



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Sustratos neurobiológicos en el trastorno de juego y en los trastornos de la conducta alimentaria: asociación con la presencia, la gravedad y la identificación de subtipo

Isabel María Baenas Soto

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

SUSTRATOS NEUROBIOLÓGICOS EN EL TRASTORNO DE JUEGO Y EN LOS TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA: ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA, LA GRAVEDAD Y LA IDENTIFICACIÓN DE SUBTIPOS

Memoria de la tesis doctoral presentada por

Isabel María Baenas Soto

para optar al grado de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Susana Jiménez Murcia^{1,2,3,4,5}

Fernando Fernández Aranda^{1,2,3,4}

¹Servicio de Psicología Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat

²Grupo de Investigación Psiconeurobiología de los Trastornos de la Conducta Alimentaria y Conductas Adictivas,
Programa en Neurociencias, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge – IDIBELL, Hospitalet de Llobregat

³Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona

⁴CIBER Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

⁵Clínica Psicológica Universitaria, Universidad de Barcelona, Barcelona

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Barcelona

Julio 2024

*“Like a bridge over troubled water
I will lay me down*

*Sail on, silver girl, sail on by
Your time has come to shine
All your dreams are on their way”*

*(Bridge over troubled water,
Simon & Garfunkel)*

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, mi agradecimiento está dedicado a los directores de esta tesis doctoral, la Dra. Susana Jiménez Murcia y el Prof. Fernando Fernández Aranda. Ambos me han acogido siempre con gran afectuosidad desde que inicié mi andadura en el Hospital Universitario de Bellvitge como médico interno residente. Celebro el haber podido trabajar a su lado, nutriéndome de su amplio conocimiento y dilatada experiencia como clínicos e investigadores, así como del amor y entrega a su profesión. Gracias por contar conmigo y depositar confianza en mí y en mi trabajo. Gracias por haber contribuido a la siembra de tantas oportunidades y aprendizajes valiosos en mi camino.

Asimismo, me gustaría agradecer a la Prof. Roser Granero por darme el soporte metodológico en todos y cada uno de los trabajos de investigación en los que he estado involucrada en estos años. La gran pasión y dedicación a su trabajo, su capacidad docente, accesibilidad y disposición han caracterizado y facilitado siempre nuestra sinergia investigadora, siendo un pilar fundamental para que esta tesis doctoral haya podido ver la luz.

Também gostaria de agradecer ao Dr. Paulo PP Machado e a todas as pessoas da sua equipa GEPA pela oportunidade de trabalhar com o seu grupo de investigação e pela sua hospitalidade. Eles representam uma parte importante das minhas memórias maravilhosas em Portugal.

A lo largo de estos años, la palabra “equipo” ha cobrado para mí cada vez más sentido y fuerza. Lo había escuchado muchas veces y muy pocas lo había llegado a sentir. Tan abstracto y frágil, el sentimiento de equipo pasa por identificarse con los otros miembros, generando un ambiente de confianza, valores compartidos, compromiso y predisposición, flexibilidad, ayuda mutua y generosidad, en el que los logros llevan un apellido colectivo. Mis eternas gracias a Cris, Lu, Romi y Nacho por acompañarme, enseñarme, guiarme y cuidarme; por ser las aristas de mi equipo indisoluble y a los que con todas las letras puedo llamar amigos.

No quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer profundamente a otras muchas personas que me han ayudado a crecer en el plano laboral y humano en esta etapa de mi vida. Compañeros de profesión y de ruta con los que he coincidido y trabajado, con

especial mención a Isabel y a Neus, por su soporte y ayuda inestimable; así como pacientes y participantes de estudios de investigación, cuyas experiencias y altruismo con la ciencia conforman una parte esencial para que este trabajo se haya podido desarrollar.

A mi familia y a mis amigos vengo dándoles las gracias desde hace ya algún tiempo, cayendo en la cuenta de que mi deuda siempre será eterna por muchas cosas. Gracias por estar ahí para mí, con un apoyo cálido y constante que no defrauda, trascendiendo distancias y franjas horarias. Gracias por ser mi hogar, las personas a las que siempre quiero volver. Aquellas que bien me conocen, entre las que me siento plenamente aceptada y valorada, y que son el espejo al que miro.

De forma particular, Mikel y Ana han sido dos supervivientes de la convivencia con el doctorado, que han compartido conmigo risas y llanto a partes iguales. Con una paciencia y un amor incondicional, su presencia siempre es para mí una fuente inagotable de sabiduría, aliento, superación y consuelo. Esta etapa de mi vida podría haberse sucedido de muchas maneras, así que me siento tremendamente afortunada por haberos tenido a mi lado desde el principio y, sobre todo, más allá del fin.

El vínculo entre la mujer y la ciencia a lo largo de la historia de la humanidad es indiscutible. Sin embargo, su reconocimiento ha sufrido los altibajos temporales de un sinfín de avatares que han establecido arbitrariamente “prohibiciones” y “permisos” a esta conjunción. Como mujer, dedicada a la ciencia, y gran admiradora de la historia me gustaría mostrar mi gratitud con este trabajo a todas aquellas mujeres, pioneras, de renombre o desconocidas, que han imaginado, querido, intentado y/o podido hacer ciencia. También a todas las mujeres y hombres que han colaborado activamente, en cualquier sociedad y periodo, para que nuestra historia no caiga en el olvido.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) mediante la concesión del Contrato Río Hortega (CM21/00172), cofinanciado por el Fondo Social Europeo (FSE), “Invirtiendo en tu futuro”, a la doctoranda Isabel María Baenas Soto (2022 y 2023). Con anterioridad, el Hospital Universitario de Bellvitge y el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) han financiado el trabajo de la doctoranda a través de la concesión de una Beca de Investigación Post-MIR, expedida por el Comité de Investigación de dicho centro hospitalario (2020-2021).

Otras fuentes financiadoras de la actividad investigadora de la que se ha derivado la presente tesis doctoral han sido el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (RTI2018-101837-B-100, PDI2021-124887OB-I00 subvencionado por MCIN/ AEI /10.13039/ 501100011033 y Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “Una manera de hacer Europa”), la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2017I067, 2019I47 y 2021I031), Plan Nacional sobre Drogas Convocatoria de subvenciones para proyectos de investigación financiados con fondos europeos 2022 (EXP2022/008847), el Fondo de Investigación de Salud (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI14/00290 PI17/01167, PI20/00132, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “Una manera de hacer Europa”). Se recibió apoyo adicional de AGAUR - Generalitat de Catalunya (2021-SGR-00824) y el Programa de Investigación e Innovación de la Unión Europea Horizon 2020 a través de Eat2beNice (H2020-SFS-2016-2, 728018), PRIME (H2020-SC1-BHC-2018-2020, 847879), eprObes (101080219) y COST Action (CA19115). CIBERobn, CIBERsam y CIBERdem son iniciativas del ISCIII.

Se agradece al Programa CERCA/Generalitat de Catalunya, a la institución integrada por el Hospital Universitario de Bellvitge - Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL) y al Centro de Investigación Biomédica en Red - Fisiopatología de la Obesidad y de la Nutrición (CIBERobn), una iniciativa del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el soporte institucional y la contribución a la divulgación científica en el ámbito nacional e internacional de los resultados derivados del compendio de artículos que conforman la presente tesis doctoral. Asimismo, se agradece el soporte institucional de la Universidad de Barcelona en la concesión de ayudas económicas para estancias de

investigación en el extranjero que fomenta la solicitud de mención de doctor internacional dirigida a alumnos del Programa de Doctorado de “Medicina e Investigación Translacional”, así como a la Universidad de Minho (Braga, Portugal), donde la doctoranda ha realizado dicha estancia entre mayo y julio de 2022.

ÍNDICE DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	29
1. SUSTRATOS NEUROBIOLÓGICOS.....	30
1.1. Estudio de los sustratos neurobiológicos en salud mental	30
1.2. Implicaciones de la investigación neurobiológica en salud mental	33
1.3. Genética.....	38
1.3.1. Genética molecular	39
1.3.2. Familia de las neurotrofinas.....	40
1.4. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos	43
1.4.1. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos reguladores de la homeostasis energética.....	44
1.4.1.1. Sistema endocannabinoide	47
1.4.1.2. Sistema grelinérgico y adipocitoquinas.....	56
2. TRASTORNO DE JUEGO	59
2.1. Tipologías de juego.....	61
2.2. Epidemiología y curso	62
2.3. Etiopatogenia y perfiles clínicos.....	64
2.4. Factores psicosociales implicados en etiopatogenia, fenomenología clínica y curso.....	66
2.4.1. Factores socioambientales	66
2.4.2. Factores psicológicos.....	68
2.4.3. Distorsiones cognitivas	70
2.4.4. Impulsividad y compulsividad	70
2.5. Neurobiología del trastorno de juego.....	72
2.5.1. Sustratos genéticos	75
2.5.1.1. Genética molecular	77

2.5.1.2. Familia de las neurotrofinas y adicción.....	78
2.5.2. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos	79
2.5.2.1. Sistema endocannabinoide y adicción.....	83
2.5.2.2. Sistema grelinérgico, adipocitoquinas y adicción	88
2.5.3. Sustratos neuropsicológicos.....	93
3. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA	95
3.1. <i>Epidemiología y curso</i>	<i>98</i>
3.2. <i>Etiopatogenia y perfiles clínicos.....</i>	<i>101</i>
3.3. <i>Factores psicosociales implicados en la etiopatogenia, fenomenología clínica y curso.....</i>	<i>103</i>
3.3.1. Factores socioambientales	103
3.3.2. Factores psicológicos.....	103
3.3.3. Distorsiones cognitivas	105
3.3.4. Impulsividad y compulsividad.....	106
3.4. <i>Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria</i>	<i>107</i>
3.4.1. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos	108
3.4.1.1. Sistema endocannabinoide y condiciones clínicas extremas de peso y alimentación.....	110
II. HIPÓTESIS.....	115
III. OBJETIVOS.....	119
IV. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS	124
ESTUDIO I	125
ESTUDIO II	138
ESTUDIO III.....	156
ESTUDIO IV	167

ESTUDIO V	181
V. DISCUSIÓN.....	202
IMPLICACIONES CLÍNICAS, SOCIALES E INVESTIGADORAS	216
FORTALEZAS	220
LIMITACIONES	222
FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	224
VI. CONCLUSIONES.....	228
VII. BIBLIOGRAFÍA	233

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Neurobiología en salud mental: áreas de investigación, objeto de estudio y técnica empleadas.....	32
Tabla 2. Familia de las Neurotrofinas.....	42
Tabla 3. Principales sustratos neurotransmisores/neuroendocrinos estudiados en salud mental, funciones fisiológicas y trastornos mentales relacionados.....	43
Tabla 4. Funciones fisiológicas pleiotrópicas del sistema endocannabinoide.....	52
Tabla 5. Sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos implicados funcionalmente en la patoplastia de la adicción y su estudio en el trastorno de juego.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Investigación neurobiológica en salud mental: evolución histórica.....	31
Figura 2. La conducta de juego de apuesta desde un enfoque dimensional.....	60
Figura 3. <i>Pathways Model</i> revisado.....	66
Figura 4. Hallazgos relacionados con el sistema grelinérgico y las adipocitoquinas en el trastorno de juego.....	93
Figura 5. Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad desde la perspectiva dimensional.....	98
Figura 6. Objetivos generales.....	122
Figura 7. Esquema conceptual.....	203

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEA	anandamida
2-AG	2- araquidonilglicerol
AgRP	proteína relacionada con el Agoutí
AN	anorexia nerviosa
AN-AP	anorexia nerviosa atracones-purgas
AN-R	anorexia nerviosa restrictiva
APA	<i>American Psychiatry Association</i> (Asociación Americana de Psiquiatría)
BN	bulimia nerviosa
BDNF	<i>brain derived neurotrophic factor</i> (factor neurotrófico derivado del cerebro)
BDNF	gen codificante del BDNF
CAMK2D	cadena delta tipo II de proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina
CAMK2D	gen codificante de CAMK2D
CART	péptido regulado por cocaína y anfetamina
CBR	receptor cannabinoide
CB1R	receptor cannabinoide tipo 1
CB2R	receptor cannabinoide tipo 2
CIE	Clasificación Internacional de las Enfermedades
CIE-9	Clasificación Internacional de las Enfermedades, novena edición
CIE-10	Clasificación Internacional de las Enfermedades, décima edición
CIE-11	Clasificación Internacional de las Enfermedades, undécima edición
CNTF	ciliary neurotrophic factor (factor neurotrófico ciliar)
CNTF	gen codificante del CNTF
CNTR	receptor del CNTF
COMT	catecol-O-metiltransferasa
COX-2	prostaglandina-endoperoxido sintetasa 2
CRH	hormona liberadora de corticotropina
DAGL	diacilglicerol lipasa
DAT	transportador de dopamina
DBH	dopamina beta-hidroxilasa
DRD	receptor dopaminérgico
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DSM-III	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, tercera edición
DSM-IV	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición
DSM-IV-TR	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición revisada
DSM-5	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición

DSM-5-TR	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición revisada
eCB	endocannabinioide
EMT	estimulación magnética transcraneal
FA	<i>food addiction</i> (adicción a la comida)
FAAH	amida hidrolasa de ácidos grasos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Alimentos y Medicamentos)
GABA	ácido γ -aminobutírico
GHSR	receptor secretagogo de la hormona del crecimiento
GPR	receptor cannabinoide acoplado a proteínas G
GWAS	<i>genome-wide association study</i> (estudio de asociación del genoma completo)
HPA	eje hipotálamo-hipófiso-adrenal
5HTR	receptor serotoninérgico
5HTT	transportador de serotonina
IMC	índice de masa corporal
ISRS	inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LCR	líquido cefalorraquídeo
LEAP- 2	péptido antimicrobiano expresado en el hígado-3
LepR	receptor de leptina
HL	hipotálamo lateral
MAGL	monoacilglicerol lipasa
MAO	monoamino oxidasa (A y B)
NAcc	núcleo estriado ventral o accumbens
NE	núcleo estriado
NAPE-PLD	fosfolipasa D hidrolizante de N-acil-fosfatidiletanolaminas
NGF	<i>nerve growth factor</i> (factor de crecimiento neurotrófico)
NGF	gen codificante del NGF
NGFR	gen codificante del receptor de baja afinidad de las neurotrofinas p75
NPY	neuropéptido Y
NTF	neurotrofina
NTF	genes codificantes de neurotrofinas
NTF3	neurotrofina- 3
NTF3	gen codificante de NTF3
NTF4	neurotrofina- 4
NTF4	gen codificante de NTF4
NTF5 o NTF4/5	neurotrofina- 4
NTRK	gen codificante del receptor tirosina quinasa de alta afinidad de las neurotrofinas
OEA	oleiletanolamida
OMS	Organización Mundial de la Salud

PEA	palmitoiletanolamida
PET	<i>positron emission tomography</i> (tomografía por emisión de positrones)
PFC	<i>prefrontal cortex</i> (corteza prefrontal)
POMC	proopiomelanocortina
PPAR	receptor activado por el proliferador de peroxisomas
PVN	<i>paraventricular nucleus</i> (núcleo paraventricular)
p75	receptor de baja afinidad de las neurotrofinas
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>
RMN	resonancia magnética nuclear
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i> (polimorfismo de nucleótido único)
TA	trastorno por atracón
TCA	trastorno de la conducta alimentaria
TEC	terapia electroconvulsiva
TEPT	trastorno de estrés postraumático
TDAH	trastorno por déficit de atención con hiperactividad
Δ^9-THC	Δ^9 -tetrahidrocannabinol
TJ	trastorno de juego
TNF	<i>tumor necrosis factor</i> (factor de necrosis tumoral)
TOC	trastorno obsesivo compulsivo
TrK	tirosina quinasa de alta afinidad de las neurotrofinas
TRPV1	receptor transitorio potencial vaniloide 1
TUS	trastorno por uso de sustancias
VNTR	<i>Variable Number of Tandem Repeats</i> (repeticiones en tándem de número variable)
VTA	<i>ventral tegmental area</i> (área tegmental ventral)

ENUMERACIÓN DE ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato de compendio de publicaciones.

La tesis consta de 3 objetivos y 5 artículos. Todos ellos han sido llevados a cabo con muestra recogida en las Unidades de Trastornos de la Conducta Alimentaria y Adicciones Comportamentales del Servicio de Psicología Clínica y con la colaboración del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Bellvitge – Instituto de Investigación Biomédica en Red (IDIBELL).

- 1) Solé-Morata N*, **Baenas I***, Etxandi M, Granero R, Forcales SV, Gené M, Barrot C, Gómez-Peña M, Menchón JM, Ramoz N, Gorwood P, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S. The role of neurotrophin genes involved in the vulnerability to gambling disorder. *Scientific Reports*. 2022 Apr 28;12(1):6925. doi: 10.1038/s41598-022-10391-w.

^aFactor de Impacto: 4.6 - Q₂ en categoría “MULTIDISCIPLINARY SCII” – SCIE (22/73)

- 2) Solé-Morata N*, **Baenas I***, Etxandi M, Granero R, Gené M, Barrot C, Gómez-Peña M, Moragas L, Ramoz N, Gorwood P, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S. Underlying Mechanisms Involved in Gambling Disorder Severity: A Pathway Analysis Considering Genetic, Psychosocial, and Clinical Variables. *Nutrients*. 2023; 15(2):418. doi: 10.3390/nu15020418.

^aFactor de Impacto: 4.8 - Q₁ en categoría “NUTRITION & DIETETICS” – SCIE (18/144)

- 3) **Baenas I**, Solé-Morata N, Granero R, Fernández-Aranda F, Pujadas M, Mora-Maltas B, Lucas I, Gómez-Peña M, Moragas L, Del Pino-Gutiérrez A, Tapia J, de la Torre R, Potenza MN, Jiménez-Murcia S. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol baseline plasma concentrations and their clinical correlate in gambling disorder. *European Psychiatry*. 2023 Nov 8;66(1): e97. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2460.

