

Tartu Ülikool
Sotsiaalteaduste valdkond
Psühholoogia instituut

Daniela Glikman

DRD2 RS6277 POLÜMORFISMI SEOSSED SÖÖMISHÄIRE RISKIFAKTORITE JA
BULIIMIASÜMPTOMITEGA

Uurimistöo

Juhendaja: Kirsti Akkermann, PhD

Tartu 2019

DRD2 rs6277 polümorfismi seosed söömishäire riskifaktorite ja buliimiasüptomitega

Kokkuvõte

Buliimiasüptomid võivad olla seotud alanenud dopamiinifunktsiooniga. DRD2 rs6277 polümorfismi C-alleeli on seostatud vähenenud dopamiiniülekanedega ning seetõttu võib ta söömishäirete väljakujunemist mõjutada. Käesolevas töös on longitudinaalselt uuritud DRD2 rs6277 C-alleeli seoseid söömishäire riskifaktoritega (stressirohkete elusündmuste, impulsiivsuse, neurootilisuse, kõhnuseihaluse ja kehaga rahulolematusega) 15-aastaselt ja vaadatud nende rolli buliimiasüptomite ning kehamassiindeksi ennustamisel 18. eluaastal. Tulemustest selgus, et DRD2 rs6277 genotüüp ei olnud seotud impulsiivsuse, neurootilisuse ega kõhnuseihalusega, kuid impulsiivsus, impulsiivsuse ja neurootilisuse koosmõju ning kõhnuseihalus olid buliimiasüptomite mõjutamisel olulised. Rs6277 C/T ja C/C genotüüpidel puudus peamõju buliimiasüptomitele, kuid leiti kaudne mõju, mille vahendajaks oli kehaga rahulolematuse 15-aastaselt. Töö annab panuse söömishäirete riskifaktorite mõistmisesse noorukieas.

Märksõnad: DRD2 rs6277, neurootilisus, impulsiivsus, kehaga rahulolematuse, kõhnuseihalus, buliimia.

Associations of DRD2 rs6277 polymorphism with risk factors of eating disorders and bulimia symptoms

Abstract

Bulimia symptoms may be related to decreased dopamine function. The C-allele of DRD2 rs6277 polymorphism has been associated with lower dopamine transmission and may therefore be related to the development of eating disorders. The paper at hand examines the associations between DRD2 rs6277 C-allele with risk factors for the development of eating disorders (stressful life events, impulsivity, neuroticism, body dissatisfaction and drive for thinness) at age 15 and their role in prediction bulimia symptoms and body mass index at age 18. The results showed that DRD2 rs6277 genotype was not associated with impulsivity, neuroticism or drive for thinness, but impulsivity, neuroticism moderated by impulsivity, and drive for thinness were important in explaining bulimia symptoms. Rs6277 C/T and C/C genotypes had no direct main effects on bulimia symptoms, but indirect effects mediated by body dissatisfaction at age 15 were significant. The work at hand contributes to understanding the risk factors of eating disorders in adolescence.

Keywords: DRD2 rs6277, neuroticism, impulsivity, body dissatisfaction, drive for thinness, bulimia.

Sissejuhatus

Söömishäired

Söömishäireid kirjeldab äärmuslik muretsemine oma kehakuju või kehakaalu pärast, pidev mõtlemine toidust ja söömise kontrollimisest ning söömisharjumuste muutused liigsöömise või ebapiisava söömise näol (Rikani jt, 2013). Söömishäirete sümptomid algavad kõige sagedamini 16-20 aasta vanuselt (Stice, Marti ja Rohde, 2013). Üleminek hilisest teismeeast varasesse täiskasvanuikka on kriitilisim period söömishäirete tekkeks ja sümptomite süvenemiseks ning teismeeas leitud alalävised häired võivad täiskasvanueaks kujuneda kliinilisteks häireteks (Stice, Marti, Shaw ja Jaconis, 2009).

Rahusvahelise haiguste klassifikatsiooni 10. versioon (RHK-10; Maailma terviseorganisatsioon, 1992) eristab kahte peamist sündroomi: *anorexia nervosa* (AN) ja *bulimia nervosa* (BN). *Anorexia nervosa* iseloomustab RHK-10 järgi alakaal, mis on patsiendi poolt tahtlikult esile kutsutud kaloritarbimise vähendamise ning kaloririkaste toitude vältimise abil. *Bulimia nervosa* iseloomulikeks tunnusteks on korduvad liigsöömishood, mille järgselt proovitakse äärmuslike meetmete, näiteks oksendamise, lahtistite kuritarvitamise või paastumisega vältida liigsöömisest tulenevat kaalutõusu. Lisaks neile on RHK-10-s esindatud eelmainitud sündroomide atüüpilised vormid, liigsöömine koos muu psüühikahäirega, oksendamine koos muu psüühikahäirega, muud täpsustatud söömishäired ning ka täpsustamata söömishäirete kategooria.

Vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu 5. versioon (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5; APA, 2013) eristab samuti *anorexia nervosa*, *bulimia nervosa*, liigsöömishäire ning muude täpsustatud (kuhu kuuluvad muuhulgas AN ja BN atüüpilised vormid) ja täpsustamata toitumis- ja söömishäirete kategooriaid. Eelnevatele lisaks on DSM-5 kategorisatsioonis esindatud ka kehakuju muutmise sooviga mitteseonduvad söömishäired, näiteks *pica*. DSM-5-s kirjeldatud liigsöömishäire erineb *bulimia nervosa*st eelkõige liigsöömisele järgnevate kompensatoorsete käitumiste puudumise poolest ning seda võib vaadata kui BN alaliiki (Mond, 2013).

Nii RHK-10 (Maailma terviseorganisatsioon, 1992) kui ka DSM-5 (APA, 2013) järgi on AN ja BN diagnostilistes kriteeriumites olulisel kohal rahulolematuse oma kehaga ning soov olla kõhnem ja kaalu langetada. Kehaga rahulolematuse (Cooley ja Toray, 2001) ja kõhnuseihaluse (Chernyak ja Lowe, 2010) on häirunud söömiskäitumise olulisteks ennustajateks. Liigsöömishäire diagnoosiga inimesed kogevad BN-diagnoosiga inimestele sarnases

proportsioonis kehaga rahulolematust ning muret kehakuju pärast, ehkki liigsöömishäires ei esine otseseid kaalulangetusele suunatud käitumisviise (Striegel-Moore jt, 2001).

Kuigi kõhnuseihalus on nii AN kui BN tavaliseks komponendiks (Chernyak ja Lowe, 2010; Cooley ja Toray, 2001), on enamus BN all kannatajatest normaalkaalus (Hudson, Hiripi, Pope ja Kessler, 2007). Suuremat kaalu allasurumist selle häire puhul on seostatud tihedamate liigsöömishoogude ning tihedama väljutamisega (Butryn, Juarascio ja Lowe, 2011), mis võib tähendada rohkemate kalorite tarbimist. Kõrgemat kehamassiindeksit BN-s on seostatud suurema negatiivsusega oma keha suhtes (Rotella jt, 2013) ning söömishäire algusele eelnenud kehamassiindeks ennustab positiivses suhtes häire väljakujunemise tõenäosust (Lantz, Gillberg, Råstam, Wentz ja Lowe, 2017).

Söömishäirete diagnostilist klassifikatsiooni on palju kritiseeritud põhjusel, et liigselt jäigad diagnostilised kriteeriumid on tekitanud olukorra, kus enamus söömishäire diagnoosiga inimestest kuulub heterogeensesse täpsustamata söömishäirete kategooriasse (Smink, van Hoeken ja Hoek, 2012). Täpsustamata söömishäirete diagnoosiga inimesed kogevad märkimisväärseid psühholoogilisi ja füsioloogilisi sümptomeid, mis on tõsiduselt võrreldavad täpsustatud söömishäiretega (Thomas, Vartanian ja Brownell, 2009).

Söömishäired mõjutavad ulatuslikult nende all kannatajate elukvaliteeti. Söömishäiretel on märkimisväärne komorbiidsus mitmete teiste häiretega, peamiselt depressiooni (Kaye jt, 2008), ärevushäirete (Kaye, Bulik, Thornton, Barbarich ja Masters, 2004) ning sõltuvushäiretega (Root jt, 2010). Ágh jt (2016) leidsid meta-analüüsi tulemusena, et AN, BN ja liigsöömishäire diagnoos olid olulises seoses halvema füüsilise tervise ja sagedasema haiglaravi ning erakorralise arstiabi vajadusega. Lisaks leidsid nad, et söömishäire diagnoosiga inimeste elukvaliteet oli madalam ka võrreldes inimestega, kellel oli diagnoositud muu psühhopatoloogia.

Akkermanni (2010) uurimuse järgi esines *anorexia nervosa* Eestis 0,7%-l, *bulimia nervosa* 1,4%-l, liigsöömishäire 1,8%-l ning täpsustamata söömishäire 3,8%-l naistest. Söömishäirete esinemissagedus on naiste hulgas märkimisväärselt kõrgem kui meeste hulgas (Sweeting jt, 2015).

Stressitekitavad elusündmused

Stressirohkete elusündmuste kogemine on oluliseks riskifaktoriks nii AN kui BN väljakujunemisel (Loth, van den Berg, Eisenberg ja Neumark-Sztainer, 2008). Söömishäirete, eriti BN-sümptomite algusele eelnenud aasta jooksul võib tihti leida stressitekitavate sündmuste toimumist (Welch, Doll ja Fairburn, 1997). Elusündmustest ennustavad söömishäirete väljakujunemist eriti seksuaalse traumaga seotud kogemused lapsepõlves (Rayworth, Wise ja Harlow, 2004), kuid häirete esinemist ennustavad ka muud tüüpi elu jooksul kogetud stressirohked sündmused (Loth jt, 2008).

Inimesed, kes on elu jooksul kogenud rohkem stressitekitavad elusündmusi, käituvad impulsiivsemalt (Kattimani, Sarkar, Rajkumar ja Menon, 2015) ning on neurootilisemad (Riese jt, 2014), mis on olulisteks söömishäirete väljakujunemise riskifaktoriteks (nt Brookings ja Wilson, 1994; Rosval jt, 2006). Stressitekitavaid elusündmuseid on seostatud kõrgema depressiivsuse ja ärevusega (Tiet jt, 2011), mistõttu võib häirunud söömiskäitumine olla kui mehhanism elusündmustest põhjustatud negatiivse afektiga toimetulekuks (Loth jt, 2008). Söömishäirega inimesed kogevad stressirohkele sündmusele järgselt suuremat soovi liigselt süüa (Cattanach, Malley ja Rodin, 1988) ning kogetud traumaatilised sündmused ennustavad häirunud söömiskäitumisega inimeste hulgas sümptomaatika suuremat tõsidust ning madalamat toimetulekut (Guillaume jt, 2016).

