Ayrıca anne dışında babadaki stres faktörünün de epigenetik mekanizmalar yoluyla doğacak olan çocukların sinir sistemi gelişimini etkileyebileceğini gösteren oldukça fazla literatür vardır (41).

Çocukluk Çağı Çevre Faktörü

YB üzerine yapılan hayvan çalışmalarında elde edilen bulguların insanlar hakkında ne ölçüde bilgi verdiği belirsiz olsa da, yaşamın erken dönemindeki çevre etkilerinin incelenmesinde bazı avantajları vardır. Çünkü çevresel strese maruz bırakılan hayvanlar rastgele seçilebilip deneysel olarak gelişmekte olan insan üzerinde asla yapılamayacak bir şekilde manipüle edilerek ve kontrol edilebilmektedir. Stresli koşullarda yetiştirilen hayvanların, strese uyum sağlamayla ilgili sistemlerde DNA metilasyonunda değişiklik olduğuna dair birçok kanıt vardır. Buna paralel olarak yapılan bir çalışma, çocuklukta istismara uğramış ve intihar eden olguların, istismara uğramamış ve intihar etmiş olgulara kıyasla, NR3C1 geninde daha fazla metilasyona ve daha düşük glukokortikoid reseptörü seviyesine sahip olduklarını göstermiştir (42). Steiger ve ark. (43)da daha önce intihar öyküsü olan BN'li kadınların NR3C1 geni promoterbölgesindeki spesifik CpG adacıklarında daha fazla metilasyona sahip olduklarını bulmuşlardır.

* (Kanada'nın en kötü doğal afeti olarak kabul edilir).

Ayrıca çocukluk çağında cinsel veya fiziksel istismar öyküsü olan BN'li kadınlarla yapılan çalışmada beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geninin promoter bölgesindeki spesifik CpG adacıklarında hipermetilasyon saptanmıştır (44). BDNF'nin nöralplastisitede, travmatik beyin hafızasında ve aşırı yemek yemede rol oynadığı düşünölmektedir (45). Roth ve ark. (46) yaptıkları araştırma da olumsuz çevre koşullarına maruz kalan yavru sıçanların BDNF geninin metilasyonunda meydana gelen kalıcı değişikliklerin, davranış şekillerinde değişime neden olduğunu göstermektedir.

Yine çocukluk çağında yüksek düzeyde strese maruz kaldığını bildiren BN'li ve komorbid borderline kişilik bozukluğu olan kadın olgularla yapılan

çalışmada, dopamin D2 reseptörünün gen promoter bölgesinde hipermetilasyon varlığı tespit edilmiştir (47). İnsanlar üzerinde yapılan çok sayıda araştırma sonuçları, yaşamın erken döneminde karşı karşıya kalınan stres (fiziksel veya cinsel istismar, ebeveyn bakımından yoksun kalma, zorlu yaşam koşulları, doğal afetler vb.) ile epigenetik değişiklikler, davranışsal ve zihinsel sağlık sorunlarını ilişkilendirmektedir (48-53).

Beslenme Ortamı Etkisi

YB'ler beslenmeyi önemli ölçüde etkilediğinden akla şu sorular gelmektedir; YB'lerin neden olduğu beslenme eksiklikleri epigenomu nasıl etkiler? Daha önemlisi de YB'lerin iyileşmesi beslenme bozukluğuna bağlı oluşan epigenetik değişiklikleri tersine çevirir mi? Bu soruların cevabı şu şekilde açıklanabilir: folik asit (folat), B12 ve kolin gibi besinler, DNA metilasyonu için gerekli olan metilin yapısını oluşturan karbon metabolizmasında rol alırlar. Bu yüzden YB'ler nedeniyle vücutta yeteri kadar bulunmamaları epigenetik değişikliklere neden olabilir (54). Besinlerin DNA metilasyonu üzerindeki etkisine dair kanıtların çoğu hayvan çalışmalarına dayansa da günümüzde insanlarda folat, kolin ve B vitamini gruplarının yaşam süresince DNA metilasyonu ile beyin fonksiyonlarını etkilediğine dair kanıtlar artmaktadır (54, 55). Ayrıca çok sayıda çalışma, beslenme davranışının epigenetik mekanizmalar aracılığıyla psikiyatrik bozukluklara neden olabileceğini ileri sürmektedir. AN'li olgularla yapılan bir çalışma da, tek karbon metabolizmasında yer alan besinlerin plazma seviyelerinin doğrudan DNA metilasyon düzeylerini etkilediğini göstermektedir (56).