^aFactor de Impacto: 7.2 - D₁ en categoría “PSYCHIATRY” – SSCI (15/276)

- 4) **Baenas I***, Miranda-Olivos R*, Granero R, Solé-Morata N, Sánchez I, Pastor A, Del Pino-Gutiérrez A, Codina E, Tinahones FJ, Fernández-Formoso JA, Vilarrasa N, Guerrero-Pérez F, Lopez-Urdiales R, Virgili N, Soriano-Mas C, Jiménez-Murcia S, de la Torre R, Fernández-Aranda F. Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity. *European Psychiatry*. 2023 May 31;66(1): e49. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.2411.

^aFactor de Impacto: 7.2 - D₁ en categoría “PSYCHIATRY” - SSCI (15/276)

- 5) **Baenas I**, Mora-Maltas B, Etxandi M, Lucas I, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, Solé-Morata N, Gómez-Peña M, Moragas L, Del Pino-Gutiérrez A, Tapia J, Diéguez C, Goudriaan AE, Jiménez-Murcia S. Cluster analysis in gambling disorder based on sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine features regulating energy homeostasis. *Comprehensive Psychiatry*. 2024 Jan; 128:152435. doi: 10.1016/j.comppsy.2023.152435.

^aFactor de Impacto: 4.3 - Q₁ en categoría “PSYCHIATRY” – SSCI (49/276)

* Primera autoría compartida

^a Clasificador *Journal Citation Report* (JCR)

SUMMARY

Background. From a biopsychosocial perspective, complex interactions between biological and environmental features have been involved in the pathogenesis of mental disorders such as gambling disorder (GD) and eating disorders (ED). GD is a behavioral addiction defined by a persistent and recurrent problematic gambling behaviour over which control has been lost. This behaviour becomes egodystonic and implies a deleterious impact on the individual's life. On the other hand, ED could be understood within the continuum of extreme weight and eating clinical conditions, together with obesity. They conform clinical entities that are characterized by unhealthy eating behaviors and altered body adiposity, metabolism, and nutritional patterns, leading to a detrimental health status. Anorexia nervosa (AN) and obesity represent the two extremes of this continuum, which are distinguished by opposite eating patterns and values of body mass index (BMI). At a neurobiological level, gambling and eating constitute two rewarding behaviors whose homeostatic and hedonic processing is modulated by multifactorial features, from genetic to neuroendocrine and neuropsychological substrates. In this line, abnormal patterns of gambling and food intake have been linked to disturbances in brain growth factors (e.g., neurotrophins, NTF), hormones regulating energy homeostasis (e.g., endocannabinoids (eCBs) such as anandamide (AEA) and 2-araquidonoylglycerol (2-AG), the ghrelinergic system, and adipocytokines), and executive functions.

Hypothesis & aims. This thesis proposed that some genetic variants in NTF genes would be potentially associated with the presence and severity of GD. Besides, this thesis anticipated the existence of neuroendocrine disturbances regarding circulating concentrations of eCBs in this clinical population, when compared with a control group (HC). Similarly, those individuals with extreme weight and eating clinical conditions would be also distinguished by abnormalities in peripheral eCBs. Furthermore, a link between eCBs and clinical, psychological, and neuropsychological variables would contribute to delineate patterns of severity in these clinical entities. Finally, the identification of subtypes based on neurobiological substrates among individuals with GD was also proposed. Accordingly, the first objective was to compare the allelic distribution of genetic variants in NTF genes between individuals with GD and HC, and to explore whether there was a link with the presence and severity of the disorder. A

second aim was to assess plasma concentrations of eCBs in different clinical populations (i.e., GD and extreme weight and eating clinical conditions), respectively, and compare with HC. In each clinical group, the identification of severity profiles was evaluated by considering the link between eCBs and clinical, psychological, and neuropsychological variables. A third objective was to distinguish subtypes of individuals with GD based on the inclusion of neuroendocrine and neuropsychological indicators (i.e., ghrelin, liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2), leptin, adiponectin, and executive functions) in the clustering process.

Methods. The thesis comprises a compendium of five clinical studies developed at the Clinical Psychology Department of the Bellvitge University Hospital. The diagnoses of GD and ED were made through a clinical interview and according to DSM criteria. Peripheral blood samples were collected in fasting for the analysis of genetic variants and plasma concentrations of hormones regulating energy homeostasis. Psychological and neuropsychological variables were assessed using a validated battery of self-reported psychometric questionnaires and neuropsychological tests.

Results. At a genetic level, six variants in NTF genes were potentially associated with the presence of GD: rs6489630, rs7956189, rs3763614, rs11140783, rs3739570, and rs10908521. These variants were in NTF3, CNTFR, NTRK1, and NTRK2 genes, being some of them overlapped with gene expression regulatory elements. Different patterns of severity were described based on the association between some variants and psychological variables. Particularly, rs3763614 was associated with a worse psychopathological state. Likewise, two haplotypes linked to NTRK2 gene were associated with a more dysfunctional personality structure which, in turn, was linked to higher scores in general psychopathology. Furthermore, these scores positively correlated with the severity of GD. The evaluation of circulating eCBs revealed significantly higher plasma AEA concentrations in fasting among individuals with GD than in HC. The association between higher AEA concentrations, but lower 2-AG, and higher scores in novelty seeking defined a severity pathway in the clinical group. Along the continuum of extreme weight and eating clinical conditions, individuals with AN and HC exhibited significantly lower fasting plasma AEA concentrations than the groups with obesity. However, individuals with obesity, but without and ED, had significantly lower 2-AG

than HC. The path analysis revealed a link between AEA concentrations and lower BMI in individuals with AN, while higher in the groups with obesity. Interestingly, a common pattern of association between AEA, emotional regulation, and general psychopathology scores was described. Additionally, 2-AG concentrations were only associated with general psychopathology scores in the AN group. The use of neuropsychological and neuroendocrine indicators allowed the identification of three empirical clusters among individuals with GD. Neuropsychological variables, especially cognitive flexibility and inhibitory control, had the highest weight in the clustering procedure. Leptin was the most important neuroendocrine contributor to cluster formation, with a modest effect size. Cluster 1 was the largest cluster, with a predominance of young males, preferences for strategic and online gambling, a globally functional personality structure, and a more preserved neuropsychological performance. Cluster 2 and 3 were characterised by a higher proportion of females and older adults, preferences for non-strategic gambling, and a poorer neuropsychological performance. Cluster 2 reported high emotional dysregulation, food addiction, and a poorer inhibitory control performance. This cluster had the worst metabolic profile composed by the highest concentrations of leptin, adiponectin, and LEAP-2. Cluster 3 had the poorest neuropsychological performance, specifically regarding cognitive flexibility.

Conclusions. These findings highlight the necessity of assessing neurobiological substrates from various perspectives (e.g., genetic, neuroendocrine, neuropsychological) and in different clinical populations. Despite their exploratory nature, these results suggest the notion of neurobiological abnormalities and their potential link with the presence and clinical phenomenology of mental disorders such as GD and ED. Additionally, they contribute to the definition of severity patterns and the identification of subtypes. All this warrants the need to design future studies aimed at deepening this knowledge, as well as the usefulness of these substrates as biomarkers and therapeutic targets.



I INTRODUCCIÓN

1. SUSTRATOS NEUROBIOLÓGICOS

En términos generales, los sustratos biológicos hacen referencia de forma amplia a los fundamentos estructurales y funcionales que sustentan los diversos procesos vitales y fenómenos observables en organismos vivos. Específicamente, los sustratos neurobiológicos representan la maquinaria anatómo-fisiológica que subyace a las funciones relacionadas con el sistema nervioso y, por ende, a la manifestación de procesos cognitivos, emocionales y conductuales (1–5). Constituyen una extensa gama de elementos, desde componentes celulares como neuronas, la conectividad sináptica, áreas cerebrales y circuitos funcionales, procesos como la plasticidad neuronal, así como diversos sistemas neurotransmisores y neurohormonales. El estudio de estos sustratos y su idiosincrasia resulta esencial para avanzar en la investigación y el entendimiento de la complejidad funcional del sistema nervioso, del que el cerebro es su máximo exponente (6–9). En esta línea, dicho conocimiento también permite profundizar en la comprensión de la dualidad salud/enfermedad y, por ende, de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos en el contexto de disciplinas como la neurología, la psiquiatría y la psicología (10–15).

1.1. Estudio de los sustratos neurobiológicos en salud mental

La investigación de las bases biológicas en salud mental se centra en dilucidar cómo el cerebro, y el sistema nervioso en general, contribuye al desarrollo y mantenimiento de trastornos como la depresión, la ansiedad o la esquizofrenia, entre otros (16–20). Cabe destacar que los trastornos mentales se caracterizan por tener una naturaleza multifactorial y una fenomenología clínica heterogénea, involucrando una compleja interacción entre factores neurobiológicos, psicológicos y ambientales en la vulnerabilidad, el desarrollo, el mantenimiento y la evolución de estos (21,22). Así, el estudio neurobiológico de estos trastornos constituye un campo de investigación muy extenso, multidimensional y dinámico, en constante evolución, que ha experimentado un progreso significativo a lo largo del tiempo.

La Figura 1 muestra un resumen de la evolución histórica del estudio neurobiológico en salud mental. En ella, se ejemplifican algunos hitos destacados relacionados con avances terapéuticos, aspectos genéticos y neuroendocrinos, así como desarrollos tecnológicos que han contribuido a la comprensión actual de las bases biológicas de los trastornos mentales.

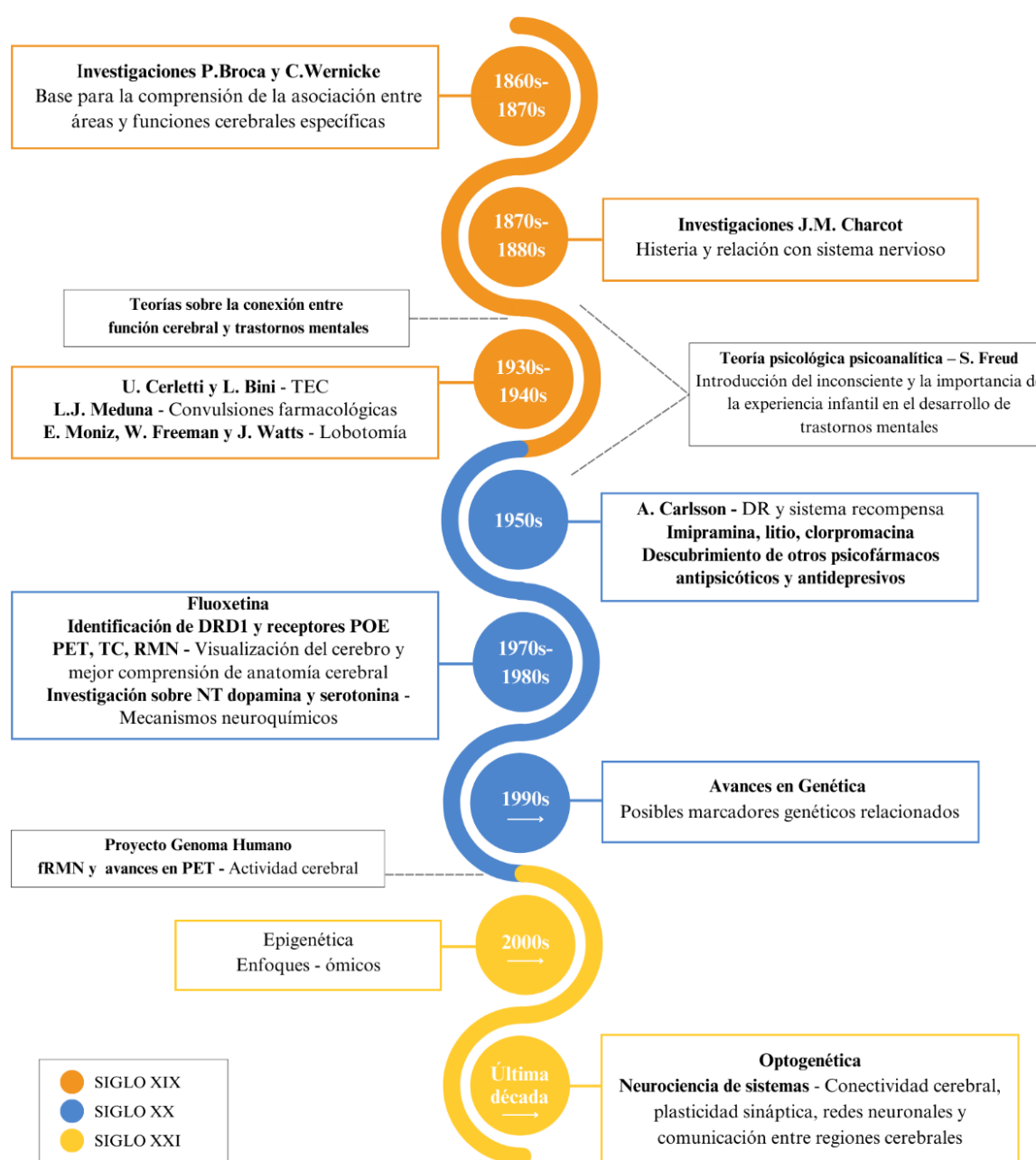


Figura 1. Investigación neurobiológica en salud mental: evolución histórica. Elaboración propia.

Nota. DR, receptores dopaminérgicos; DRD1, receptor dopaminérgico de tipo 1; NT, neurotransmisores; PET, tomografía por emisión de positrones; POE, sistema opioide; RMN, resonancia magnética transcraneal; TC, tomografía computarizada; TEC, terapia electroconvulsiva.

Enlazando con lo anterior, se pueden distinguir varias áreas de estudio que emplean modelos y herramientas propias, cuya sofisticación se ha ido nutriendo de los avances de la ciencia a lo largo de las décadas (23–26) (ver Tabla 1). En el marco teórico, esta compartimentalización facilita la identificación de los aspectos neurobiológicos específicos de los que se encarga de

forma predominante cada área de estudio; si bien no representan compartimentos estancos, pueden tener influencia de otras ramas de la medicina, así como cierto grado de solapamiento y complementariedad entre ellas.

Transversalmente, los estudios neurobiológicos desarrollados en humanos se extienden desde estudios del cerebro postmortem, de neuroimagen y neuropsicológicos, al estudio de sustratos en fluidos biológicos como líquido cefalorraquídeo (LCR), plasma y suero (citoquinas, neurotrofinas, neurotransmisores, otros factores neuroendocrinos, genes). Sin embargo, algunas áreas de investigación clínica pueden quedar limitadas debido, por ejemplo, a consideraciones éticas y técnicas. En este sentido, el uso de modelos animales en estudios preclínicos (como especies de roedores) habilita manipulaciones genéticas, farmacológicas y conductuales que favorecen la comprensión de determinados aspectos neurobiológicos, pudiendo servir de base y/o complementar a los estudios clínicos (27–31). La investigación neurobiológica traslacional es la encargada de trasladar los hallazgos preclínicos a un nivel clínico que, a su vez, deben ser traducidos a la práctica clínica (32–35). Globalmente, la integración del conocimiento neurobiológico proveniente de las distintas perspectivas permite la aproximación a una comprensión más holística y ajustada de los diferentes actores neurobiológicos en el devenir de la patología psiquiátrica y su nosología (36).

Tabla 1. Neurobiología en salud mental: áreas de investigación, objeto de estudio y técnicas empleadas. Elaboración propia.