Impulsiivsus

Impulsiivsus on valmisolek kiireks ja planeerimata tegevuseks, vastusena sisemistele või välistele stiimulitele (Moeller jt, 2001). Impulsiivsust peetakse isiksuseomaduseks (Fischer, 2008) ning see on vähemalt osaliselt pärilik (Anokhin, Grant, Mulligan ja Heath, 2015).

Dickman (1990) eristas düsfunktsionaalset ja funktsionaalset impulsiivsust arutledes, et ehkki enamuse impulsiivsust puudutavast kirjandusest keskendub düsfunktsionaalsele impulsiivsusele, mille puhul toob planeerimatu käitumine kaasa raskuseid, võib kiire otsustamine anda mõnes olukorras eelise ning seetõttu ei tohiks impulsiivsust kui omadust ainult negatiivsena vaadata.

Impulsiivsus võib olla seotud söömishäirete sümptomaatika tekkimise ja püsimisega, sest see soodustab käitumusliku kontrolli kaotamist vastusena tugevatele emotsioonidele ning vähendab seeläbi suutlikkust oma käitumist planeerida (Lavender ja Mitchell, 2015). Mitmed uurimused on leidnud BN ja liigsöömishäirega inimeste hulgas tervete kontrollisikutega võrreldes kõrgema impulsiivsuse (nt Kane, Loxton, Staiger ja Dawe, 2004; Rosval jt, 2006).

Kõrgemat impulsiivsust on leitud ka väljutavat tüüpi AN-patsientide seas (Brockmeyer jt, 2014). Impulsiivsus paistab olevat omane just liigsöömis- ja väljutamissümptomitega häirunud söömiskäitumisele, samas kui piiravat tüüpi AN-ga inimeste hulgas on olulisel kohal järjepidevusega seotud isikuomadused nagu ambitsioonikus ja valmisolek pingutuseks (Díaz-Marsá, Carrasco ja Sáiz, 2000). Impulsiivsus ennustab ka söömishäirete sümptomaatika suuremat tõsidust (Brockmeyer jt, 2014) ning kõrgemat kehamassiindeksit (Bénard jt, 2017).

Fischer (2008) tõi meta-analüüsis välja impulsiivsuse tahud, mis on erinevates impulsiivsuse mudelites ühised: negatiivne tungivus, käitumise planeerimatus, puudulik pidurduslik kontroll ning elamustejanu. Häirunud söömiskäitumises on eriti oluline roll negatiivsel tungivusel, mis viitab kalduvusele kaotada käitumuslik kontroll vastusena tugevatele negatiivsetele emotsioonidele (Anestis, Selbu ja Joiner, 2007; Fischer, 2008). Emotsionaalset distressi kogedes on nii AN- kui BN-diagnoosiga inimestel keeruline impulsiivset käitumist pidurdada (Lavender jt, 2015). Kõrgem negatiivne tungivus ennustab madalamat tervenemise tõenäosust (Bardone-Cone, Butler, Balk ja Koller, 2016).

Lee-Winn, Townsend, Reinblatt ja Mendelson (2016) leidsid, et impulsiivsus suurendab ebakohaste ja vältivate toimetulekuviiside, sealhulgas liigsöömise, kasutamist tugevate emotsioonidega toimetulekuks. Seega võib impulsiivsuse mõju häirunud söömiskäitumisele sõltuda ka inimese kalduvusest kogeda negatiivseid emotsioone (*ibid*).

Neurootilisus

Neurootilisus on koos ekstravertsusega häirunud söömiskäitumist enim mõjutavaks Suure Viisiku isikuomaduseks (Brookings ja Wilson, 1994). Neurootilisus on kalduvus kogeda negatiivseid emotsioone, sh viha, ärrituvust ja üldist emotsionaalset ebastabiilsust (Widiger, 2009). Neurootilisus on vähemalt osaliselt pärilik (Power ja Pluess, 2015) ning sellel võib olla impulsiivse käitumisega sarnane geneetiline tagapõhi (Bratko, Butković ja Bosnjak, 2013).

Neurootilisus on oluline riskifaktor häirunud söömiskäitumise väljakujunemiseks (Lilenfeld, Wonderlich, Riso, Crosby ja Mitchell, 2006). Neurootilisemad inimesed kogevad rohkem negatiivseid emotsioone (Miller, Vachon ja Lynam, 2009) ning neil on eelsoodumus depressiivsete häirete väljakujunemiseks (Christensen ja Kessing, 2006), söömishäired võivad aga välja areneda mehhanismina selliste tunnetega toimetulekuks (Loth jt, 2008). Neurootilisust on seostatud ka söömishäirete riskifaktorite kõhnuseihaluse (Miller, Schmidt, Vaillancourt, McDougall ja Laliberte, 2006) ning kehaga rahulolematusega (Macneill, Best ja Davis, 2017).

Neurootilisemad inimesed kogevad vastusena negatiivsetele elusündmustele tihemini depressiivseid ja ärevaid tundeid (Jacobs jt, 2006) ning on psühholoogilise stressi suhtes reaktiivsemad (Evans jt, 2016). Nii AN- kui BN-diagnoosiga inimeste hulgas on leitud madalamat taluvust emotsionaalse distressi suhtes (Lavender jt, 2015). Neurootilisus võib suurendada ebakohaste toimetulekuviiiside kasutamist ning tema mõju söömiskäitumisele võib sõltuda impulsiivsuse tasemest, mis suurenedes muudab kõrgema neurootilisusega inimesed oma negatiivsete emotsioonide suhtes reaktiivsemateks (Lee-Winn jt, 2016).

Dopamiinisüsteemi talitluse eripärad söömishäiretes

Söömishäiretega inimeste hulgas on leitud häirunud serotoniini ja dopamiini süsteemide regulatsiooni (Kaye, 2008). Dopamiiniülekanne on seotud söömise motivatsiooniliste aspektidega (Volkow jt, 2002). Dopamiin vabaneb süües vastusena maitsele ning ei eelda toitainete jõudmist verre (Avena, Rada ja Hoebel, 2006).

Nii AN-diagnoosi kui ülesöömistüüpi söömishäiretega inimeste hulgas on leitud madalamat dopamiini metaboliitide kontsentratsiooni seljaajuvedelikus, mis võib viidata madalamale dopamiinitasemele ajus (Kaye, Ebert, Raleigh ja Lake, 1984; Jimerson jt, 1992). Seega on teoretiseeritud, et häirunud söömiskäitumine võib osalt tuleneda ebaadaptiivsetest viisidest, et kompenseerida loomulikult madalat dopamiinitaset ajus (Broft, Berner, Martinez ja Walsh, 2011).

BN-diagnoosi ja liigsöömishäirega inimeste hulgas on võrreldes tervete isikutega leitud madalamat seondumist dopamiini D2-retseptoritele ning vähesemat dopamiini vabanemist juttkehas (Broft jt, 2012). BN-diagnoosiga naiste hulgas on leitud aju tasusüsteemi alanenud funktsiooni vastusena toidustiimulitele, mis võib tähendada, et liigsöömine on viisiks tasupuudust kompenseerida (Bohon ja Stice, 2011), kus alanenud dopamiinifunktsioon paneb inimest otsima tugevamaid dopamiinisüsteemi mõjutavaid stiimuleid, et süsteemi vähest aktiivsust tasakaalustada (Volkow jt, 2003). Samas võib seos olla ka vastupidine – vähenenud tundlikkus võib olla pikaajalise liigsöömise tagajärjeks (Broft jt, 2012).

Dopamiinisüsteemi alanenud funktsioon võib olla seotud ka kõrgema impulsiivsusega. Dopamiini D2-retseptorid on seotud käitumusliku pidurdamise mehhanismidega (Linden, James, McDaniel ja Jentsch, 2018) ning madalamat dopamiiniülekannet, eriti prefrontaalsel ja ventraalsetel striataalsetel aladel, on seostatud kõrgema impulsiivsusega (Mitchell ja Potenza, 2014).

Madalamat dopamiinisüsteemi aktiivsust on seostatud ka negatiivsete emotsioonide (Schmidt jt, 2001) ja neurootilisusega (Fischer, Lee ja Verzijden, 2018), mis on seotud söömishäirete (Lilenfeld jt, 2006) ning emotsionaalse söömisega (Lee-Winn jt, 2016).

Alanenud D2-funktsiooniga seotud alleele on seostatud ka kõhnuseihaluse (Nisoli jt, 2007) ning kehataju moonutustega (Vulnik, Planting, Fige, Booij ja Denys, 2016), mis on olulisteks buliimiasüptomite ennustajateks (Chernyak ja Lowe, 2010; Mohr jt, 2011).

DRD2 rs6277 polümorfism

Üheks geneetiliseks faktoriks, mis võib suurendada haavatavust väljutamis- ja liigsöömissüptomitega häirunud söömiskäitumise suhtes, on DRD2 rs6277 polümorfism. DRD2 geen kodeerib D2-dopamiinireseptoreid (Xie, Maddox, McGeary ja Chandrasekaran, 2015) ning avaldub peamiselt juttkehas (Meador-Woodruff jt, 1996). Seal mõjutab polümorfism D2-retseptorite saadavaolekut, mis on suurim T/T genotüübi, keskmine C/T genotüübi ning vähim C/C genotüübi puhul, ehk polümorfismi C-alleel on seotud alanenud dopamiiniülekanega juttkehas (Hirvonen jt, 2005). Vähesemat dopamiiniülekanet juttkehas on seostatud madalama tasutundlikkuse ning liigsöömis- ja buliimiasüptomite (Ely ja Cusack, 2015), emotsionaalse söömise (Volkow jt, 2003) ning ka madalama prefrontaalse ajukoore aktiivsusega (Volkow jt, 2008), mis võib vähenenud pidurdusliku kontrolli tõttu viia ülesöömiseni (Stice, Yokum, Zald ja Dagher, 2011) ning seeläbi kõrgema kehamassiindeksini (Volkow jt, 2009).

Varasemad uurimused DRD2 rs6277 polümorfismi ja buliimiasüptomite seose kohta on andnud vastakaid tulemusi. On leitud, et liigsöömishäirega inimeste hulgas on oluliselt rohkem T/T genotüübiga inimesi (Davis jt, 2012), kuid ka, et polümorfismil puudub seos liigsöömishäirega (Davis jt, 2008). Arvestades eelnevalt kirjeldatud seoseid alanenud dopamiinifunktsiooni ja häirunud söömiskäitumise vahel, on võimalik, et alanenud dopamiiniülekanet ennustav C-alleel võiks olla seotud sagenenud buliimiasüptomite esinemise ning kõrgema kehamassiindeksiga.