YB'de DNA Metilasyonu Üzerine Bulgular

Epigenetik mekanizmalar, asıl DNA dizisinde değişiklik yapmadan gen ekspresyonunu etkiler. DNA metilasyonu, nükleotid baz çifti olan guanin ve sitozinin bulunduğu CpG adacıkları olarak adlandırılan gen bölgesine bir metil grubunun eklenmesidir. Hastalıkların kökenini araştırmak için yapılan DNA metilasyonu araştırmaları, kan ve tükürük gibi kolayca erişilebilen örneklerden noninvaziv yöntemlerle alınarak değerlendirilebilmesi yanında elde edilen bilgilerin oldukça kapsamlı olması (beyin yapısı hakkında bilgi verebilir) açısından avantajlıdır (57).

Yapılan son çalışmalar periferik dokulardan alınan örneklerin [Serotonin Taşıyıcı Gen (SLC6A4) veFK506 bağlayıcı protein 5 geni (FKBP5)] metilasyon seviyeleri ile beyin görüntüleme yöntemlerinden elde edilen veriler arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (58). Gen ifadelerinde oluşan metilasyonlar, YB ve kronik hastalıklara yol açabilecek epigenetik modifikasyonlara sebep olabilirler. Son yıllarda yapılan çalışma sonuçları, YB'nin mental

durum, metabolizma, antropometrik özellikler ve bağışıklık sistemi ile ilgili genlerdeki metilasyon değişiklikleriyle ilgili olduğunu göstermektedir. AN ile ilgili mevcut çalışmalar; nörotransmitter salınımı düzenleyen alfa-sinüklein, dopamin, oksitosin, histondeasetilaz ve leptin ekspresyonunu regüle eden genlerin metilasyonunun değiştiğini bildirmiştir (59-61).

Thaler ve ark. (62) yaptığı çalışmada, aktif AN'li (AN-Aktif) 69, AN'nin remisyon döneminde olan (AN-Rem) 21 ve kontrol grubu olarak 35 kadının, sosyal ve duygusal ilişkilerde etkisi bilinen oksitosin hormonunun reseptörü olan OXTR geninin çeşitli CpG bölgelerindeki metilasyon düzeylerini incelemişler. Her grup içinde, metilasyon düzeyleri ile sosyal davranış ölçütleri (bağlanmada güvensizlik-sosyal ilişkilerden kaçınma) arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. AN-Aktif grubunda, AN-Rem ve kontrol grubuna kıyasla OXTR geninde hipermetilasyon varlığını tespit etmişlerdir. AN-Rem grubunda daha düşük olduğu görölen metilasyon seviyesi ile sosyal davranış ölçütleri arasında önemli ölçüde pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Böylece bu çalışmanın sonuçları OXTR geninin metilasyonu ile sosyal davranış arasında ilişki olduğuna dair bazı kanıtlar sunmaktadır.

Boehm ve ark. (63) YB'de periferik DNA örneklerindeki metilasyon ile beyin fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmaları, AN'li hastalarda emosyonel regülasyonda rol alan serotonin taşıyıcısı SLC6A4 geninin epigenetik varyasyonu ile dinlenme durumundaki beyin fonksiyonel bağlantıları arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Aynı zamanda YB şiddetine bağlı olarak kognitif ve emosyonel regülasyonla ilgili önemli beyin bölümlerinde bağlantı ağlarında artış olduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışma da BN'li bireylerin, kardiyovasküler homeostazide rol oynayan atriyal natriüretik peptid-ANP gen promoterinde, kontrol grubuna göre daha yüksek metilasyona düzeyine sahip olduklarını bildirmiştir (64).

Primer olarak TYB tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında DNA metilasyonunu farklılıklarını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak 2021 Nisan ayında yayınlanan bir çalışma, 21 TYB ve 25 BN tanısı alan bireyler arasındaki genom çapında DNA metilasyon farklılıklarını analiz etmiş. Sonuç olarak TYB ve BN'li bireyler arasında genom çapında, önemli 11 farklı DNA metilasyon bölgesi tespit etmişler ayrıca TYB olan olguların metabolik fonksiyonlarla ilgili olan ST3GAL4, PRKAG2 ve FRK genlerinde hipometilasyona rastlarken BN'li olgularda ise böyle bir sonuç elde etmemişlerdir (65).