Áreas	Objeto de estudio	Ejemplos de técnicas
Neuroimagen	Estructura y función cerebral	TC; RMN estructural y funcional; PET; SPECT, 2PFM
Genética molecular	Influencia genética en salud mental	Análisis expresión génica (secuenciación ARN y PCR en tiempo real); secuenciación de genes específicos; GWAS
Epigenética	Influencia de factores ambientales en la regulación génica sin cambios en la secuencia del ADN	Inmunofluorescencia y HR-FM; análisis expresión génica y bisulfito de sodio; ChIP y ChIP-Seq
Neuroquímica y Neuroendocrinología	Estudio de neurotransmisores y de la interacción entre SN y endocrino	HPLC; espectroscopia de RMN; microdiálisis cerebral; medición de hormonas (sangre, saliva, cabello); estimulación/ supresión hormonal; neuroimagen funcional ante estímulos hormonales; alteraciones genéticas

Neuropsicología	Relación función cerebral - conducta	Pruebas neuropsicológicas estandarizadas: WSCT, TMT, SCWT, IGT, dígitos, vocabulario
Electro y Neurofisiología	Estudio de función y actividad bioeléctrica (excitabilidad, conductancia iónica y comunicación) y aplicación en regulación de respuestas fisiológicas y cognitivas/ emocionales/ conductuales (bio/neurofeedback, SN autónomo)	EEG; hdEEG; MEG; PE; registro de unidades únicas neuronales; técnicas de biofeedback (ECG, HRV, EMG, respuesta galvánica y temperatura cutáneas) y neurofeedback (EEG)
Conectividad neuronal y dinámica de redes	Estudio de estructura, organización y dinámica de redes neuronales, desde conexiones sinápticas hasta circuitos neuronales, incluyendo procesos como la neuroplasticidad	Mapeo de redes (RMN, modelización computacional, DTI); optogenética; estimulación cerebral no invasiva
Neurobiología del desarrollo	Desarrollo del SN desde concepción hasta adultez e influencia de factores biológicos y ambientales	Neuroimagen fetal; seguimiento y análisis de expresión génica durante desarrollo cerebral
Neuroinmunología y neuroinflamación	Interacción entre SN e inmunológico, incluyendo el papel de la inflamación en el cerebro y del eje microbiota gastro-vago-cerebral	Dosificación de citocinas en suero; marcadores inmunológicos en LCR; autoreactividad inmunológica; análisis de microbiota
Ritmos circadianos	Regulación de amplia gama de funciones fisiológicas y comportamentales por el reloj biológico interno del cerebro	Actigrafía, electrofisiología, espectrofotometría (núcleo supraquiasmático y genes del reloj biológico)
Neurofarmacología	Desarrollo de nuevos tratamientos y análisis de eficacia, efectos adversos, tolerancia y mecanismos de acción de psicofármacos	Modelo animal; ensayo clínico (toxicidad, farmacocinética, farmacodinámica); investigación con fármacos psicoactivos

Nota. ChIP, cromatina inmunoprecipitación; ChIP-Seq, cromatina inmunoprecipitación combinada con secuenciación de nueva generación; DTI, tractografía por imágenes de resonancia magnética; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalografía; hdEEG, electroencefalografía de alta densidad; EMG, electromiograma; GWAS, estudio de asociación del genoma completo; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; HR-FM, microscopía de fluorescencia de alta resolución; HRV, *heart rate variability*; IGT, Iowa Gambling Task; LCR, líquido cefalorraquídeo; MEG, magnetoencefalografía; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PE, potenciales evocados; PET, tomografía por emisión de positrones; 2PFM, microscopía de fluorescencia de dos fotones; RMN, resonancia magnética nuclear; SCWT, Stroop Color and Word Test; SN, sistema nervioso; SPECT, tomografía por emisión de fotón único; TC, tomografía computarizada; TMT, Trail Making Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

1.2. Implicaciones de la investigación neurobiológica en salud mental

La identificación de biomarcadores de las enfermedades mentales es una de las potenciales implicaciones en la investigación neurobiológica que ha despertado un mayor interés (37,38). Los biomarcadores hacen referencia a características biológicas medibles en el organismo (a nivel molecular, celular, tisular u orgánico) que puedan evaluarse objetivamente como indicadores diagnósticos, pronósticos y/o terapéuticos ligados a un trastorno (39,40). Este

hecho implica que algunos sustratos neurobiológicos podrían llegar a ser reconocidos como biomarcadores en salud mental (41–43), si bien han sido escasamente validados (44). Por otro lado, profundizar en las bases biológicas subyacentes a la fisiopatología y la fenomenología clínica de estas condiciones patológicas puede comportar efectos multifacéticos que trasciendan el ámbito clínico e investigador, en el plano social, ético y legislativo. A continuación, se realiza una descripción más pormenorizada de las implicaciones en los diferentes ámbitos.

- **Etiopatogenia y precisión diagnóstica** (38,45–56).

- Discriminación de sustratos neurobiológicos que definen los mecanismos etiopatogénicos y la fenomenología clínica de un trastorno mental, así como epifenómenos. En este sentido, es importante señalar que no toda anomalía neurobiológica asociada en su sentido más amplio a un trastorno tiene por qué tener un efecto causal ni un peso primario sobre el desarrollo de éste.
- Identificación de biomarcadores que puedan ser indicadores objetivos de la presencia de un trastorno mental e influir sobre la determinación de los criterios diagnósticos.
- Distinción de perfiles biopsicosociales representativos de la naturaleza heterogénea de los trastornos mentales, que permitan una mejor comprensión de la variabilidad en su presentación clínica e influyan sobre la selección personalizada de las estrategias de tratamiento más efectivas en cada caso.
- Reconocimiento de sustratos neurobiológicos compartidos que actúan como factores de riesgo y/o mecanismos etiopatogénicos transversales a varios trastornos, pudiendo tener una influencia sobre la clasificación categorial de los mismos. En este sentido, es relevante destacar que la confluencia de un mismo factor en dos o más trastornos no tiene por qué implicar que sea un factor de riesgo para todos ellos. Asimismo, un factor de riesgo no tiene asociado de forma inherente un carácter causal.
- Diagnóstico diferencial entre un trastorno mental y otras condiciones clínicas (somáticas y psiquiátricas) que comparen aspectos comunes. Asimismo, diferenciación entre el contexto patológico de un proceso orgánico y variantes fisiológicas o constitucionales de la normalidad.

- **Intervención y prevención tempranas** (57–59).

- Identificación de biomarcadores protectores y de riesgo para el desarrollo de un trastorno mental que sirvan como indicadores en el cribado de enfermedades mentales.
 - Caracterización de estadios en el desarrollo del trastorno basados en biomarcadores, pudiendo ser identificados algunos de ellos como factores de vulnerabilidad que predicen la progresión hacia un estadio clínico.
 - Desarrollo de programas preventivos de intervención temprana dirigidos a personas vulnerables que incidan sobre factores de riesgo y que permitan atenuar las manifestaciones sintomáticas del trastorno, en caso de desarrollarse.
- **Predicción pronóstica** (45,56,60–62).
 - Estadiaje del trastorno e identificación de biomarcadores predictores evolutivos y de la respuesta al tratamiento que puedan incluirse como método de evaluación de esta y permitan una adaptación más rápida y efectiva de las estrategias terapéuticas.
 - Distinción de perfiles biopsicosociales asociados a la progresión y/o gravedad del trastorno. En este sentido, la identificación de biomarcadores asociados a la gravedad de un trastorno mental podría contribuir a redefinir los criterios de gravedad establecidos que, en muchos casos, se basan en características y/o puntos de corte arbitrarios.
 - Identificación de marcadores de riesgo físico asociado al trastorno mental.
 - **Especificidad terapéutica** (63–69).
 - Selección de enfoques psicoterapéuticos más efectivos en base a las características neurobiológicas del paciente que sean predictoras del efecto de la intervención. La integración de conceptos neurobiológicos en la psicoterapia también puede mejorar la comprensión mutua entre profesionales de la salud mental y pacientes.
 - Introducción de terapias dirigidas mediante el diseño de programas de entrenamiento cerebral destinados a mejorar aspectos como la plasticidad neuronal y la autorregulación emocional. Así, la identificación de anomalías neurobiológicas específicas puede proporcionar objetivos más precisos para terapias no farmacológicas, como la estimulación cerebral profunda y la estimulación magnética transcraneal, que

buscan modular la actividad cerebral para mejorar la función cognitiva y emocional. También tendrían utilidad a la hora de guiar el desarrollo de la terapia basada en neuro/biofeedback o la terapia génica en el campo de la salud mental.

- Prescripción de farmacoterapia personalizada que mejore la eficacia terapéutica y prevenga la aparición de los efectos secundarios psicofarmacológicos.
- **Salud pública y desestigmatización (70–73).**
 - Desarrollo de estrategias de prevención poblacional, abordando determinantes biológicos que podrían estar relacionados con la incidencia de trastornos mentales en la población general.
 - Educación en salud mental sobre la naturaleza biológica de los trastornos mentales que ayude a cambiar la percepción pública y a combatir el estigma y la discriminación asociados con estas condiciones clínicas. Un enfoque médico que incorpore aspectos relativos a la enfermedad cerebral en los trastornos mentales puede alejar a la opinión pública de explicaciones mitificadas, poco sólidas y de escasa evidencia, que frecuentemente asocian la culpabilización del paciente. Asimismo, podría favorecer la búsqueda de tratamiento y el acceso temprano a la atención clínica.
- **Investigación continuada (74–87).**
 - Comprensión más profunda de la interconexión entre procesos cerebrales y fenómenos mentales, promoviendo un enfoque holístico para entender la salud mental.
 - Desarrollo de modelos animales que permitan explorar aspectos neurobiológicos específicos.
 - Promoción de enfoques moleculares “ómicos” (genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica y sus ramas) y “multiómicos” (combinando datos de diferentes enfoques ómicos) en la identificación de “huellas biológicas” asociadas a aspectos como la patofisiología de un trastorno, el efecto de la intervención terapéutica o la susceptibilidad a los efectos adversos de ciertos psicofármacos.

- Identificación de dianas terapéuticas biológicas para el diseño de nuevas estrategias psicofarmacológicas y el desarrollo de intervenciones terapéuticas innovadoras no farmacológicas.
- Investigación colaborativa interdisciplinaria que implica la coordinación y complementariedad entre disciplinas como la neurociencia, la medicina (neurología y psiquiatría), la psicología y el derecho.
- **Desafíos éticos (88–91).**
 - La recopilación y digitalización de datos neurobiológicos plantea desafíos en términos de consentimiento informado, privacidad y confidencialidad.
 - La disponibilidad y la propiedad de los datos neurobiológicos, así como el acceso de la población a test basados en aspectos neurobiológicos también supone importantes elementos a considerar.
 - Asimismo, debe promoverse la toma de decisiones éticas a la hora de interpretar y comunicar los hallazgos neurobiológicos a los pacientes, teniendo en cuenta su naturaleza compleja, la variabilidad individual y las implicaciones psicosociales, entre otros factores.
 - De manera particular, en la era genómica, la posibilidad de manipulación genética para prevenir o tratar trastornos mentales requiere consideraciones éticas y regulatorias cuidadosas.
- **Políticas de salud mental (92,93).**
 - Asignación de recursos para la investigación y el tratamiento de trastornos mentales, destacando la importancia de abordar estas condiciones desde una perspectiva integral.
 - Diseño de políticas de salud pública más efectivas, abogando por enfoques basados en la evidencia y la promoción de la salud mental a nivel comunitario.

En resumen, el estudio de sustratos neurobiológicos en trastornos mentales tiene el potencial de transformar la práctica clínica al mejorar la precisión diagnóstica y prever el pronóstico, promoviendo la introducción de estrategias preventivas orientadas al diagnóstico precoz, así

como a la intervención sobre trayectorias evolutivas más tórpidas. En esta línea, su utilidad también estriba en su potencial contribución a la distinción de subtipos o perfiles clínicos y al desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas, abogando por el diseño de estrategias preventivas y de tratamiento más efectivas y personalizadas que tengan en cuenta las variaciones individuales para optimizar su resultado (medicina de precisión) (94). Sin embargo, resulta fundamental abordar no sólo los aspectos médicos, sino también aspectos éticos, sociales y de salud pública para garantizar un enfoque integral y equitativo en el estudio y el tratamiento de los trastornos mentales. Dicho esto, cabe mencionar que la comprensión actual de estos sustratos está en constante evolución, y son necesarias más investigaciones para traducir estos avances en beneficios clínicos tangibles.

1.3. Genética

La investigación en genética ha puesto de manifiesto la existencia de diferencias interindividuales en la secuencia de ADN del genoma humano. A pesar de que la variación genética heredada parece desempeñar un papel fundamental en las enfermedades humanas, aún no se ha caracterizado en gran medida (95). Ciertamente, se han identificado genes de enfermedades altamente hereditarias que siguen un patrón de herencia “mendeliano”, en el que una variación concreta heredada en un gen específico es necesaria y suficiente para causar la enfermedad. Sin embargo, a pesar de la gran penetrancia de las enfermedades monogénicas, su frecuencia es rara en la población (96). Precisamente, en las enfermedades comunes, el reto de estudio radica en la intuición de un patrón de herencia complejo, basado en la combinación de un riesgo poligénico asociado a múltiples variantes genéticas de susceptibilidad y factores ambientales (95,97).

Los trastornos mentales se consideran enfermedades comunes, siendo cada vez mayor la evidencia de su asociación con factores de riesgo genético, tanto en su inicio en la etapa infanto-juvenil como en aquellas que debutan en la etapa adulta (98). Así, el concepto de la heredabilidad ha despertado un gran interés en el ámbito de la psiquiatría, representando el estudio de aspectos genéticos una fuente valiosa de conocimiento para dilucidar en qué proporción las variaciones genotípicas interindividuales pueden contribuir a explicar diferencias en la expresión fenotípica de determinados rasgos (99,100). El rango medio estimado de heredabilidad genética de la patología psiquiátrica es amplio y se mueve entre el 40% y más del 80%, siendo la esquizofrenia y el trastorno bipolar algunos de los trastornos de

mayor heredabilidad (101,102). En la era de la genómica, esta información puede ser de utilidad no sólo para identificar genotipos de riesgo asociados a esta condición patológica, sino también para ayudar a entender diferencias en el perfil clínico, el curso y la gravedad entre individuos que padecen un trastorno e, incluso, en su respuesta al tratamiento (102,103).

1.3.1. Genética molecular

En el genoma humano se han descrito distintos tipos de variantes genéticas, como las repeticiones en tándem de número variable (VNTR), inserciones y deleciones, variaciones en el número de copias, reordenamientos cromosómicos (como inversiones y translocaciones) y los polimorfismos de nucleótido único (SNP) (104). Cada una de las formas alternativas que puede presentar una secuencia genética en una determinada región o *locus* de un cromosoma, ya sea por polimorfismo tipo SNP o una variación que afecte a un segmento de bases, se denomina alelo (105).

Los SNP representan el tipo de variante más simple del genoma humano, en la que un sólo nucleótido (adenina, citosina, guanina, timina) puede ser intercambiado, eliminado o añadido en una secuencia de ADN (105–107). Suponen en torno al 90% de todas las variaciones genómicas humanas y tienden a heredarse de forma muy estable entre generaciones. Todos los tipos de SNP pueden tener asociado un fenotipo observable, al igual que estar ligados a una condición patológica (108).

En las enfermedades complejas, el genotipado de SNP (generalmente, obteniendo el ADN a partir de leucocitos en sangre venosa periférica) y los estudios de asociación han permitido explorar la existencia de asociaciones positivas (predisposición) o negativas (protección) de variantes genéticas con el riesgo de aparición de ciertos rasgos y condiciones patológicas (109–112). Los estudios de asociación se basan en dos tipos de aproximaciones: asociación de genes candidatos y, más recientemente, asociación genómica (GWAS). El estudio de asociación de genes candidatos selecciona la exploración de determinados genes en base a los hallazgos sobre la neurobiología del trastorno y analiza diferencias significativas en la frecuencia de determinadas variantes genéticas entre casos y controles, con el fin de explorar la existencia de vulnerabilidad genética para un trastorno. Los estudios GWAS van más allá del estudio de genes candidatos, permitiendo explorar a gran escala y de manera simultánea un espectro completo de alteraciones genómicas asociadas con un determinado rasgo o enfermedad en todo el genoma humano (113). Muchas de ellas van a estar ligadas a genes cuya expresión está

enriquecida en el sistema nervioso, implicados en funciones cerebrales y procesos como la plasticidad neuronal y la neuroinflamación (114). Globalmente, el conocimiento derivado de este tipo de estudios e impulsado a nivel internacional mediante la creación de redes y consorcios, como el Consorcio de Genómica en Psiquiatría, puede tener un gran impacto en la práctica clínica y en el marco de una medicina de precisión (100,115).

1.3.2. Familia de las neurotrofinas

El rol de la familia genética de las neurotrofinas (NTF) despierta un gran interés en el ámbito de la neurobiología de los trastornos neuropsiquiátricos debido a su polifacética implicación funcional en procesos relacionados con el sistema nervioso, ya desde la etapa del desarrollo embrionario (116–120).

Componentes

En las especies mamíferas, esta familia está compuesta por el factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés *nerve growth factor*), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain-derived neurotrophic factor*) y las neurotrofinas 3 y 4 (NTF3 y NTF4, esta última también denominada NTF4/5 o NTF5) (117). Las NTF son sustratos de naturaleza proteica y estructura homodimérica, sintetizadas como pre-pro-NTF, que tienen dos formas biológicamente activas: pro-NTF, o forma precursora, y NTF en su forma madura (121,122). Las NTF son secretadas a demanda en el tejido nervioso por neuronas presinápticas y postsinápticas y células gliales, pero también por células del sistema inmune y en tejidos como el cardiovascular y el muscular. De hecho, muchos tejidos sintetizan NTF para promover su inervación durante el desarrollo embrionario, actuando estos ligandos de forma autocrina o paracrina. Las NTF maduras actúan a través de su unión con receptores específicos de tipo tirosina quinasa de alta afinidad (Trk) de tipo A, B y C, anclados en la membrana plasmática celular (123). Alternativamente, se ha identificado un receptor de baja afinidad de 75 *KDa*, el P-75^{NTR} (p75) (gen *NGFR*, situado en el cromosoma 17q), que es miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) (124). A él se unen todas las NTF maduras y, predominantemente, las pro-NTF (117,125). Este receptor también actúa como modulador de la afinidad y especificidad de los receptores Trk por sus ligandos (125,126).

Funciones

Las NTF desempeñan un amplio rango de funciones biológicas, sobre todo, a nivel del sistema nervioso (117,125) (ver Tabla 2). Desde la etapa embrionaria, esta familia de factores neurotróficos está implicada en el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central y periférico y, de acuerdo con la hipótesis neurotrófica, su presencia es necesaria para garantizar la supervivencia de los distintos grupos neuronales, como neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas (del ligando ácido γ -aminobutírico, GABA) y glutamatérgicas (125,127,128). Así, por ejemplo, NGF y NTF3 son requeridas para el desarrollo del sistema nervioso simpático mediante su unión al receptor TrkA; NGF se expresa altamente en neuronas sensoriales encargadas de la regulación termo- y nociceptiva; y el complejo *BDNF*-TrkB ejerce una regulación sobre la ingesta y el metabolismo energético, promoviendo la señalización anorexigénica a nivel del hipotálamo ventromedial y del circuito de la recompensa (125).

La familia NTF también modula la migración neuronal y la síntesis de neurotransmisores requeridos para asegurar el correcto funcionamiento neuronal. En su intervención sobre los procesos de diferenciación, crecimiento y muerte neuronal, el binomio pro-NTF-p75 se ha visto implicado en el envejecimiento celular y en la muerte celular por apoptosis (118). Otras de sus acciones pasan por la regulación sobre la función neuronal actividad-dependiente y el desarrollo dendrítico y axonal (129). Así, por ejemplo, BDNF-p75 induce la poda dendrítica. Por último, las NTF también modulan la plasticidad neuronal, es decir, la capacidad del sistema nervioso para adaptarse y cambiar en respuesta a experiencias y estímulos del entorno, siendo una de las funciones atribuidas de forma muy característica a BDNF (125). Esta NTF se ha asociado con una acción neuroprotectora, participando en la reparación del daño neuronal y en la recuperación funcional, además de potenciar el efecto de enzimas antioxidantes (128).