DRD2 rs6277 polümorfismi C-alleeli kandmine ennustab suuremat neurootilisust (Montag, Bleek, Faber ja Reuter, 2012), mis on, nagu eelnevalt kirjeldatud, söömishäirete oluliseks riskifaktoriks (Lilenfeld jt, 2006). Kuna kõrgemat neurootilisust ennustab ka stressirohkete elusündmuste kogemine (Riese jt, 2014), võiks neurootilisuse ennustamisel oluline olla ka polümorfismi ning stressitekitavate elusündmuste koosmõju.

C-alleeli kandmine võib modereerida ka suhet stressi ja tasule suunatud impulsiivsuse vahel, suurendades C-alleeli kandjate hulgas tasule suunatud impulsiivsust rohkem kui mittekanndjate hulgas (White, Lawford, Morris ja Young, 2009). Noorukieas suurendab stressirohkete elusündmuste ja C-alleeli interaktsiooni düsfunktsionaalset impulsiivsust (Klaus, Vaht, Pennington ja Harro, 2017). Impulsiivsus mõjutab oluliselt söömishäirete väljakujunemise riski (Lavender ja Mitchell, 2015) ning seega on võimalik, et polümorfismi mõju söömiskäitumisele sõltub koosmõjust kogetud stressirohkete elusündmustega.

Kuna DRD2 rs6277 C-alleel on seotud alanenud D2 dopamiinifunktsiooniga, on võimalik, et selle kandmine põhjustab ka kõhnuseihalust ning negatiivset kehataju, mida on seostatud häirunud D2 dopamiinifunktsiooniga (Nisoli jt, 2007; Vulnik jt, 2016) ning mis on olulisteks buliimiasümptomite prediktoriteks (Chernyak ja Lowe, 2010; Mohr jt, 2011).

Töö eesmärk ja hüpoteesid

Uurimistöö eesmärgiks on uurida longitudinaalselt DRD2 rs6277 polümorfismi ning stressitekitavate elusündmuste seoseid impulsiivsuse, neurootilisuse, kõhnuseihaluse ja kehaga rahulolematusega, mis on söömishäirete riskifaktoriteks, ning nende rolli buliimiasümptomite esinemise ja kehamassiindeksi mõjutajatena 18. eluaastal.

Kirjandusest lähtudes püstitati järgnevad hüpoteesid:

H1: DRD2 rs6277 C/T ja C/C genotüübiga inimesed kogevad 18. eluaastal rohkem buliimiasümptomeid;

H2: DRD2 rs6277 C/T ja C/C genotüübiga inimeste kehamassiindeks on 18. eluaastal kõrgem kui teistel genotüüpidel;

H3: DRD2 rs6277 C-alleel koosmõjus stressitekitavate elusündmustega ennustab impulsiivsust 15. eluaastal;

H4: DRD2 rs6277 C-alleel koosmõjus stressitekitavate elusündmustega ennustab neurootilisust 15. eluaastal;

H5: Impulsiivsuse ja neurootilisuse koosmõju ennustab buliimiasümptomite kogemist 18. eluaastal;

H6: DRD2 rs6277 genotüüp ennustab buliimiasümptomite kogemist 18. eluaastal läbi kehaga rahulolematuse ja kõhnuseihaluse 15. eluaastal.

Meetod

Valim

Uurimuses kasutatakse Eesti laste isiksuse, käitumise ja tervise longituuduuringu (ELIKTU) noorema kohordi osalejate andmeid. Analüüsist jäeti välja meessoost osavõtjad, sest söömishäirete esinemissagedus naiste hulgas on märkimisväärselt suurem (Smink jt, 2012). Osalejate andmeid kasutatakse mõõtmiskordadelt, kui osalejad olid 15- ja 18-aastat vanad. Andmeid koguti aastatel 2004 ja 2007 (naissoost osalejaid kokku 309). 2004. aastal olid osalejad keskmiselt 14,78 aastat vanad ($SD=0,52$) ning 2007. aastal keskmiselt 17,75 aastat vanad ($SD=0,52$). Mõõtmised viidi läbi kontrollitud laboritingimustes ning osalejate (alaealiste osalejate puhul ka nende vanemate) nõusoleku kinnitusel. ELIKTU andmekogumine oli heaks kiidetud TÜ inimuuringute eetika komitee poolt.

Mõõtmisvahendid

Genotüübi määramine

Genotüpiseerimine toimus Tartu Ülikooli neurosühhofarmakoloogia osakonna laboris. Vereproovide võtmine viidi läbi hommikul enne, kui osavõtjad olid söönud, ning see oli esimene uuringuprotseduur. Genoomne DNA eraldati veenivere proovidest, kasutades Qiagen QIAamp® DNA Blood Midi Kit'i. Genotüpiseerimiseks viidi läbi reaalaja polümeraasi ahelreaktsioon (RT-PCR) TaqMan Pre-Designed SNP genotüpiseerimisanalüüsiga C_11339240_10 (Applied Biosystems), mis sisaldas praimereid ja sonde. Genotüpiseerimisreaktsioonid viidi läbi kogumahuga 10 µl, mis sisaldas ~25 ng analüüsitavat DNA-d. RT-PCR reaktsioonikomponendid ja lõplikud kontsentratsioonid olid jägmised: 1:5 5 x HOT FIREPol® Probe qPCR Mix Plus (ROX) (Solis BioDyne) ning 1:20 80 x TaqMan Primers Probe. Võimenduseks kasutatav järjestus [VIC/FAM] oli TCTTCTCTGGTTTGGCGGGGCTGTC[A/G]GGAGTGCTGTGGAGACCATGGTGGG.

Reaktsioonid viidi läbi Applied Biosystems ViiA™ 7 Real-Time PCR süsteemil.

Võimendusprotsess sisaldas esialgset denaturatsioonisammu järgmiste etappidega: 12 minutit temperatuuril 95°C, 40 15-sekundilist tsüklit temperatuuril 95°C ning 1 minut temperatuuril 60°C. Igale reaktsiooniplaadile lisati ka positiivsed ja negatiivsed kontrollproovid ning ebakõlasid ei leitud. Genotüüpide esinemissagedused olid kooskõlas Hardy-Weinbergi tasakaaluga.

Stressitekitavate elusündmuste esinemine

Stressitekitavate elusündmuste esinemist mõõdeti loeteluga 18-st sündmusest, mille esinemist või mitteesinemist osaleja kinnitas. Kogetud üksiksündmuste hulga kokkuliitmisel moodustus üldskoor.

Eating Disorder Inventory 2 (EDI-2)

Söömishäirete sümptomaatika ja söömishäiretega seodnuva käitumise mõõtmiseks kasutati EDI-2 küsimustiku eestikeelse versiooni (Podar, Hannus ja Allik, 1999) buliimia (*bulimia*), kõhnuseihaluse (*drive for thinness*) ja kehaga rahulolematuse (*body dissatisfaction*) alaskaalade skooore. Nimetatud alaskaalad on häirunud söömiskäitumisega enim seotud (Hurley, Palmer ja Stretch, 1990). Kõhnuseihaluse alaskaala mõõdab hõivatust dieedipidamisest ja kaalutõusust, buliimia alaskaala mõõdab kalduvust liigsöömishoogudele või neist mõtlemisele, ning kehaga rahulolematuse alaskaala mõõdab rahulolematust kehakuju ja teatud kehaosadega, millega häirunud söömiskäitumisega inimesed tihti kõige rahulolematumad on (kõht, puusad, reied, tuharad).

Barratti impulsiivsuse skaala versioon 11 (BIS-11)

Impulsiivsuse mõõtmiseks kasutati BIS-11 küsimustiku eestikeelset versiooni (Paaver, Nordquist, Parik Harro, Orelan ja Harro, 2007), mis mõõdab erinevaid impulsiivsuse tahke 4-punktilisel Likerti skaalal ning sisaldab 30 küsimust. Impulsiivsuse indikaatorina kasutati BIS-11 koguskoori.

NEO-PI-R küsimustik (NEO-PI-R)

Neurootilisuse hindamiseks kasutati neurootilisuse alaskaalat NEO-PI-R küsimustiku eestikeelsest versioonist (Pulver, Allik, Pulkkinen ja Hämäläinen, 1995), mis mõõdab neurootilisuse kuut tahku 5-punktiseid Likerti skaalasisid kasutades. Neurootilisuse indikaatorina kasutati alaskaala koguskoori.

Andmeanalüüs

Andmeanalüüs teostati IBM SPSS tarkvara 23.0 versiooniga. Genotüüpide vaheliste erinevuste määramisel kasutati Kruskal-Wallise H-testi, sest parameetriliste testide eeldused ei olnud täideud. Prediktorite peamõjude, koosmõjude ning vahenduste uurimiseks viidi läbi mitmesed regressioonanalüüsid tavalisel vähimruutude meetodil. Regressioonanalüüside teostamiseks kasutati Process MACRO liidese 3.2 versiooni. Enne analüüside läbiviimist testiti mitmese

regressioonanalüüsi eelduste täidetust, millest ilmnas, et kõigi mudelite puhul olid täitmata püsijahuvuse (Breusch-Pagani testi tulemus $p < 0,05$) ja jääkide normaaljaotuslikkuse eeldused (Shapiro-Wilke'i testi tulemus $p < 0,05$). Heteroskedastiivsuse vähendamiseks kasutati MacKinnoni ja White'i (1985) HC3 heteroskedastiivsusega arvestavaid standardvigade hinnanguid, mis sobib väikestele valimitele ($n < 250$) (Hayes ja Cai, 2007). Jääkide normaaljaotuslikkuse puudumise mõju vähendamiseks viidi analüüsid läbi ka *bootstrap* meetodil suurendatud valimiga ($n = 1000$), mille tulemused on esitatud lisades.

Tulemused

EDI-2 alaskaalade ning neurootilisuse ja impulsiivsuse skooride erinevused DRD2 rs6277 genotüüpide vahel

27,8% osalejatest olid rs6277 genotüübi suhtes T/T homosügootid, 45,3% C/T heterosügootid ning 26,7% C/C homosügootid.

Kruskal-Wallise H-test näitas, et genotüüpide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust kõhnuseihaluse ($X^2 = 1,42$; $df = 2$; $p = 0,49$), kehaga rahulolematuse ($X^2 = 4,63$; $df = 2$; $p = 0,10$) ega buliimia ($X^2 = 2,04$; $df = 2$; $p = 0,36$) alaskaalade skoorides 15-aastaselt. Erinevusi ei ilmnenu ka kõhnuseihaluse ($X^2 = 0,71$; $df = 2$; $p = 0,70$), kehaga rahulolematuse ($X^2 = 2,18$; $df = 2$; $p = 0,34$) ega buliimia ($X^2 = 2,12$; $df = 2$; $p = 0,35$) alaskaalade skoorides 18. eluaastal. Samuti ei erinenud genotüüpide vahel neurootilisuse ($X^2 = 0,37$; $df = 2$; $p = 0,83$) ega impulsiivsuse ($X^2 = 3,83$; $df = 2$; $p = 0,15$) tasemed 15. eluaastal.