Bununla birlikte yapılan bir başka çalışmada, bipolar bozuklukla birlikte aşırı yeme davranışı gösteren hastaların, aşırı yeme göstermeyen bipolar bo-

zukluğu olan hastalara göre SLC1A2 (merkezi sinir sisteminde glutamatin-sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasında rol oynar) geninde hipometilasyon olduğunu belirlemiştir (66). Günümüze kadar YB hakkındaki GWAS ve DNA metilasyon çalışmaları, en fazla AN'yi ele almıştır. Bu sebeple başta BN, TYB olmak üzere diğer YB üzerine yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Epigenom Çapında Metilasyon Çalışmaları

Aday gen veya global metilasyon ölçümlerinden daha üstün olan genom çapında metilasyon ölçümleri, çoklu Genomik lokusta bölgeye özgü değişikliklerin analizine izin verir. Booij ve ark. (67) bu türden yaptıkları ilk çalışmada, aktif AN'li 30 kadın ile sağlıklı 15 kadından alınan lökositlerden elde edilen DNA'daki metilasyon seviyelerini, illumina 450K teknolojisi kullanarak genom çapı ölçüm sonuçlarını kıyaslamışlardır. AN'li kadınlarda, kontrol grubuna göre histonasetilasyonu, RNA modifikasyonu, kolesterol depolama ve lipid taşınması ve dopamin ve glutamat sinyali ile ilişkili olduğu düşünülen genlerde hipermetilasyona uğramış 14 prob (tek iplikli DNA veya RNA'nın küçük bir parçası) belirlenmiştir. Ek olarak AN hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek ve daha az değişken global metilasyon paternleri belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen bulgular sayesinde anksiyete, bağışıklık sistemi ve merkezi sinir sistemi fonksiyonu ile ilgili gen haritaları çıkarılarak hastalığın kronikliği ve DNA metilasyon seviyeleriyle ilişkilendirilmiştir. Aynı teknolojiyi kullanarak 47 AN'li kadın ve 100 sağlıklı kadın ile yapılan başka bir çalışma metilasyon bulguları hakkında verdikleri bilgilerde şaşırtıcı şekilde Booij ve ark. elde ettiği sonuçlara paralel olarak hasta ve kontrol grupları arasında lipid metabolizması ve inflamasyonla ilişkili NR1H3 geni ile hücre dışı bir matriks glikoproteini kodlayan bağ dokusu bozuklukları ile ilişkili TNXB geninde hipermetilasyon belirlemişlerdir. Ayrıca TNXB geni eksikliği ile AN'de görülebilen eklem hiper mobilitesi ile karakterize bağ dokusu hastalığı olan Ehlers-Danlossendromu arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (68, 69).

AN'de genellikle aday gen metilasyon araştırmalarında strese adaptasyon, dürtü kontrolü ve nöral plastisiten sorumlu genlerle (dopamin, serotonin, oksitosin, BDNF) çalışılarak bu genlerde hipermetilasyona eğilim olduğu ortaya konmuştur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma AN'de, enerji regülasyonunda görev alan bir hormon olan leptin salınımını düzenleyen genlerdeki DNA hipermetilasyonunun AN ile ilgili olduğunu ve ilk kez tedaviye bağlı olarak da hipometilasyon gerçekleştiğini belirtmişlerdir (70).

Yakın zamanda büyüme hormonu salınımında görevli ghrelin hormonu reseptörü (GHS-R1a) ve tokluk hormonu olarak da bilinen leptin reseptörü (LEPR) ile ilgili genlerdeki değişmiş DNA metilasyonunun, AN patofiz-

yolojisine katkıda bulunabileceğinden yola çıkarak bir bilimsel çalışma gerçekleştirilmiştir. Çalışma düşük kilolu akut AN'li hastaların yanı sıra normal kilodaki AN'li hastalar ve sağlıklı kadın kontrol olguları incelemiştir. LEPR geninin DNA metilasyonu, gruplar arasında benzerlik gösterirken, GHSR1a genindeki metilasyon seviyesinin düşük ağırlıklı AN grubunda, kontrol grubuna kıyasla artmış olduğu saptanmıştır. AN'de GHSR1a genindeki metilasyon değişikliğini inceleyen ilk çalışma olarak elde ettiği sonuçlar AN tedavisi için katkı sağlayabilir (71).

