

Pilar Arribas¹
Carmen Iranzo-Tatay¹
Luis M Rojo-Bofill¹
Ana García-Blanco¹
Llanos Conesa²
Javier Plumed¹
Isabel Bofill-Moscardó¹
Lorenzo Livianos-Aldana^{1,3,4}
Luis Rojo-Moreno^{1,3,4}

Cambios en la influencia genética y ambiental en los trastornos de la alimentación entre niñas en estadio pre y post menarquia. Un estudio gemelar

¹Department of Psychiatry, "La Fe" Hospital, Valencia, Spain

²Department of Psychiatry, Sagunto Hospital, Valencia, Spain

³Department of Psychiatry, Medicine School, University of Valencia, Spain

⁴CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Spain

Introducción. La incidencia y heredabilidad de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se incrementa durante la pubertad. El objetivo de la presente investigación fue evaluar los cambios en las influencias genéticas ambientales sobre un amplio espectro de actitudes y conductas alimentarias anómalas durante la pubertad.

Metodología. participaron 160 parejas de gemelas adolescentes, que se categorizaron en dos grupos en función del estado de menarquia (pre y pos). Medidas de TCA: Las actitudes y conductas alimentarias anómalas fueron evaluadas mediante el ChEAT (*Children's Eating Attitudes Test*) y cuatro subescalas del EDI (*Eating Disorders Inventory*); Impulso a la delgadez, Insatisfacción corporal, Ineficacia y Perfeccionismo. Las correlaciones intrapareja en gemelas MZ (monocigotas) y DZ (dicigotas) se calcularon por separado en los grupos de premenarquia y posmenarquia para cada medida de TCA.

Resultados. Cuarenta y ocho gemelas premenarquia (30 MZ y 18 DZ) y 110 gemelas posmenarquia (66 MZ y 44 DZ). Las correlaciones sugirieron que no hay una influencia genética en la puntuación total del ChEAT en las niñas en estado premenarquia, mientras que en las niñas posmenarquia el porcentaje de la varianza para las influencias genéticas es elevado. En relación a las subescalas del EDI, únicamente la variable "Ineficacia" mostró una moderada heredabilidad en las niñas en estadio premenarquia, mientras que las cuatro

actitudes alimentarias mostraron una moderada heredabilidad en el grupo de niñas posmenarquia.

Conclusiones. Nuestro abordaje revela cambios significativos relacionados con la menarquia en las contribuciones de las influencias genéticas y ambientales sobre las conductas y actitudes alimentarias anómalas. Los clínicos deberían centrar su atención en las niñas adolescentes con alto riesgo de desarrollar TCA especialmente durante el periodo crítico de la menarquia.

Palabras clave: Trastornos de la Conducta Alimentaria, Menarquia, Gemelos, Genética

Actas Esp Psiquiatr 2018;46(5):192-9

Changes in genetic and environmental influences on disordered eating between pre-menarche and post-menarche girls. A twin study.

Background. Eating disorders' incidence and heritability significantly increase during puberty. The goal of this research is to evaluate changes during puberty which could have genetic and environmental influences on a broad spectrum of disordered eating attitudes and behaviors.

Methods. Participants were 158 pairs of adolescent female twins, categorized in two groups according to menarche stage (pre or post). ED measures: Disordered eating attitudes and behaviors were assessed by means of the Children's Eating Attitudes Test and four sub-scales of the Eating Disorders Inventory: Drive for thinness, Body dissatisfaction, Ineffectiveness, and Perfectionism. Intra-class correlations in monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins were calculated separately in premenarche and premenarche group for each ED subscale

Results. 48 premenarche twins (30 MZ twins and 18 DZ twins) and 110 premenarche twins (66 MZ and 44 DZ twins) were included. The intra-class correlations suggested no ge-

Correspondencia:

Luis Rojo Bofill

Hospital la Fe de Valencia

(Sala de Agudos de Psiquiatría. Torre D, 7ª planta)

C/ Boulevard Sur s/n

46026, Valencia Spain

Tel.: +34 96 342 52 60

Fax: +34961246248

Correo electrónico: luisrobo@gmail.com

netic influence on the total ChEAT score of participants at the premenarche stage. For the premenarche participants, however, sources of variance suggested a very high heritability. Regarding the EDI sub-scales, only the trait "Ineffectiveness" exhibited a moderate heritability among premenarche subjects, while all the four eating sub-scales showed moderate heritability estimates in the premenarche stage group.

Conclusions. Our findings reveal that there are significant differences in genetic and environmental effects on eating attitudes and behaviors depending on being in a premenarche or premenarche stage. Therefore, clinicians should pay attention to female adolescents at high risk of developing ED, especially during the critical period of menarche.