EDI-2 alaskaalade keskmised ja standardhälved genotüübiti on esitatud lisas 1.

DRD2 rs6277 genotüüp ja kehamassiindeks

Keskmine kehamassiindeks (KMI) 18. eluaastal oli T/T homosügootidel 21,59 ($SD = 2,71$), C/T heterosügootidel 21,84 ($SD = 2,98$) ning C/C homosügootidel 23,55 ($SD = 4,75$). KMI erines DRD2 rs6277 genotüübiti oluliselt ($X^2 = 7,20$; $df = 2$; $p = 0,03$). Dunn-Bonferroni korrektsiooniga *post-hoc* test näitas, et statistiliselt oluliselt erinesid T/T homosügootid ja C/C homosügootid ($p = 0,04$).

Genotüübi peamõju uurimiseks viidi läbi ka mitmene regressioonanalüüs Process MACRO liideseaga.

Tabel 1

DRD2 rs6277 genotüüp kehamassiindeksi ennustajana 18. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	21,54	0,34	63,99	<0,01
C/T	0,31	0,45	0,68	0,50
C/C	1,90	0,69	2,73	0,01

Tabelis 1 on esitatud DRD2 rs6277 genotüüpide regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead, t-väärtused ning statistilised olulisused KMI ennustamisel 18. eluaastal. Genotüüp selgitas 5% KMI variatiivsusest 18. eluaastal ($n=226$; $r^2=0,05$; $F(2, 223)=3,79$; $p=0,02$). Oluliseks ennustajaks oli C/C genotüüp ($p<0,05$). Seda toetas ka *bootstrap* analüüs (lisa 2), kus C/C genotüübi mõju 95% usalduspiirid (0,63; 3,33) ei sisaldanud nulli.

DRD2 rs6277 genotüübi ja stressirohkete elusündmuste koosmõju impulsiivsusele ja neurootilisusele

DRD2 rs6277 genotüübi ja 15. eluaastaks kogetud stressirohkete elusündmuste peamõjude ja koosmõjude hindamiseks neurootilisuse ja impulsiivsuse ennustamisel viidi läbi regressioonanalüüs Process MACRO liidesega.

Tabel 2

DRD2 rs6277 genotüübi ning stressirohkete elusündmuste koosmõju neurootilisusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	85,74	3,17	27,08	<0,01
DRD2 C/T	0,41	3,83	0,11	0,92
DRD2 C/C	-2,43	4,28	-0,57	0,57
Elusündmused	3,26	1,28	2,56	0,01
Elusündmused x C/T	0,25	1,57	0,16	0,87
Elusündmused x C/C	0,09	1,81	0,05	0,96

Neurootilisuse ennustamisel oli statistiliselt oluline elusündmuste peamõju ($p < 0,05$). Mudel selgitas 16% neurootilisuse skooride variatiivsusest 15-aastaselt ($n=230$; $r^2=0,16$; $F(5, 224)=5,89$, $p < 0,001$). *Bootstrap* meetodil läbi viidud analüüsi (lisa 3) 95% usalduspiirid (0,42; 5,53) viitavad samuti elusündmuste statistiliselt olulisele peamõjule. Prediktorite peamõjude olulisused, standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead ning t-väärtused on esitatud tabelis 2.

DRD2 rs6277 C/T genotüüp ($B=2,21$; $p=0,11$), C/C genotüüp ($B=-0,77$; $p=0,63$), stressirohked elusündmused ($B=0,54$; $p=0,25$), C/T genotüübi ja elusündmuste koosmõju ($B=0,46$; $p=0,50$) ega C/C genotüübi ja elusündmuste koosmõju ($B=0,38$; $p=0,52$) ei ennustanud impulsiivsust statistiliselt olulisel määral ning ka mudel ei olnud statistiliselt oluline ($n=232$; $r^2=0,09$; $F(5, 226)=3,00$; $p=0,12$). Prediktorite peamõjude olulisused, standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead ning t-väärtused on esitatud lisa 4a. *Bootstrap* analüüsi (lisa 4b) tulemustest ilmnes, et kõigi prediktorite ning interaktsioonide 95% usalduspiirid sisaldasid nulli, mis viitab statistilise olulisuse puudumisele.

Impulsiivsus, neurootilisus ning nende koosmõju buliimiasümptomite ennustamisel 18. eluaastal

Process MACRO liidesega läbi viidud mitmeses regressioonanalüüsis testiti 15. eluaastal mõõdetud neurootilisuse ning impulsiivsuse peamõjusid ning koosmõju buliimiasümptomitele 18. eluaastal.

Tabel 3

Neurootilisus ja impulsiivsus 15. eluaastal buliimiasümptomite ennustajatena 18. eluaastal.

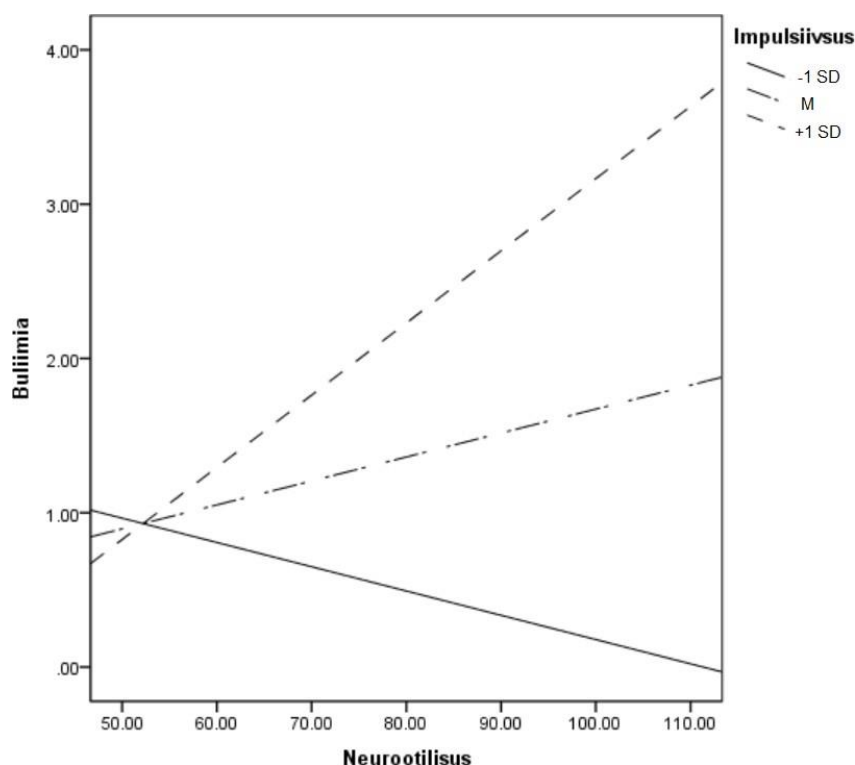
Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	1,43	0,18	7,79	<0,01
Neurootilisus	0,02	0,01	1,48	0,14
Impulsiivsus	0,11	0,04	2,41	0,02
Interaktsioon	0,01	0,02	1,95	0,05

Impulsiivsus ning impulsiivsuse ja neurootilisuse koosmõju olid statistiliselt olulised ($p < 0,05$) buliimiasümptomite ennustamisel 18. eluaastal. Mudel selgitas 26% buliimiasümptomite variatiivsusest ($n=173$; $r^2=0,26$; $F(3, 169)=3,41$; $p=0,02$). Interaktsiooni lisamine mudelisse

tõstis mudeli kirjeldusvõimet 10% võrra (r^2 muut=0,10; $F(1, 169)=3,78$; $p =0,05$). *Bootstrap* analüüsi (lisa 5) 95% usalduspiirid viitasid samuti impulsiivsuse peamõju (0,02; 0,17) ning neurootilisuse ning impulsiivsuse koosmõjule ($<0,01$; $<0,01$) buliimiasümptomite ennustamisel. Prediktorite pea- ning koosmõjude olulisused, standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead ning t-väärtused on esitatud tabelis 3.

Johnson-Neymani olulisusregioonide analüüs näitas, et impulsiivsuse ja neurootilisuse interaktsioon oli oluline ($p<0,05$) neurootilisuse väärtuste juures, mis olid vähemalt 3,23 punkti kõrgemad neurootilisuse keskmisest ($M=85,21$).

Joonis 1 kujutab impulsiivsuse ja neurootilisuse koosmõju buliimia alaskaala skooridele. Madala impulsiivsuse juures on suhe neurootilisuse ja buliimiasümptomite vahel negatiivne. Keskmise ning kõrge impulsiivsuse taseme juures on suhe positiivne, kusjuures kõrgema impulsiivsuse juures tõuseb buliimia-alaskaala skoor neurootilisuse ühiku kohta rohkem kui keskmise impulsiivsuse taseme juures.



Joonis 1. Suhe neurootilisuse ning buliimia alaskaala skooride vahel madala (1 SD alla keskmise), keskmise ning kõrge (1 SD üle keskmise) impulsiivsuse skoori juures.

DRD2 rs6277 genotüübi mõju buliimiasümptomitele läbi kehaga rahulolematuse

Otseste ja kaudsete mõjude uurimiseks viidi läbi mitmene regressioonanalüüs Process MACRO liidesega. Vahendust testiti longitudinaalselt, vaadates DRD2 rs6277 genotüübi mõju buliimiasümptomitele 18. eluaastal läbi kehaga rahulolematuse 15. eluaastal.

Tabel 4

DRD2 rs6277 genotüübi mõju kehaga rahulolematusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	5,84	0,68	8,57	<0,01
C/T	2,47	1,01	2,45	0,02
C/C	3,10	1,32	2,36	0,02

DRD2 rs6277 genotüüp selgitas 3% kehaga rahulolematusest 15. eluaastal ($n=196$; $r^2=0,03$; $F(2, 193)=4,28$; $p=0,02$). *Bootstrap* analüüsi (lisa 6a) usalduspiirid toetasid genotüübi olulisust kehaga rahulolematuse ennustamisel (C/T usalduspiirid 0,43; 4,46; C/C usalduspiirid 0,67; 5,76). Standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead, t-väärtused ning olulisusnivood on esitatud tabelis 4.

