

Yeme Bozukluklarında Genetik Etkenler

Dr. Aslı Çepik Kuruoğlu¹

ÖZET:

YEME BOZUKLUKLARINDA GENETİK ETKENLER

Görülme sıklığı ve tedavi güçlükleri nedeniyle Amerika ve Avrupa ülkelerinde giderek artan bir ilgi odağı olan yeme bozukluklarının etyolojisi henüz belirsizliğini korumaktadır. Önceki yıllarda ön planda olan psikodinamik ve sosyokültürel hipotezlerin yanısıra, son dönemlerde biyolojik etkenlerin de rolünü destekleyen bir çok çalışma vardır. Genetik etkenler ise yaklaşık yüz yıldan beri araştırılmakta olup, bu konudaki araştırmalar, aile ve ikiz çalışmaları ile yeme bozukluklarında önemli görülen komorbidite durumlarını konu almaktadır. Bu yazıda, anoreksiya ve bulimiya nervozanın genetik yönünü inceleyen çalışmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza, genetik, aile, ikiz, komorbidite

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2000; 10: 32-37.

SUMMARY:

GENETIC FACTORS IN EATING DISORDERS

Despite the great concern in the United States and Europe due to an increase morbidity and also the difficulties in the treatment, the etiology of eating disorders is still obscure. Besides the psychodynamic and sociocultural hypothesis of the early years, biological factors are also implicated lately. The genetic basis in eating disorders are investigated through the family and the twin studies and also the comorbidity conditions that are crucial in these disorders. This paper is a general review of different studies in genetics of anorexia and bulimia nervosa.

Key words: anorexia nervosa, bulimia nervosa, genetics, family, twin, comorbidity

Bull Clin Psychopharmacol 2000; 10: 32-37.

Tarihsel gelişim sürecine bakıldığında yaklaşık 400 yıl önce tanımlanmış olan yeme bozuklukları, özellikle Avrupa ve ABD'de son yıllarda klinisyen ve araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (1). Tüm bu çalışmalara karşın, yeme bozukluklarının etyolojisi henüz belirsizliğini korumakta olup, araştırmalar genetik ve biyolojik, psikolojik ve sosyal etkenlerin göreceli etkileşimi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Öne sürülen etiyolojik modellerin hiçbiri diğerlerini dışlayamamakta ve tek bir etiyolojik model üzerinden yürütülen tedavi yöntemlerinin başarıyla sonuçlanması da, hastalığın etolojisini göstermekten çok, yalnızca modele destek olabilmektedir. Bu konuda öne sürülen biyolojik görüşler dışında disfonksiyonel biliş modeli, sosyokültürel ya da psikodinamik etkenlerin rolünü vurgulayan modeller, aile etkileşimi ve interpersonal etkenler, travma modeli, bağımlılık modeli, yeme bozukluklarının diğer majör psikiyatrik hastalıklarla ilişkisini vurgulayan modeller gibi çeşitli modellerin olması da bu konudaki etiyolojik karmaşanın boyutlarını göstermektedir.

Son yıllarda ise bu hastalıkların genetik bileşenleri dikkat çekmeye başlamıştır. Aile ve genetik çalış-

maları, önceleri kalıtsal bir hastalık olarak tanımayan yeme bozukluklarına yakınlıkta, genetik etkenlerin rolünü vurgulamaktadır. Ayrıca, özellikle restriktif alttıpi olmak üzere, klinik fenotiplerinin tutarlı biçimde tanımlanabilmeleri de yeme bozukluklarını diğer birçok psikopatoloji gibi genetik çalışmalara uygun kılmaktadır (2). Ancak, kültürel etkenlerin de kilo ve görünüm üzerindeki etkili olması ve yeme bozukluklarının ağır formlarının görece az görülmesi; genetik, biyolojik ve çevresel etkenlerin risk ve patogeneze üzerine önemli bir katkısı olduğunu düşündürmektedir.