Keywords: Eating Disorders, Menarche, Twins, Genetics

INTRODUCCIÓN

Las influencias genéticas y ambientales de los rasgos complejos, tales como las enfermedades mentales, se pueden evaluar mediante estudios gemelares¹. La heredabilidad se puede definir como la proporción de las diferencias entre los individuos de una población para un determinado rasgo y en un momento determinado que se debe a las diferencias genéticas entre ellos². Si las condiciones genéticas cambian, o las circunstancias ambientales se alteran, la heredabilidad no se mantendrá igual³. Por el contrario, una amplia proporción de la expresión genética está influida por la presencia del efecto de otros genes, condiciones ambientales, y niveles previos de expresión genética, incluyendo a generaciones anteriores. Por consiguiente, las influencias genéticas causales están estrechamente relacionadas con la presencia de ciertas condiciones ambientales⁴. En este sentido, los estudios gemelares han mostrado que la heredabilidad de numerosos rasgos comportamentales, tales como las conductas alimentarias, pueden ser más intensos en ambientes permisivos en comparación con ambientes restrictivos².

En relación a los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) y los síntomas alimentarios específicos, han descritos a través de estudios gemelares como parcialmente heredables⁵⁻⁸. Como se ha planteado, dado que las influencias genéticas no son estáticas a lo largo del tiempo, evaluar los cambios cuantitativos en los factores causales de los TCA a lo largo de los distintos periodos del desarrollo es de especial interés. Estudios recientes han mostrado que las estimaciones de heredabilidad de los TCA son mayores durante la adolescencia⁹⁻¹¹. De hecho, Klump et al. determinaron que la heredabilidad de los TCA varía del 3% al 9% durante la infancia al 50% durante la adolescencia, comparando muestras gemelares de edades de 11 y 17 años⁹. Además, establecieron que más que la propia edad, es la pubertad la que

se debe considerar como moderador de los cambios en la heredabilidad de los TCA. En esta línea, observaron que la heredabilidad es escasa en los estadios prepuberales, medidos por los signos físicos tales como el desarrollo del pecho o el inicio de la menstruación, mientras que es muy elevada en los estadios post-puberales¹⁰. En contraposición, las influencias ambientales que operan sobre la expresión de los TCA tienden a decrecer a lo largo del tiempo durante el periodo de la adolescencia¹¹. Sin embargo, todavía no está claro cuáles son los factores característicos y específicos relacionados con los cambios en la heredabilidad de los TCA (por ejemplo, la edad en contraposición a la pubertad).

Los cambios puberales podrían estar asociados a la expresión de los TCA a través de una serie de distintos procesos que pueden incluir factores ambientales y/o genéticos. Durante el periodo crítico de transición hacia la adultez, los adolescentes sufren numerosos cambios tales como el desarrollo puberal y la madurez sexual y que incluyen modificaciones en el plano físico, hormonales, cognitivo y psicológico. Estos cambios implican a dimensiones genéticas, sociales, emocionales y conductuales¹². Los que afectan a la heredabilidad pueden estar asociados a otros cambios genéticos que ocurren durante este periodo (por ejemplo, los relacionados con los cambios endocrinos tales como el incremento de hormonas gonadales (estradiol) en las niñas¹³⁻¹⁷). Por otro lado, cabe conjeturar que, durante la infancia, los factores ambientales son más restrictivos sobre la expresión de los TCA, mientras que durante la adolescencia las influencias genéticas son más prominentes gracias a un ambiente menos estricto.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar hasta qué punto el periodo de la menarquia modifica los cambios en las influencias genéticas y ambientales sobre un amplio espectro de actitudes y conductas alimentarias anómalas durante la pubertad. Las actitudes y conductas alimentarias anómalas fueron evaluadas mediante el ChEAT (*Children's Eating Attitudes Test*) y cuatro subescalas del EDI (*Eating Disorders Inventory*): Impulso a la delgadez, Insatisfacción corporal, Ineficacia y Perfeccionismo, en una muestra de gemelas en estadio premenarquia y posmenarquia.

METODOLOGÍA

Muestra

La población y datos del presente estudio proceden de un proyecto institucional de Diagnóstico e Intervención en Trastornos de la Conducta Alimentaria que la Dirección General de Salud Pública y la Conselleria de Educación de la Comunidad Valenciana (CV) (España) llevan a cabo desde el año 2001 (Proyecto DITCA) en nuestra comunidad en pobla-

ción escolar de 13 a 17 años. Los institutos participantes obtuvieron el consentimiento informado pasivo de los padres. Durante los años en los que el programa tuvo lugar, 571 institutos, tanto privados como públicos, accedieron a participar. A partir de esta muestra adolescente, se identificaron 584 parejas de gemelos cruzando los datos del apellido, la fecha de nacimiento y el año en el que participaron en el programa¹⁸. Finalmente, 158 parejas de gemelas (96 mono-zigotas -MZ-, y 62 dizigotas - DZ) aceptaron participar en este estudio.