Tabel 5

DRD2 rs6277 genotüüp ning kehaga rahulolematuse buliimiasümptomite ennustajatena 18. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	0,81	0,36	2,25	0,03
C/T	0,03	0,44	0,09	0,93
C/C	-0,13	0,48	-0,27	0,79
Kehaga rahulolematuse	0,13	0,04	2,89	<0,01

Kehaga rahulolematuse 15. eluaastal ennustas oluliselt buliimiasümptomite esinemist 18. eluaastal ($p<0,05$). DRD2 rs6277 genotüüp ei olnud buliimiasümptomite esinemisega seotud ($p>0,05$). Mudel selgitas 9% buliimiasümptomite variatiivsusest ($n=196$; $r^2=0,31$; $F(3,$

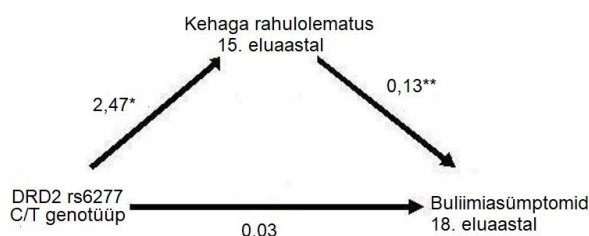
192)=3,71; $p=0,01$). *Bootstrap* (lisa 6b) analüüsi usalduspiirid toetasid kehaga rahulolematuse olulisust buliimiasümptomite ennustamisel (0,05; 0,22). Prediktorite peaning koosmõjude olulisused, standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead ning t-väärtused on esitatud tabelis 5.

Tabel 6

DRD2 genotüübi mõju buliimiasümptomitele läbi kehaga rahulolematuse.

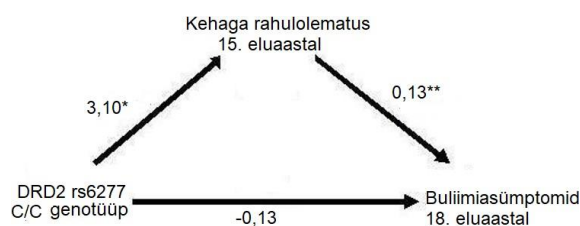
Prediktor	Efektisuurus	SE	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
C/T	0,11	0,06	0,02	0,25
C/C	0,14	0,07	0,02	0,30

Tabelis 6 ($n=1000$) on kujutatud *bootstrap* meetodiga arvatud osaliselt standardiseeritud efektisuurused DRD2 rs6277 genotüübi mõjule buliimiasümptomitele, mida vahendab kehaga rahulolematuse 15. eluaastal. Efektisuurused on nõrgad, kuid usalduspiirid viitavad vahenduse statistilisele olulisusele. Joonised 2 ja 3 kujutavad vahendusteed läbi kehaga rahulolematuse vastavalt C/T ja C/C genotüüpide puhul. Mudelid on koostatud standardiseerimata regressioonikoefitsientide põhjal.



Joonis 2. DRD2 rs6277 C/T genotüübi mõju buliimiasümptomitele 18. eluaastal läbi kehaga rahulolematuse mõõdetuna 15. eluaastal.

Märkus. $*=p<0,05$; $**=p<0,01$.



Joonis 3. DRD2 rs6277 C/C genotüübi mõju buliimiasüptomitele 18. eluaastal läbi kehaga rahulolematuse mõõdetuna 15. eluaastal.

Märkus. *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$.

DRD2 rs6277 genotüübi mõju buliimiasüptomitele läbi kõhnuseihaluse

Otseste ja kaudsete mõjude uurimiseks viidi läbi mitmene regressioonanalüüs Process MACRO liidesega, millega testiti DRD2 rs6277 genotüübi mõju buliimiasüptomitele 18-aastasena läbi kõhnuseihaluse 15. eluaastal.

DRD2 rs6277 C/T genotüüp ($B=1,22$; $p=0,11$) ega C/C genotüüp ($B=1,37$; $p=0,14$) ei olnud seotud kõhnuseihalusega 15. eluaastal ($p > 0,05$) ning mudel ei olnud statistiliselt oluline ($n=197$; $r^2=0,02$; $F(2, 194)=1,72$; $p=0,18$). *Bootstrap* analüüs (lisa 7a) toetas eelnevaid tulemusi.

Tabel 7

DRD2 rs6277 genotüüp ning kõhnuseihalus 15. eluaastal buliimiasüptomite ennustajana 18. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	0,84	0,35	2,40	0,02
C/T	0,08	0,44	0,19	0,85
C/C	-0,01	0,49	-0,02	0,98
Kõhnuseihalus	0,20	0,06	3,23	<0,01

Kõhnuseihalus 15-aastaselt, kuid mitte DRD2 rs6277 genotüüp, ennustas buliimiasüptomeid 18-aastaselt ($p < 0,05$). Mudel selgitas 12% buliimiasüptomite variatiivsusest ($n=197$; $r^2=0,12$; $F(3, 193)=4,26$; $p < 0,01$). Prediktorite pea- ning koosmõjude olulisused,

standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsientide standardvead ning t-väärtused on esitatud tabelis 7. *Bootstrap* analüüsi (lisa 7b) tulemused toetavad kehaga rahulolematuse mõju olulisust buliimiasümptomite ennustajana (95% usalduspiirid 0,09; 0,33).

Ehkki kõhnuseihalus oli buliimiasümptomite ennustajana oluline, ei olnud DRD2 rs6277 genotüüp ning kehaga rahulolematuse omavahel seotud, ehk tulemustest ei saa järeldada vahendust läbi kõhnuseihaluse.

Arutelu

Ülesöömis- ja väljutamissümptomitega häirunud söömiskäitumist on seostatud alanenud dopamiinifunktsiooniga (Broft jt, 2012). DRD2 rs6277 polümorfismi C-alleel võib olla üheks häirunud dopamiiniülekanne indikaatoriks (Hirvonen jt, 2005). Vähenenud dopamiiniülekanne on seostatud kõrgema impulsiivsuse (Mitchell ja Potenza, 2014), neurootilisuse (Fischer jt, 2018), kehaga rahulolematuse (Vulnik jt, 2016) ja kõhnuseihalusega (Nisoli jt, 2007), mis on olulisteks söömishäirete väljakujunemise riskifaktoriteks (Chernyak ja Lowe, 2010; Lee-Winn jt, 2016; Mohr jt, 2011). Alanenud dopamiinifunktsiooni on seostatud ka kõrgema kehamassiindeksiga (Volkow jt, 2009). Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida DRD2 rs6277 polümorfismi C-alleeli seoseid eelnevalt mainitud söömishäirete riskifaktoritega ning nende rolli buliimiasümptomite ja kehamassiindeksi mõjutajatena.

Buliimiasümptomite kogemises 15- ega 18-aastaselt ei olnud genotüüpide vahelisi erinevusi ning seetõttu ei saanud kinnitust esimene hüpotees, mille järgi suurendab C-alleeli kandmine buliimiasümptomite kogemist 18. eluaastal. Genotüübi peamõju puudumist kinnitas ka mitmene regressioonanalüüs. Leitud tulemused ühtivad Davise jt (2008) uurimuse tulemustega, kes ei leidnud rs6277 genotüübi mõju buliimiale. Davis jt (2012) leidsid vastupidiselt selle uurimuse eeldustele, mis lähtusid tasupuuduse hüpoteesist buliimiasümptomites (nt Volkow jt, 2003), et kõrgema dopamiiniülekandega seotud T/T genotüüp esines BN diagnoosiga inimeste hulgas sagedamini. Käesoleva töö tulemused ei seostanud ka seda genotüüpi otsemõjuga sagenenud buliimiasümptomitele. Sardahaee, Micali, Holmen ja Kvaløy (2015) leidsid seose rs6277 polümorfismi ja söömishäirete vahel ainult meessoost osalejatel, samas kui käesolevas uurimuses kaasati analüüsi vaid naissoost osalejate andmed, mis ei võimaldanud uurida soo mõjusid. Polümorfismi mõjust või mõju puudumisest parema ülevaate saamiseks võiks seoseid uurida ka meessoost osalejaid kaasates.

Polümorfismi C/C genotüüp ennustas kõrgemat kehamassiindeksit, mis toetas osaliselt teist hüpoteesi C-alleeli ning kõrgema kehamassiindeksi seotuse kohta. Alanenud dopamiiniülekanne on seostatud suurenenud emotsionaalse söömise (Volkov jt, 2003) ning suurema impulsiivsusega (Mitchell ja Potenza, 2014), mis on mõlemad kõrgema kehamassiindeksi ennustajad (Bénard jt, 2017; Stice, Presnell ja Spanger, 2002). Selles valimis ei ennustanud DRD2 genotüüp suurema negatiivse emotsionaalsusega seotud neurootilisust (Widiger, 2009), mida on emotsionaalse söömise seostatud (Lee-Winn jt, 2016), ega ka impulsiivsust, mis suurendab pidurdava kontrolli puudumise tõttu ülesöömist (Bénard jt, 2017), ning mis võiksid olla võimalikeks kehamassiindeksi erinevuste selgitajateks. C/C genotüüp ennustas aga 15-aastaselt kõrgemat kehaga rahulolematust kui teised genotüübid. Püüdu kaalu vähendada on liigsöömis- ja väljutamissümptomitega inimeste hulgas seostatud tihedamate liigsöömishoogudega (Butryn jt, 2011). Seega on võimalik, et kõrgem kehamassiindeks C/C genotüübiga inimeste puhul on seotud suurema negatiivsusega oma keha suhtes ning sellest lähtuvate katsetega ebaefektiivsete meetoditega kaalu vähendada. Siiski ei võimalda käesolev töö teha järeldusi DRD2 rs6277 genotüübi ja kehamassiindeksi vaheliste seoste mõjuteede kohta.

Kolmas ning neljas hüpotees eeldasid, et DRD2 rs6277 polümorfismi C-alleeli ning stressirohkete elusündmuste koosmõju suurendavad 15. eluaastal impulsiivsust ja neurootilisust. Tulemustest selgus ainult stressirohkete elusündmuste peamõju neurootilisusele. See on kooskõlas varasemate uurimuste tulemustega, kus traumaatiliste sündmuste kogemine ennustas kõrgemat neurootilisust (Riese jt, 2014). Riese jt (2014) uurimus näitas ka, et stressirohkete sündmuste neurootilisust suurendav mõju võib olla ajutine, mistõttu võiks elusündmuste ja neurootilisuse seose usaldusväärsemaks selgitamiseks olla oluline ka see, kui hiljutiste sündmustega on tegemist. Seda aga käesolevas uurimuses ei kontrollitud. Varasemalt on näidatud ka elusündmuste mõju impulsiivsusele (Kattimani jt, 2015), mida selles töös ei ilmnenu. Brydges jt (2015), kes ei leidnud samuti kõrgemat impulsiivsust stressirohkete sündmuste kogemise järel, arutlesid, et nende seoste hindamisel võib oluline olla vanus, millal sündmuseid kogeti, ning samuti ka konkreetne impulsiivsuse tahk, mida mõõdetakse. Seega võiks, nagu ka neurootilisuse puhul, olla oluline kontrollida stressirohkete sündmuste kogemise aega ning vaadata sündmuste mõju impulsiivsuse dimensioonidele eraldi.