A. Aile Çalışmaları:

Yeme bozukluklarında genetik çalışmalar yaklaşık olarak yüz yıldan beri yürütülmekte olup, belirgin metodolojik eksiklikler içeren ilk çalışmalardan sonra (3), bu konudaki ilk sistematik araştırma Gershon ve arkadaşlarından (2) gelmiştir. Gershon, anoreksiklerin birinci derece akrabalarında %2.0 oranında anoreksiya nervoza, %4.4 oranında ise bulimia nervoza bildirmiştir. Aynı çalışmada kullanılan kontrol gru-

¹ Psikiyatri Yrd. Doçenti, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Beşevler - ANKARA

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Aslı Çepik Kuruoğlu 4.cad. 91/3, 06490 Bahçelievler, ANKARA
Tel: 0312. 2228850
e-mail: asli@med.gazi.edu.tr

bunda ise bu oranlar sırasıyla %0 ve %1.3 olarak bulunmuştur.

Hudson ise bulimiklerin birinci derece akrabalarında %1.7 oranında bulimiya nervoza bildirmiştir (4). Bu oran genel popülasyonda %1-2 olarak verilen prevalanstan farklı değildir. Ancak bu çalışmada, ailelerde anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza öyküsü birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan %3.4'lük oran genel popülasyondan farklıdır. Bu çalışmanın metodolojik kısıtlılığı ailede hastalık öyküsünün tamamen hastaların verdiği bilgilerle sınırlı kalmasıdır.

Hudson'dan farklı olarak Kasset (5), bulimiklerin birinci derece yakınlarında kontrol grubuna oranla üç kat fazla bulimiya bildirmiştir (%9.6 ve %3.5). Aynı çalışmada, yine bulimik hastaların ailelerinde %2.2 sıklıkla anoreksiya nervoza saptanırken, kontrol grubunda bu oran sıfırdır.

Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olarak kabul edilen benzer bir çalışmada, Strober ve arkadaşlarının (6) bildirdikleri sonuçlar, Gershon'un sonuçlarıyla çelişmektedir. Strober bu çalışmasında anoreksiklerin birinci derece yakınlarında %4.1 oranında anoreksiya nervoza saptarken, kontrol grubunda bu oran sıfırdır. Aynı çalışmada anoreksiklerin birinci derece akrabalarında %2.6 bulimiya nervoza tespit edilmiş olup, bu oran genel popülasyondan farklı değildir.

Lilenfeld ve ark. ise (1998), gerek anoreksiya gerekse bulimiya nervozalı hastaların ailelerinde her iki bozukluğun arttığına dair bir bulgu gösteremezken, tüm yeme bozukluklarını (anoreksiya nervoza, bulimiya nervoza ve başka türlü tanımlanamayan yeme bozuklukları) birlikte değerlendirdiklerinde anoreksiklerin akrabalarında %11.8, bulimiklerin akrabalarında ise %19.8 oranında yeme bozukluğu bulmuşlardır (7). Bu çalışmanın önemi, hem çalışmaya dahil edilen birinci derece akraba sayısının yüksek olması (93,177) hem de bu aile bireylerinin doğrudan görüşme ile değerlendirilmesidir.

Gerek anoreksiya gerekse bulimiya nervozalı kişilerin ailelerinde her iki bozukluğun da görülebilmesi, bu iki bozukluk için ortak geçiş gösteren yatkınlık olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu görüşü desteklemeyen aile çalışmaları da vardır. Logue (1989), ailelerde anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza oranını %0 olarak bildirmiştir (8). Ancak bu çalışmadaki hasta sayısının düşük olması sonucun geçerliliğini tartışılır kılmaktadır.

Görüldüğü gibi rakamlar farklılık gösterse de genelde çalışmalar, yeme bozukluklarında ailesel bir

yatkınlığa işaret etmektedir. Yine anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza arasındaki gerçek ilişki bilinmemekte ancak çapraz geçiş göstermeleri, ortak etyolojik etkenleri düşündürmektedir.