Determinación de la zigosidad

La determinación de la zigosidad se realizó a través de un cuestionario de similitud física gemelar, capaz de predecir la zigosidad con una precisión del 98%¹⁹. Los profesores respondieron este cuestionario. La zigosidad determinada por los docentes ha sido validada previamente por nuestro grupo (véase²⁰).

Determinación de la menarquia

La edad de la menarquia se determinó a través de la respuesta de los padres obtenida a través de una entrevista telefónica. Los padres aportaron información sobre el mes y el año de la menarquia de ambas gemelas. Así, categorizamos a las gemelas en función de esta fecha: estadio de "premenarquia" o "posmenarquia".

Medidas alimentarias

La presencia de actitudes y comportamientos alimentarios desadaptativos se evaluó a través de la versión española de la versión infantil del Test actitudes alimentarias (*Children's version of the Eating Attitudes Test; ChEAT*)²¹. El coeficiente alfa de Cronbach del ChEAT demostró una elevada fiabilidad de la prueba ($\alpha=0,86$).

Además, se emplearon cuatro de las ocho subescalas del Inventario de los Trastornos de la Alimentación (*Eating Disorder Inventory; EDI*)²². El EDI es un instrumento autoaplicado que ha sido adaptado para población española²³, y evalúa los síntomas de anorexia y bulimia. Las cuatro subescalas empleadas fueron: (i) Impulso a la Delgadez (ID) ($\alpha=0,81$; preocupación por la dieta, preocupación por el peso, y miedo a la ganancia ponderal); (ii) Insatisfacción corporal (IC) ($\alpha=0,70$; no estar satisfecho con la apariencia física propia); (iii) Ineficacia ($\alpha=0,60$; sentimiento de inadecuación, de no valer la pena y de no tener control sobre la propia vida); y (iv) Perfeccionismo ($\alpha=0,60$; no estar satisfecho con nada que no sea perfecto).

Índice de Masa Corporal (IMC)

Se recomendó a los centros pesar y tallar a los alumnos en el horario de educación física, descalzos y con ropa ligera. El profesor de educación física era el encargado de anotar los datos de cada alumno. Con estos datos, se calculó el IMC como peso (kg)/talla² (m²).

Análisis de datos

Para llevar a cabo el análisis estadístico se empleó el programa informático SPSS v.16. Las correlaciones intraclase en gemelas MZ y en DZ se calcularon de forma separada para los grupos de premenarquia y de posmenarquia para cada subescala del EDI.

El análisis sistemático de similitud entre gemelos mono-zigotos (MZ) y dizigotos (DZ) fue introducido por Siemens^{1,24} quien formuló la regla de patología gemelar: un trastorno heredable será más concordante entre gemelos idénticos (MZ) que entre gemelos no idénticos (DZ), y la concordancia será todavía menor entre individuos no hermanos. Los estudios gemelares clásicos evalúan la similitud fenotípica entre gemelos MZ y DZ. La comparación entre la similitud para un rasgo o patología en gemelos MZ con la similitud entre DZ, ofrece la primera estimación de la magnitud de la varianza genética (covarianza) en la determinación fenotípica de un rasgo (los llamados coeficientes de correlación r_{MZ} , r_{DZ})^{24,25}. Analizan, entre otros, la influencia de las diferencias en la edad, la cohorte o el sexo en la expresión genética¹.

Es decir, los coeficientes de correlación constituyen una forma de resumir las similitudes entre pares de gemelos (r_{MZ} : coeficiente de correlación entre hermanos MZ y r_{DZ} : coeficiente de correlación entre hermanos DZ). Se deduce que existe un efecto de factores genéticos aditivos cuando $r_{MZ} > r_{DZ}$. Como es sabido, los gemelos MZ comparten el 100% de sus genes mientras que los gemelos DZ comparten de media un 50%. Por tanto, la heredabilidad (h^2) de un fenotipo se puede estimar a través del doble de la diferencia entre las correlaciones de MZ y DZ [$h^2=2x(r_{MZ}-r_{DZ})$]. Finalmente, la proporción de la varianza debida al ambiente compartido es la diferencia entre el total de las correlaciones y la parte explicada por la heredabilidad: $r_{MZ}-h^2$ en MZ o $r_{DZ}-h^2/2$ en DZ¹.