Vastupidiselt kolmandas ja neljandas hüpoteesis eeldatule, ei olnud DRD2 rs6277 genotüüp käesolevas valimis seotud impulsiivsuse ega neurootilisusega. Alanenud dopamiinifunktsiooni

on seostatud raskustega impulsiivse käitumise pidurdamisel (Michell ja Potenza, 2014) ning ka kõrgeenenud neurootilisusega (Fischer jt, 2018), kuid vähenenud dopamiiniülekanega seotud C-alleel (Hirvonen jt, 2005) ei mõjutanud selles valimis kumbagi muutujat. Rs6277 polümorfismi on varasemates uurimustes seostatud kõrgema neurootilisusega (Montag jt, 2012) ning leitud on ka kõrgemat impulsiivsust (nt White jt, 2009). Erinevused võivad olla seotud käesolevas töös kasutatud noorema valimiga. Klaus jt (2017) leidsid aga seose C-alleeli ja elusündmuste koosmõju ning düsfunktsionaalse impulsiivsuse vahel samas vanuses osavõtjate hulgas, mida käesolev töö ei kinnitanud. Võimalik, et erinevus tuleb sellest, et Klaus jt (2017) kasutasid impulsiivsuse mõõtmisel eraldi düsfunktsionaalse impulsiivsuse dimensiooni, samas kui käesolevas töös vaadati impulsiivsust üldisemalt. Edasistes uurimustes võiks vaadelda impulsiivsuse dimensioone spetsiifilisemalt ning ka võimalikke soolisi erinevusi DRD2 rs6277 polümorfismi mõjus isiksusele ning haavatavusele elusündmuste suhtes.

Impulsiivsuse ja neurootilisuse koosmõju ennustas sagedasemaid buliimiasümptomeid 18. eluaastal, mis kinnitas viiendat hüpoteesi. See on kooskõlas Lee-Winni jt (2016) uurimuse tulemustega, kes näitasid samuti kõrge neurootilisuse ja kõrge impulsiivsuse koosmõju olulisust söömishäiresümptomites. Buliimia all kannatajad kirjeldavad liigsöömist tihti kui viisi depressiivseid ja ärevaid tundeid vähendada (Heatherton ja Baumeister, 1991). Neurootilisus suurendab kalduvust kogeda negatiivseid emotsioone ja ka nende intensiivsust (Widiger, 2009), ning selliste omadustega inimestel kalduvus kasutada toimetulekustrateegiaid, mis pakuvad lühiajalist, kuid kiiret negatiivsete emotsioonide vähendamist (Connor-Smith ja Flachsbarth, 2007). See võib aga omakorda viia ebakohaste toimetulekuviiside kasutamiseni, sealhulgas liigsöömise ja väljutamiseni, mida võib kirjeldada vältivate toimetulekustrateegiatena (Lee-Winn jt, 2016). Impulsiivsetel inimestel on vähem läbimõeldud plaanid võimalike raskusega toimetulekuks (Carver ja Connor-Smith, 2010) ning nad kalduvad käituma planeerimatult, eriti tugevate emotsioonidega silmitsi seistes (Lavender jt, 2015). Seega võib kombinatsioon neist kahest omadusest tähendada suuremat haavatavust ning samas väiksemat suutlikkust stressoritega toime tulla, mis viib düsfunktsionaalsete toimetulekuviiside, näiteks häirunud söömiskäitumiseni.

Tulemustest selgus ka DRD2 rs6277 polümorfismi C/T ja C/C genotüüpide kaudne mõju buliimiasümptomitele läbi kehaga rahulolematuse 15-aastaselt, mis kinnitas osaliselt kuuendat hüpoteesi. Kehaga rahulolematuse on oluline häirunud söömiskäitumise riskifaktor (Chernyak ja Lowe, 2010). Alanenud dopamiiniülekanet D2-retseptorites on varasemalt seostatud

moonutatud kehatajuga (Vulnik jt, 2016). Dopamiinireseptorite stimulatsiooni on seostatud vähenenud teadlikkusega oma kehaosadest kummikäe illusioonis (Albrecht jt, 2011) ning seetõttu teoretiseerib Frank (2014), et alanenud dopamiinifunktsioon võib olla seotud liigse teadlikkusega oma kehast. Lisaks leidub D2-retseptoreid inimese nahal (Tammaro jt, 2012), mistõttu on võimalik, et häired dopamiiniülekanedes on seotud valesignaalidega keha kohta, tekitades moonutatud kehataju (Frank, 2014). Seos dopamiinisüsteemi ja kehataju vahel ning selle võimalikud mõjuteed vajaksid selgitamist edasistes uurimustes. Kehaga rahulolematust on seostatud ka neurootilisusega (MacNeill jt, 2017), kuid selles valimis ei avaldanud DRD2 rs6277 polümorfism viimasele mõju. C-alleeli vahendatud mõju buliimiasümptomitele läbi kehaga rahulolematuse on käesoleva töö kõige olulisemaks leiuks, mida pole varasemates uurimustes käsitletud.

DRD2 rs6277 polümorfism ei olnud selles valimis seotud kõhnuseihalusega, kuid kõhnuseihalus ennustas buliimiasümptomeid 18-aastaselt. Seega ei leidnud kõhnuseihalust puudutav osa kuuendast hüpoteesist kinnitust. Kõhnuseihalus on, nagu kehaga rahulolematuski, üheks oluliseks söömishäirete riskifaktoriks (Cooley ja Toray, 2012) ja diagnostiliste kriteeriumite komponendiks (nt APA, 2013) ning seda on varasemalt seostatud alanenud dopamiinifunktsiooniga (Nisoli jt, 2007). Kõhnuseihaluse roll buliimiasümptomite ennustamisel longitudinaalselt sai uurimuse tulemuste järgi kinnitust, kuid see ei olnud seotud DRD2 rs6277 genotüübiga.

Käesolev töö panustab söömishäirete geneetilise baasi, riskifaktorite ning sümptomite vaheliste seoste selgitamisesse. Tulemused viitavad DRD2 rs6277 polümorfismi kaudsele rollile buliimiasümptomites läbi kehaga rahulolematuse ning neurootilisuse-impulsiivsuse koosmõju olulisusele häirunud söömiskäitumises. Töö tugevusteks on valimi suurus ning longitudinaalsetele andmetele toetumine. Tulemuste tõlgendamisel tuleks aga arvestada ka töö piirangutega.

Töös kasutati valimit, mis koosnes 15- ja 18-aastastest tüdrukutest. Seega oli tegemist üsna piiratud vanusegrupiga, kellel leitud tulemusi ei saa tingimata üldistada täiskasvanutele või ka noorematele teismelistele. Meessoost osalejad jäeti analüüsist välja, sest söömishäireid esineb nende hulgas märkimisväärselt vähem (Smink jt, 2012). Liigsöömise esinemine meeste hulgas võib olla aga sama sage kui naiste hulgas (Striegel-Moore ja Franko, 2003). Seega võiksid edasised uurimused vaadelda genotüübi mõju teistes vanusegruppides ning kaasates meessoost osalejaid.

Käesolev töö käsitles ka väga piiratud osa häirunud söömiskäitumist mõjutavatest faktoritest, vaadeldes vaid ühe polümorfismi mõju peamiselt isiksusega seotud riskifaktoritele ning ülesöömistüüpi häirunud söömiskäitumisele. Söömishäired on kompleksed sündroomid, mille bioloogilisi ja keskkondlikke riskifaktoreid on raske isolatsioonis vaadata. Mõjude avaldumiseks võivad olulised olla ka genotüüpide omavahelised koosmõjud (nt Kaplan jt, 2008) ning koosmõjud muude, praeguses uurimuses käsitlemata keskkonnafaktoritega nagu sotsiaalne surve või kultuuriideaalid ilustandardites (Bulik, 2005). Seega on võimalik, et teatud rs6277 polümorfismi mõjude avaldumiseks oleks vaja kaasata uurimusse teistsugune muutujate komplekt kui selles töös.

Tänuõnad

Sooviksin eelkõige tänada oma juhendajat Kirsti Akkermanni nõuannete, paranduste ja toe eest. Olen tänulik ka ELIKTU andmekogumises osalenutele nende aja ning nõusoleku eest nende abiga kogutud andmete kasutamiseks.

Viited

- Ágh, T., Kovács, G., Supina, D., Pawaskar, M., Herman, B.K., Vokó, Z., Sheehan, D.V. (2016). *Eating and Weight Disorders*, 21(3), 353-364.
- Akkermann, K. (2010). *Serotonin-related biomarkers and symptoms of eating disorders*. Doktoritöö. Tartu Ülikool, psühholoogia instituut.
- Albrecht, M.A., Martin-Iverson, M.T., Price, G., Lee, J., Iyyalol, R., Waters, F. (2011). Deamphetamine effects on separate constructs in the rubber hand illusion test. *Psychopharmacology (Berl)*, 217(1), 39-50.
- American Psychiatric Association (APA). (2013) *DSM-V Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anestis, M.D., Selby, E.A., Joiner, T.E: (2007). The role of urgency in maladaptive behaviors. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 3018-3029.
- Anokhin, A.P., Grant, J.D., Mulligan, R.C., Heath, A.C. (2015). The genetics of impulsivity: evidence for the heritability of delay discounting. *Biological Psychiatry*, 77(10), 887-894.
- Avena, N., Rada, P., Hoebel, P. (2006). Sugar bingeing in rats. J. Crawley, C. Gergen, M. Rogawski, D. Sibley, P. Skolnick, S. Wray (toim), *Current Protocols In Neuroscience* (lk 9.23C.21–29.23C.26). Indianapolis: John Wiley & Sons.
- Bardone-Cone, A.M., Butler, R.M., Balk, M.R., Koller, K.A. (2016). Dimensions of Impulsivity in Relation to Eating Disorder Recovery. *International Journal of Eating Disorders*, 49(11), 1027-1031.
- Bénard, M., Camilleri, G. M., Etilé, F., Méjean, C., Bellisle, F., Reach, G., Hercberg, S., ... Péneau, S. (2017). Association between Impulsivity and Weight Status in a General Population. *Nutrients*, 9(3), 217.
- Bohon C., Stice, E. (2011). Reward abnormalities among women with full and subthreshold bulimia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. *International Journal of Eating Disorders*, 44(7), 585-595.

