



## BÖLÜM 33

# Yeme Bozukluklarının Nörobiyolojisi ve Temel Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Nazan DOLAPOĞLU<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Yeme bozuklukları, fiziksel sağlığı ve psikosozal işleyişi önemli ölçüde bozan, sakat bırakan, ölümcül ve maliyetli zihinsel bozukluklardır. Kilo, vücut şekli ve yemeye yönelik rahatsız edici tutumlar yeme bozukluklarının ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde kilit rol oynar (1).

Yeme bozuklukları, diyet alımında değişikliklere, fiziksel sağlığın bozulmasına ve psikosozal sorunlara yol açan yeme davranışında kalıcı bir bozulma ile karakterizedir. Tanı sistemlerinde anoreksiya nervoza, bulimia nervoza, tıknırcasına yeme bozukluğu, kaçınan-kısıtlayıcı gıda alımı bozukluğu, pika ve ruminasyon bozukluğu olmak üzere altı ana beslenme ve yeme bozukluğu tanımlanmaktadır (2).

Anoreksiya nervoza, şiddetli diyet kısıtlaması veya diğer kilo verme davranışları (örneğin, kusma, aşırı fiziksel aktivite) ile seyreden, yoğun kilo alma korkusu, vücut imajından memnuniyetsizlik veya her ikisi ile karakterize ciddi bir zihinsel bozukluktur (3). Anoreksiya nervozada genellikle yetersiz beslenme ve kilo kaybı nedenli oluşan tıbbi komplikasyonlar tüm organları ve sistemleri etkiler (4). Ek olarak, bilişsel ve duygusal işlevler de belirgin şekilde bozulur (5).

Bulimia nervoza, tekrarlayan tıknırcasına yeme epizodları (yani, kontrol kaybıyla birlikte çok miktarda yemek yeme) ve kilo alımını önlemek için telafi edici davranışlar ile karakterizedir (6). En yaygın telafi edici davranış, kendi kendine indüklenen kusma davranışdır ancak uygunsuz ilaç kullanımı, oruç tutma veya aşırı egzersiz davranışı da gözlenebilir. Bulimia nervoza hastaları normal veya normalden fazla kiloda olabilir. Bu davranışlar, ağırlık, vücut şekli veya görünümle ilgili olumsuz öz değerlendirme nedeniyle ortaya çıkar.

Tıknırcasına yeme bozukluğu, bulimia nervoza göre daha az telafi edici davranışla seyreden, sıkıntı veren, yineleyen tıknırcasına yeme atakları görülür (7). Hem bulimia nervoza, hem de tıknırcasına yeme bozukluğuna sıklıkla obezite ve metabolik bozukluklar eşlik eder (8).

Kaçınan-kısıtlayıcı gıda alımı bozukluğu kilo kaybı veya büyümede duraksama, beslenme yetersizlikleri, yeterli alım için tüple beslenmeye veya besin takviyelerine bağımlı kalma ve psikosozal bozukluk gibi semptomlardan bir ya da birkaçının eşlik ettiği, gıdadan kaçınma veya gıdayı hacim ya da çeşitlilikle ilgili olarak kısıtlamadır (9). Semptomlar, gıdaya ve yemeye karşı genel bir ilgi

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., nazandolapoglu@yahoo.com

bulimia nervoza tedavisi için onaylanmamıştır ve bu nedenle bulimia nervozada kullanımı etiket dışıdır.

Serotonerjik bir ilaç olan ondansetron, bulimia nervozada olumlu etki göstermiştir (88). QTc aralığının doza bağlı olarak uzama riski nedeniyle bulimia nervoza için etiket dışı kullanımda önerilmez (89).

Naltrekson  $\mu$ -opioid,  $\kappa$ -opioid ve  $\delta$ -opioid reseptör antagonistidir. Naltreksonun bulimik semptomları önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (90).

### Tıkınırcasına Yeme Bozukluğunda Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Tıkınırcasına yeme bozukluğu nispeten yeni bir tanı olduğundan psikofarmakolojik yaklaşımlarla ilgili randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır (91).