Los estudios gemelares clásicos postulan que el total de la variación puede ser descompuesto en varios factores etiológicos latentes: factores genéticos (A), factores ambientales comunes (C), y factores ambientales únicos (E). Los factores genéticos aditivos constituyen el efecto acumulativo de muchos genes, cada uno de los cuales presenta un efecto pequeño o moderado. Por tanto, si la expresión de un rasgo o un fenotipo es debida completamente a factores genéti-

cos, la correlación en gemelos MZ será de 1 mientras que en DZ será de 0,5. Los factores ambientales comunes (o compartidos) constituyen aquellas influencias a las que ambos miembros de una pareja de gemelos se exponen, independientemente de la zigosidad, y, por tanto, promueve la similitud entre gemelos²⁶. Por tanto, afectan a la similitud entre hermanos y contribuyen igualmente a las correlaciones en MZ y en DZ. Hipotéticamente, si un rasgo o un fenotipo está regulado por factores ambientales comunes, rMZ y rDZ serían igual a 1²⁷. Finalmente, los factores ambientales únicos representan las influencias que sólo uno de los gemelos experimenta. Por tanto, E incrementa las diferencias entre dos hermanos²⁸. Si la expresión de un rasgo estuviera completamente influida por factores E, rMZ y rDZ serían 0²⁷. Dado que los errores de medición también incrementan las diferencias entre gemelos, éstos se incluyen normalmente en E.

Para resumir²⁷:

- Si rMZ=rDZ=0: Variación debida a ambiente individual-especifico (Modelo E).
- Si rMZ=rDZ>0: Variación debida a ambiente compartido (C) y ambiente individual (E) (Modelo CE).
- Si rMZ=2 x rDZ: Variación debida a factores genéticos aditivos y ambiente individual (Modelo AE).
- Si rMZ>rDZ<2 x rDZ: Variación debida a factores genéticos aditivos y ambiente individual y ambiente común (Modelo ACE).

Generalmente, los valores de las correlaciones intraclase (rMZ y rDZ) no se adhieren a los ejemplos extremos previamente citados y presentan un patrón de influencias A, C, y

E²⁷. Los genes y el ambiente interactúan mutuamente influyendo en el riesgo²⁶ y, por tanto, las estimaciones de heredabilidad no son estáticas a lo largo del tiempo. Las influencias en los rasgos varían dependiendo de las circunstancias ambientales o del ciclo vital del individuo^{2,26}.

RESULTADOS

La muestra de nuestro estudio estuvo compuesta por 158 gemelas: 48 gemelas en estado de premenarquia (30 gemelas MZ y 18 DZ) y 110 en estado de posmenarquia (66 gemelas MZ y 44 DZ). En la Tabla 1 se presentan los estadísticos descriptivos en relación a la menarquia y a la zigosidad. La edad media en el momento del estudio fue de 14,2±1,06 años. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo o la zigosidad. La edad de la menarquia fue de 11,85±1,47 años para las mujeres posmenárquicas MZ y 12,07±1,9 años para las DZ. No se hallaron diferencias estadísticas entre gemelas MZ y DZ en relación a la edad de menarquia (p=0,51).

Además, no existieron diferencias en el IMC entre gemelas MZ y DZ en los grupos premenarquia (p=0,93) ni premenarquia (p=0,23). Tal y como puede observarse, la correlación intraclase del IMC sugiere una heredabilidad más elevada entre sujetos premenarquia que en los sujetos premenarquia. Además, también puede apreciarse la influencia en el IMC de factores ambientales comunes en sujetos premenarquia.

Tabla 1	Estadísticos descriptivos y correlaciones gemelares en función del estado de pre o posmenarquia			
	Gemelas premenarquia (N=48)		Gemelas posmenárquia (N=110)	
	MZ (N=30)	DZ (N=18)	MZ (N=66)	DZ (N= 44)
Edad Media (DE)	13,54 (±0,65)		14,48 (±1,06)	
Edad de menarquia Media (DE)	-	-	11,85 (1,47)	12,07 (1,9)
IMC Media (DE)	18,28 (2,52)	18,21 (2,5)	20,32 (3,75)	18,21 (2,58)
rMZ, rDZ	0,93	0,11	0,98	0,72
p	<0,001	0,77	0,001	0,002
Modelo	AE		ACE	

DZ: Dizigotas, MZ: Monozigotas, r: Coeficientes de correlación de Pearson entre los miembros de una pareja de gemelas, A: influencia de genes aditivos, C: influencia del ambiente común, E: influencia del ambiente único, h2: heredabilidad, IMC: Índice de Masa Corporal, DE: desviación estándar.
 Si rMZ=rDZ=0: las fuentes de variación implican a E (Modelo E)
 Si rMZ=rDZ> 0 las fuentes de variación implican a C y E (Modelo CE)
 Si rMZ=2 x rDZ: las fuentes de variación implican a A y E (Modelo AE)
 Si rMZ>rDZ<2 x rDZ: las fuentes de variación implican a A, C y E (Modelo ACE)

Versión infantil del Test de Actitudes Alimentarias (ChEAT)

Los coeficientes de correlación de Pearson intraclase de cada rasgo para actitudes y comportamientos alimentarios alterados se presentan en la Tabla 2. Las correlaciones intraclase sugieren que no existe una influencia genética en la puntuación total del ChEAT en las niñas en estado de premenarquia. En las participantes posmenárquicas, las fuentes de varianza revelan una heredabilidad muy elevada.