PGC tarafından yürütölen ve son zamanlarda yayınlanan iki GWAS çalışması da ilgi çekici bulgular ortaya koymuştur. Bunlardan ilki, AN'li 3.495 olgu ile 10.982 sağlıklı kontrol grubundan elde edilen DNA'lar incelenerek 12. kromozomun (tip 1 diyabet ve otoimmün hastalıklarla ilgili olan) bir lokusu AN ile ilişkilendirmiştir (72). Ayrıca bu çalışmada, AN ile akıl hastalığı fenotipleri (örneğin nevroitiklik) ve fiziksel sağlık ilgili fenotipler hızlı glikoz ve lipid metabolizması, düşük vücut kitle indeksi (BMI) ile ilişkili genetik korelasyonlar elde edilmiştir. Diğer bir deyişle, bulgular AN'nin beklenen psikiyatrik bileşenlerin yanında önemli metabolik ve otoimmün bileşenlere sahip olduğunu göstermiştir. GWAS yöntemiyle yapılan ikinci çalışma ile 16.992 AN'li olgu ile 55.525 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun DNA'larından elde edilen veriler sonucunda yine psikiyatrik özellikler (örn. obsesif-kompulsif bozukluk, majör depresif bozukluklar), metabolik özellikler (örn. insülin direnci, lipid metabolizması) ve antropometrik özelliklerle (örn. düşük BMI, düşük yağ kitlesi) ilgili sekiz önemli genetik lokusun AN ile bağlantısı olduğu saptanmıştır (73). Bu çalışmalara göre, AN için genetik yatkınlık yalnızca psikiyatrik özelliklere bağlı değil, aynı zamanda metabolik ve belirli fiziksel (antropometrik) özellikleri de kapsamaktadır.

1989 ile 2006 yılları arasında Danimarka'da doğan ve tüm çocuk ve ergenlerin kapsayan, ülke çapında gerçekleştirilen kohort çalışmada, olgular 2012'ye kadar takip edilmiştir. Tıbbi kayıtlardan, YB, otoimmün ve otoinflamatuar hastalık tedavisi görmüş ve görmekte olan olgulara ulaşılmıştır. 930.977 bireyi içeren (%48.7 kız) bu araştırmadan elde edilen verilerle, otoimmün veya otoinflamatuar hastalıkları olan çocuk ve ergenlerde YB görülme riskinin önemli ölçüde yüksek olduğunu sonucuna varmışlardır. Bu risk oranları, AN için %36, BN için %73 ve tanımlanmamış beslenme ve yeme bozukluğu için de %72 olarak belirlenmiştir (74). Yapılan bu çalışma, yukarıda bahsedilen GWAS yöntemiyle yapılan iki çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir.

Steiger ve ark. (75) aktif AN'li 75 kadın olgu ile en az bir yıldır remisyonunda olan 31AN'li kadın ve kontrol grubu olarak 41 sağlıklı kadından alınan

lökositlerdeki GWAS ölçüm sonuçlarını kıyaslayarak, aktif AN'li kadınlarda mental sağlık durumu, metabolizma ve bağışıklık fonksiyonuyla ilgili genlerde DNA metilasyon değişiklikleri olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda remisyonadaki AN'li olguların metilasyon seviyelerinin, yanı sıra serotonin ve insülin aktivitesi, glikoz metabolizması ve bağışıklık sistemiyle ilgili genlerdeki problemlerde de aktif AN'li gruptan farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Böylece şaşırtıcı şekilde remisyonunda olan olgulardaki metilasyonun, kontrol grubu ile benzerlik gösterirken aktif AN'li bireylerden farklı olması YB olan bireylerdeki epigenetik değişikliklerin geri döndürülebilir olabileceğini düşündürmektedir. Eğer öyleyse, DNA metilasyonu, hastalık evreleme veya tedavi yanıtını bir belirteci olarak da kullanılabilir.

