

## Bölüm 8

# ÇOCUKLARDA BESLENME BOZUKLUKLARINDA GENETİK TEMEL

Selcan ZEYBEK

### GİRİŞ

Beslenme bozuklukları, davranışsal sorunlar veya altta yatan organik sebepler nedeniyle yaşı için uygun olan miktardan daha düşük gıda alımı veya gıda reddi olarak ortaya çıkmaktadır. İnfant ve çocukların yaklaşık %25'inin beslenme problemleri yaşadığı tahmin edilmektedir (1,2). Kilo kaybıyla sonuçlanan yemeyi reddetme, kusma gibi şiddetli beslenme problemleri bir yaşından küçük infantların %1-2'sinde görülürken (3), bu infantların yaklaşık %70'inde beslenme problemleri 4-6 yıl devam etmektedir (4,5). Geç çocukluk ve ergenlikte ise davranış problemleri ve yeme bozuklukları ile bu durum devam etmektedir.

Beslenme bozukluklarının organik ve organik olmayan şeklinde iki temel nedeni vardır. Organik kaynaklı ciddi beslenme bozuklukları; erken doğmuş bebeklerde, nörolojik bozukluğu olan hastalarda, doğuştan metabolizma hastalarında, gastrointestinal problemi (reflü, yiyecek alerjisi) olan çocuklarda görülebilmektedir (6). Altta yatan nedenin hemen uygun şekilde tanınması ve tedavi edilmesi gerekir. Altta yatan tıbbi durumun düzeltilmesiyle ya da ek besinsel desteklerle mevcut durum ortadan kalkmaktadır.

Organik olmayan beslenme bozuklukları; organik hastalıklara bağlı olmadan çok az yeme, sınırlı gıda tercihleri, kendi başına beslenebilmede gecikme ve tuhaf yiyecek yeme alışkanlıkları gibi durumlardır (7). Çok seçici çocuklar, diyetlerini 10'dan az yiyecekle sınırlayabilirler. Davranışsal problemler ile bir arada bulunabilir ve genellikle kronik organik sorunlara yol açar. Bu problem genellikle psikososyal yoksunluk ile ilişkilidir ancak maternal patoloji de bu duruma katkıda bulunabilmektedir (8).

Orta ve geç ergenlik süreci, yeme bozuklukları ve semptomları için en yüksek riskli dönemdir. Bu yüzden yeme bozukluklarının nedenlerini anlamak oldukça

Kısa zincirli yağ asitlerine ek olarak, iştah ve ağırlık düzenlemesinde beyni etkileyebilecek insan mikrobiyotasının ürettiği başka moleküller de vardır. Enterobakteriler tarafından üretilen kazeinolitik proteaz B (ClpB), a-MSH'nin bir benzeri olarak tanımlanmıştır. Bir çalışmada anoreksiya nervosa, bulimia nervosa ve tıknircasına yeme bozukluğu olan hastalarda ClpB plazma konsantrasyonları ölçülmüş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır(15). Tüm hasta gruplarında yeme bozukluğu psikopatolojisi ve alfa MSH düzeyleriyle korele olarak yüksek bulunmuştur. Bu bağlamda, yeme bozukluğu tedavisinden önceki 5 yıllık süre boyunca, antimikrobiyal ilaçların kullanımını inceleyen 1592 hasta 6368 kontrolün yer aldığı bir çalışmada BN ve TYB'lu bireylerin kontrollerine göre daha sık antimikrobiyal ilaç aldıkları, birey başına belirlenen günlük dozlar incelendiğinde ise BN, TYB ve erkek AN'li hastalarda toplam antimikrobiyal ilaç kullanımını anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon, inflamasyon veya antibakteriyel ilaçlar nedeniyle intestinal mikrobiyotadaki değişikliklerin yeme bozukluğuna katkıda bulunabileceği sonucuna varılmıştır (63).

## **SONUÇ**

Beslenme ve yeme bozuklukları, çocuk ve ergenlik döneminde görülen ve gelecekte kalıcı sorunlara yol açabilen ciddi bir hastalık spektrumudur. Bu hastalıkların oluşumunda genetik faktörlerin etkisini gösteren çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Gelecekte bu hastalıkları genetik etyopatogenezi aydınlandıkça, korunma, erken tanı ve tedavi olanakları gelişecek ve değişecektir.