B. İkiz Çalışmaları

Yeme bozukluklarında yapılan ilk ikiz çalışmasında (9), anoreksiya nervozanın tek (%56) ve çift yumurta ikizlerindeki (%7) konkordans hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç, genetik etkenlerin anoreksiya nervoza etiyojisinde, çevresel etkenlerden daha önemli olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Yine benzer bir başka çalışmada, restriktif tip anoreksiya nervoza için tek yumurta ikizlerinde %66, çift yumurta ikizlerinde ise %0 konkordans hızı bildirilmekte ve ikiz çiftleri arasındaki benzerliğin tek yumurta ikizlerinde daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir (3). İlginç olarak aynı çalışmada bulimiya nervoza için tek (%35) ve çift yumurta (%29) ikizlerinde saptanan konkordans hızları birbirlerine yakın bulunmuş ve bu sonuçlar anoreksiya nervoza ve bulimiya nervozanın farklı hastalıklar olduğu ve bulimiya nervozada çevresel etkenlerin daha önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Bu sonuçların aksine, 1990 yılında yapılan bir başka çalışmada bulimiya nervozanın tek yumurta ikizlerindeki konkordans hızının (%83), çift yumurta ikizlerinden (%27) yüksek bulunması yine genetik etyolojiyi destekliyor görünmekle birlikte (10), bu çalışmanın küçük bir örneklem grubuyla yürütülmüş olması sonuçların geçerliliğinin sorgulanmasına yol açmaktadır.

Örneklem büyüklüğü dışında, kullanılan tanı ölçütleri de çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Yine ikizlerle yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (11), ikizlerden birinde anoreksiya nervoza olması durumunda, diğer ikizde yine anoreksiya nervoza görülme riski kullanılan tanı ölçütlerine göre 5-50 kat, bulimiya nervoza görülme riski ise 2.6 kat artmaktadır. Aynı toplum çalışmasında bulimiya nervoza için konkordans hızı tek yumurta ikizlerinde %23-26, çift yumurta ikizlerinde ise %9-16 olarak verilmektedir ve ikizlerden birinde bulimiya nervoza olması durumunda diğerinde anoreksiya nervoza gelişme riski 8.2 olarak bulunmuştur (12). Bulimiya nervozada çevresel etkenlerin daha önemli olduğunu gösteren önceki çalışmalardan farklı olarak (3) bu sonuçlar, her iki bozuklukta da genetik etkenlerin önemli olması dışında bunların paylaşıldığını da düşündür-

mektedir.

C. Yeme Bozukluklarında Komorbidite ve Aile Çalışmaları:

Yeme bozukluklarının diğer psikopatolojilerle birlikte bulunabileceği son yıllarda dikkati çeken bir konudur. En çok çalışılan konular olan depresyon, madde kullanım bozuklukları, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve kişilik bozukluklarıdır. Malnutrisyon ve patolojik yeme alışkanlıkları bu durumu etkileyebilmekte ancak bazı hastalarda diğer psikiyatrik belirti ya da sendromların kilo kaybından önce başlaması ya da kilonun normale dönmesinden sonra da devam etmesi bu durumların yeme alışkanlıklarının basit bir komplikasyonu olmadıklarını düşündürmektedir (2).

a. Duygudurum Bozuklukları

Anoreksik hastaların birinci derece yakınlarında unipolar depresyon görülme riski değişik çalışmalarda %6.5-20.4; bipolar bozukluk görülme riski ise %0-8.3 arasında verilmektedir (8, 13, 14). Yine bulimiya nervozalı hastaların birinci derece akrabalarında unipolar ve bipolar bozukluk görülme riski sırasıyla %10.5-37.1 ve %0.6-5.9 olarak gözlenmektedir (5,7,8,15). Genel olarak yeme bozukluğu olan hastaların yakınlarında duygudurum bozukluğu görülme riski, yeme bozukluğu olmayanlara göre 2-4.2 kat artmaktadır (2). Yeme bozukluklarında depresif belirtilerin sık görülmesi ve tedavide tercih edilen ilaçların daha çok antidepresanlar olması dışında hastaların ailelerinde duygudurum bozukluğu görülme riskinin yüksekliği de her iki bozukluk arasındaki ilişkiyi destekliyor görünmektedir (2, 3, 16).