Bulik ve ark. (76) AN, BN ve TYB'da genlerin ve çevrenin rolünü inceledikleri uluslararası bir araştırma Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Avustralya (AU), Yeni Zelanda (NZ) ve Danimarka'da (DK) yaşayan YB olan 14.500 olgu ile 1.500 sağlıklı bireyin katıldığı bu alandaki en kapsamlı çalışmadır. Bu çalışmada YB ile genetik yapı arasındaki ilişkinin araştırılmasında kullanılmak üzere bir veri tabanı oluşturmak amaçlanmıştır. Bu sebeple örneklem büyüklüğünü genişletmek bu çalışma grubunun en önemli hedeflerinden biridir. Katılımcıların özgeçmişi, soygeçmişi, yaşam standartları ve sosyodemografik bilgileri anket yoluyla elde edilmiştir. Olguların genotip incelemesi, ABD, AU ve NZ'daki katılımcılardan alınan tükürük örnekleri aracılığıyla, DK'daki olguların ise ulusal hasta kaydından elde edilen kan analiz sonuçları kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen veriler PGC'nin Yeme Bozuklukları Çalışma Grubundan alınan verilerin meta-analiziyle GWAS araştırması yapılmıştır. Bu çalışma ile AN, BN, TYB ile psikiyatrik hastalıklar, metabolik bozukluklar, antropometrik özellikler, fiziksel aktivite ve eğitim fenotipleri arasındaki genetik korelasyon belirlenerek YB'ye yatkınlık önceden tespit edilerek ve tedavisi için yeni yöntemler geliştirilebilecektir.

SONUÇ

Şimdiye kadar yapılan epigenetik araştırmalar sınırlı sayıda olsa da önemli veriler elde edilmiştir. Genetik ve epigenetik araştırmalar, YB ile psikiyatrik, metabolik ve otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Epigenetik çalışmalar sayesinde YB ortaya çıkmasında genetik ve çevre faktörlerinin nasıl etkileşime girdiği fizyolojik olarak açıklanabilir. Böylelikle YB riski taşıyan bireylerin saptanması, hastalığı evreleme, alt tiplerini belirleme ve kişiye özel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile tedavinin yanıtını

değerlendirilmesi sağlanabilir. Bahsettiğimiz alışmalar ümit verici olsa da YB ile DNA metilasyonu arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve kliniğe katkısı için farklı coğrafi bölgelerde yaşayan, geniş popölasyonları içine alan, uzun soluklu kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marcus MD, Wildes JE. Obesity: is it a mental disorder? *Int J Eat Disord.* 2009; 42(8):739–53.
2. Oğuz EG. Balıkesir üniversitesi öğrencilerinde yeme tutumu ve yeme bozuklukları yaygınlığı ve ilişkili faktörlerin araştırılması. Uzmanlık Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 2018.
3. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(12):1099–111.
4. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am.* 2019; 42(2):263–74.
5. Schalla MA, Stengel A. Gastrointestinal alterations in anorexia nervosa-a systematic review. *Eur Eat Disord Rev.* 2019; 27(5):447–61.
6. Wade TD. Recent research on bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am.* 2019;42 (1):21–32.
7. Razzoli M, Pearson C, Crow S, Bartolomucci A. Stress, overeating, and obesity: Insights from human studies and preclinical models. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;76:154–62.
8. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry.* 2013; 73(9):904–14.
9. Hay P, Girosi F, Mond J. Prevalence and sociodemographic correlates of DSM-5 eating disorders in the Australian population. *J Eat Disord.* 2015; 3:19-25.
10. Strand M, Hausswolff-Juhlin Y, Welch E. A systematic scoping review of diagnostic validity in avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord.* 2019; 52(4):331–60.
11. Hartmann AS. Pica behaviors in a German community-based online adolescent and adult sample: an examination of substances, triggers, and associated pathology. *Eat Weight Disord.* 2020;25(3):811-15.
12. Absah I, Rishi A, Talley NJ, Katzka D, Halland M. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(4):1-8.
13. Strober M, Freeman R, Lampert C, Daimand J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: Evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry.* 2000;157(3):393-401.
14. Çam HH. Ergenlerde yeme bozukluğu görülme sıklığı ve ruhsal semptomlarla ilişkisi. *Türk J Public Health.* 2017;15(2):96-105.