Lisdexamfetamine (LDX), hedonik sistemi etkileyen bir amfetamindir. LDX, yetişkinlerde orta ila şiddetli tıkınırcasına yeme bozukluğu tedavisi için FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır. Ancak, yalnızca ABD’de onay almıştır; diğer ülkelerde kullanımı hâlâ etiket dışıdır. Tıkınırcasına yeme günlerini, obsesif-kompulsif tıkınırcasına yeme semptomlarını, vücut ağırlığını azaltmak açısından LDX’in plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (92).

Tıkınırcasına yeme bozukluğu ve obezite arasında önemli bir örtüşme olduğu için, obezite için kullanılan ilaçlar, tıkınırcasına yeme bozukluğunda da ağırlığı azaltabilir (93). Liraglutide, hipotalamustaki GLP-1 reseptörlerine bağlanan anoreksijenik bağırsak hormonu olan GLP-1’in bir analogudur. Henüz tıkınırcasına yeme bozukluğu için test edilmemiş olsalar da obez hastalarda önemli kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir (94).

Naltrekson ve bupropion ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, bu iki ilaçla obezitesi olan hastalarda hiçbir yan etki olmaksızın kilo üzerine plaseboya göre üstün sonuçlar gösterildi (95). Obezite için diğer yeni farmakolojik yakla-

şımlar arasında norepinefrin geri alım inhibitörü olan reboksetin bulunmaktadır. Bunun dışında burun içi insülinin iştahı ve gıda alımını azaltmadaki etkinliğine dair kanıtlar da vardır (96).

### SONUÇ

Son 50 yılda yeme bozuklukları, her yaştan ve sosyal sınıftan insanı etkileyen, farklı klinik ve etiyolojik özelliklere sahip çeşitli biçimlere dönüşmüştür. Yeme bozukluklarının prevalansı orta derecede yüksektir, ancak etkilenen bireylerin çoğu tedavi için başvuruda bulunmaz. Tedavi edilmeyen uzun süreli semptomlar, tedavisi daha zor olan yerleşik hastalıklara yol açabilir. Bu sorunların altında yatan mekanizmalarının daha kesin bir şekilde aydınlatılması ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlamak için yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395:899–911. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30059-3
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
3. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, et al. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:1099–1111. Doi: 10.1016/s2215-0366(15)00356-9
4. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:263–274. Doi: 10.1016/j.psc.2019.01.009
5. Treasure J, Zipfel S, Micali N, et al. Anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15074. Doi: 10.1038/nrdp.2015.74
6. Wade TD. Recent research on bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:21–32. Doi: 10.1016/j.psc.2018.10.002
7. Hilbert A. Binge-eating disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42:33–43. Doi: 10.1016/j.psc.2018.10.011
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;73:904–914. Doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.020
9. Eddy KT, Harshman SG, Becker KR, et al. Radcliffe AR-FID workgroup: toward operationalization of research diagnostic criteria and directions for the field. *Int J Eat Disord*. 2019;52:361–366. Doi: 10.1002/eat.23042