- Bratko, D., Butković, A., Bosnjak, M. (2013). Twin Study of Impulsive Buying and its Overlap with Personality. *Journal of Individual Differences*, 34(1), 8.
- Brockmeyer, T., Skunde, M., Wu, M., Bresslein, E., Rudofsky, G., Herzog, W. et al. (2014). Difficulties in emotion regulation across the spectrum of eating disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 565-571.
- Broft, A.I., Berner, L.A., Martinez, D., Walsh, B.T. (2011). Bulimia nervosa and evidence for striatal dopamine dysregulation: a conceptual review. *Physiology & Behavior*, 104(1), 122-127.
- Broft, A., Shingleton, R., Kaufman, J., Liu, F., Kumar, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Schebendach, J., Van Heertum, R., Attia, E., Martinez, D., Walsh, B.T. (2012). Striatal Dopamine in Bulimia Nervosa: a PET Imaging Study. *International Journal of Eating Disorders*, 45(5), 648-656.
- Brookings, J. B., Wilson, J. F. (1994). Personality and family-environment predictors of self-reported eating attitudes and behaviors. *Journal of Personality Assessment*, 63, 313-326.
- Brydges, N.M., Holmes, M.C., Harris, A.P., Cardinal, R.N., Hall, J. (2015). Early Life Stress Produces Compulsive-Like, but not Impulsive Behavior in Females. *Behavioral Neuroscience*, 129(3), 300-308.
- Bulik C. M. (2005). Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(5), 335-9.
- Butryn, M. L., Juarascio, A., & Lowe, M. R. (2010). The relation of weight suppression and BMI to bulimic symptoms. *The International journal of eating disorders*, 44(7), 612-7.
- Carver, C.S., Connor-Smith, J. (2010). Personality and coping. *Annual Review of Psychology*, 61, 679-704.
- Cattanach, L., Malley, R., Rodin, J. (1988). Psychologic and physiologic reactivity to stressors in eating disordered individuals. *Psychosomatic medicine*, 50(6), 591-599.
- Chernyak, Y., Lowe, M. R. (2010). Motivations for dieting: Drive for thinness is different from drive for objective thinness. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(2), 276-281.

- Christensen, M.V., Kessing, L.V. (2006). Do personality traits predict first onset in depressive and bipolar disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, 60(2), 79-88.
- Connor-Smith, J.K., Flachsbart, C. (2007). Relations between personality and coping: A meta-analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 93(6), 1080-1107.
- Cooley, E., Toray, T. (2001). Body image and personality predictors of eating disorder symptoms during the college years. *International Journal of Eating Disorders*, 30(1), 28-36.
- Costa, P., McCrae, R. (1992). Normal personality assessment in clinical practice: The NEO personality inventory. *Psychological Assessment*, 4, 5–13.
- Davis, C., Levitan, R.D., Kaplan, A.S., Carter, J., Reid, C., Curtis, C., Patte, K., Hwang, R., Kennedy, J.L. (2008). Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 32(4), 620-628.
- Davis, C., Levitan, R.D., Yilmaz, Z., Kaplan, A.S., Carter, J.C., Kennedy, J.L. (2012). Binge eating disorder and the dopamine D2 receptor: genotypes and sub-phenotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 38(2), 328-335.
- Díaz-Marsá, M., Carrasco, J.L., Sáiz, J. (2000). A study of temperament and personality in anorexia and bulimia nervosa. *Journal of Personality Disorders*, 14(4), 352-359.
- Dickman, S. (1990). Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *Journal of Personality and Social Psychology*, 58, 95–102.
- Ely, A.V., Cusack, A. (2015). The Binge and the Brain. *Cerebrum*, cer-12-15.
- Evans, B.E., Stam, J., Huizink, A.C., Willems, A.M., Westenberg, P.M., Branje, S., Meus, W., Koot, H.M., van Lier, P.A.C. (2016). Neuroticism and extraversion in relation to psychological stress reactivity during adolescence. *Biological Psychology*, 117, 67-79.
- Fischer, S. (2008). Another Look at Impulsivity: A Meta-Analytic Review Comparing Specific Dispositions to Rash Action in their Relationship to Bulimic Symptoms. *Clinical Psychology Review*, 28(8), 1413-1425.

- Fischer, R., Lee, A., Verzijden, M.N. (2018). Dopamine genes are linked to Extraversion and Neuroticism personality traits, but only in demanding climates. *Scientific Reports*, 8, 1733.
- Frank, G.K.W. (2014). Could Dopamine Agonists Aid in Drug Development for Anorexia Nervosa? *Frontiers in Nutrition*, 1, 19.
- Guillaume, S., Jaussent, I., Maimoun, L., Ryst, A., Seneque, M., Villain, L., Harmoun, D., Lefebvre, P., Renard, E., Courtet, P. (2016). Associations between adverse childhood experiences and clinical characteristics of eating disorders. *Scientific Reports*, 6, 35761.
- Hayes, A.F., Cai, L. (2007). Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation. *Behavior Research Methods*, 39(4), 709-722.
- Heatherton, T.F., Baumeister, R.F. (1991). Binge eating as escape from self-awareness. *Psychological Bulletin*, 110(1), 86-108.
- Hirvonen M., Laakso A., Nägren, K., Rinne, J., Pohjalainen, T., Hietala, J. (2005). C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene affects striatal DRD2 availability in vivo. *Molecular Psychiatry*, 10, 889–889.
- Hudson, J.I., Hiripi, E., Pope, H.G., Kessler, R.C. (2007). The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biological Psychiatry*, 61(3), 348-358.
- Hurley, J.B., Palmer, R.L., Stretch, D. (1990). The specificity of the Eating Disorders Inventory: a reappraisal. *International Journal of Eating Disorders*, 9, 419–424.
- Jacobs, N., Kenis, G., Peeters, F., Derom, C., Vlietinck, R., van Os, J. (2006). Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function: evidence of synergism in shaping risk of depression. *Archives of General Psychiatry*, 63, 989-96.
- Jimerson, D.C., Lesem, M.D., Kaye, W.H., Brewerton, T.D. (1992). Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. *Archives of General Psychiatry*, 49(2), 132-8.
- Kane, T.A., Loxton, N.J., Staiger, P.K., Dawe, S. (2004). Does the tendency to act impulsively underlie binge eating and alcohol use problems? An empirical investigation. *Personality and Individual Differences*, 36, 83-94.
- Kaplan, A.S., Levitan, R.D., Yilmaz, Z., Davis, C., Tharmalingam, S., Kennedy, J.L. (2008). A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41(1), 22-28.

- Kattimani, S., Sarkar, S., Rajkumar, R. P., & Menon, V. (2015). Stressful life events, hopelessness, and coping strategies among impulsive suicide attempters. *Journal of neurosciences in rural practice*, *6*(2), 171-6.
- Kaye, W.H. (2008). Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents. *Physiology & Behavior*, *94*(1), 121-135.
- Kaye, W.H., Bulik, C.M., Plotnicov, K., Thornton, L., Devlin, B., Fichter, M.M., Treasure, J., Kaplan, A., Woodside, D.B., Johnson, C.L., Halmi, K., Brandt, H.A., Crawford, S., Mitchell, J.E., Strober, M., Berrettini, W., Jones, I. (2008). The genetics of anorexia collaborative study: methods and sample description. *International Journal of Eating Disorders*, *41*, 289-300.
- Kaye, W.H., Bulik, C.M., Thornton, L., Barbarich, N., Masters, K. (2004). Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, *161*(12), 2215-2221.
- Kaye, W.H., Ebert, M.H., Raleigh, M., Lake, R. (1984). Abnormalities in CNS monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, *41*, 350-355.
- Klaus, K., Vaht, Mariliis, Pennington, K., Harro, J. (2017). Interactive effects of DRD2 C957T polymorphism, stressful life events and gender on impulsivity and general intelligence. *European Neuropsychopharmacology*, *27*, S594.
- Lantz, E.L., Gillberg, C., Råstam, M., Wentz, E., Lowe, M.R. (2017). Premorbid BMI predicts binge-purge symptomatology among individuals with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, *50*(7), 852-855.
- Lavender, J.M., Mitchell, J.E. (2015). Eating Disorders and Their Relationship to Impulsivity. *Current Treatment Options in Psychiatry*, *2*(4), 394-401.
- Lavender, J.M., Wonderlich, S.A., Engel, S.G., Gordon, K.H., Kaye, W.H., Mitchell, J.E. (2015). Dimensions of emotion dysregulation in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A conceptual review of the empirical literature. *Clinical Psychology Review*, *40*, 111-122.
- Lee-Winn, A.E., Townsend, L., Reinblatt, S.P., Mendelson, T. (2016). Associations of Neuroticism-Impulsivity and Coping with Binge Eating in a Nationally Representative Sample of Adolescents in the United States. *Eating Behaviors*, *22*, 133-140.

- Lilenfeld L.R., Wonderlich S., Riso L.P., Crosby R., Mitchell J. (2006). Eating disorders and personality: a methodological and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 26(3), 299–320.
- Linden, J., James, A.S., McDaniel, C., Jentsch, J.D. (2018). Dopamine D2 Receptors in Dopaminergic Neurons Modulate Performance in a Reversal Learning Task in Mice. *eNeuro*, 5(1).
- Loth, K., van den Berg, P., Eisenberg, M. E., Neumark-Sztainer, D. (2008). Stressful life events and disordered eating behaviors: findings from project EAT. *Journal of Adolescent Health*, 43, 514-516.
- Mailma Terviseorganisatsioon (1992). *Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon*. Genf: Mailma Tervise Organisatsioon.
- MacKinnon, J.G., White, H. (1985). Some heteroskedasticity-consistent covariance matrix estimators with improved finite sample properties. *Journal of Econometrics*, 29(3), 305-325.
- MacNeill, L. P., Best, L. A., & Davis, L. L. (2017). The role of personality in body image dissatisfaction and disordered eating: discrepancies between men and women. *Journal of eating disorders*, 5, 44.
- Meador-Woodruff, J.H., Damask, S.P., Wang, J., Haroutunian, V., Davis, K.L., Watson, S.J. (1996). *Neuropsychopharmacology*, 15(1), 17-29.
- Miller, D.J., Vachon, D.D., Lynam, D.R. (2009). Neuroticism, Negative Affect and Negative Affect Instability: Establishing Convergent and Discriminant Validity Using Ecological Momentary Assessment. *Personality and Individual differences*, 47(8), 873-877.
- Mitchell, M. R., Potenza, M. N. (2014). Recent Insights into the Neurobiology of Impulsivity. *Current addiction reports*, 1(4), 309-319.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- Mohr, H.M., Röder, C., Zimmermann, J., Hummel, D., Negele, A., Grabhorn, R. (2011). Body image distortions in bulimia nervosa: Investigating body size overestimation and body size satisfaction by fMRI. *NeuroImage*, 56(3), 1822-1831.