Inventario de los Trastornos de la Alimentación (EDI)

La Tabla 2 muestra los resultados de las correlaciones intraclase para las cuatro subescalas del EDI. Las subescalas "Impulso a la delgadez", "Insatisfacción corporal" y "Perfeccionismo" no presentaron una influencia genética en sujetos premenárquicos. Sólo la subescala "Ineficacia" exhibió una heredabilidad moderada en este estadio del desarrollo.

En cambio, estas cuatro subescalas mostraron estimaciones moderadas de heredabilidad en el grupo en estado posmenárquico.

DISCUSIÓN

En las mujeres en el estado de premenarquia no se demostró la existencia de una influencia genética sobre las variables estudiadas con una excepción: "Ineficacia". Sin embargo, esta variable demostró una influencia genética baja. Los análisis de correlación intraclase sugirieron que la expresión de estas variables es debida a influencias ambientales: influencias ambientales únicas a las que se ha expuesto tan solo un miembro de la pareja de gemelas e influencias ambientales compartidas por ambos miembros de la pareja.

Frente a esto, los análisis en el grupo en estado premenarquia demostraron que la expresión de las variables estudiadas se debe en parte al impacto acumulativo de diversos genes que actúan de forma aditiva, y al de las influencias ambientales no compartidas.

Estudios previos han demostrado que la influencia de los factores genéticos varía en los distintos síntomas de los TCA^{8,29,30}. Tal y como ocurre normalmente con otros fenotipos, la Anorexia Nerviosa (AN) y la Bulimia Nerviosa (BN) han demostrado ser parcialmente heredables^{7,31,32}. La evaluación de endofenotipos, como las variables medidas en este estudio, proporciona mayor información sobre la etiología de estas enfermedades. Por ejemplo, un estudio realizado por

Tabla 2	Correlaciones gemelares y heredabilidad en función de la menarquia en las actitudes y comportamientos alimentarios						
	r p	PREMENARQUIA			POSMENARQUIA		
		rMZ	rDZ	Modelo h ²	rMZ	rDZ	Modelo h ²
ChEAT total	0,162 0,56	0,537 0,14	CE h ² =0	0,52 0,002*	0,02 0,91	AE h ² ≈1	
Impulso a la delgadez	0,56 0,030*	0,70 0,030*	CE h ² =0	0,61 <0,001*	0,10 0,65	AE h ² =1	
Insatisfacción corporal	0,37 0,16	0,32 0,40	CE h ² =0	0,71<0,001*	0,46 0,030*	ACE h ² =0,5	
Ineficacia	0,34 0,21	0,16 0,68	AE h ² =0,36	0,71<0,001*	0,39 0,08	ACE h ² =0,65	
Perfeccionismo	0,29 0,30	0,36 0,34	CE h ² =0	0,36 0,040*	0,22 0,33	ACE h ² =0,28	

ChEAT: Children's Eating Attitudes Test, DZ: Dizigotas, MZ: Monozigotas, r: Coeficientes de correlación de Pearson entre los miembros de una pareja de gemelas, A: influencia de genes aditivos, C: influencia del ambiente común, E: influencia del ambiente único, h²: heredabilidad.
 Si rMZ=rDZ=0: las fuentes de variación implican a E (Modelo E)
 Si rMZ=rDZ>0: las fuentes de variación implican a C y E (Modelo CE)
 Si rMZ=2 x rDZ: las fuentes de variación implican a A y E (Modelo AE)
 Si rMZ>rDZ<2 x rDZ: las fuentes de variación implican a A, C y E (Modelo ACE)