Al margen del sistema nervioso, las NTF se han visto implicadas en la regulación de la angiogénesis y vasculogénesis, la respuesta inmune y procesos inflamatorios, el funcionamiento gastrointestinal e, incluso, se ha hipotetizado un posible rol en el funcionamiento del eje gastro-vago-cerebral (121,130–132).

Si bien, estrictamente, no forman parte de la familia NTF, otros factores neurotróficos comparten algunas similitudes funcionales, como el factor neurotrófico ciliar (CNTF, del inglés *ciliary neurotrophic factor*). El gen *CNTF* se expresa en el tejido nervioso y este polipéptido participa en la supervivencia y el crecimiento neuronal, así como en la síntesis de neurotransmisores (133). Su acción principal, mediante la unión a su receptor (CNTFR), está

relacionada con la regulación del apetito y el metabolismo energético a nivel hipotalámico, induciendo señales de saciedad (134). El gen *CNTF* también se expresa en otros tejidos como el óseo, habiendo sido CNTF relacionado funcionalmente con una reducción de la osteosíntesis (135).

Tabla 2. Familia de las Neurotrofinas. Elaboración propia.

Neurotrofinas Gen/Cromosoma	NGF <i>NGF</i> (1p)	BDNF <i>BDNF</i> (11p)	NTF3 <i>NTF3</i> (12p)	NTF4 <i>NTF4</i> (19q)
Receptor TrK Gen/Cromosoma	TrkA <i>NTRK</i> (1q)	TrkB <i>NTRK2</i> (9q)	TrkC <i>NTRK3</i> (15q) TrkA y TrkB (▼ afinidad)	TrkB <i>NTRK2</i> (9q)
Expresión	Tejido nervioso (interneuronas GABA; neuronas colinérgicas de córtex e hipocampo; estriado y tálamo; ganglios basales; cerebelo; ganglios de espina dorsal; retina) Otros tejidos (cardiovascular, muscular, inmunes)	Expresión ubicua en neuronas (hipocampo, amígdala, córtex cerebral, septum, ganglios dorsales SNP; retina) y glía Otros tejidos (cardiovascular, muscular, pulmonar, esplénico, gastrointestinal, hepático, renal, prostático, células inmunes y timo)	Sobre todo, en el desarrollo embrionario (NE) SNC > SNP (neuronas y glía)	Neuronas y células no neuronales de médula espinal y ▼ en cerebro (NE) Tejido no nervioso (muscular)
Funciones Sistema nervioso	Síntesis y supervivencia neuronal (simpáticas y sensoriales) Desarrollo dendrítico y axonal Memoria y aprendizaje	Supervivencia neuronal Crecimiento y diferenciación neuronal Transmisión sináptica Plasticidad neuronal Expresión proteica Memoria y aprendizaje Inducción de saciedad	Supervivencia neuronal Crecimiento y diferenciación neuronal (simpáticas y sensoriales) Transmisión sináptica Plasticidad neuronal (SNSi) Expresión proteica	Supervivencia y diferenciación neuronal (NE)

Nota. BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*; GABA, ácido γ -aminobutírico; NE, núcleo estriado; NGF, *nerve growth factor*; NTF3, neurotrofina 3; NTF4, neurotrofina 4; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico; SNSi, sistema nervioso simpático; Receptor TrK, receptor de alta afinidad tirosina quinasa; TrkA, receptor tirosina quinasa tipo A; TrkB, receptor tirosina quinasa tipo B; TrkC, receptor tirosina quinasa tipo C. ▼, menor.

1.4. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos

Los sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos van a participar en la regulación fina de diversos procesos fisiológicos que se han visto implicados en la patogenia de los trastornos mentales como la respuesta al estrés, la ingesta alimentaria, el sueño, la motivación o el procesamiento de la recompensa, entre otros (ver Tabla 3). En esta línea, la comunicación entre el sistema nervioso y el endocrino resulta esencial para mantener la homeostasis corporal, así como para la adaptación funcional a cambios en el medio interno y externo. Los sustratos neuroendocrinos van a delinear la interacción entre ambos sistemas, lo que implica la liberación de sustancias químicas específicas que actúan como neurotransmisores en el sistema nervioso y como mensajeros hormonales en el sistema endocrino (136).

Se han descrito anomalías funcionales en varios sistemas neurotransmisores (dopaminérgico, serotoninérgico, opioide, glutamatérgico GABAérgico, colinérgico, etc.) y vías neuroendocrinas (eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA), hormonas reguladoras del metabolismo energético, estrés oxidativo...) asociadas a trastornos afectivos, relacionados con la ansiedad, la esquizofrenia, los trastornos del espectro del autismo, etc. (ver Tabla 3). Si bien algunas de estas alteraciones neuroquímicas se han reportado a nivel genético y epigenético, otras disfunciones moleculares hacen referencia directa a la disponibilidad y/o actividad receptorial, al metabolismo de los ligandos, a sus concentraciones y/o a las de sus metabolitos en diferentes tejidos y fluidos biológicos (78,137–139). Al margen de los modelos animales, los estudios *in vivo* de cerebro postmortem, la neuroimagen funcional (como la tomografía por emisión de positrones, PET) y el análisis en fluidos como LCR y sangre periférica constituyen algunos de los principales métodos de evaluación de estos sustratos en estudio clínicos.

Tabla 3. Principales sustratos neurotransmisores/neuroendocrinos estudiados en salud mental, funciones fisiológicas y trastornos mentales relacionados. Elaboración propia.

Sustrato neurotransmisor/ neuroendocrino/Sistema/Eje	Funciones fisiológicas	Trastornos mentales en los que se han descrito anomalías
Dopamina	Recompensa, motivación, movimiento, estado de ánimo, plasticidad sináptica	Trastornos afectivos (depresión y Tr. bipolar), esquizofrenia, TDAH, TOC, adicción
Serotonina	Regulación del estado de ánimo, sueño, apetito, impulsividad	Depresión, trastornos relacionados con la ansiedad (TAG), TOC
Noradrenalina	Respuesta fisiológica al estrés y del estado de ánimo, atención	Trastornos afectivos (depresión y Tr. bipolar), trastornos relacionados con la ansiedad (TAG), TDAH
Acetilcolina	Contracción muscular, memoria, aprendizaje, atención	Trastornos del sueño, TDAH, esquizofrenia

Glutamato	Excitación neuronal, plasticidad sináptica, aprendizaje, memoria, regulación afectiva	Esquizofrenia, Tr. Afectivos, adicción
GABA	Inhibición neuronal, relajación, control de la ansiedad	Tr. Afectivos, trastornos relacionados con la ansiedad, TEPT, psicosis
Sistema opioide	Regulación del dolor, respuesta al estrés y estado de ánimo, respuesta hedónica	Trastornos afectivos (depresión y Tr. bipolar), trastornos relacionados con la ansiedad, TEPT, TOC, adicción
Oxitocina	Vínculos sociales, reproducción	Depresión, ansiedad, trastornos del espectro autista
Melatonina	Regulación del ciclo sueño-vigilia, función antioxidante, regulación del sistema inmunitario	Trastorno del sueño, trastornos afectivos (depresión, tr. bipolar, tr. afectivo estacional), TDAH, psicosis
Vasopresina	Regulación del equilibrio hídrico, comportamiento social, estrés	Depresión, ansiedad, esquizofrenia, trastornos del espectro autista
Hormonas sexuales y eje HPG	Desarrollo sexual, reproducción, regulación del estado de ánimo, función cognitiva	Trastornos afectivos (depresión, trastorno disfórico premenstrual), trastornos relacionados con la ansiedad
Hormonas tiroideas y eje HPT	Desarrollo cerebral, regulación del estado de ánimo	Trastornos afectivos (depresión y Tr. bipolar), trastornos relacionados con la ansiedad
Cortisol y eje HPA	Respuesta al estrés, inflamación, regulación de procesos metabólicos (metabolismo proteico, glucosa, etc.)	Trastornos afectivos (depresión y Tr. bipolar), trastornos relacionados con la ansiedad, TEPT

Nota. GABA, ácido γ -aminobutírico; eje HPA, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; eje HPG, eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; eje HPT, eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo; TAG, trastorno de ansiedad generalizada; TDAH, trastorno por déficit de atención con hiperactividad; TEPT, trastorno de estrés postraumático; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

1.4.1. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos reguladores de la homeostasis energética

Una de las funciones fisiológicas del organismo que se considera fundamental para la supervivencia es el mantenimiento de la homeostasis energética, entendida como el equilibrio finamente regulado entre la ingesta calórica y el gasto energético. Clásicamente, se ha descrito un doble mecanismo de mantenimiento de la homeostasis energética: a corto plazo, vehiculizado por señales de hambre y saciedad en función de los requerimientos nutricionales; y a largo plazo, centrado en salvaguardar las reservas energéticas del organismo. Este proceso constituye un buen ejemplo de coordinación entre el sistema nervioso y el endocrino, a través de un complejo sinergismo de neurotransmisores y hormonas que delimitan circuitos de retroalimentación a diferentes niveles (140).

Bajo el paraguas de los sustratos reguladores de la homeostasis energética pueden agruparse componentes neurotransmisores y neuroendocrinos de distinta naturaleza (proteica, lipídica,

etc.) y origen (cerebral, periférico, mixto), caracterizados por una participación funcional destacada en la regulación de dicho proceso (140). No obstante, conforman un grupo variopinto desde el punto de vista funcional, que implica otras acciones más allá de la regulación de la ingesta y de las reservas energéticas, tanto a nivel central como periférico (141–143). El sistema endocannabinoide (sistema eCB), el sistema grelinérgico y las adipocitoquinas representan algunos de los sustratos que tienen en común su participación estratégica en la regulación de la homeostasis energética celular y tisular mediante el ajuste funcional de diversas vías metabólicas esenciales a nivel cerebral y en tejidos periféricos, lo que comporta una acción ubicua y multifacética en el organismo (144–147).

En esta línea, las vías neurales que regulan la ingesta y la homeostasis energética redundan en gran parte con aquellas que regulan funciones como el procesamiento de recompensas, el estrés, el estado de ánimo, el miedo y la ansiedad, pudiendo tener estos sustratos un papel adicional en el refuerzo de recompensas alimentarias y no alimentarias (sustancias, dinero, sexo, juego, etc.), así como una influencia en procesos como el aprendizaje, la regulación del estrés o el funcionamiento ejecutivo. En el sistema nervioso central, el hipotálamo-rombencéfalo y el circuito mesocorticolímbico de recompensa constituyen los máximos exponentes anatómico-funcionales implicados, respectivamente, en la regulación homeostática y hedónica (no homeostática) de la ingesta y el metabolismo energético (148). No obstante, la interacción con aspectos oportunistas del medio (p.e., la disponibilidad de alimentos), sociales y relacionados con el aprendizaje, las emociones, el estrés y la cognición van a influir también en la compleja regulación no homeostática de la ingesta, que va más allá de las necesidades fisiológicas del organismo.

Diferentes regiones hipotalámicas interconectadas son las encargadas de integrar a nivel cerebral las señales periféricas externas e internas de hambre y saciedad (a corto plazo y de las que forma parte la señalización neuroendocrina de hormonas como la grelina y la colecistoquinina) y las señales relativas a las reservas energéticas (a largo plazo y de las que forma parte la señalización neuroendocrina de hormonas como la leptina). El núcleo arcuato contiene neuronas orexigénicas que expresan el neuropéptido Y, y la proteína relacionada con el Agoutí, (NPY/AgRP), así como neuronas anorexigénicas, que expresan proopiomelanocortina y el péptido regulado por cocaína y amfetamina (POMC/CART). Este núcleo va a enviar proyecciones a otras áreas hipotalámicas como el núcleo paraventricular (PVN), donde se sintetizan otras hormonas como la oxitocina, la hormona liberadora de

tiotropina y la de corticotropina (CRH), y el hipotálamo medial y lateral (HL). El PVN se considera un centro integrativo que influencia la actividad del sistema nervioso autónomo y la actividad hipofisaria. Por su parte, el hipotálamo medial es un centro anorexigénico conectado a regiones como la amígdala, mientras que el HL es un centro orexigénico, productor de orexinas y de la hormona concentradora de melanina. A través de las proyecciones neuroendocrinas extrahipotalámicas, este circuito se considera el principal orquestador de vías homeostáticas relacionadas no sólo con el apetito, sino también con la termorregulación, la respuesta al estrés, el ciclo sueño-vigilia, la función sexual, etc. (149–151). Además, interviene en la regulación de aspectos motivacionales relacionados con la recompensa mediante la conexión que se establece entre el HL y el circuito mesolímbico (NAcc y tálamo) (148).

Por otro lado, el circuito hedónico se considera primordial en los efectos conductuales de reforzadores naturales (como la comida y el sexo) y no naturales (como sustancias y juego) (152,153), estando principalmente orquestado por el sistema dopaminérgico (154,155). Cuando se proporciona un estímulo gratificante, se aumenta directa o indirectamente la liberación de dopamina en el sistema de recompensa, generando una señal gratificante o de refuerzo positivo del comportamiento relacionado con la recompensa (156), además de promover la conducta orientada hacia la recompensa y la percepción del placer asociado a la misma (152,153).

El circuito mesocorticolímbico está compuesto por el área tegmental ventral (VTA), que contiene neuronas dopaminérgicas, y sus proyecciones a: a) núcleo pálido y núcleo estriado (NE) ventral o accumbens (NAcc) (circuito mesostriatal), mediando el NAcc las proyecciones de la VTA a otras áreas como el HL, recibiendo proyecciones glutamatérgicas de áreas corticales y amígdala, y estando conectado a otras regiones implicadas en el procesamiento de la recompensa como el NE dorsal; b) córtex prefrontal (PFC), que interviene en la inhibición conductual, el autocontrol, la planificación, el refuerzo, la formación de hábitos y la memoria de trabajo (circuito mesocortical); e c) hipocampo, relacionado con procesos de aprendizaje y de memoria declarativa; amígdala, asociada a la memoria emocional; e ínsula, relacionada con la regulación emocional y la integración interoceptiva (circuito mesolímbico) (148,153).

A pesar de que hay cierta controversia en separar la respuesta hedónica en varios componentes psicobiológicos (157), globalmente, se pueden distinguir la motivación ("querer", del término original inglés *wanting*), el hedonismo ("gustar", del término original inglés *liking*) y el aprendizaje por asociación (entre el estímulo y el resultado de la respuesta conductual) (158).

En condiciones fisiológicas, estos componentes independientes interactúan en tándem de manera coordinada con las funciones cognitivas superiores para dirigir la conducta hacia los objetivos (157), estando vehiculizados a nivel neuroquímico por la estimulación dopaminérgica (157), así como por otros sistemas neurotransmisores moduladores (el sistema glutamatérgico, el opioide y el eCB) y señales neuroendocrinas periféricas (como la grelina y la leptina) (158). Aunque cuentan con cierto solapamiento neurobiológico, se ha sugerido que la respuesta de *wanting* tiene una implicación neuroanatómica y neuroquímica más amplia que la del *liking*, más estrictamente relacionado con el placer y con pequeñas regiones del sistema límbico que incluyen al NAcc y al núcleo pálido ventral (157,158). Estos componentes serán desarrollados en profundidad más adelante con objeto de abordar su intervención en condiciones patológicas y su potencial relación con los sustratos neurobiológicos que son objeto de esta tesis doctoral.

En consecuencia, es muy probable que la modulación de las vías neurobiológicas que regulan la homeostasis energética influya en aspectos cognitivos, emocionales y conductuales que no están exclusivamente asociados con la ingesta alimentaria y el balance energético (159). Así, la disfunción de sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos subyacente a cambios de la homeostasis energética, típicamente asociados a condiciones metabólicas patológicas como la obesidad (144), ha pasado también a integrarse como parte de los potenciales mecanismos biológicos implicados de alguna manera en la patofisiología de los trastornos mentales (138,139,160,161). Del mismo modo, también se ha sugerido que estas disfunciones neuroendocrinas podrían jugar un papel en el riesgo metabólico asociado a la patología mental (138,162). En el contexto de la presente tesis doctoral, se profundizará en la implicación funcional de algunos de estos sustratos en la salud mental, especialmente, en la adicción y en los trastornos de la conducta alimentaria (TCA).

1.4.1.1. Sistema endocannabinoide

La investigación en neurociencia se ha beneficiado enormemente de descifrar los mecanismos de algunos productos vegetales con un efecto a nivel conductual, posibilitando el descubrimiento de sistemas de señalización endógenos ubicuos y principalmente activos a nivel cerebral (163). Un ejemplo interesante viene representado por la planta del cannabis (*Cannabis sativa* L.), los fitocannabinoides como el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC, principal componente psicoactivo del cannabis) y la descripción del sistema eCB en especies animales (164).

Componentes

El sistema eCB está compuesto por ligandos endógenos conocidos como endocannabinoides (eCBs), los receptores cannabinoides (CBR) y la maquinaria proteico-enzimática responsable de la síntesis, transporte y degradación de estos ligandos (143).