Öte yandan, yalnızca komorbid duygudurum bozukluğu gösteren anoreksiklerin ailelerinde anlamlı duygudurum bozukluğu olduğu, duygudurum bozukluğu olmayan anoreksiklerin ailelerinde ise yeme bozukluğunun genel toplumdaki daha fazla olmadığını ileri sürülmektedir (6). Bu görüşün aksine, eşlik eden duygudurum bozukluğundan bağımsız olarak, yeme bozukluklarının birinci derece akrabalarında yüksek oranda duygudurum bozukluğu olduğu da ileri sürülmektedir (8, 17). Bu görüşe göre yeme bozuklukları, duygudurum bozukluklarının bir varyantıdır.

Yeme bozuklukları ile duygudurum bozukluklarının birlikte görülme riskinin yüksek olduğu kabul edilmekle birlikte, ailelerde duygudurum bozukluğu

görülme sıklığı ile ilgili yapılan bu çalışmaların sonuçları halen genelleşmiş bir sonuca götürmekten uzaktır. Yeme bozuklukları ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki için öne sürülen hipotezler şunlardır (16):

1. Depresyon yeme bozukluğuna ikincil olarak gelişir. Yakın zamana kadar üzerinde en çok görüş birliğine varılan hipotezdir. Anoreksiyada psikofizyolojik bozukluklara, bulimiyada ise kontrol yitimine bağlı olarak depresyon görülür.

2. Yeme bozuklukları, duygudurum bozukluklarının bir varyantı olabilir. Son yıllarda geçerlik kazanmış olan bu görüşe göre birincil olan duygulanım bozukluklarıdır.

3. Yeme bozuklukları biyolojik, psikolojik, ailesel ve sosyokültürel etkenlerin etkisiyle biçimlenen ortak son yoldur ve altgruplarından bazılarının altında yatan duygudurum bozukluklarından etkilenmeleri söz konusudur. Çok yönelimli bu modele göre "depresif yatkınlığın" başka birçok etki ile yeme bozukluğuna yol açtığı ya da depresyonun doğrudan yeme bozukluğunu presipite ettiği ileri sürülmektedir.

b. Madde Kullanım Bozuklukları

İlk olarak Russell'ın bulimiya nervozayı tanımlamasından beri, bulimiklerde alkol, sigara, kafein ve ilaç kullanımının normal kontrollere ve diğer klinik popülasyonlara göre fazla olduğu bilinmektedir (18,19). Son yıllarda yeme bozuklukları ile alkol bağımlılığı arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (15, 18, 20, 21). Bulik, gerek bulimiklerde alkol ve ilaç kötü kullanımının sık olması, gerekse bulimiklerin birinci ve ikinci derece akrabalarında alkol bağımlılığının sık görülmesinden yola çıkarak, bu kişilerde bağımlılık için genetik bir yatkınlığın olduğunu ve bu yatkınlığın biyolojik etkenler (kadınlarda alkole toleransın düşük olması gibi) ve çevresel değişkenler ile biçimlenerek erkeklerde alkol bağımlılığı, kadınlarda ise toplum tarafından kabul edilebilir olan yeme bozukluğuna yol açtığını öne sürmektedir (15, 21). Bu görüşü destekleyen Petersson da hem alkolün hem de yemenin anksiyeteye başa çıkma amacıyla kullanıldığını ve cinsiyete göre dağılımının toplum kurallarına göre belirlendiğini savunur (22). Hatta alkolikler ile bulimikler arasında, "symptom substitution" olarak isimlendirilen, belirtiler arası geçişten söz edilmektedir (20, 23). Özellikle

bulimik tip anoreksiya nervoza ve bulimiya nervoza ile madde kullanım bozukluklarını ilişkilendiren bu çalışmalar nedeniyle, komorbidite araştırmalarında anoreksiya ve bulimiya nervoza ayrı değerlendirmek gerekmektedir.