Mazzeo et al. en una muestra de gemelas adultas, evaluó la heredabilidad de la BN y de sus síntomas. Sus resultados indicaron que la BN presentaba una heredabilidad del 62% mientras que síntomas como las conductas compensatorias (provocarse el vómito, tomar laxantes, diuréticos o pastillas para adelgazar) presentaba una heredabilidad entre el 43% y el 53%³³. Además, un estudio realizado por Mitchell et al. examinó la heredabilidad del Trastorno por Atracón (TA) y de distintos síntomas del TA en una muestra de gemelas adultas. Sus resultados evidenciaron que el TA era moderadamente hereditario ($h^2=45\%$). Además, la influencia genética de síntomas como "pérdida de control durante los atracones" y "malestar durante el atracón" correspondía al 29-43% de la varianza y los "comportamientos compensatorios" presentaron una mayor influencia ambiental³⁴. Finalmente, en un estudio realizado en una muestra formada por adultas con AN evaluadas a través del Test de Actitudes Alimentarias (*Eating Attitudes Test* o EAT), la heredabilidad estimada fue del 41% mientras que la heredabilidad de los síntomas de AN medida a través del cuestionario EDI fue del 52% y del 44% para Insatisfacción corporal e Impulso hacia la delgadez respectivamente²⁹. Como en aproximaciones previas, nuestro estudio sugirió que los TCA, evaluados a través de la puntuación del ChEAT, presentaba un componente genético elevado para las mujeres en estado de premenarquia. Sin embargo, cuando se analizaron los síntomas a través de las subescalas del EDI, nuestro estudio halló diferencias cualitativas en las fuentes de la varianza en las influencias genéticas aditivas (A) y las influencias ambientales comunes (C). En este sentido, el Impulso a la delgadez presentó una elevada influencia genética, mientras que el Perfeccionismo y la Insatisfacción corporal mostraron una heredabilidad moderada.

Tal y como ha sido mencionado, algunos estudios han descrito que la incidencia y la heredabilidad de los TCA se incrementan significativamente durante la pubertad^{35,36}. Los resultados de nuestro estudio son consistentes con estudios previos que han demostrado que la menarquia se relaciona con un incremento de la heredabilidad de los TCA y de sus síntomas^{5,11,37-39}. Sin embargo, debe ser señalado que la mayoría de estudios han sido realizados en población adulta mientras que, como es sabido, los TCA son más prevalentes en población adolescente³⁵. Por esta razón, los estudios llevados a cabo con muestras adolescentes, como el nuestro, proporcionan la mejor aproximación a la etiología de estos trastornos. Además, la menarquia temprana, antes de los 10 años de edad, se ha asociado con un incremento del riesgo de desarrollar un diverso abanico de condiciones psicológicas, como la depresión, los TCA, los trastornos del abuso de sustancias, las conductas sexuales de riesgo o los embarazos no deseados durante la adolescencia⁴⁰⁻⁴². Por ello, la menarquia temprana en nuestra muestra ($11,94 \pm 1,69$) podría estar relacionada con una exacerbación del riesgo para presentar un TCA a través del incremento de las influencias genéticas.

Existen numerosos mecanismos que podrían estar relacionados con cambios en las influencias ambientales y genéticas. En primer lugar, la progresión a la pubertad de las jóvenes está asociada con la ganancia de peso y de grasa⁴¹. Se ha establecido de forma consistente que las influencias genéticas en las variaciones del IMC son altas durante la adolescencia y oscilan entre un 47% y un 90%⁴³⁻⁴⁶. Además, la ganancia de peso y de grasa causa un impacto psicológico asociado a los síntomas de TCA³⁵. Los incrementos en la grasa corporal van en contra de las expectativas culturales de delgadez. Esto causaría insatisfacción corporal y un afecto negativo que llevaría a un riesgo incrementado de padecer un TCA³⁶. En segundo lugar, los cambios endocrinológicos como el incremento de hormonas gonadales (como el estradiol) están asociados a un incremento de síntomas de TCA durante la pubertad¹³⁻¹⁷. Estas asociaciones pueden ser debidas a que niveles elevados de estrógenos podrían activar el componente genético de los TCA durante la pubertad^{15,39}. Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar que los cambios hormonales que ocurren durante la pubertad, y que se relacionan con la menarquia, están asociados con variaciones genéticas entre los síntomas alimentarios⁴⁷. Esta controversia podría deberse a las diferentes aproximaciones metodológicas de los estudios. Tal y como reseñaron Culbert et al., algunas investigaciones se centran en diferencias de edad, otros en signos puberales y otros consideran la menarquia como el aspecto diferenciador de la fase prepuberal y la puberal a la hora de estudiar las influencias genéticas y ambientales en los TCA^{17,48,49}. Además, no existe consenso sobre la idoneidad de estudiar la heredabilidad de los fenotipos de TCA (AN y BN) o endofenotipos como actitudes asociadas a los TCA (por ejemplo, insatisfacción corporal o impulso a la delgadez) o comportamientos asociados a los TCA (por ejemplo, la práctica de dieta o de ejercicio).