Los eCBs tienen una naturaleza lipídica y, concretamente, son ácidos grasos poliinsaturados pertenecientes a la familia de los eicosanoides. La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) representan los ligandos cannabinoides más estudiados y mejor conocidos hasta la fecha (165,166), aunque también han sido descritos otros eCBs como la oleiletanolamida (OEA) y la palmitoiletanolamida (PEA) (167,168). Los eCBs son producidos a demanda en el sistema nervioso por neuronas y células gliales, siendo biosintetizados de manera actividad-dependiente a partir de diferentes precursores fosfolipídicos. Elementos esenciales de estos sustratos como el glicerol, la etanolamina y el ácido araquidónico se encuentran en la encrucijada de varias vías metabólicas y están incluidos en varios componentes importantes de las membranas biológicas y/o participan en el metabolismo energético celular (169). A diferencia de la mayoría de los neurotransmisores, los eCBs no se acumulan en vesículas intracelulares, siendo secretados al espacio extracelular en respuesta a estímulos fisiológicos o patológicos (estrés e inflamación, entre otros) (143). Se piensa que su rápida difusión y eliminación del espacio sináptico está mediada por un transportador transmembrana selectivo y saturable, que podría ser compartido por ambos eCBs, si bien no se han identificado transportadores específicos (170–173). A nivel cerebral, se han descrito concentraciones del 2-AG aproximadamente 200 veces más elevadas que las de AEA (174,175). En tejidos distintos del nervioso, como el intestinal, el origen exacto de la producción de los eCBs permanece aún inconcluso (176).

La biosíntesis de los eCBs tiene lugar en diferentes pasos, habiéndose identificado varias rutas biosintéticas (164). Las enzimas fosfolipasa D hidrolizante de N-acil-fosfatidiletanolaminas (NAPE-PLD) y diacilglicerol lipasa (DAGL) están implicadas en las vías canónicas de síntesis de la AEA y el 2-AG, respectivamente (177–179). A nivel neuronal, estas enzimas se localizan postsinápticamente, mientras que las enzimas catabólicas están presentes tanto a nivel presináptico como postsináptico (180). La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es la enzima encargada de la degradación de la AEA, mientras que la monoacilglicerol lipasa (MAGL) y algunas serinas lipasas hacen lo propio con el 2-AG (181,182). No obstante, algunas enzimas como la FAAH podrían ser componentes compartidos en la metabolización de ambos

eCBs (164). El metabolismo cannabinoide es altamente preciso, siendo estos ligandos capaces de regular mutuamente su metabolismo y existiendo la posibilidad de metabolizarse el uno en el otro con el fin de mantener su acción pro-homeostática (164,183). Alternativamente, los eCBs comparten algunas vías metabólicas con otros sustratos de naturaleza lipídica, que implican a enzimas como la prostaglandina-endoperoxidase sintetase 2 (COX-2), que oxigena el 2-AG dando lugar a prostaglandinas (181,184–186). Algunos de los metabolitos lipídicos de estas vías también han demostrado ser ligandos endógenos de los receptores CBR (187).

Los principales CBR son el tipo 1 (CB1R) (188) y el tipo 2 (CB2R) (189), aunque se ha planteado la existencia de otros receptores cannabinoideos como los receptores GPR55 (también denominado como CB3R) y GPR119 (190,191). El CB1R y CB2R representan dos receptores metabotrópicos transmembrana acoplados a proteína G (GPR) (192), que se encuentran en el sistema nervioso y en otros tejidos (193–195). El CB1R es el receptor cannabinoide por excelencia en el cerebro, distribuido en regiones implicadas en el movimiento, la respuesta afectiva, la cognición, la temperatura, el apetito y la homeostasis metabólica. A nivel neuronal, se considera un tipo de receptor ubicuo en la sinapsis química, al igual que otros receptores de neurotransmisores convencionales como el glutamato, el GABA o la dopamina. El CB1R se encuentra principalmente ubicado en los terminales axonales presinápticos de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, aunque también en neuronas serotoninérgicas, colinérgicas, etc. (196). No obstante, los CB1R existen a nivel postsináptico (por ejemplo, en las mitocondrias) y en células gliales como los astrocitos (197,198). En otros tejidos, el CB1R se encuentra predominantemente en adipocitos, células inmunitarias, glándulas suprarrenales, músculo esquelético, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado y gónadas. Por su parte, el CB2R es un receptor típicamente periférico vinculado a sistemas como el hematopoyético y el inmunitario (199,200), aunque también se expresa en neuronas y microglía cerebrales, pero en menor concentración que el CB1R (201). Tanto el receptor CB1R como el CB2R pueden formar complejos heterodiméricos, mediante el acoplamiento entre ellos (CB1R-CB2R, CB1R-GPR55) y a los receptores serotoninérgicos (5HTR1A, 5HTR2A), dopaminérgicos (DRD2), GABAérgicos u opioides, que van a determinar el rol fisiológico del complejo receptorial (202). Este hecho puede condicionar la forma en la que los eCBs interactúan con otros sistemas neurotransmisores y su repercusión funcional en procesos como la regulación del afecto, la motivación o el procesamiento de la recompensa (164).

Mientras que la AEA tiene una afinidad ligeramente mayor que el 2-AG por el CB1R y actúa como agonista parcial, el 2-AG es considerado un agonista completo (175,203). Por otro lado, la AEA actúa como un agonista débil del CB2R, pero el 2-AG exhibe una acción agonista completa (175,203). Asimismo, la actividad de los receptores CB1R y CB2R está regulada por otros sustratos endógenos distintos de los eCBs como la hemopresina, que ejercen una función antagonista (164). A nivel receptorial, también se ha descrito un mecanismo de regulación de la liberación de los eCBs a largo plazo que pasa por la modulación al alza o a la baja (desensibilización) de los CBR con el fin de mantener la homeostasis de la señalización cannabinoide (164). Adicionalmente, los eCBs y sus metabolitos también muestran afinidad por receptores no cannabinoideos, como el receptor metabotrópico GPR18; el receptor transitorio potencial vaniloide 1 (TRPV₁, del que la AEA es un agonista completo); los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR); los receptores de colecistoquinina; de las orexinas y de la serotonina (5HTR) (168,204,205).

En términos generales, se puede deducir que la AEA y el 2-AG directamente o través de sus metabolitos van a compartir vías anabólicas, catabólicas y de señalización receptorial con otros ligandos cannabinoideos, sistemas neurotransmisores y endocrinos, definiendo un amplísimo y multifacético campo de acción.

Funciones

El sistema eCB es uno de los sistemas neurotransmisores más ampliamente distribuidos en el cerebro humano (197). Su desempeño funcional es esencial en el desarrollo cerebral, estando expresado ya desde la fase preimplantacional, así como su función neuromoduladora de múltiples sistemas neurotransmisores y neurohormonales en el cerebro maduro, existiendo una interacción bidireccional con numerosas vías metabólicas y señalizadoras (143).

A nivel molecular, uno de los principales mecanismos de acción paracrinos atribuidos a los eCBs es su papel como moduladores inhibitorios retrógrados de la liberación de otros neurotransmisores, a través de su unión al CB1R presinápticos de los terminales axonales excitatorios (glutamatérgicos) e inhibitorios (GABAérgicos) (206,207). La transmisión retrógrada es un mecanismo compartido por algunos factores neurotróficos como el BDNF o neurotransmisores como el glutamato y el GABA, pero restringido a sinapsis específicas o en ciertos tipos celulares (208). La acción de los eCBs en la señalización sináptica retrógrada ocurre en la mayoría de los terminales axonales tanto del sistema nervioso central como

periférico y es bifásica (fásica y tónica) (164). La unión presináptica eCB-CB1R puede activar diferentes vías intracelulares relacionadas con el metabolismo energético celular. Como consecuencia, la activación del CB1R se ha asociado con la reducción de la excitabilidad de la neurona presináptica, suprimiendo la neurotransmisión tanto excitatoria como inhibitoria (dependiente de si se trata de los terminales glutamatérgicos o GABAérgicos, respectivamente), y con la depresión sináptica tanto excitatoria como inhibitoria a corto y largo plazo (209).

A través de este mecanismo de acción retrógrado, el sistema eCB participa en la homeostasis y plasticidad sináptica a corto y largo plazo, en sinapsis específicas y a nivel de redes neuronales. La señalización cannabinoide en células gliales como astrocitos, que cuentan con los receptores CBR, liberan tanto la AEA como el 2-AG y almacenan algunos neurotransmisores, contribuye a modular la actividad del sistema eCB como mensajero retrógrado, implicándolo en otra forma de plasticidad sináptica como es la potenciación sináptica excitatoria (209,210). Además, las vías enzimáticas de metabolización alternativa de la AEA y el 2-AG también van a influir sobre la función que ejerce el sistema eCB sobre la plasticidad sináptica (206,207).

Además de actuar como mensajeros retrógrados, los eCBs y sus metabolitos pueden modificar la excitabilidad neuronal por otras vías, incluyendo una acción anterógrada (143,209,211): a) modulación directa de canales iónicos relacionados con los receptores serotoninérgicos, gabaérgicos, TRPV₁, etc. (212,213); b) activación de canales de potasio mediados por el CB1R de forma autocrina o paracrina (214,215); c) activación por hiperpolarización de canales catiónicos mediada por el CB1R, habiéndose descrito su participación en la plasticidad sináptica o el aprendizaje (216). A diferencia del CB1R, las implicaciones funcionales derivadas de la estimulación del CB2R son menos conocidas y se ha hipotetizado que podría estar implicado en la modulación de la respuesta inmune con una función neuroprotectora, de la neurogénesis y de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Asimismo, se ha especulado que la expresión neuronal de este receptor podría estar aumentada en la condición de enfermedad (147).

Llegado este punto, cabe subrayar que la AEA y el 2-AG no van a ser totalmente intercambiables desde el punto de vista funcional (217,218) e, incluso cuando interactúan, muestran una funcionalidad específica y/o ejercen su acción a través de diferentes vías en funciones similares (217,219). Asimismo, la acción pro-homeostática del sistema eCB puede traducirse en diferentes efectos desde el nivel molecular al conductual, en función del tipo de

componente del sistema que interviene o del tipo de células implicadas en la sinapsis, entre otros muchos factores. De hecho, en los últimos años, la ampliación del conocimiento sobre este sistema y su alcance funcional ha llevado a los investigadores a realizar una expansión conceptual, acuñándose el término *endocannabinoidoma*. Bajo este apelativo se integran los componentes habituales del sistema eCB, pero también todos aquellos elementos de diversa naturaleza que de forma directa o indirecta modulan su funcionamiento (220).

Todo ello hace que, pese a intervenir en multitud de funciones fuera y dentro del sistema nervioso, no siempre exista una definición unidireccional de cada una de sus acciones (ver Tabla 4): neurodesarrollo, proliferación y diferenciación celular en tejido nervioso y no nervioso, transmisión y plasticidad sináptica, excitabilidad neuronal, metabolismo energético celular, nocicepción y percepción sensorial, neuroprotección, actividad locomotora, respuesta al estrés, regulación emocional y del afecto, funcionamiento cognitivo, emesis, respuesta inmunitaria e inflamación, respuesta de reparación tisular, proliferación tumoral y reproducción (221–227). En este sentido, su papel como neuromodulador siempre va a hacer que en su acción prevalezca la búsqueda del equilibrio homeostático.

Tabla 4. Funciones fisiológicas pleiotrópicas del sistema endocannabinoidoide. Elaboración propia.

Sistema/Tejido	Función
Nervioso	♦ Neurogénesis ♦ Plasticidad sináptica y neurotransmisión (formación de memoria emocional y extinción del miedo) ♦ Neuroprotección ♦ Neuroinflamación ♦ Regulación sensorial (olfativa), nociceptiva y termoceptica ♦ Memoria y aprendizaje ♦ Procesamiento de la recompensa y motivación ♦ Manejo del estrés y regulación afectiva ♦ Regulación ciclo sueño-vigilia
Inmune	♦ Modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa (proliferación y reclutamiento celular, liberación de agentes pro/antiinflamatorios) ♦ Precursor de prostanoïdes ♦ Regulación de la inflamación ♦ Intervención en la respuesta autoinmune y en procesos inflamatorios crónicos

Endocrino-metabólico	♦ Regulación de ejes hipotálamo-hipófiso-tiroideo, adrenal y gonadal ♦ Metabolismo energético celular y homeostasis energética ♦ Metabolismo lipídico → lipogénesis y adipogénesis en diferentes tejidos ♦ Metabolismo glucosa → regula la formación del páncreas endocrino, la secreción de glucagón/insulina, induce la captación de glucosa ♦ Regulación del apetito → función orexigénica, aumento de motivación por la ingesta y de la palatabilidad de los alimentos
Adiposo	♦ Homeostasis energética con función anabólica y resistencia a insulina ♦ Inflamación del tejido graso ♦ Regulación del estado ponderal
Muscular	♦ Modulación del tono muscular y de la función del músculo liso ♦ Recuperación y adaptación al ejercicio físico
Cardiovascular	♦ Regulación de la presión arterial ♦ Modulación de la función cardíaca y de la circulación
Respiratorio	♦ Permeabilidad barrera epitelio-alveolar ♦ Inflamación respiratoria y respuesta a patógenos
Digestivo	♦ Participación en el eje microbiota-gastro-vago-cerebral ♦ Regulación de la eubiosis y la permeabilidad de la barrera intestinal ♦ Regulación de liberación de hormonas gástricas (greлина, colecistoquinina) ♦ Motilidad intestinal y secreción de líquidos ♦ Inflamación gastrointestinal
Dermatológico	♦ Proliferación y diferenciación celular ♦ Cicatrización ♦ Inflamación cutánea y respuesta al dolor
Óseo	♦ Remodelación ósea y osteogénesis ♦ Inflamación ósea
Reproductor	♦ Regulación de la fertilidad y reproducción ♦ Inflamación en el contexto de la función reproductiva
Renal y urinario	♦ Regulación del equilibrio ácido-base, función renal y de la motilidad vesical
Otros	♦ Respuesta al daño tisular y reparación de tejidos ♦ Regulación de la proliferación tumoral

A través de su modulación sobre la función sináptica, el sistema eCB se ha visto involucrado en la regulación de la homeostasis energética del organismo a nivel cerebral (218), ejerciendo una influencia sobre la regulación de la ingesta alimentaria en los circuitos homeostático y hedónico (228). En esta línea, la asociación funcional entre el sistema eCB y el circuito de recompensa ha sido descrita tanto en estudios animales como en humanos (229–232). Globalmente, el sistema eCB favorece la señalización orexigénica a nivel del HL y del PVN (233).

En el circuito hedónico, los eCBs son coexpresados por las neuronas dopaminérgicas de la VTA y en otras áreas como el NAcc, actuando como moduladores de la señalización dopaminérgica en regiones mesocorticolímbicas, a través de la activación principalmente del CB1R y/o de la activación convergente de los receptores CB1R y dopaminérgicos (DRD1 y DRD2) (234–237). Estos receptores se expresan en las entradas presinápticas (inhibitorias y excitatorias) que reciben las neuronas de la VTA. A este nivel, los eCBs pueden facilitar (terminales GABAérgicos) o suprimir (terminales glutamatérgicos) la actividad neuronal dopaminérgica (236,238) y filtrar los inputs desde la VTA hacia otras áreas del circuito como el NAcc (238). En este núcleo, los receptores CB1R se expresan en los terminales presinápticos de las interneuronas GABAérgicas, en los terminales glutamatérgicos de neuronas que proyectan desde la PFC y en los terminales colaterales locales de las neuronas espinosas medias GABAérgicas. Precisamente, en el NAcc, la acción de los eCBs en los terminales glutamatérgicos aferentes de la PFC promueve la motivación hacia la ingesta (*wanting*) mediada por la desinhibición de la VTA y potencia las propiedades hedónicas de alimentos altamente palatables (*liking*) (239–241). Aunque parece predominar este efecto, el sistema eCB también puede dispensar una acción anorexigénica al actuar sobre los terminales GABAérgicos, muestra de su fina regulación para mantener la homeostasis en el procesamiento de la recompensa (242).

A nivel central, el sistema eCB se ha visto implicado en otros mecanismos relacionados con la homeostasis energética, actuando como inhibidor retrógrado de la liberación de otros neurotransmisores y hormonas en el hipotálamo (vasopresina, prolactina, otros ejes hipotálamo-hipofisarios como el tiroideo y el gonadal), así como de la termogénesis, mientras estimula la secreción de oxitocina (242).

A nivel periférico, la regulación que ejerce el sistema eCB sobre la actividad neuronal mientérica, la función autonómica, así como la modulación sobre la liberación de neuropéptidos gastrointestinales (como la grelina y la colecistoquinina), la permeabilidad intestinal y la microbiota intestinal media su participación en el eje gastro-vago-cerebral (176,243). Este eje permite una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema gastrointestinal, en la que intervienen vías neuroendocrinas, el nervio vago, factores inmunitarios y el microbioma intestinal (244). Representa un componente fundamental de la regulación hipotalámica sobre procesos como la ingesta de alimentos y problemas metabólicos asociados, como la obesidad (245). Asimismo, el sistema eCB también está implicado en la regulación de la homeostasis

energética mediante sus acciones periféricas en tejidos como el adiposo y en procesos metabólicos relacionados con sustratos lipídicos y glucosa, entre otros (246). En este punto, este sistema es promotor de la conservación de las reservas energéticas fomentando procesos como la adipogénesis, la lipogénesis hepática, pero inhibiendo la termogénesis (247). Sobre el metabolismo de la glucosa, este sistema fomenta la secreción de insulina, si bien reduce la sensibilidad hepática a la misma.