Yeme ve madde kullanım bozukluklarının ortak bir genetik etkenin farklı fenotipik görünüşleri olduğu hipotezini araştıran çalışma sayısı fazla değildir. Bu çalışmalar, yalnızca komorbid madde kullanım bozukluğu gösteren bulimiklerin ailelerinde madde kullanım bozukluğu sıklığının arttığını göstermektedir (24). Yine ailelerinde madde kullanım bozukluğu olan bulimiklerde, aile öyküsü olmayanlara göre daha fazla eş zamanlı madde kullanım bozukluğu görülmektedir (25). Benzer şekilde, alkol bağımlıların ailelerinde yeme bozukluğunun kontrol gruplarına göre daha fazla görülmediği de bildirilmektedir (26). Bu bulgular, yeme bozuklukları ve alkol bağımlılığı arasında güçlü bir genetik ilişki olmadığını düşündürmektedir. Aile çalışmalarında elde edilen bu sonuç ikiz çalışmaları ile de desteklenmektedir (27) ve kadınlarda alkol bağımlılığına yatkınlıkta rol oynayan genetik etkenlerin, bulimiya gelişimini etkilemediği ileri sürülmektedir.

c. Anksiyete Bozuklukları

Anksiyete bozuklukları ve yeme bozukluklarının komorbiditesi son yıllarda çalışılan bir konudur. Bulimiklerin % 56'sında en az bir anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiştir (18). En sık konulan tanımlar sosyal fobi, agorafobi, basit fobi ve obsesif kompulsif bozukluklardır. Özellikle sosyal fobi ve agorafobi, anoreksiklerden çok bulimiklerde görülmektedir. Bu hastalardaki kilo ve yeme ile aşırı uğraşların obsesyonel nitelikte olduğu ileri sürülerek yeme bozukluklarına "modern obsesif kompulsif sendrom" adı verme eğilimi de vardır (28).

Obsesif-kompulsif bozukluk dışında, anksiyete bozuklukları ile yeme bozuklukları arasındaki genetik ilişki çok incelenmemiştir. Anoreksiklerin akrabalarında obsesif-kompulsif bozukluk görülme riski değişik çalışmalarda %11 ve %4.1, bulimiklerin akrabalarında ise %3 olarak verilmektedir (7, 14). Ancak depresyon ve madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi, yalnızca obsesif-kompulsif bozukluğu olan yeme bozukluklarının akrabalarında yine obsesif-kompulsif bozukluk görülme riskinin yüksek olması da (7) benzer şekilde her iki bozukluğun birbirinden ayrı genetik geçiş gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Diğer anksiyete bozukluklarını araştıran çalışma-

larda, bulimikler ile restriktif tip anoreksiklerin akrabalarında yaşam boyu en az bir anksiyete bozukluğu görülme riski yaklaşık %50'dir. Yaygın anksiyete bozukluğu için, anoreksiya nervozada risk oranı 3.1, bulimiya nervozada ise 2.3'tür (7). Her iki bozukluğun ortak genetik geçiş gösterip göstermedikleri ise henüz bilinmemektedir.

Sosyal fobi, panik bozukluğu ve post-travmatik stres bozukluğunun da yeme bozukluğu olanların ailelerinde sık görüldüğüne dair öncül veriler olmakla birlikte henüz yeterli değildir.

d. Kişilik Bozuklukları

Yeme ve kişilik bozuklukları arasındaki ilişki yıllardan beri araştırılan bir konu olmuştur (29, 30, 31, 32, 33). Ancak yeme ve kişilik bozukluklarındaki ailesel geçişi araştıran çalışma sayısı fazla değildir.

Metodolojik, kavramsal ve psikometrik ölçüm zorluklarına rağmen anoreksik ve bulimik hastalarda en az bir kişilik bozukluğu ya da kişilik özelliği bulunma olasılığı yüksektir. Bu da belirli kişilik bozuklukları ya da özelliklerinin yeme bozukluklarında risk etkenleri olabileceğini düşündürmektedir (32). En sık görülen kişilik özellikleri rijidite, obsesif kaygı, emosyonel kısıtlılık, Cloninger sistemine göre yenilik arayışının az, zarardan kaçınmanın ve ödül bağımlılığının yüksek oluşudur ve daha çok restriktif tip anoreksiya nervozada görülür.