Este estudio presenta diversas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta. Los gemelos pueden no constituir una muestra representativa de la población general y, por tanto, los resultados pueden no ser generalizables a muestras no gemelares. Además, nuestra muestra fue relativamente pequeña para un estudio gemelar. Esto podría haber reducido nuestras posibilidades de diferenciar los efectos ambientales comunes (C). En tercer lugar, el diseño transversal de nuestro trabajo no permite deducir relaciones etiológicas entre la menarquia y los cambios en la heredabilidad de los TCA. Finalmente, existe una potencial fuente de sesgo al clasificar a las participantes en función de la menarquia y no del desarrollo puberal. Es decir, las adolescentes con un avanzado desarrollo puberal, pero que no hayan experimentado todavía la menarquia, fueron incluidas en el grupo de premenarquia.

Nuestro estudio revela que existen cambios significativos relacionados con la menarquia en la contribución de las influencias genéticas y ambientales en las actitudes y com-

portamientos alimentarios anómalos. Los clínicos deberían prestar, pues, especial atención a las adolescentes con elevado riesgo de presentar un TCA cuando se encuentran en el periodo crítico de la menarquia.

La naturaleza de la relación entre la menarquia y el desarrollo puberal y las alteraciones alimentarias deberían caracterizarse mediante estudios gemelares longitudinales en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. Classical twin studies and beyond. *Nature Rev Genet.* 2002;3(11):872-82.
- Kendler KS. Twin studies of psychiatric illness: an update. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(11):1005-14.
- Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry.* 2006;47:226-61.
- Johnson W, Turkheimer E, Gottesman, II, Bouchard TJ, Jr. Beyond Heritability: Twin Studies in Behavioral Research. *Curr Dir Psychol Sci.* 2010;18(4):217-20.
- Klump KL. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Horm Behav.* 2013;64(2):399-410.
- Pinheiro AP, Root T, Bulik CM. The Genetics of Anorexia Nervosa: Current Findings and Future Perspectives. *Int J Child Adolesc Health.* 2009;2(2):153-64.
- Thornton LM, Mazzeo SE, Bulik CM. The heritability of eating disorders: methods and current findings. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:141-56.
- Rojo-Moreno L, Iranzo-Tatay C, Gimeno-Clemente N, Barbera-Fons MA, Rojo-Bofill LM, Livianos-Aldana L. Influencias genéticas y ambientales en rasgos psicológicos y actitudes alimentarias en una población escolar española. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10(3):134-46.
- Klump KL, McGue M, Iacono WG. Age differences in genetic and environmental influences on eating attitudes and behaviors in preadolescent and adolescent female twins. *J Abnorm Psychol.* 2000;109(2):239-51.
- Klump KL, McGue M, Iacono WG. Differential heritability of eating attitudes and behaviors in prepubertal versus pubertal twins. *Int J Eat Disord.* 2003;33(3):287-92.
- Klump KL, Burt SA, McGue M, Iacono WG. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating across adolescence: a longitudinal twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(12):1409-15.
- Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssiere C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Factors associated with early menarche: results from the French Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study. *BMC public health.* 2010;10:175.
- Klump KL, Gobrogge KL, Perkins PS, Thorne D, Sisk CL, Breedlove SM. Preliminary evidence that gonadal hormones organize and activate disordered eating. *Psychol Med.* 2006;36(4):539-46.
- Klump KL, Culbert KM. Molecular Genetic Studies of Eating Disorders: Current Status and Future Directions. *Curr Dir Psychol Sci.* 2007;16(1):37-41.
- Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty. *Psychol Med.* 2010;40(10):1745-53.
- Young JK. Anorexia nervosa and estrogen: current status of the hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010;34(8):1195-200.
- Culbert KM, Racine SE, Klump KL. The influence of gender and puberty on the heritability of disordered eating symptoms. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:177-85.
- Webbink D, Roeleveld J, Visscher PM. Identification of twin pairs from large population-based samples. *Twin Res Hum Genet.* 2006;9(4):496-500.
- Christiansen L, Frederiksen H, Schousboe K, Skytthe A, von Wurmb-Schwark N, Christensen K, et al. Age- and sex-differences in the validity of questionnaire-based zygosity in twins. *Twin Res Hum Genet.* 2003;6(4):275-8.
- Iranzo-Tatay C, Gimeno-Clemente N, Barbera-Fons M, Rodriguez-Campayo MA, Rojo-Bofill L, Livianos-Aldana L, et al. Genetic and environmental contributions to perfectionism and its common factors. *Psychiatry Res.* 2015;230(3):932-9.
- Rojo-Moreno L, Garcia-Mirallas I, Plumed J, Barbera M, Morales MM, Ruiz E, et al. Children's eating attitudes test: validation in a sample of Spanish schoolchildren. *Int J Eat Disord.* 2011;44(6):540-6.
- Garner DM, Olmstead MP, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorder inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eat Disord.* 1983;2(2):15-34.
- Guimerá E. TR. Adaptación española del Eating Disorder Inventory (EDI) en una muestra de pacientes anoréxicas. *Anales de Psiquiatría.* 1987;3:185-90.
- Siemens HW. Die Zwillingspathologie: Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse (Twin Pathology: Its Importance, Its Methodology, Its Previous Results). Berlin: Springer; 1924.
- Neale MCB, Boker SM, Xie G, Maes HH. Mx: Statistical Modeling. VCU Box 900126, Richmond, VA 23298: Department of Psychiatry. 2006.
- Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(5):335-9.
- Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD, Kendler KS. Twin studies of eating disorders: a review. *Int J Eat Disord.* 2000;27(1):1-20.
- Klump KL, Wonderlich S, Lehoux P, Lilienfeld LR, Bulik CM. Does environment matter? A review of nonshared environment and eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2002;31(2):118-35.
- Rutherford J, McGuffin P, Katz RJ, Murray RM. Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med.* 1993;23(2):425-36.
- Keski-Rahkonen A, Bulik CM, Neale BM, Rose RJ, Rissanen A, Kaprio J. Body dissatisfaction and drive for thinness in young adult twins. *Int J Eat Disord.* 2005;37(3):188-99.
- Kendler KS, MacLean C, Neale M, Kessler R, Heath A, Eaves L. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 1991;148(12):1627-37.
- Bulik CM, Slof-Op't Landt MC, van Furth EF, Sullivan PF. The genetics of anorexia nervosa. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:263-75.
- Mazzeo SE, Mitchell KS, Bulik CM, Aggen SH, Kendler KS, Neale MC. A twin study of specific bulimia nervosa symptoms. *Psychol Med.* 2010;40(7):1203-13.
- Mitchell KS, Neale MC, Bulik CM, Aggen SH, Kendler KS, Mazzeo SE. Binge eating disorder: a symptom-level investigation of genetic and environmental influences on liability. *Psychol Med.* 2010;40(11):1899-906.
- Bulik CM. Eating disorders in adolescents and young adults. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2002;11(2):201-18.
- Favaro A, Caregari L, Tenconi E, Bosello R, Santonastaso P. Time trends in age at onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(12):1715-21.
- Fairweather-Schmidt AK, Wade TD. Changes in genetic and environmental influences on disordered eating between early