15. Unal E, Aydin R, Gokler ME, Unsal A. Eating disorders and anxiety among high school students in Western area of Turkey. *Int J Res Med Sci.* 2016;4:3513-20.
16. Baylan G. Ergenlerde Yeme Bozukluğu Belirtilerinin Prediktörleri. Eskişehir Osmangazi University Academic Open Access System (ESOG)<http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/1866>. 2005.
17. Yao S, Kuja-Halkola R, Martin J, et al. Associations Between Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and Various Eating Disorders: A Swedish Nationwide Population Study Using Multiple Genetically Informative Approaches. *Biological Psychiatry.* 2019; 86:577–86.
18. Yao S, Larsson H, Norring C, et al. Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychological Medicine.* 2021; 51:62–9.
19. Bulik, CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen NL. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry.* 2006;63(3):305-12.
20. Hinney A, Volckmar AL. Genetics of eating disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2013; 15(12):423-32.
21. Klump KL, Suisman JL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on disordered eating: An adoption study. *J Abnorm Psychol.* 2009;118:797–805.
22. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet.* 2015;5:131–50.
23. Steiger H, Thaler L. Eating disorders, gene-environment interactions and the epigenome: Roles of stress exposures and nutritional status. *Physiol Behav.* 2016; 162:181–5.
24. Klump KL, Miller KB, Keel PK, McGue M, Iacono WG. Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychol Med.* 2001;31(4):737–40.
25. Bulik CM, Thornton LM, Root TL, Pisetsky EM, Lichtenstein P, Pedersen NL. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry.* 2010;67(1):71-7.
26. Trace SE, Thornton LM, Baker JH, et al. A behavioral-genetic investigation of bulimia nervosa and its relationship with alcohol use disorder. *Psychiatry Res.* 2013; 208(3):232-7.
27. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. An empirical study of the classification of eating disorders. *Am J Psychiatry.* 2000;157:886–95.
28. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Pope Jr HG, Hudson JI. Familiality and heritability of binge eating disorder: re-

- sults of a case-control family study and a twin study. *Int J Eat Disord.* 2008;41(2):174–9.
29. Bulik CM, Sullivan PE, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord.* 2003;33(3):293–8.
 30. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet.* 2008;9(4):255–66.
 31. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet.* 2011;88(1):76–82.
 32. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet.* 2015;47(11):1236–41.
 33. Munn-Chernoff MA, Johnson EC, Chou YL, et al. Shared genetic risk between eating disorder- and substance-use-related phenotypes: Evidence from genomewide association studies. *Addiction Biology.* 2021; 26:e12880-900.
 34. Madra M, Zeltser LM. BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice. *Transl Psychiatry.* 2016;6(4):e776-85.
 35. Karwautz AF, Wagner G, Waldherr K, et al. Gene-environment interaction in anorexia nervosa: Relevance of non-shared environment and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry.* 2011;16(6):590-2.
 36. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun.* 2014;5:5592-605.
 37. Nemoda Z, Szyf M. Epigenetic alterations and prenatal maternal depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):888-97.
 38. Suderman M, McGowan PO, Sasaki A, et al. Conserved epigenetic sensitivity to early life experience in the rat and human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109 (Suppl 2):17266-72.
 39. St-Hilaire A, Steiger H, Liu A, et al. A prospective study of effects of prenatal maternal stress on later eating-disorder manifestations in affected offspring: Preliminary indications based on the Project Ice Storm cohort. *Int J Eat Disord.* 2015;48(5):512-6.
 40. Kazmi N, Gaunt TR, Relton C, Micali N. Maternal eating disorders affect offspring cord blood DNA methylation: A prospective study. *Clin Epigenetics.* 2017;9:120-8.
 41. Chan JC, Nugent BM, Bale TL. Parental advisory: Maternal and paternal stress can impact offspring neurodevelopment. *Biol Psychiatry* 2018;83(10):886-94.

42. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat NeuroSci.* 2009;12(3):342-8.
43. Steiger H, Labonte B, Groleau P, Turecki G, Israel M. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in bulimic women: Associations with borderline personality disorder, suicidality, and exposure to childhood abuse. *Int J Eat Disord* 2013;46(3):246-55.
44. Thaler L, Gauvin L, Joober R, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:43-9.
45. Notaras M, Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2251-74.
46. Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Horm Behav.* 2011;59(3):315-20.
47. Groleau P, Joober R, Israel M, Zeramardini N, DeGuzman R, Steiger H. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: Associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *J Psychiatr Res.* 2014;48(1):121-7.
48. Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;112:392-409.
49. Holmes LJr, Shutma E, Chinaka C, Deepika K, Pelaez L, Dabney KW. Aberrant epigenomic modulation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in early life stress and major depressive disorder correlation: Systematic review and quantitative evidence synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(21):4280-97.
50. Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT. Epigenetic alterations following early postnatal stress: A review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetic.* 2015;7:122-35.
51. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139-52.
52. Jawaid A, Roszkowski M, Mansuy IM. Transgenerational epigenetics of traumatic stress. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2018;158:273-98.
53. Watkeys OJ, Kremerskothen K, Quide Y, Fullerton JM, Green MJ. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:85-122.