Al margen de la función sobre la homeostasis energética, el sistema eCB es un regulador fisiológico central de la respuesta al estrés, la regulación del afecto y la función cognitiva (248). En esta línea, constituye un importante sistema de amortiguación que limita la magnitud y duración de las respuestas al estrés cuando se produce una amenaza o experiencia aversiva (248). Precisamente, en el PVN existe una producción de los eCBs estimulada en respuesta al estrés. En este contexto, los eCBs regulan a la baja la actividad del eje HPA mediante la inhibición de la hormona anorexigénica CRH y de los demás componentes del eje HPA en hipófisis y tejidos periféricos (249). Sumado al efecto orexigénico, esta acción contribuye a amortiguar la respuesta al estrés, devolviendo el estado homeostático (250). Asimismo, la activación prolongada del PVN en contexto del estrés puede ser atenuada vía CB1R en los terminales glutamatérgicos de la PFC que proyecta al PVN (251). No obstante, el PVN establece una comunicación bidireccional con otras áreas que expresan la CRH, como amígdala e hipocampo, en la regulación de la homeostasis emocional. En este sentido, la señalización de los eCBs sirve como amortiguador protector en el hipocampo frente a la actividad prolongada del cortisol, que tiene efectos nocivos conocidos sobre el funcionamiento cognitivo. En la amígdala, los eCBs pueden contrarrestar el estrés, el miedo y la ansiedad, en gran medida, gracias a su capacidad para controlar la excitabilidad neuronal, afectando también a la formación de memorias en humanos (252).

No obstante, la exposición al estrés mantenido se ha asociado con una regulación a la baja de la actividad del sistema eCB en distintas áreas cerebrales, incluyendo regiones mesolímbicas, lo que podría mediar la liberación masiva de hormonas relacionadas con estados ansiogénicos y depresivógenos. Por otro lado, el sistema eCB es promotor de la neurogénesis, sobre todo, a nivel del hipocampo y tiene un papel neuroprotector frente a la inflamación. En este sentido, la hipofunción del sistema eCB afectaría directamente a las vías de modulación neuroinmunitaria en el sistema nervioso central, lo que puede conducir a procesos proinflamatorios mediados por la microglía (253). Tanto el estrés como la inflamación modulan la neurogénesis, pudiendo

influir negativamente sobre el bucle de retroalimentación negativa que regula la respuesta al estrés y el funcionamiento cognitivo (253).

Así, la participación del sistema eCB en múltiples procesos fisiológicos ha servido de base para proponer su implicación en distintas condiciones patológicas somáticas (obesidad, diabetes, síndrome metabólico, etc.) y relacionadas con la salud mental. En este contexto, el sistema eCB se perfila como una atractiva diana terapéutica por explotar (254–258). Este hecho resulta asimismo relevante de cara a explorar los efectos de sustancias cannabinoides exógenas que tienen como diana al sistema eCB (202). Si bien los CBR son las principales dianas de acción de los eCBs, también lo son del Δ^9 -THC (143), que se ha asociado con efectos psicoactivos y la vulnerabilidad hacia el desarrollo de patología mental (259). En la misma línea, se ha descrito que el cannabidiol, un componente no psicoactivo de la planta del cannabis, también interactúa con el sistema eCB y otros sistemas de señalización (143). Si bien se desconoce su diana endógena específica, se ha apuntado a que su acción sobre el CB1R y el CB2R, así como sobre los receptores GPR55 o serotoninérgicos, podría mediar diversas propiedades: ansiolíticas, antiepilépticas, antibacterianas, antiinflamatorias, anticancerígenas y antidiabéticas, etc. (260).

1.4.1.2. Sistema grelinérgico y adipocitoquinas

Las hormonas gástricas y las adipocitoquinas constituyen vías endocrinas de señalización periférica reconocidas por su papel sobre la regulación de la homeostasis energética a corto y largo plazo (261,262).

Componentes

La grelina es una hormona de naturaleza peptídica que tiene su principal origen a nivel gástrico, aunque está ampliamente distribuida a nivel periférico en el intestino, el páncreas, el hígado, el corazón o los pulmones, además de existir una pequeña producción cerebral a nivel hipotalámico e hipofisario (263). A corto plazo, la grelina plasmática se correlaciona negativamente con el estado de saciedad y a largo plazo con el índice de masa corporal (IMC). La síntesis de la grelina es actividad-dependiente y partiendo de una prohormona, se han identificado dos formas circulantes de grelina madura: la forma acilada (10% de la grelina circulante), que se reconoce propiamente como “grelina” por considerarse la forma activa, y la forma desacilada, que inicialmente se identificó como una forma inactiva, aunque no lo es (264). La enzima grelin-O-aciltransferasa es otro componente del sistema grelinérgico que

media la conversión de la forma desacilada a la acilada, mientras que las proteasas están encargadas de su degradación. Las acciones de grelina están vehiculizadas por su unión con el receptor secretagogo de la hormona del crecimiento (GHSR), un receptor acoplado a proteína G y que puede formar heterodímeros con otros receptores (dopaminérgicos, serotoninérgicos...). La afinidad de la forma desacilada por este receptor es dudosa (264). En los últimos años, se ha identificado otro componente del sistema grelinérgico, el péptido antimicrobiano expresado en el hígado-2 (LEAP-2), producido en el hígado y en el tracto gastrointestinal, que actúa como un agonista inverso natural del receptor GHSR (265,266).

Por otra parte, las adipocitoquinas son hormonas de naturaleza lipídica secretadas principalmente por el tejido adiposo blanco a la circulación (263). Dentro de esta familia, la secreción de la leptina es proporcional a la masa grasa corporal (261) y es producida también a nivel gástrico, muscular y miocárdico, entre otros, y a nivel cerebral en la hipófisis (267). El receptor de citoquinas transmembrana de leptina (LepR) se encuentra ampliamente distribuido a nivel cerebral y en tejidos periféricos, existiendo una regulación de su expresión en función de las concentraciones de leptina. En contraposición a la leptina, la secreción de la adiponectina se produce de forma independiente a las señales de hambre y saciedad, estando sus niveles circulantes correlacionados negativamente con el IMC (263,268). Considerada la adipocitoquina circulante más abundante (269), actúa a través de los receptores de adiponectina tipo 1 y 2 y T Cadherina. Su producción también se ha observado en los órganos gonadales, los miocitos, las glándulas suprarrenales, el hígado y a nivel cerebral en la hipófisis (270).

Funciones

La grelina es reconocida por ser la única señal periférica orexigénica promotora de la ingesta alimentaria a nivel central. Este “iniciador de la ingesta” es integrante del eje gastro-vago-cerebral y transmite información del sistema gastrointestinal al sistema nervioso central (263), pudiendo acceder al cerebro a través de la señalización vagal aferente o a través de un transportador transmembrana en la barrera hematoencefálica. El impacto de su señalización sobre los circuitos cerebrales que regulan el hambre y la saciedad es antagónico al de hormonas con acción típicamente anorexigénica como la leptina, que accede al cerebro a través de un transportador transmembrana (271). A nivel hipotalámico, contrariamente a la grelina, la leptina inhibe las neuronas orexigénicas NPY/AgRP y estimula las neuronas anorexigénicas POMC/CART en el circuito homeostático (263,272,273). En el circuito hedónico, estas

hormonas modulan las respuestas psicobiológicas de *wanting* y *liking* a través de su acción sobre la señalización dopaminérgica, que es regulada por la leptina a nivel de la VTA (274). La acción de la grelina y la leptina en estos circuitos está sujeta al inputs de otros sistemas neuroendocrinos como el sistema eCB, las orexinas, el NPY, el sistema opioide, la serotonina y la dopamina (275,276).

Además de la regulación de la ingesta, estas hormonas ejercen otros efectos en neuronas y células gliales que guardan relación con el mantenimiento de la homeostasis energética (277). Específicamente, la señalización grelinérgica inhibe la termogénesis para atenuar el gasto energético, mientras que leptina la estimula, provocando el efecto contrario. Además, la grelina estimula la secreción de sustratos neuroendocrinos como la hormona del crecimiento, la prolactina, la oxitocina y la vasopresina. Sin embargo, inhibe el eje gonadal y tiroideo, que son estimulados por la leptina (273,278). Algunas de estas acciones están implicadas en la regulación del metabolismo de la glucosa, pero también de procesos como el crecimiento, la reproducción y la respuesta al estrés (273,279). A nivel periférico, la grelina ejerce una función anabólica (estimulando la lipogénesis y la adipogénesis, entre otros procesos), habiéndose descrito a la grelina como una hormona con un papel evolutivo muy asociado a la supervivencia (280). Por su parte, la leptina favorece el gasto de las reservas energéticas a través de la activación del sistema nervioso autónomo simpático que inerva el tejido adiposo.

Además de la ingesta, la grelina regula otros biorritmos como el sueño, favoreciendo un patrón más efectivo y una mayor calidad del sueño. A nivel cerebral, tiene un efecto inductor de la neurogénesis y regula la plasticidad cerebral en áreas como el hipotálamo, la hipófisis, la VTA, la amígdala y el hipocampo, pudiendo estar implicada en la regulación de la respuesta al estrés y en la consolidación de la memoria (264,281,282). En esta línea, se ha descrito que la grelina podría desempeñar un papel ansiolítico asociado al estrés agudo, pero ansiogénico ante una situación no estresante o ante la exposición a un estrés crónico. Esta función estaría asociada a una potenciación de la memoria aversiva, nuevamente ligada a un mecanismo de supervivencia (159) y podría reforzar su rol en el refuerzo de recompensa mediado por estrés (283). En esta línea, se ha hipotetizado un vínculo entre el sistema nervioso autónomo (principalmente, el simpático), la liberación de catecolaminas como noradrenalina y serotonina, el eje HPA y la secreción de grelina a la hora de coordinar la respuesta conductual frente al estrés. Por su parte, la leptina también interviene en la regulación del eje HPA, habiéndosele atribuido propiedades antidepresivas y ansiolíticas de forma similar a la grelina (284). También se ha evidenciado que

estas hormonas podrían modular la respuesta física al estrés en humanos a través de su acción sobre el sistema nervioso simpático (279,285).

Desde el punto de vista funcional, el LEAP-2 se define como un antagonista endógeno de la grelina en funciones relacionadas con la secreción de la GH, la regulación del metabolismo de la glucosa y la ingesta de alimentos, atribuyéndosele un potencial rol anorexigénico (265,266,275,286). Estudios en modelos animales y a nivel clínico han descrito una modulación de las concentraciones circulantes de LEAP-2 en función del estado nutricional y ponderal, reportando concentraciones elevadas en situación de restricción aguda y mantenida, así como en la obesidad (287). Por su parte, se ha sugerido que la adiponectina podría regular el comportamiento alimentario, pero de forma dependiente de la glucosa, teniendo una función sensibilizadora hacia la insulina (261). La adiponectina actúa como promotora del almacén de lípidos en el tejido adiposo e inhibe la gluconeogénesis hepática. En el tejido muscular, estimula la entrada de glucosa y el aumento de masa muscular (269). También se le han atribuido propiedades antioxidantes, antiaterogénicas y anticancerosas (269,270). A nivel central, la amplia distribución de sus receptores en áreas como el hipotálamo, la hipófisis y el hipocampo apuntan una posible participación en procesos como la regulación del estrés y el afecto. En esta línea, estudios preclínicos han descrito un efecto antidepressivo asociado a la adiponectina (288,289).

2. TRASTORNO DE JUEGO

El juego de apuesta es considerado un pasatiempo común a lo largo de la historia de la humanidad, que se ha extendido en diferentes contextos socioculturales con una función lúdica, al procurar entretenimiento, y de socialización, contribuyendo a fomentar la integración social (290).

El grado de implicación conductual de cada individuo en dicha actividad y la repercusión funcional asociada permiten estadificar la conducta de juego en diferentes niveles de gravedad a lo largo de un *continuum* (ver Figura 2). En uno de sus extremos se sitúa la *ausencia de actividad de juego*, que corresponde a la no realización de ningún tipo de juego de apuesta. El *juego sin riesgo* o *juego social* conlleva una conducta de juego esporádica, por placer y dentro del marco social, sin que ello implique un impacto negativo en la funcionalidad del individuo. Si bien la mayoría de la población que practica el juego de apuesta se mueve en este escenario,

el *juego social* no está exento de riesgo, pudiendo evolucionar hacia una conducta adictiva en algunas personas y llegar a adquirir una magnitud patológica con importantes consecuencias adversas para la salud mental y física. Un nuevo salto en este *continuum* está representado por el *juego problemático*, un estadio preclínico caracterizado por el aumento en la frecuencia de la conducta de juego, que además comporta algún tipo de perjuicio para el individuo. En el otro extremo del *continuum* se sitúa el trastorno de juego (TJ) como condición clínica, definido por una conducta de juego problemática, persistente y recurrente sobre la que se ha perdido el control, que además asocia un intenso malestar emocional y supone un impacto deletéreo significativo en todas las áreas vitales del individuo (personal, familiar, académico-profesional, salud, social y lúdica) (291).

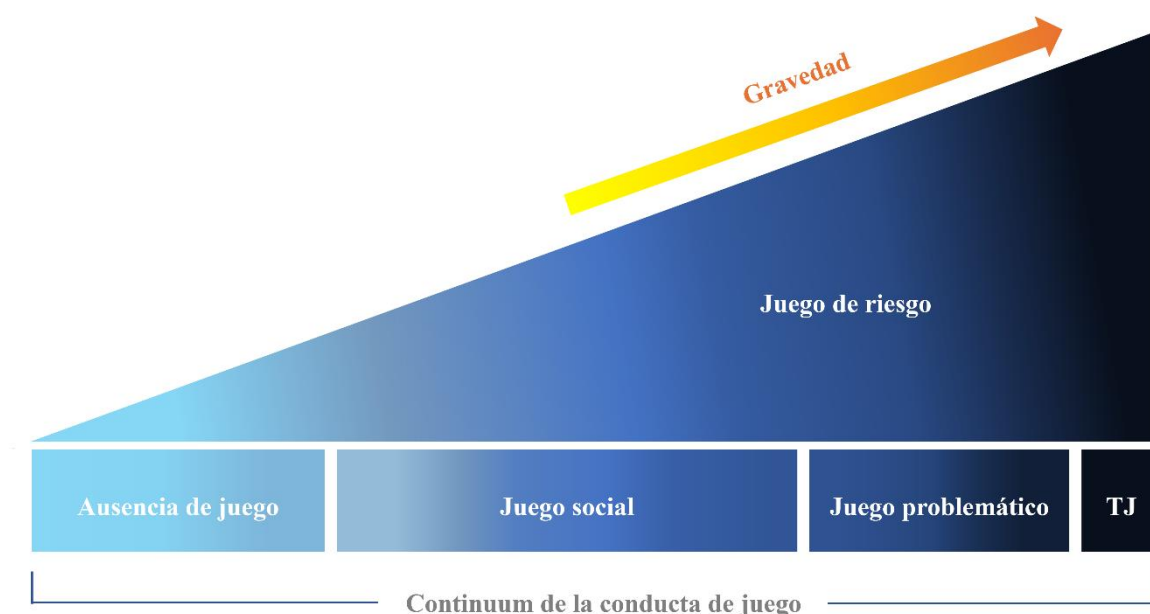


Figura 2. La conducta de juego de apuesta desde un enfoque dimensional. Adaptado de Jiménez-Murcia y Aymamí (292).

Nota. TJ, trastorno de juego.

La tercera edición del *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales* de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) (DSM-III) (293) reconoce por primera vez el TJ como una entidad nosológica, inicialmente denominada juego patológico, y clasificada como un trastorno del control de los impulsos. En la quinta edición (DSM-5), el juego patológico no sólo pasa a conocerse como TJ, sino que se clasifica como parte de los “*Trastornos adictivos no relacionados con sustancias*”, dentro de la sección “*Trastornos relacionados con sustancias*”.

y *Trastornos adictivos*” (291). Esta edición incorpora la identificación del TJ como una adicción comportamental. Tanto la reciente actualización del manual DSM (DSM-5-TR) (294) como la última edición de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades* (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (295) se encuentran alineadas en relación con esta definición.

El diagnóstico del TJ es ineludiblemente clínico, de acuerdo con los criterios reflejados en los principales manuales de diagnóstico de los trastornos mentales. Siguiendo el DSM-5, el diagnóstico de TJ implica el cumplimiento de cuatro o más de los nueve criterios descritos, en un periodo temporal acotado a los últimos 12 meses, y habiendo descartado cualquier otra causa que explique mejor la conducta de juego (291). El diagnóstico del *juego problemático* queda reservado al cumplimiento de entre 1 y 3 de los criterios diagnósticos definidos para el TJ (291), siendo considerado como una entidad subclínica (296).

El pensamiento recurrente que gira en torno al juego, convirtiéndose en la principal fuente de atención para el individuo (saliencia); una necesidad progresiva de invertir mayores cantidades de dinero para obtener el mismo grado de excitación inicial asociado a la conducta de juego (tolerancia); el malestar que genera la discontinuación de la conducta de juego, con frecuente presencia de ansiedad e irritabilidad (equivalente a la abstinencia); así como el intento infructuoso de ejercer algún tipo de control sobre la conducta representan algunas de las características clínicas típicamente asociadas al TJ (291). Asimismo, la implicación del entorno del individuo también se tiene en cuenta a la hora de definir los criterios diagnóstico de este trastorno en aspectos como la presencia de mentiras encaminadas a encubrir la conducta del juego o la confianza que tiene el individuo en que terceras personas podrán llegar a hacerse cargo de los problemas derivados de dicha conducta (291). Actualmente, la comisión de actos ilegales ha quedado descatalogada como criterio diagnóstico dada su reducida especificidad diagnóstica (291,297). No obstante, su presencia asociada al TJ no es desdeñable, sobre todo, en los individuos más jóvenes y varones (298,299), y se ha relacionado con una mayor gravedad del trastorno (298,300–302).

2.1. Tipologías de juego

Dentro de un marco clínico-teórico, se han descrito distintas tipologías de juego, cuya combinación contribuye a caracterizar el patrón de juego del individuo.

Así, en base al papel que desempeña el azar sobre el resultado de la apuesta, se distingue el juego estratégico, en el que los conocimientos y habilidades de la persona pueden influir en el resultado de la apuesta más allá de la implicación del azar. Es el caso de las apuestas deportivas, la inversión en bolsa, las carreras de animales, los juegos de cartas y dados, entre otros. Por otro lado, se define el juego no estratégico como aquel en el que el resultado depende exclusivamente del azar como sería, por ejemplo, la lotería, el bingo y las máquinas recreativas con premio (303).