- and late adolescence: a longitudinal twin study. *Psychol Med.* 2015;45(15):3249-58.
38. Klump KL, Burt SA, Spanos A, McGue M, Iacono WG, Wade TD. Age differences in genetic and environmental influences on weight and shape concerns. *Int J Eat Disord.* 2010;43(8):679-88.
39. Klump KL, Culbert KM, Slane JD, Burt SA, Sisk CL, Nigg JT. The effects of puberty on genetic risk for disordered eating: evidence for a sex difference. *Psychol Med.* 2012;42(3):627-37.
40. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl 3):S218-30.
41. Mumby HS, Elks CE, Li S, Sharp SJ, Khaw KT, Luben RN, et al. Mendelian Randomisation Study of Childhood BMI and Early Menarche. *J Obes.* 2011;2011:180729.
42. Zehr JL, Culbert KM, Sisk CL, Klump KL. An association of early puberty with disordered eating and anxiety in a population of undergraduate women and men. *Horm Behav.* 2007;52(4):427-35.
43. Dubois L, Ohm Kyvik K, Girard M, Tatone-Tokuda F, Perusse D, Hjelmborg J, et al. Genetic and environmental contributions to weight, height, and BMI from birth to 19 years of age: an international study of over 12,000 twin pairs. *PLoS one.* 2012;7(2):e30153.
44. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, Loos RJ, et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:29.
45. Iranzo-Tatay C, Gimeno-Clemente N, Livianos-Aldana L, Rojo-Moreno L. Influencias genéticas y ambientales sobre el índice de masa corporal en una población española adolescente gemelar. *Med Clin.* 2014;145(4):153-9.
46. Salsberry PJ, Reagan PB. Effects of heritability, shared environment, and nonshared intrauterine conditions on child and adolescent BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(9):1775-80.
47. Rowe R, Pickles A, Simonoff E, Bulik CM, Silberg JL. Bulimic symptoms in the Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development: correlates, comorbidity, and genetics. *Biol Psychiatry.* 2002;51(2):172-82.
48. Culbert KM, Burt SA, McGue M, Iacono WG, Klump KL. Puberty and the genetic diathesis of disordered eating attitudes and behaviors. *J Abnorm Psychol.* 2009;118(4):788-96.
49. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Research Review: What we have learned about the causes of eating disorders - a synthesis of sociocultural, psychological, and biological research. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015;56(11):1141-64.