54. Amenyah SD, Hughes CE, Ward M, et al. Influence of nutrients involved in one-carbon metabolism on DNA methylation in adults-a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020;78(8):647-66.
55. McGarel C, Pentieva K, Strain JJ, McNulty H. Emerging roles for folate and related B-vitamins in brain health across the lifecycle. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(1):46-55.
56. Stevens AJ, Rucklidge JJ, Kennedy MA. Epigenetics, nutrition and mental health. Is there a relationship? *Nutr Neurosci.* 2018;21(9):602-13.
57. Szyf M. Epigenetics, a key for unlocking complex CNS disorders? Therapeutic implications. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015;25(5):682-702.
58. Braun PR, Han S, Hing B, et al. Genome-wide DNA methylation comparison between live human brain and peripheral tissues within individuals. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):47-57.
59. Frieling H, Gozner A, Romer KD, et al. Global DNA hypomethylation and DNA hypermethylation of the alpha synuclein promoter in females with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry.* 2007;12(3):229-30.
60. Frieling H, Römer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2010;43(7):577-83.
61. Kim YR, Kim JH, Kim MJ, Treasure J. Differential methylation of the oxytocin receptor gene in patients with anorexia nervosa: A pilot study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88673-80.
62. Thaler L, Brassard S, Booij L, et al. Methylation of the OXTR gene in women with anorexia nervosa: Relationship to social behavior. *Eur Eat Disord Rev.* 2020;28(1):79-86.
63. Boehm I, Walton E, Alexander N, et al. Peripheral serotonin transporter DNA methylation is linked to increased salience network connectivity in females with anorexia nervosa. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;45(1):206-13.
64. Frieling H, Bleich S, Otten J, et al. Epigenetic downregulation of atrial natriuretic peptide but not vasopressin mRNA expression in females with eating disorders is related to impulsivity. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(11):2605-9.
65. Rodríguez-López ML, Martínez-Magaña JJ, Ruiz-Ramos D, et al. Individuals Diagnosed with Binge-Eating Disorder Have DNA Hypomethylated Sites in Genes of the Metabolic System: A Pilot Study. *Nutrients.* 2021;13(5):1413-21.
66. Jia YF, Choi Y, Ayers-Ringler JR, et al. Differential SLC1A2 promoter methylation in bipolar disorder with or without addiction. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:217-30.

67. Booij L, Casey KE, Antunes JM, et al. DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):874-82.
68. Kesselmeier M, Putter C, Volckmar AL, et al. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19(3):187-99.
69. Lee M, Strand M. Ehlers-Danlos syndrome in a young woman with anorexia nervosa and complex somatic symptoms. *Int J Eat Disord.* 2018;51(3):281-4.
70. Neyazi A, Buchholz V, Burkert A, et al. Association of leptin gene DNA methylation with diagnosis and treatment outcome of anorexia nervosa. *Front Psychiatry.* 2019 11;10:197-208.
71. Batury VL, Walton E, Tam F, et al. DNA methylation of ghrelin and leptin receptors in underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *Journal of Psychiatric Research.* 2020;131:271-8.
72. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2017;174(9):850-8.
73. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019;51(8):1207-14.
74. Zerwas S, Larsen, JT, Petersen L, et al. Eating disorders, autoimmune, and autoinflammatory disease. *Pediatrics.* 2017;140(6):e20162089-98.
75. Steiger H, Booij L, Kahan E, et al. A longitudinal, epigenome-wide study of DNA methylation in anorexia nervosa: Results in actively ill, partially weight-restored, long-term remitted and non-eating-disordered women. *J Psychiatry Neurosci.* 2019;44(3):205-13.
76. Bulik CM, Thornton LM, Parker R, et al. The Eating Disorders Genetics Initiative (EDGI): study protocol. *BMC Psychiatry.* 2021;21:234-42.