## **KAYNAKLAR**

1. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002;11(2):163-83.
2. Kerzner B, Milano K, MacLean Jr W.C. et al. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics.* 2015 Feb;135(2):344-53. DOI: 10.1542/peds.2014-1630.
3. Nicholls D, Bryant Waugh R. Eating disorders of infancy and childhood: definition, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009 Jan;18(1):17-30. DOI: 10.1016/j.chc.2008.07.008.
4. Dahl M, Rydell AM, Sundelin C. Children with early refusal to eat: follow-up during primary school. *Acta Paediatr.* 1994;83:54- 8.
5. Bernard-Bonnin AC. Feeding problems of infants and toddlers. *Can Fam Physician.* 2006;52(10):1247-51.
6. Anna Rybak. Organic and Nonorganic Feeding Disorders. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 5):16-22. DOI: 10.1159/000381373.
7. Manikam R, Perman JA. Pediatric feeding disorders. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30(1):34-46.
8. Tolia V: Very early onset nonorganic failure to thrive in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 73-80.
9. Stice, E., Marti, C. N., Rohde, P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *Journal of Abnormal Psychology.* 2013; 122(2): 445-457. DOI:10.1037/a0030679.

10. Sönmez A. Ö. Çocuk ve ergenlerde yeme bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2017; 9(3):301-316 DOI: 10.18863/pgy.288643.
11. Berkman ND, Lohr KN, Bulik CM. Outcomes of eating disorders: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord*, 2007; 40:293-309. DOI: 10.1002/eat.20369
12. Himmerich H, Treasure J. Psychopharmacological advances in eating disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 95–108. DOI: 10.1080/17512433.2018.1383895.
13. Tozzi F, Thornton L, Klump K, et al. Symptom fluctuation in eating disorders: correlates of diagnostic crossover. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 732–740. DOI:10.1176/appi.ajp.162.4.732
14. Himmerich H, Bentley J, Kan C. et al. Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Ther Adv Psychopharmacol* 2019; 9: 1–20. DOI: 10.1177/2045125318814734.
15. Alcock J, Maley CC, Aktipis CA. Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms. *Bioessays* 2014; 36: 940–949. DOI: 10.1002/bies.201400071.
16. Scott-Van Zeeland AA, Bloss CS, Tewhey R, et al. Evidence for the role of EPHX2 gene variants in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 724–732. DOI: 10.1038/mp.2013.91.
17. Weissensteiner T and Lanchbury JS. Allelic polymorphism of two multifunctional regions in the central human MHC: tenascin X, XB-S and YB, and their duplicated fragments XA and YA. *Eur J Immunogenet* 1997; 24: 201–209
18. Solmi M, Veronese N, Favaro A, et al. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015; 51: 237–252. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.031.
19. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, et al. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J Psychiatr Res* 2018; 103: 252–264. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.002.
20. Himmerich H, Fischer J, Bauer K, et al. Stress induced cytokine changes in rats. *Eur Cytokine Netw* 2013; 24: 97–103. DOI: 10.1684/ecn.2013.0338.
21. Krügel U, Fischer J, Bauer K, et al. The impact of social isolation on immunological parameters in rats. *Arch Toxicol* 2014; 88: 853–855. DOI: 10.1007/s00204-014-1203-0.
22. Capuron L and Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 226–238. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.01.014.
23. Lichtblau N, Schmidt FM, Schumann R, et al. Cytokines as biomarkers in depressive disorder: current standing and prospects. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 592–603. DOI: 10.3109/09540261.2013.813442.
24. Waheed A, Dalton B, Wesemann U, et al. A systematic review of interleukin-1 $\beta$  in posttraumatic stress disorder: evidence from human and animal studies. *J Interferon Cytokine Res* 2018; 38: 1–11. DOI:10.1089/jir.2017.0088
25. Müller N, Weidinger E, Leitner B, et al. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015; 9: 372. DOI: 10.3389/fnins.2015.00372.
26. Limone P, Biglino A, Bottino F, et al. Evidence for a positive correlation between serum cortisol levels and IL-1 $\beta$  production by peripheral mononuclear cells in anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 422–427.
27. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet* 2015; 5: 131–150. DOI:10.2147/AGG.S55776
28. Urwin RE and Nunn KP. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 370–375. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201328
29. Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, et al. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 7–9. DOI:10.1002/ajmg.b.30232
30. Davis C, Levitan RD, Yilmaz Z, et al. Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38: 328–335. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.002.