10. Strand M, von Hausswolff-Juhlin Y, Welch E. A systematic scoping review of diagnostic validity in avoidant/restrictive food intake disorder. *Int J Eat Disord*. 2019;52:331–360. Doi: 10.1002/eat.22962
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):811–815. Doi:10.1007/s40519-019-00693-w
12. Vachhani H, Ribeiro BS, Schey R. Rumination Syndrome: Recognition and Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;18: 60–68 Doi: 10.1007/s11938-020-00272-4.
13. Southern J, Pitt-Francis J, Whiteley J. Multi-scale computational modelling in biology and physiology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2008;96: 60–89. Doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.019
14. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA, et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci*. 2022;25:543–554. Doi: 10.1038/s41593-022-01071-z
15. Yilmaz Z, Hardaway JA, Bulik CM. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet*. 2015;5:131–50. Doi: 10.2147/AGG.S55776
16. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era- concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255–66. Doi: 10.1038/nrg2322
17. 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
18. Steinhausen HC, Jakobsen H, Helenius D, et al. A nation-wide study of the family aggregation and risk factors in anorexia nervosa over three generations. *Int J Eat Disord*. 2015;48(1):1–8. Doi: 10.1002/eat.22293
19. 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(3):393–401. Doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.393
20. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, et al. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa—psychiatric disorders in first-degree relatives and effects of proband comorbidity. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):603–610. Doi: 10.1001/archpsyc.55.7.603
21. Hudson JI, Lalonde JK, Berry JM, et al. Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(3):313–319. Doi: 10.1001/archpsyc.63.3.313
22. Thaler L, Steiger H. Eating Disorders and Epigenetics. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:93–103. Doi: 10.1007/978-3-319-53889-1\_5
23. Thaler L, Groleau P, Joobor R, et al. Epistatic interaction between 5HTTLPR and TPH2 polymorphisms predicts novelty seeking in women with bulimia nervosa spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2013;208(1):101–3. Doi: 10.1016/j.psychres.2012.11.028
24. Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K, et al. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(9):1057–1061. Doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.06.006
25. Versini A, Ramoz N, Le Strat Y, et al. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) is associated with restrictive anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(8):1818–25. Doi: 10.1038/npp.2010.49
26. Favaro A, Tenconi E, Santonastaso P. The interaction between perinatal factors and childhood abuse in the risk of developing anorexia nervosa. *Psychol Med*. 2010;40(4):657–65. Doi: 10.1017/S0033291709990973
27. Steiger H, Richardson J, Joobor R, et al. The 5HTTLPR polymorphism, prior maltreatment and dramatic-erratic personality manifestations in women with bulimic syndromes. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(5):354–362.
28. Steiger H, Gauvin L, Joobor R, et al. Interaction of the BcII glucocorticoid receptor polymorphism and childhood abuse in bulimia nervosa (BN): relationship to BN and to associated trait manifestations. *J Psychiatr Res*. 2012;46(2):152–158. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.10.005
29. Hall KD, Hammond RA, Rahmandad H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. *Am J Public Health*. 2014;104(7):1169–1175. Doi: 10.2105/AJPH.2014.301931
30. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(10):584–597. Doi: 10.1038/nrendo.2013.136
31. Elfhag K, Rössner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev*. 2005;6(1):67–85. Doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00170.x
32. Petrovich GD, Gallagher M. Control of food consumption by learned cues: a forebrain-hypothalamic network. *Physiol Behav*. 2007;91(4):397–403. Doi: 10.1016/j.physbeh.2007.04.014
33. Cummings D, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714–1719. Doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714
34. Anderberg RH, Richard JE, Eerola K, et al. Glucagon-Like Peptide-1 and its Analogues Act in the Dorsal Raphe and Modulate Central Serotonin to Reduce Appetite and Body Weight. *Diabetes*. 2017;66:1062–1073. Doi: 10.2337/db16-0755
35. Roh E, Kim MS. Brain Regulation of Energy Metabolism. *Endocrinol Metab*. 2016;31:519–524. Doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.519
36. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, et al. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404:661–671. Doi: 10.1038/35007534
37. Himmerich H, Minkwitz J, Kirkby KC. Weight Gain and Metabolic Changes During Treatment with Antipsychotics and Antidepressants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:252–260. Doi: 10.2174/1871530315666150623092031
38. Himmerich H, Schönknecht P, Heitmann S, et al. Laboratory parameters and appetite regulators in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Pract*. 2010;16:82–92. Doi: 10.1097/01.pra.0000369969.87779.1c