İlginç olarak komorbid obsesif kişilik bozukluğu görülmesinden bağımsız olarak, restriktif tip anoreksik hastaların 1. derece akrabalarında yaşam boyu obsesif kişilik bozukluğu görülme riski yüksek, bulimik ya da normal kontrol grubunda ise bu oran düşük bulunmuştur (7). Bu nedenle obsesif kişilik bozukluğunun anoreksik hastalara özgü olduğu ve restriktif tip anoreksiya nervoza için ailesel yatkınlık etkeni olduğu ileri sürülmektedir. Yani restriktif tip anoreksiya nervoza ile obsesif kişilik bozukluğunun aynı genotipin farklı fenotipik görünüşlerinden oluşan bir eksen teşkil ettikleri kabul edilmektedir (2).

İmpulsivite ve affektif instabilite ile karakterize olan küme B kişilik bozuklukları ise anoreksiklerden çok bulimiklerde görülmektedir ve borderline kişilik bozukluğunun bulimik hastalarda alkol bağımlılığı komorbiditesini belirleyen en önemli değişken olduğu bulgulanmıştır (2, 34). Anoreksikler ve normal kontrol grubunda %3 iken, bu hastaların ailelerinde küme B kişilik bozukluğu görülme riski %12 olup (6), daha çok komorbid madde bağımlılığı gösteren bulimiklerin ailelerinde ortaya çıkmaktadır. Bu sonuçlar,

bulimiklerde impulsivitenin madde bağımlılığı gelişimini etkileyen en önemli özellik olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Sonuçta madde bağımlılığı ve diğer impulsif davranışları içeren "multi-impulsif bulimiya" için impulsivite, ailesel risk etkeni olarak kabul edilmektedir.

Bu çalışmalar, genetik ve çevresel etkenlerin yeme bozuklukları üzerindeki kesin etkisini göstermekten uzaktır. Ancak aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen sonuçlar yeme bozukluklarında ailesel bir yatkınlık

olduğuna işaret etmekte ve her ikisi arasında çapraz geçiş görülebilmesi nedeniyle de ortak etiyolojik etkenler olabileceğini düşündürmektedir. Komorbidite çalışmalarında ise obsesif kişilik bozukluğunun restriktif tip anoreksiya nervoza; impulsivitenin ise madde bağımlılığı ile birlikte görülen bulimiya nervoza için ailesel yatkınlık etkeni olabileceğine dair veriler vardır.

Kaynaklar:

1. Kuruoğlu AÇ, Ankan Z : Yeme bozuklukları. Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi 1995;3 (Ek 4):7-22.
2. Lilenfeld LR, Kaye HK, Strober M. Genetics and family studies of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Baillière's Clinical Psychiatry: Eating Disorders* 1997; 3:177-197.
3. Strober M. Family genetic studies of eating disorders. *J Clin Psychiatry* 1991;52:9-12.
4. Hudson JI, Pope HG, Jonas JM, Yurgelun-Todd D, Frankenburg FR. A controlled family study of bulimia. *Psychol Med* 1987;17:883-890.
5. Kasset JA, Gershon ES, Maxwell ME, Guroff JJ, Kazuba DM, Smith AL, Brandt HA, Jimerson DC. Psychiatric disorders in the relatives of probands with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1989;146:1468-1471.
6. Strober M, Lampert C, Morell W. A Controlled family study of anorexia nervosa: evidence of familial aggregation and lack of shared transmission with affective disorders. *Int J Eat Disorders* 1990;9:239-253.
7. Lilenfeld LR, Kaye WH, Greeno CG, Merikangas KR, Plotnicov K, Pollice C, Rao R, Strober M, Bulik CM, Nagy L. 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;55:603-610.
8. Logue CM, Crowe RR and Bean JA. A Family Study of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Br J Psychiatry* 1989; 30:179-188.
9. Holland AJ, Hall A, Murray R, Russell GF, Crisp AH. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs. *Br J Psychiatry* 1984;145:414-419.
10. Fichter MM, Noegel R. Concordance for bulimia nervosa in Twins. *Int J Eat Disorders* 1990;9:255-263.
11. Walters EE, Kendler KS. Anorexia nervosa and anorexic-like syndromes in a population based twin study. *Am J Psychiatry* 1995;152: 64-71.
12. Kendler KS, MacLean C, Meale M, Kessler R, Heath A, Eaves L. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1991;148:1627-1637.
13. Winokur A, March V, Mendels J. Primary affective disorders in relatives of patients with anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 1980;137:695-698.
14. Halmi KA, Eckert E, Marchi P, Sampugnaro V, Apple R, Cohen J. Comorbidity of psychiatric diagnosis in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:712-718.
15. Bulik CM. Drug and alcohol abuse by bulimic women and their families. *Am J Psychiatry* 1987;144:1604-1606.
16. Swift WJ, Andrews D, Barklage NE. The relationship between affective disorders and eating disorders: a review of the literature. *Am J Psychiatry* 1986; 143(3):291-299.
17. Gershon ES, Schreiber JL, Hamovit JR, Dibble ED, Kaye W, Nurnberger JI Jr; Andersen AE; Ebert M. Clinical findings in patients with anorexia nervosa and affective illness in their relatives. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1419-1422.
18. Mitchell JE, Specker MS, de Zwaan M. Comorbidity and medical complications in bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991;52:13-20.
19. Krahn DD, Hasse S, Ray A, Gosnell B, Drewnowski A. Caffeine consumption in patients with eating disorders. *Hosp Community Psychiatry* 1991;42:313-314.
20. Brishman J, Siegel M. Bulimia and alcoholism: two sides of the same coin? *J Subst Abuse* 1984;1:113-118.

21. Bulik CM. Alcohol use and depression in women with bulimia. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13(3):343-355.
22. Petersson B. Can you dope yourself with food? *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(361 suppl):19-22.
23. Çepik A, Ankan Z, Boratav C, Işık E (1995): Bulimia in a Male Alcoholic: A Symptom Substitution in Alcoholism. *Int J Eat Disorders* 17, 201-204.
24. Bulik CM. Family histories of bulimic women with and without comorbide alcohol abuse or dependence. *Am J Psychiatry* 1991;148:1267-1268.
25. Mitchell J, Hatsukami D, Pyle RL, Eckert ED. Bulimia with and without a family history of drug abuse. *Addict Behav* 1988;13:245-251.
26. Schuckit MA, Tipp JE, Anthenelli RM, Bucholz KK, Hesselbrock VM, Nurnberger JI Jr. Anorexia nervosa and bulimia nervosa in alcohol-dependent men and women and their relatives. *Am J Psychiatry* 1996;153:74-82.
27. Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalised anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:374-83.
28. Rothenberg A. Eating Disorders as a Modern Obsessive-Compulsive Syndrome. *Psychiatry* 1986;49:45-53.
29. Ruderman AJ, Grace PS. Bulimics and restraint eaters: a personality comparison. *Addict Behav* 1988;13:359-368.
30. Sohlberg S. Personality, life stress and the course of eating disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82(361 suppl): 29-33.
31. Steiger H, Liquornik K, Chapman J, Hussain N. Personality and family disturbances in eating disorder patients: comparison of restrictors and bingers to normal control. *Int J Eat Disorders* 1991;10:501-512.
32. Yates WR, Sieleni B, Reich J, Brass J. Comorbidity of bulimia nervosa and personality disorders. *J Clin Psychiatry* 1989;50:57-60.
33. Gartner AF, Marcus RN, Halmi K, Loranger AW. DSM-III-R personality disorders in patients with eating disorders. *Am J Psychiatry* 1989;146:1585-1591.
34. Bulik CM, Sullivan PF, Carter FA, Joyce PR. Lifetime Comorbidity of Alcohol Dependence in Women With Bulimia Nervosa. *Addict Behav* 1997;22:437-446.