31. Davis CA, Levitan RD, Reid C, et al. Dopamine for 'wanting' and opioids for 'liking': a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity* 2009; 17: 1220–1225. DOI: 10.1038/oby.2009.52.
32. Ando T, Komaki G, Naruo T, et al. Possible role of preproghrelin gene polymorphisms in susceptibility to bulimia nervosa. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B: 929–934. DOI: 10.1002/ajmg.b.30387
33. Fetissov SO, Hallman J, Oreland L, et al. Autoantibodies against alpha-MSH, ACTH, and LHRH in anorexia and bulimia nervosa patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 17155–17160. DOI: 10.1073/pnas.222658699
34. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders—a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(11):1141–64. DOI: 10.1111/jcpp.12441.
35. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 305–312. DOI:10.1001/archpsyc.63.3.305
36. Holland AJ, Hall A, Murray R, et al. Crisp Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 414–419. DOI: 10.1192/bjp.145.4.414
37. Strober M, Freeman R, Lampert C, et al. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 393–401. DOI:10.1176/appi.ajp.157.3.393.
38. Javaras KN, Laird NM, Reichborn-Kjennerud T, et al. Familiality and heritability of binge eating disorder: results of a case-control family study and a twin study. *Int J Eat Disord* 2008; 41: 174–179. DOI: 10.1002/eat.20484.
39. Klump KL, Suisman JL and Burt SA. Genetic and environmental influences on disordered eating: an adoption study. *J Abnorm Psychol* 2009; 118: 797–805. DOI: 10.1037/a0017204.
40. Von Ranson KM, Klump KL, Iacono WG, et al. The Minnesota eating behavior survey: a brief measure of disordered eating attitudes and behaviors. *Eat Behav* 2005; 6: 373–392. DOI:10.1016/j.eatbeh.2004.12.002
41. Bulik CM, Devlin B, Bacanu SA, et al. Significant linkage on chromosome 10p in families with bulimia nervosa. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 200–207. DOI: 10.1086/345801
42. Bergen AW, Van den Bree MB, Yeager M, et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33–36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 397–406. DOI: 10.1038/sj.mp.4001318
43. Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, et al. Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev* 2010; 62: 147–164. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.10.007.
44. Wang K, Zhang H, Bloss CS, et al. A genomewide association study on common SNPs and rare CNVs in anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 949–959. DOI: 10.1038/mp.2010.107.
45. Boraska V, Franklin CS, Floyd JA, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 1085–1094. DOI: 10.1038/mp.2013.187.
46. 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: 850–858. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.16121402.
47. McGough IJ, Steinberg F, Gallon M, et al. Identification of molecular heterogeneity in SNX27-retromer-mediated endosome-toplasma- membrane recycling. *J Cell Sci* 2014; 127: 4940–4953. DOI: 10.1242/jcs.156299.
48. Bulik-Sullivan B, Finucane HK, Anttila V, et al. An atlas of genetic correlations across human diseases and traits. *Nat Genet* 2015; 47: 1236–1241. DOI: 10.1038/ng.3406.
49. Nordsletten AE, Larsson H, Crowley JJ, et al. Patterns of nonrandom mating within and across 11 major psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 354–361. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3192.
50. Wade TD, Gordon S, Medland S, et al. Genetic variants associated with disordered eating. *Int J Eat Disord* 2013; 46: 594–608. DOI: 10.1002/eat.22133.

51. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461: 747–753. DOI: 10.1038/nature08494.
52. Zeng P, Zhao Y, Qian C, et al. Statistical analysis for genome-wide association study. *J Biomed Res* 2015; 29: 2285–2297. DOI: 10.7555/JBR.29.20140007.
53. Tremolizzo L, Conti E, Bomba M, et al. Decreased whole-blood global DNA methylation is related to serum hormones in anorexia nervosa adolescents. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 327–333. DOI: 10.3109/15622975.2013.860467.
54. Saffrey R, Novakovic B, Wade TD. Assessing global and gene specific DNA methylation in anorexia nervosa: a pilot study. *Int J Eat Disord* 2014; 47: 206–210. DOI: 10.1002/eat.22200.
55. Booij L, Casey KF, 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: 874–882. DOI: 10.1002/eat.22374.
56. Frieling H, Albrecht H, Jedtberg S, et al. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 620–624. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.10.014.
57. Ehrlich S, Weiss D, Burghardt R, et al. Promoter specific DNA methylation and gene expression of POMC in acutely underweight and recovered patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 827–833. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.011.
58. Frieling H, Romer KD, Scholz S, et al. Epigenetic dysregulation of dopaminergic genes in eating disorders. *Int J Eat Disord* 2010; 43: 577–583. DOI: 10.1002/eat.20745.
59. Mercader JM, Saus E, Agüera Z, et al. Association of NTRK3 and its interaction with NGF suggest an altered cross-regulation of the neurotrophin signaling pathway in eating disorders. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1234–1244. DOI: 10.1093/hmg/ddn013.
60. Cui H, Moore J, Ashimi SS, et al. Eating disorder predisposition is associated with ESRRA and HDAC4 mutations. *J Clin Invest* 2013; 123: 4706–4713. DOI: 10.1172/JCI71400
61. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012; 489: 242–249. DOI: 10.1038/nature11552.
62. MacFabe DF, Cain NE, Boon F, et al. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res*, 2011; 217: 47–54. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.10.005.
63. Raevuori A, Lukkariniemi L, Suokas JT, et al. Increased use of antimicrobial medication in bulimia nervosa and binge-eating disorder prior to the eating disorder treatment. *Int J Eat Disord*, 2016; 49: 542–552. DOI: 10.1002/eat.22497.