39. Torsello A, Brambilla F, Tamiasso L, et al. Central dysregulations in the control of energy homeostasis and endocrine alterations in anorexia and bulimia nervosa. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:962-76. Doi: 10.1007/BF03349245
40. Kim SF, Huang AS, Snowman AM, et al. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:3456-3459. Doi: 10.1073/pnas.0611417104
41. Harrold JA, Halford JC. The hypothalamus and obesity. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2006;1:305-314. Doi: 10.2174/157488906778773616
42. Dohle S, Diel K, Hofmann W. Executive functions and the self-regulation of eating behavior: A review. *Appetite.* 2018;124:4-9. Doi: 10.1016/j.appet.2017.05.041
43. Halabe Bucay A. Donepezil (aricept) as a treatment for anorexia nervosa: a very feasible therapeutic possibility. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:569-571. Doi: 10.1517/13543780902810360
44. Marsh R, Horga G, Wang Z, et al. An fMRI study of self-regulatory control and conflict resolution in adolescents with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2011;168:1210-1220. Doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11010094
45. Avena NM, Bocarsly ME. Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology.* 2012;63:87-96. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.010
46. Nathan PJ, Bullmore ET. From taste hedonics to motivational drive: central  $\mu$ -opioid receptors and binge-eating behaviour. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:995-1008. Doi: 10.1017/S146114570900039X
47. Burger KS, Berner LA. A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behaviour. *Physiol Behav.* 2014;136:121-127. Doi: 10.1016/j.physbeh.2014.04.025
48. Keating C, Tilbrook AJ, Rossell SL, et al. Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia.* 2012;50:567-575. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.036
49. 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
50. Bautista CJ, Martínez-Samayoa PM, Zambraño E. Sex steroids regulation of appetitive behavior. *Mini Rev Med Chem.* 2012;12:1107-1118. Doi: 10.2174/138955712802762176
51. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:376-382. Doi: 10.1097/MED.0b013e32834b4bdc
52. Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, et al. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302:134-144. Doi: 10.1152/ajpendo.00296.2011
53. Blevins JE, Graham JL, Morton GJ, et al. Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308:431-438. Doi: 10.1152/ajpregu.00441.2014
54. Donnelly B, Touyz S, Hay P, et al. Neuroimaging in bulimia nervosa and binge eating disorder: a systematic review. *J Eat Disord.* 2018;6:3. Doi: 10.1186/s40337-018-0187-1
55. Nickel K, Joos A, Tebartz van Elst L, et al. Recovery of cortical volume and thickness after remission from acute anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2018;51(9):1056-69. Doi: 10.1002/eat.22918
56. Uher R, Treasure J. Brain lesions and eating disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2005; 76(6):852-857. Doi: 10.1136/jnnp.2004.048819
57. Delvenne V, Goldman S, Biver F, et al. Brain hypometabolism of glucose in low-weight depressed patients and in anorectic patients: a consequence of starvation? *J Affect Disord.* 1997;44(1):69-77. Doi: 10.1016/s0165-0327(97)00034-7
58. Titova OE, Hjorth OC, Schiöth H, et al. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions: a meta-analysis of VBM studies. *BMC Psychiatry.* 2013; 13(1):110. Doi: 10.1186/1471-244X-13-110
59. Hausswolf-Juhlin Y, Brooks S, Larsson M. The neurobiology of eating disorders—a clinical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015;131(4): 244-255. Doi: 10.1111/acps.12335
60. Huisman TA. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging* 2010;10 Spec no A:S163-71. Doi: 10.1102/1470-7330.2010.9023
61. He X, Stefan M, Terranova K, et al. Altered white matter microstructure in adolescents and adults with bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(7):1841-8. Doi: 10.1038/npp.2015.354
62. Pietrini F, Castellini G, Ricca V, et al. Functional neuroimaging in anorexia nervosa: a clinical approach. *European Psychiatry.* 2011;26(3):176-182 Doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.07.011
63. Schulte-Rüther M, Mainz V, Fink GR, et al. Theory of mind and the brain in anorexia nervosa: relation to treatment outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2012;51(8):832-841. Doi: 10.1016/j.jaac.2012.06.007
64. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, et al. Defining the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70(1):38-44. Doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x
65. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project. *Nature.* 2007;449(7164):804-810. Doi: 10.1038/nature06244
66. Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, et al. The gut-brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1428(1):129-150. Doi: 10.1111/nyas.13969
67. Schwensen HF, Kan C, Treasure J, et al. A systematic review of studies on the faecal microbiota in anorexia nervosa: future research may need to include microbiota from the small intestine. *Eat Weight Disord.* 2018;23(4):399-418. Doi: 10.1007/s40519-018-0499-9