En función de la inmediatez con la que se obtiene la recompensa, una segunda clasificación define el juego como activo, si la recompensa de la conducta de juego es inmediata, por ejemplo, las máquinas recreativas con premio; o pasivo, cuando es en diferido, como puede ser el caso de algunos tipos de lotería y apuestas deportivas.

Una tercera tipología de juego diferencia el canal utilizado para dicha actividad, ya sea presencial (*offline*) o en línea (*online*). El juego mixto hace referencia al uso de ambos canales (*offline* y *online*), aunque también puede describir el uso tanto de juego estratégico y no estratégico (304).

2.2. Epidemiología y curso

Aun cuando la mayoría de la población mundial ha practicado o practica el juego de apuesta como actividad lúdica, solo una minoría llega a desarrollar un TJ (305), siendo además el juego problemático más prevalente que el TJ, independientemente del colectivo de edad (292). La prevalencia del TJ a lo largo de la vida oscila entre el 0.2 y el 10.6% (306), mientras que los estudios relativos a la incidencia de TJ muestran resultados mixtos y menos concluyentes (305). A nivel mundial, se describen similitudes entre los diferentes países en las tasas de prevalencia de TJ en la población general. Concretamente, en el continente europeo se ha reportado una prevalencia variable del 0.1 al 6%, siendo en España de en torno al 0.5-2% (306,307). Frente a la población general, la prevalencia del TJ aumenta en población clínica, como individuos con antecedentes de patología psiquiátrica o enfermedades neuropsiquiátricas entre las que destaca la enfermedad de Parkinson (7-14%) (305).

El TJ es una condición clínica que predomina en varones (308,309) y suele tener un inicio en etapas vitales tempranas, como la adolescencia y la juventud (305). En comparación con los hombres, aproximadamente un 10-12% de individuos con TJ son mujeres. En relación con la

edad, existe una mayor la prevalencia de TJ en adolescentes y adultos jóvenes que en adultos de mediana edad y adultos mayores (310,311). En el continente europeo se ha reportado que entre el 0.2-12.3% de jóvenes cumplen criterios de TJ, siendo España uno de los países con mayores tasas de prevalencia en este colectivo (312,313). En nuestro país, el juego de apuesta está legalizado a partir de los 18 años, tratando las restricciones legales impulsadas a nivel estatal de limitar el acceso al juego de apuesta (*offline y online*), así como de regularizar la exposición a la publicidad relacionada en los menores de edad (314,315). En esta línea, la difusión del juego de apuesta a través de la publicidad ha sido reconocida como un factor que podría contribuir a una mayor vulnerabilidad de exposición y de desarrollo de una conducta de juego problemática y/o patológica (316–318).

La prevalencia actual del juego en canal offline sigue siendo superior al online y, en muchas ocasiones, se considera el canal por excelencia a través del cual se produce el primer contacto con el juego de apuesta (307). Generalmente, en estos casos, el uso de máquinas recreativas con premio y la lotería (activa y pasiva) suelen ser algunos de los tipos de juego de iniciación más frecuentes (307). No obstante, en la última década, numerosas investigaciones apuntan hacia un cambio en el perfil clásico de juego. En esta línea, el aumento del juego en canal online es indiscutible en la población general, sobre todo, entre los individuos más jóvenes y, especialmente, en aquellas personas que desarrollan un juego problemático y/o un TJ (319). Entre otros factores, este fenómeno se contextualiza en la amplia difusión del uso de Internet y de dispositivos tecnológicos que, sin duda, influye en aspectos socioculturales, ecológicos y estructurales relacionados con el juego (319), como la aceptabilidad social, la accesibilidad al juego, la disponibilidad (24/7) y la amplia oferta de juego. Todo ello salvaguardando la privacidad y el anonimato del individuo que apuesta (315,320). Precisamente, un mayor grado de accesibilidad, disponibilidad y aceptabilidad social del juego se han apuntado como potenciales factores implicados en la predisposición a desarrollar un TJ (321).

Estos hechos han dirigido el foco de atención sobre determinados colectivos poblacionales que se consideran especialmente vulnerables (322), como son los adolescentes y adultos jóvenes, dos generaciones ampliamente familiarizadas con los medios digitales y reconocidos por la sociedad actual como verdaderos *nativos digitales* (323). Precisamente, entre los jóvenes con TJ se ha descrito una mayor frecuencia de juego en modalidad mixta (*offline y online*), el uso de múltiples juegos (*poli-juego*) y el antecedente de uso de videojuegos (307). Ciertamente, se ha sugerido que el uso de videojuegos, más extendido y normalizado en este colectivo de edad,

podría representar una potencial vía facilitadora para el juego de apuesta a través de la incorporación de elementos como las cajas de recompensa (del término original en inglés, *loot boxes*) (324).

Las modificaciones en los patrones de juego también están teniendo un impacto notable en otros colectivos como mujeres y adultos mayores, en los que ya se evidencia un incremento del juego de apuesta, así como una tendencia creciente a corto y medio plazo de aparición de problemas derivados de la conducta de juego (325,326). Desde una perspectiva de género, factores socioculturales como la estigmatización asociada a la conducta de juego, más anclada popularmente en el rol femenino, han podido influir en la brecha de prevalencia tradicionalmente descrita entre hombres y mujeres (72,327,328). Sin embargo, la popularización del juego online que favorece la conducta de juego en solitario y en el ámbito de lo privado, sin ningún tipo de control social, puede contribuir a minimizar esta diferencia (329).

Al igual que en otras enfermedades mentales, el TJ presentaría un curso progresivo y tendente a la cronicidad, en el que se contempla la recaída como aspecto común a otros trastornos relacionados con la adicción (330). No obstante, la evolución no es homogénea en todos los individuos que lo padecen. El DSM-5 ya se hace eco de este hecho e incorpora un especificador que distingue un curso persistente, caracterizado por la presencia de síntomas continuos durante años, y un curso episódico y recurrente, en el que se describe una remisión sintomática durante varios meses entre los episodios de conducta de juego activa (291).

Globalmente, van a ser múltiples los factores vinculados tanto a la vulnerabilidad de desarrollar un estadio clínicamente significativo, como al curso del propio trastorno, algunos de los cuales ya se han ido mencionando. La confluencia de estos elementos también podría conferir cierta singularidad interindividual en aspectos que definen el curso evolutivo, desde su aparición hasta la gravedad del trastorno (305,331–333).

2.3. Etiopatogenia y perfiles clínicos

El TJ se caracteriza por ser un trastorno complejo, con una etiología multifactorial que sigue un modelo de vulnerabilidad-estrés (321,322,334), en la que confluyen e interaccionan factores biológicos y ambientales (comunes e individuales) (300,305,321,335). A nivel etiopatogénico, se han propuesto múltiples modelos explicativos del TJ (336–338), existiendo un cambio de

paradigma desde el marco puramente cognitivo-conductual (338) a formulaciones biopsicosociales (331,339,340). Asimismo, desde esta perspectiva, varios autores han defendido la idea de concebir al TJ como una entidad heterogénea, proponiendo la existencia de trayectorias y subtipos con implicaciones etiopatogénicas, clínicas, pronósticas y terapéuticas diferenciales (339–346).

Sin duda, el *Pathways Model* de Blaszczynski & Nower (340) representa un modelo teórico ampliamente difundido y aceptado por la comunidad científica. Recientemente revisado (331), este modelo postula la existencia de tres trayectorias independientes de desarrollo de juego problemático y TJ en las que se integran diversas variables ecológicas, psicosociales, relativas al desarrollo, al aprendizaje y otros procesos cognitivos, además de la intervención de factores biológicos como sustratos neuroendocrinos: *Pathway 1*- “conductualmente condicionado” (de su traducción original en inglés “*behaviourally conditioned problem gamblers*”), *Pathway 2*- “emocionalmente vulnerable” (de su traducción original en inglés “*emotionally vulnerable problem gamblers*”) y *Pathway 3*- “impulsivo antisocial” (de su traducción original en inglés “*antisocial, impulsivist problem gamblers*”) (ver Figura 3). Más allá de mostrar algunos aspectos fenomenológicos similares (condicionamiento clásico y operante, distorsiones cognitivas, factores ecológicos), este modelo identifica factores de vulnerabilidad diferenciales en los tres grupos que, además, tienen distintas implicaciones pronósticas y de manejo clínico (340).

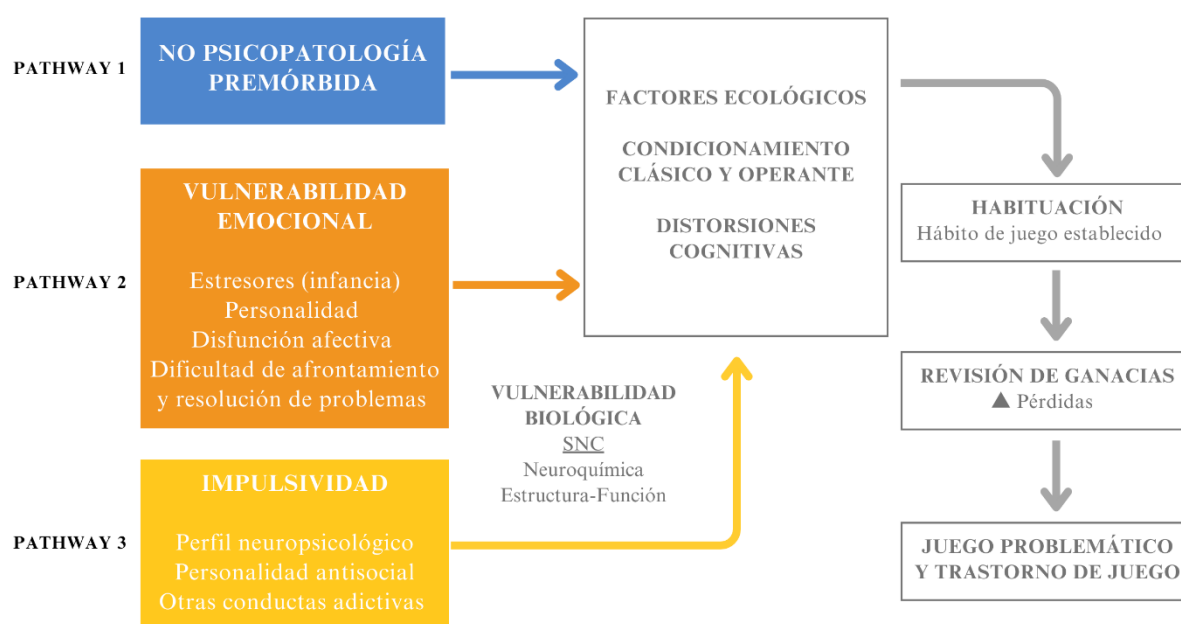


Figura 3. *Pathways Model* revisado. Adaptado de Nower et al. (331).

Nota. SNC, sistema nervioso central; ▲, mayor.

Esta conceptualización biopsicosocial integradora ha servido como marco de referencia a estudios posteriores que han puesto su foco en la subtipificación del TJ. Hasta el momento, la mayoría se han centrado en las características fenotípicas del trastorno como variables sociodemográficas, clínicas y psicosociales (malestar emocional, rasgos de personalidad, impulsividad, etc.) (344,347–355), la tipología de juego (303,353,356,357) e incluso, la comisión de actos ilegales (358). En estos estudios, factores como el sexo y la edad han sido particularmente considerados, por su influencia sobre otras variables y aspectos relacionados con el curso del trastorno (344,359–366). Sin embargo, la heterogeneidad del trastorno se ha explorado de una forma más discreta en cuanto a aspectos neurobiológicos (367).

2.4. Factores psicosociales implicados en etiopatogenia, fenomenología clínica y curso

2.4.1. Factores socioambientales

El sexo masculino, un bajo nivel socioeconómico y educativo, así como una menor edad cronológica se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo del TJ (368–370), estando la última asociada a una edad más temprana de inicio del trastorno (371). Precisamente, una menor edad y un inicio más temprano del TJ también se han identificado como predictores

de gravedad de la conducta de juego (307,357,363,371,372), sobre todo en el colectivo masculino (357,359). Estas características sociodemográficas han definido el perfil clínico prototípico de una persona con TJ (303,307,323,340,357,362,373–375). Sin embargo, se ha observado que el inicio de la conducta de juego en las mujeres suele ocurrir en etapas vitales más avanzadas (361,373), si bien tienden a experimentar un menor tiempo de evolución hasta el desarrollo del trastorno (efecto *telescoping*) (376,377). En ellas, además, una mayor edad se ha asociado a un subtipo clínico de mayor gravedad (355,361,378).

De forma similar a los adultos mayores, las mujeres muestran preferencias por el juego no estratégico como lotería y bingo (329,352,357,361), así como una menor inversión económica en las apuestas y una menor contracción de deudas que sus homónimos masculinos. Frente a ellas, éstos tienden a reportar mayores conflictos con el entorno sociofamiliar, la implicación en un mayor número de juegos y una predilección por juegos estratégicos orientados a la acción, al igual que los individuos más jóvenes (303,361,362,379). Ya se ha apuntado con anterioridad que la tipología de juego podría ser también un factor de vulnerabilidad (357,380), habiéndose asociado el juego estratégico con un menor tiempo de transición desde una conducta de juego problemática hasta el TJ (381). Curiosamente, este tipo de juego se ha ligado a aspectos clínicos como mayores cantidades de dinero apostado y contracción de deudas (303), la presencia de alexitimia (382) y ciertas distorsiones cognitivas (ilusión de control) (353,383–386), que también van a modular la gravedad de la conducta de juego (357).

Ciertamente, el estudio metanalítico de Allami et al. (387) describió un pequeño tamaño de efecto asociado a los diferentes factores de riesgo en el TJ, independientemente de la frecuencia de su asociación con el trastorno. Sin embargo, el factor con un mayor tamaño de efecto resultó ser el tipo de juego y, concretamente, el juego continuo. Caracterizado por una alta tasa de actividad y un tiempo muy acotado entre la apuesta y el resultado de ésta, su máximo exponente estaría representado por el juego en modalidad online, y tiene un elevado potencial adictivo (388–390). En la última década, se ha identificado un perfil clínico de individuos con TJ online caracterizado por un predominio de varones jóvenes, con estudios superiores y estabilidad económica y laboral, que muestran preferencia por el juego estratégico como las apuestas deportivas. Suelen mostrar una estructura de personalidad globalmente funcional y un rendimiento cognitivo conservado, bajos niveles de distrés psicológico y de comorbilidad, al margen de problemas relacionados con el uso de las tecnologías. Si bien se suelen conducir conductualmente de una forma normativa, la contracción de deudas cuantiosas suele ser la que,

en muchas ocasiones, detona que el entorno sea consciente del problema con el juego. Este perfil de individuos se ha asociado con bajas tasas de búsqueda de tratamiento, así como con un mayor riesgo de abandono y recaída (379,388).

Adicionalmente, otros factores socioambientales que se han descrito como de riesgo para el desarrollo de una conducta de juego problemática/clínica son la pertenencia a minorías étnicas o sociales (391); los estados migratorios; el sistema de valores y creencias de la sociedad y del individuo (299); la conducta de juego en el entorno sociofamiliar (392), en cuyo contexto suelen ocurrir las primeras exposiciones al juego; así como una exposición temprana a dicha actividad (292,392).

2.4.2. Factores psicológicos

Personalidad

En comparación con la población general, en los individuos con TJ se ha descrito una estructura de personalidad más disfuncional (393,394). Una menor edad, el inicio temprano del trastorno, el sexo masculino y la preferencia por el juego estratégico se han asociado con una mayor impulsividad de rasgo, caracterizada por una mayor búsqueda de sensaciones y asunción de riesgos (357,372,395). La búsqueda del refuerzo positivo como principal motivación ligada al juego se ha visto predominantemente asociada a este perfil (396,397). En contraposición, los individuos que inician la conducta de juego a edades más tardías, el sexo femenino y el tipo de juego no estratégico han sido variables asociadas típicamente con una mayor evitación al daño (372,373). Frente a la población general, otros rasgos disfuncionales que se han reportado comúnmente en individuos con TJ son una baja autodirección y cooperatividad, así como altos niveles de neuroticismo (359). Factores como una elevada impulsividad de rasgo y evitación al daño, pero una baja autodirección, se han asociado con la gravedad del trastorno (357).

Regulación emocional

La regulación emocional es uno de los procesos centrales implicados en la patoplastia de la adicción y en la etiopatogenia del TJ (398–403). Así, la desregulación emocional se ha descrito no sólo como un factor de riesgo, sino también de mantenimiento del trastorno (404–407). En los individuos con un TJ se ha reportado una mayor alexitimia y dificultad en la aceptación de emociones, sobre todo, en varones (382,408). Asimismo, se han encontrado dificultades en la

consecución de objetivos al experimentar emociones desagradables (399), viéndose interferida la elección de estrategias adaptativas de regulación emocional a largo plazo (408). Así, el juego de apuesta podría representar un mecanismo desadaptativo de gestión emocional (331), habiéndose identificado determinados factores como el sexo femenino y una mayor edad, o rasgos de la personalidad como la evitación al daño con una mayor vulnerabilidad emocional en el TJ (409). Precisamente, en las mujeres y adultos mayores, se ha visto que la conducta de juego suele perseguir el alivio y la evasión de estados emocionales desagradables, respondiendo más a una motivación ligada al refuerzo negativo y estando modulada por mayores niveles de evitación al daño y psicopatología afectiva (373).