- Mond, J.M. (2013). Classification of bulimic-type eating disorders: from DSM-IV to DSM-5. *Journal of Eating Disorders, 1*, 33.
- Montag, C., Bleek, B., Faber, J., Reuter, M. (2012). The role of the DRD2 C957T polymorphism in neuroticism in persons who stutter and healthy controls. *Neuroreport, 23*(4), 246-250.
- Nisoli, E., Brunani, A., Borgomainerio, E., Tonello, C., Dioni, L., Briscini, L., Redaelli, G., Molinari, E., Cavagnini, F., Carruba, M.O. (2007). D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eating & Weight Disorders, 12*(2), 91-96.
- Paaver, M., Nordquist, N., Parik, J., Harro, M., Orelund, L., Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology, 194*(4), 545–554.
- Podar, I., Hannus, A., Allik, J. (1999). Personality and affectivity characteristics associated with eating disorders: A comparison of eating disordered, weight-preoccupied, and normal samples. *Journal of Personality Assessment, 73*(1), 133-147.
- Power, R.A., Pluess, M. (2015). Heritability estimates of the Big Five personality traits based on common genetic variants. *Translational psychiatry, 5*(7): e604.
- Pulver, A., Allik, J., Pulkkinen, L., Hämäläinen, M. (1995). A big five personality inventory in two non-Indo-European languages. *European Journal of Personality, 9*, 109-124.
- Rayworth, B.B., Wise, L.A., Harlow, B.L. (2004). Childhood abuse and risk of eating disorders in women. *Epidemiology, 15*(3), 271-278.
- Riese, H., Snieder, H., Jeronimus, B. F., Korhonen, T., Rose, R. J., Kaprio, J., & Ormel, J. (2014). Timing of stressful life events affects stability and change of neuroticism. *European Journal of Personality, 28*(2), 193-200.
- Rikani, A.A., Choudhry, Z., Choudhry, A.M., Ikram, H., Asghar, M.W., Kajal, ED., Waheed, A., Mobassarrah, N.J. (2013). A critique of the literature on etiology of eating disorders. *Annals of Neurosciences, 20*(4), 157-161.
- Root, T.L., Pissetsky, E.M., Thornton, L., Lichtenstein, P., Pedersen, N.L., Bulik, C.M. (2010). Patterns of Comorbidity of Eating Disorders and Substance Use in Swedish Females. *Psychological Medicine, 40*(1), 105-115.

- Rosval, L., Steiger, H., Bruce, K., Israel, M., Richardson, J., Aubut, M. (2006). Impulsivity in women with eating disorders: Problem of response inhibition, planning or attention? *International Journal of Eating Disorders*, 39, 590-593.
- Rotella, F., Castellini, G., Montanelli, L., Rotella, C.M., Faravelli, C., Ricca, V. (2013). Comparison between normal-weight and overweight bulimic patients. *Eating and Weight Disorders*, 18(4), 389-393.
- Sardahaee, F.S., Micali, N., Holmen, T.L., Kvaløy, K. (2015). Genetic Markers and Disordered Eating Amongst Adolescents- the Hunt Study. *European Psychiatry*, 30(S1), 359.
- Schmidt, K., Nolte-Zenker, B., Patzer, J., Bauer, M., Schmidt, L.G., & Hein, A. (2001). Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence. *Pharmacopsychiatry*, 34, 66–72.
- Smink, F.R.E., van Hoeken, D., Hoek, H.W. (2012). Epidemiology of Eating Disorders: Incidence, Prevalence and Mortality Rates. *Current Psychiatry Report*, 14(4), 406-414.
- Sweeting, H., Walker, L., MacLean, A., Patterson, C., Räisänen, U., Hunt, K. (2015). Prevalence of eating disorders in males: a review of rates reported in academic research and UK mass media. *International Journal of Mens Health*, 14(2).
- Stice, E., Marti, C.N., Rohde, P. (2013). 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*, 122, 445-457.
- Stice, E., Marti, N., Shaw, H., Jaconis, M. (2009). An 8-year longitudinal study of the natural history of threshold, subthreshold, and partial eating disorders from a community sample of adolescents. *Journal of Abnormal Psychology*, 118, 587–597. doi:10.1037/a0016481
- Stice, E., Yokum, S., Zald, D., Dagher, A. (2011). Dopamine-Based Reward Circuitry Responsivity, Genetics and Overeating. R.A.H. Adan ja W.H. Kaye (toim), *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders* (lk 81-93). New York: Springer.
- Striegel-Moore, R.H., Cachelin, F.M., Dohm, F.A., Pike, K.M., Wilfley, D.E., Fairburn, C.G. (2001). Comparison of binge eating disorder and bulimia nervosa in a community sample. *International Journal of Eating Disorders*, 29(2), 157-165.

- Striegel-Moore, R.H., Franko, D.L. (2003). Epidemiology of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*, 34, S19-S29.
- Tammaro, A., Cavalotti, C., Gaspari, A.A., Narcisi, A., Parisella, F.R., Cavaloti, C. (2012). *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 26(4), 789-795.
- Thomas, J.J., Vartanian, L.R., Brownell, K.D. (2009). The relationship between eating disorder not otherwise specified (EDNOS) and officially recognized eating disorders: meta-analysis and implications for DSM. *Psychological Bulletin*, 135(3), 407-433.
- Tiet, Q.Q., Bird, H.R., Hoven, C.W., Moore, R., Wu, P., Wicks, P.S., Goodman, S., Cohen, P. (2001). Relationship Between Specific Adverse Life Events and Psychiatric Disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(2), 153-164.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Logan, J., Jayne, M., Franceschi, D., Wong, C., Gatley, S.J., Gifford, A.N., Ding, Y.S., Pappas, N. (2002). “Nonhedonic” food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*, 44, 175–180.
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Maynard, L., Jayne, M., Fowler, J.S., Zhu, W., Logan, J., Gatley, S.J., Ding, Y.-S., Wong, Cr., Pappas, N. (2003). Brain Dopamine is Associated with Eating Behaviors in Humans. *International Journal of Eating Disorders*, 33(2), 136-142.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Telang, F., et al. (2008). Dopamine increases in striatum do not elicit craving in cocaine abusers unless they are coupled with cocaine cues. *Neuroimage*, 39, 1266–1273.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Telang, F., Fowler, J. S., Goldstein, R. Z., Alia-Klein, N., Logan, J., Wong, C., Thanos, P. K., Ma, Y., ... Pradhan, K. (2009). Inverse association between BMI and prefrontal metabolic activity in healthy adults. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(1), 60-5.
- Vulnik, N.C., Planting, R.S., Figeo, M., Booij, J., Denys, D. (2016). Reduced striatal dopamine D2/3 receptor availability in Body Dysmorphic Disorder. *European neuropsychopharmacology*, 26(2), 350-356.
- Welch S.L., Doll H.A., Fairburn C.G. (1997). Life events and the onset of bulimia nervosa: A controlled study. *Psychological Medicine*, 27, 515–522.

- White, M.J., Lawford, B.R., Morris, C.P., Young, R.M. (2009). Interaction between DRD2 C957T polymorphism and an acute psychosocial stressor on reward-related behavioural impulsivity. *Behavioral Genetics*, 39(3), 285-295.
- Widiger, T.A. (2009). Neuroticism. M.R. Leary (toim), *Handbook of individual differences in social behaviour* (lk 129-146). New York: Guilford.
- Xie, Z., Maddox, W. T., McGeary, J. E., & Chandrasekaran, B. (2015). The C957T polymorphism in the dopamine receptor D₂ gene modulates domain-general category learning. *Journal of neurophysiology*, 113(9), 3281-90.

Lisad**Lisa 1.** EDI-2 alaskaalade skoorid genotüübiti 15- ja 18-aastaselt ELIKTU nooremas kohordis.

	Kõhnuseihalus		Kehaga rahulolematus		Buliimia	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
15-aastaselt						
T/T	3,54	4,06	5,84	5,19	1,70	2,56
C/T	4,68	4,78	8,47	6,73	2,33	3,46
C/C	4,91	5,51	8,95	8,27	2,80	3,63
18-aastaselt						
T/T	3,70	4,51	6,05	5,75	1,58	2,34
C/T	3,94	3,94	8,33	6,43	1,93	2,84
C/C	4,64	4,82	8,51	7,69	1,82	3,33

Lisa 2. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi mõjule kehamassiindeksile 18. eluaastal.

Prediktor	B	SE B	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	21,51	0,34	20,86	22,18
C/T	0,31	0,33	-0,50	1,17
C/C	1,90	0,68	0,63	3,33

Lisa 3. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi ning elusündmuse mõjule neurootilisusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	85,56	3,21	79,21	91,78
DRD2 C/T	0,51	3,82	-7,16	7,81
DRD2 C/C	-2,28	4,00	-7,15	7,81
Elusündmused	3,11	1,30	0,42	5,53
C/T x elusündmused	0,35	1,53	-2,62	5,53
C/C x elusündmused	0,21	1,67	-3,01	3,58

Lisa 4a. DRD2 rs6277 genotüübi ning stressirohkete elusündmuste koosmõju impulsiivsusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Konstant	68,51	1,03	66,24	<0,01
DRD2 C/T	2,21	1,38	1,60	0,11
DRD2 C/C	-0,77	1,61	-0,48	0,63
Elusündmused	0,54	0,47	1,15	0,25
Elusündmused x C/T	0,46	0,69	0,67	0,50
Elusündmused x C/C	0,38	0,59	0,65	0,52

Lisa 4b. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi ning elusündmuse mõjule impulsiivsusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	68,53	1,02	66,54	70,46
DRD2 C/T	2,20	1,35	-0,55	4,78
DRD2 C/C	-0,75	1,60	-3,85	2,36
Elusündmused	0,51	0,44	-0,35	1,33
C/T	x 0,50	0,63	-0,71	1,81
elusündmused				
C/C	x 0,46	0,57	-0,62	1,61
elusündmused				

Lisa 5. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid neurootilisuse ja impulsiivsuse mõjule buliimiasümptomitele 18. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	1,43	0,18	1,09	1,80
Neurootilisus	0,02	0,01	-0,01	0,03
Impulsiivsus	0,10	0,04	0,02	0,17
Neurootilis x impulsiivsus	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Lisa 6a. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi mõjule kehaga rahulolematusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	5,84	0,67	4,54	7,24
C/T	2,46	1,01	0,43	4,46
C/C	3,13	1,30	0,67	5,76

Lisa 6b. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi ning kehaga rahulolematuse mõjule buliimiasümptomitele 18. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	0,82	0,34	0,13	1,51
C/T	0,04	0,44	-0,83	0,92
C/C	-0,15	0,45	-1,03	0,74
Kehaga rahulolematuus	0,13	0,04	0,05	0,22

Lisa 7a. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi mõjule kõhnuseihalusele 15. eluaastal.

Prediktor	<i>B</i>	<i>SE B</i>	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	3,53	0,51	2,60	4,61
C/T	1,21	0,70	-0,15	2,53
C/C	1,39	0,92	-0,46	3,21

Lisa 7b. *Bootstrap* meetodil ($n=1000$) arvatud standardiseerimata regressioonikoefitsiendid, koefitsiendi standardvead ning usalduspiirid DRD2 rs6277 genotüübi ning kõhnuseihaluse mõjule buliimiasümptomitele 18. eluaastal.

Prediktor	B	SE B	Usalduspiirid (95%)	
			Madalam	Kõrgem
Konstant	0,87	0,34	0,19	1,54
C/T	0,08	0,04	-0,74	0,86
C/C	-0,01	-0,05	-0,96	0,94
Kehaga rahulolematuus	0,20	0,06	0,09	0,33

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Daniela Glikman