68. Morkl S, Lackner S, Muller W, et al. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *Int J Eat Disord*. 2017;50(12):1421–1431. Doi: 10.1002/eat.22801
69. Mack I, Penders J, Cook J, et al. Is the Impact of Starvation on the Gut Microbiota Specific or Unspecific to Anorexia Nervosa? A Narrative Review Based on a Systematic Literature Search. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(8):1131–1149. Doi: 10.2174/1570159X16666180118101354
70. Himmerich H, Joaquim M, Bentley J, et al. Psychopharmacological options for adult patients with anorexia nervosa: The patients' and carers' perspective. *CNS Spectrums*. 2018;23(4):251–252. Doi: 10.1017/S1092852917000529
71. Davis H, Attia E. Pharmacotherapy of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2017;30(6):452–457. Doi: 10.1097/YCO.0000000000000358
72. Dold M, Aigner M, Klabunde M, et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs in Anorexia Nervosa: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom*. 2015;84:110–116. Doi: 10.1159/000369978
73. Joint Formulary Committee. British National Formulary 73 (BNF). 2017. 74. Marzola E, Desedime N, Giovannone C, et al. Atypical antipsychotics as augmentation therapy in anorexia nervosa. *PLoS One*. 2015;10:e0125569. Doi: 10.1371/journal.pone.0125569
75. Trunko ME, Schwartz TA, Duvvuri V, et al. Aripiprazole in anorexia nervosa and low-weight bulimia nervosa: case reports. *Int J Eat Disord*. 2011;44:269–275. Doi: 10.1002/eat.20807
76. Kanerva R, Rissanen A, Sarna S. Fluoxetine in the treatment of anxiety, depressive symptoms, and eating-related symptoms in bulimia nervosa. *Nord J Psychiatry*. 1994;49:237–242.
77. Marvanova M, Gramith K. Role of antidepressants in the treatment of adults with anorexia nervosa. The mental health clinician. 2018; 8(3), 127–137. Doi: 10.9740/mhc.2018.05.127
78. Zhu AJ, Walsh BT. Pharmacologic treatment of eating disorders. *Can J Psychiatry*. 2002;47(3):227–34. Doi: 10.1177/070674370204700302
79. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:327–360. Doi: 10.2165/00003088-200342040-00003
80. Badowski ME, Perez SE. Clinical utility of dronabinol in the treatment of weight loss associated with HIV and AIDS. *HIV AIDS*. 2016;8:37–45. Doi: 10.2147/HIV.S81420
81. Andries A, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Int J Eat Disord*. 2014;47:18–23. Doi: 10.1002/eat.22173
82. Greetfeld M, Cuntz U, Voderholzer U. Pharmacotherapy for anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2012;80:9–16. Doi: 10.1055/s-0031-1281845
83. Romano S, Halmi K, Sarkar N, et al. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry*. 2002;159:96–102. Doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.96
84. Himmerich H, Benkert O. Medikamente zur Behandlung von Essstörungen und Adipositas [Medications for the treatment of eating disorders and obesity]. In: Benkert O, Hippus H, editors. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 11th ed. Heidelberg (Germany): Springer; 2017. 778–796.
85. Pittenger C. Glutamate modulators in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Ann*. 2015;45:308–315. Doi: 10.3928/00485713-20150602-06
86. Caricilli AM, Penteadó E, de Abreu LL, et al. Topiramate treatment improves hypothalamic insulin and leptin signaling and action and reduces obesity in mice. *Endocrinology*. 2012;153:4401–4411. Doi: 10.1210/en.2012-1272
87. Hoopes SP, Reimherr FW, Hedges DW, et al. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Part 1: Improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1335–1341. Doi: 10.4088/jcp.v64n1109
88. Faris PL, Kim SW, Meller WH, et al. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 2000;355:792–797. Doi: 10.1016/S0140-6736(99)09062-5
89. Moffett PM, Cartwright L, Grossart EA, et al. Intravenous Ondansetron and the QT Interval in Adult Emergency Department Patients: An Observational Study. *Acad Emerg Med*. 2016;23:102–105. Doi: 10.1111/acem.12836
90. Jonas JM, Gold MS. The use of opiate antagonists in treating bulimia: a study of low-dose versus high-dose naltrexone. *Psychiatry Res*. 1988;24:195–199. Doi: 10.1016/0165-1781(88)90062-5
91. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth ed.)*. Arlington, VA: APA Publishing.
92. McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, et al. Lisdexamfetamine dimesylate for adults with moderate to severe binge eating disorder: results of two pivotal phase 3 randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol*. 2016;41:1251–1260. Doi: 10.1038/npp.2015.275
93. Volkow ND, O'Brien CP. Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *Am J Psychiatry*. 2007;164:708–710. Doi: 10.1176/appi.2007.164.5.708
94. Barreto-Vianna AR, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:626–633. Doi: 10.1002/oby.21387
95. Wadden TA, Foreyt JB, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:110–120. Doi: 10.1038/oby.2010.147
96. Jauch-Chara K, Friedrich A, Rezmer M, et al. Intranasal insulin suppresses food intake via enhancement of brain energy levels in humans. *Diabetes*. 2012;61:2261–2268. Doi: 10.2337/db12-0025