Psicopatología general

Los individuos con TJ se caracterizan por presentar mayores niveles de malestar psicológico que la población general (371,378), sobre todo las mujeres y los adultos mayores (357,378,410,411). Aunque parte de este distrés puede estar asociado a la pérdida del control sobre la conducta de juego, a las consecuencias negativas derivadas de la misma y/o a estados abstinenciales, también puede representar un factor desencadenante y mantenedor de la conducta de juego (412). Diversos factores como la presencia de eventos vitales estresantes, ya desde etapas infanto-juveniles (como el trauma infantil), pueden contribuir al malestar psicológico de esta población clínica (355,357,413,414). Precisamente, estos eventos han sido definidos como factores que confieren vulnerabilidad para el desarrollo del TJ, a su vez, asociados a la gravedad del trastorno (357,413).

En muchos casos, un potencial factor estresor está representado por la presencia de comorbilidad física y/o psiquiátrica (413,415,416). Ciertamente, el TJ aumenta la vulnerabilidad del individuo a desarrollar otras condiciones clínicas comórbidas, y a la inversa, siendo este riesgo proporcional a un peor estado psicopatológico y a una mayor gravedad de la conducta de juego (407,417). En individuos con TJ, la prevalencia de comorbilidad es mayor que en la población general, estimándose superior al 70% (418,419). Los trastornos más prevalentes están relacionados con el uso de sustancias (40-70% casos), principalmente, nicotina y alcohol (420-422), siendo predominantes en varones y jóvenes. Otros trastornos altamente comórbidos son los trastornos afectivos y relacionados con la ansiedad, especialmente en mujeres y adultos mayores (305,415). Asimismo, se ha descrito una mayor prevalencia de conductas de riesgo autolíticas y suicidio, que constituye la principal causa de

mortalidad en esta población clínica (423–426). La comorbilidad con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos de la personalidad (más comúnmente del clúster B), los trastornos del control de impulsos y otras adicciones comportamentales también ha sido reportada (407,418,427–432).

En los últimos años, varios estudios han descrito una prevalencia del 8-9% de adicción a la comida (del término inglés *food addiction*, FA) (433). Si bien, hasta la fecha, esta condición no constituye una entidad nosológica unánimemente reconocida, su presencia se ha reportado más frecuentemente en mujeres, asociada a una mayor duración del trastorno. En hombres, se ha ligado al uso de sustancias y a una menor edad de inicio del TJ (433). Globalmente, la presencia de otras conductas adictivas en individuos con TJ se ha asociado con mayor psicopatología general y desregulación emocional, ciertos rasgos de personalidad (como alta búsqueda de sensaciones, alta evitación al daño y baja autodirección) y a la gravedad de la conducta de juego (82,433–435).

2.4.3. Distorsiones cognitivas

En el TJ, se ha descrito la existencia de pensamientos erróneos e irracionales relativos a las habilidades personales, predictibilidad y control sobre el resultado del juego, como la ilusión de control, los sesgos probabilísticos y los errores atribucionales, entre otras (436–438). Aunque existen esquemas cognitivos disfuncionales en individuos con juego social (439), estos se han propuesto como un elemento contribuyente a la presencia y gravedad del TJ (439–442), implicados en la etiopatogenia y el mantenimiento de una conducta de juego adictiva (340,440). Asimismo, guardarían un estrecho vínculo con procesos implicados en la patoplastia del trastorno, como la desregulación emocional (400,414) y la impulsividad (443,444) y constituyen un fenómeno transversal a otros trastornos relacionados con la adicción, como el trastorno por uso de sustancias (TUS) (436,445–447).

2.4.4. Impulsividad y compulsividad

La impulsividad representa un elemento nuclear en la etiopatogenia del TJ (448–451), habiendo sido definida como un potencial factor de vulnerabilidad del trastorno (452) que, además, está asociada a su gravedad y a la respuesta al tratamiento (453,454). La tendencia impulsiva en los individuos con TJ es mayor que en la población general y, desde una perspectiva dimensional, se puede reflejar a varios niveles (448). Previamente, se ha mencionado la estructura de

personalidad, pudiendo los individuos con TJ manifestar una mayor impulsividad en rasgos como una elevada búsqueda de novedad frente a una baja persistencia (390,455). Asimismo, la impulsividad rasgo también puede verse reflejada en altos niveles de urgencia positiva y negativa, así como en la falta de perseverancia (456–458). Precisamente, el impulso por jugar asociado tanto a estados emocionales placenteros (urgencia positiva) como indeseables (urgencia negativa) se ha relacionado particularmente con la gravedad del trastorno (459). En esta línea, se ha propuesto una potencial relación entre desregulación emocional e impulsividad (impulsividad emocional) en la patogenia del TJ (460), pudiendo mediar los déficits en la regulación emocional fallos en la autorregulación y el control de los impulsos asociados a la conducta de juego (399). Un estudio reciente identificó un perfil clínico de TJ caracterizado por una mayor dificultad en la regulación emocional junto a mayores tendencias impulsivas, estando representado fundamentalmente por mujeres con una preferencia por el juego no estratégico (460).

A nivel neurocognitivo, la impulsividad podría representar una forma de expresión de un control cognitivo disfuncional en el TJ (461). En esta línea, se ha reportado una mayor impulsividad de elección (453,462–464), evidenciándose en la preferencia por recompensas inmediatas frente a diferidas, aunque resulten menos ventajosas y, a la larga, acrecienten las pérdidas (464–466). La impulsividad de elección también puede verse reflejada en déficits de planificación ligados a una falta de premeditación (457,466,467) y en dificultades en la toma de decisiones (439,444,466,468). Asimismo, la dificultad en el control inhibitorio podría traducir una mayor impulsividad motora (449).

La compulsividad también se ha definido como un constructo implicado en el desarrollo del TJ (469–471). Así, se han descrito mayores niveles de compulsividad en los individuos con TJ que en la población general y, sobre todo, en mujeres (472). Ciertamente, hay un menor número de estudios que exploran la compulsividad en el TJ, contando con instrumentos más limitados de medida (469,473,474). Una elevada evitación al daño y persistencia se han identificado como rasgos obsesivo-compulsivos en la estructura de personalidad de estos individuos (475,476). Asimismo, esta tendencia se podría ver reflejada en la presencia de psicopatología obsesivo-compulsiva relacionada, por ejemplo, con pensamientos persistentes y repetitivos entorno al juego, que resultan egodistónicos. También en ciertas distorsiones cognitivas asociadas a la superstición y al pensamiento mágico, que conllevan la realización de comportamientos ritualísticos relativos a la conducta de juego (335,450,477). Algunas alteraciones

neuropsicológicas como los sesgos atencionales y la inflexibilidad cognitiva se han asociado con un patrón conductual más obsesivo-compulsivo en los individuos con TJ (469,478–480), lo que implica mayores dificultades para el aprendizaje por contingencia, perseverando en la conducta de juego para recuperar las pérdidas y a pesar de ellas (152,481,482).

La compulsividad se ha definido como un factor contribuyente al mantenimiento del trastorno y algunos estudios han descrito una transición de tendencias más impulsivas (conducta de búsqueda de sensaciones asociada al refuerzo positivo) a compulsivas (conducta evitativa asociada al refuerzo negativo o hábito) a medida que el curso del trastorno avanza y se cristalizan las pérdidas del hedonismo y del control sobre la conducta de juego (335,469). Al igual que ocurre con la impulsividad, se ha reportado una asociación entre compulsividad, gravedad y peor respuesta al tratamiento en el TJ (483).

2.5. Neurobiología del trastorno de juego

Distintas áreas y circuitos cerebrales anatómico-funcionales y neuroquímicos intervienen en la patoplastia de la adicción, jugando un papel neurobiológico destacado las regiones mesocorticolímbicas que participan en el circuito dopaminérgico de la recompensa, cuyas alteraciones podrían subyacer a los fenotipos intermedios y a las manifestaciones clínicas del TJ (154,439).

La mayoría de los hallazgos de neuroimagen en el TJ provienen de estudios funcionales, a través de resonancia magnética nuclear (RMN) y en menor medida de PET, que permite además explorar el estado de los sistemas neuroquímicos cerebrales en estos individuos, tanto en estado de reposo como en respuesta a un estímulo o reto cognitivo/farmacológico. De forma predominante, estos estudios han reportado una disfunción en áreas frontales y estriatales en el TJ, que se ha asociado con el *craving* de juego, la impulsividad de elección, la toma de decisiones relacionada con el cese de la conducta de juego persistente para recuperar pérdidas y los intentos fallidos de modificar patrones de acción perseverativa (cese de la conducta de juego cuando las pérdidas son elevadas) (152,305,484). A pesar de que la hipoactividad en estas regiones y la hipoconectividad frontoestriatal han sido más consistentemente descritas en la literatura, también existen hallazgos que revelan un estado de hiperactividad, pudiendo coexistir ambas condiciones en el TJ, así como explicar distintas fases de la adicción (485–489). En esta línea, han surgido distintos modelos teóricos de las adicciones que asocian la motivación y el funcionamiento de este circuito con el desarrollo y el mantenimiento de la adicción (490–493).

Habiéndose sugerido que la adicción con y sin sustancia comparten muchos de los procesos neurobiológicos que median la conducta adictiva (494), la aplicabilidad de los distintos teoremas al TJ suele partir de los paradigmas descritos en la adicción a sustancias (240).

Precisamente, el modelo teórico alostático postula que el aumento del *craving* y la tolerancia a los efectos hedónicos de la recompensa son el resultado de una alteración crónica en la regulación de la función de la recompensa cerebral, existiendo una hipoactivación del circuito junto con una menor experiencia placentera. Según esta teoría, la conducta adictiva se mantendría con el fin de alcanzar el nuevo umbral hedónico y combatir la anhedonia resultante de la discontinuación del “consumo”. Si bien la reducción de la actividad de las neuronas dopaminérgicas impulsa este “consumo”, se afectarían otros circuitos y sistemas neurotransmisores como el opioide y el GABAérgico y el eje HPA. Globalmente, el mantenimiento del “consumo” de la recompensa estaría motivado por las deficiencias del circuito y tendría como finalidad el devolver la situación de homeostasis (491,492). Así, por ejemplo, resultados preliminares sugieren una actividad basal reducida de la ínsula que, sin embargo, se hiperactiva ante la exposición al estímulo de juego, estando asociada también con el *craving* y la formación de distorsiones cognitivas (495). Asimismo, se ha identificado una hiperconectividad de la ínsula con otras áreas relacionadas con la valoración de la recompensa/castigo, como la amígdala, que podría mediar la emisión de señales fisiológicas durante la conducta de juego (152).

Sin resultar excluyente, la teoría de la saliencia del incentivo parte de la base de que ciertos elementos (p.e., drogas de abuso y el juego) podrían tener una mayor capacidad para atraer la atención y motivar la conducta de búsqueda en algunos individuos, no teniendo todos los elementos la misma sensibilidad para elicitar un incremento de la respuesta del circuito de la recompensa (490). En este sentido, áreas como la corteza orbitofrontal juegan un papel relevante en la atribución de la valencia motivacional (496). Este valor gratificante adquirido puede ser transferido a estímulos relacionados (p.e., publicidad, sonidos, la incertidumbre asociada a la recompensa monetaria, fenómeno de “*near miss*”, etc.) o incluso, a su privación (condicionamiento). Así, estos estímulos se convierten en incentivos también “deseados” que pueden activar el circuito de la recompensa, adquirir un carácter reforzador, despertar la urgencia por el consumo de la recompensa (*craving*) y promover una cascada conductual que facilite el estar en contacto con estos estímulos. En esta línea, los cambios neuroadaptativos

secundarios al “consumo” de la recompensa mediarían tanto el inicio como el mantenimiento de la conducta adictiva a través de la atribución de la saliencia del incentivo a estos estímulos.

En dicho punto, esta teoría subraya la disociación de las respuestas hedónicas psicobiológicas de *wanting* (que representa el impulso o deseo visceral e inconsciente intenso de buscar y consumir la recompensa persiguiendo el efecto gratificante y asociada a un estímulo condicionado) y *liking* (respuesta subjetiva de placer o disfrute que se obtiene al consumir la recompensa, asociada a un estímulo incondicionado), hipotetizándose una asociación diferencial en el contexto de la conducta adictiva. En la instauración y el mantenimiento de la adicción, se postula una hipersensibilidad de la respuesta psicobiológica de *wanting*, que se detonaría con independencia de que la vivencia de placer (*liking*) no cambie o, incluso, disminuya. Mientras que una adecuada coordinación de ambos componentes explicaría a *grosso modo* que a la persona normalmente “le gusta aquello que quiere y quiere buscar aquello que le gusta”, la disparidad en la respuesta implicaría que la persona busca y “consume” incansablemente la recompensa a pesar de que ya no experimente el mismo nivel de placer o disfrute que solía obtener y de las consecuencias negativas que le comporta, llegando a convertirse en un hábito (490).

Precisamente, la implicación de otro componente psicobiológico de la respuesta hedónica como es el aprendizaje asociativo favorecería la cristalización de la conducta en un hábito mediante la promoción de la respuesta de *wanting*. A nivel anatomofuncional, la transición de la activación estriatal ventral a la dorsal y la disfunción de la actividad del córtex prefrontal parecen estar implicadas en el aprendizaje de hábitos. En este sentido, aunque el placer define a la recompensa, no se considera necesario para mantener su búsqueda, pudiendo existir otros motivos, como el propio déficit en el circuito de la recompensa y la necesidad de retornar el balance homeostático.

De esta manera, la teoría de la saliencia del incentivo complementaría a la primera, en tanto en cuanto el funcionamiento independiente de los componentes psicobiológicos de *wanting* y *liking* podría responder a un intento de recuperación de la homeostasis frente a un sistema hipodopaminérgico (496). Desde un punto de vista evolutivo, todo ello podría guardar relación con una función de supervivencia. Yendo un paso más allá, resulta interesante que se haya argumentado la existencia de subtipos de individuos en los que otras variables y procesos (p.e., la regulación emocional y afectiva, el manejo del estrés y el funcionamiento ejecutivo) podrían

estar modulando de forma significativa la activación y la capacidad de respuesta del circuito de la recompensa (341).

Aunque en menor medida que las alteraciones funcionales, también se han reportado cambios estructurales en el TJ relativos a la reducción volumétrica de áreas como la amígdala y el hipocampo, que podría estar relacionada con alteraciones en el control inhibitorio y una menor tendencia a evitar el castigo, así como una integridad deficiente de la sustancia blanca (155).

Sobre las bases anatomo-funcionales que rigen la conducta en trastornos relacionados con la adicción se van a edificar la mayoría de los estudios relativos a otros sustratos neurobiológicos de tipo genético, neuroendocrino y neuropsicológico. En este contexto, la investigación neurobiológica en adicciones comportamentales va a la zaga de la investigación en otros trastornos como la adicción a sustancias y, en muchos casos, líneas de investigación todavía incipientes en el TJ emanan de los hallazgos descritos en la adicción a sustancias.

2.5.1. Sustratos genéticos

El Registro de Gemelos de la Era de Vietnam, compuesto por más de 7.000 gemelos varones, y el Estudio de Gemelos Australianos sobre el Juego, conformado por más de 4.500 hombres y mujeres, han sido dos importantes fuentes empleadas en la exploración de los mecanismos genéticos subyacentes al TJ (471,497–508). Derivados de este tipo de recursos, diferentes estudios con familias han reportado una mayor probabilidad de padecer un TJ cuando se tiene un familiar de primer grado afecto, así como una incidencia del trastorno de hasta el 20% en familiares de primer grado de individuos que ya lo padecen (509). Al igual que se ha apuntado en otros trastornos, todo ello podría ser sugestivo de la existencia de un patrón de agregación familiar en el TJ, modulado tanto por factores genéticos como ambientales (510,511).

Ciertamente, los estudios con gemelos y en adopciones han contribuido de manera significativa a discriminar la influencia de los factores genéticos y ambientales, comunes y no compartidos, sobre un determinado rasgo o condición patológica, siendo posible evaluar el grado de contribución de los factores genéticos en su expresión fenotípica (512–514). Así, se ha descrito que las variaciones en los factores genéticos entre individuos podrían estimar aproximadamente un 40% del riesgo de padecer un TJ, siendo una entidad moderadamente hereditable (502,505). Esta proporción atribuida a los factores genéticos en el TJ parece mostrar una tendencia estable en el tiempo (515), pudiendo tener también una influencia sobre la gravedad de la conducta de

juego. Precisamente, algunos estudios han apuntado que una mayor gravedad de la conducta de juego estaría ligada a una mayor influencia de factores familiares genéticos, sumado a factores ambientales compartidos (499,512). No obstante, se ha planteado que los factores ambientales no compartidos también tendrían una influencia moderada sobre la expresión fenotípica en el TJ (516).

De este tipo de estudios se han desprendido algunas hipótesis interesantes sobre la contribución que los aspectos genéticos podrían tener sobre factores como el sexo, la edad o la estructura de personalidad en el TJ. Algunos autores han defendido la idea de que la estimación del riesgo atribuida a variaciones genéticas sobre la aparición de un TJ sería equitativa en ambos sexos (506,517). Sin embargo, otros creen precipitado descartar esta hipótesis, con un hilo argumental alineado con la existencia de diferencias fenotípicas en función del sexo. En esta línea, el metaanálisis de estudios de gemelos llevado a cabo por Xuan et al. (516) reportó que la magnitud de la influencia genética en el TJ resultaba mayor en varones y en adultos comparado con mujeres y adolescentes, respectivamente. Además, se ha apuntado que la carga genética tendría una mayor influencia sobre la edad de inicio del TJ en los varones, mientras que los factores ambientales compartidos guardarían una mayor relación con la edad de inicio en las mujeres (518). Asimismo, los factores genéticos condicionantes de variaciones interindividuales en la estructura de personalidad podrían tener un gran peso en el riesgo de desarrollar un TJ, siendo esta contribución mayor en el caso de las mujeres (519).

Desde una perspectiva dimensional, diferentes estudios en gemelos han sugerido la existencia de cierta vulnerabilidad genética compartida entre la conducta de juego problemática y el trastorno *per se*, reforzando la idea de entender ambas entidades como parte de un *continuum* (512). Además, resulta interesante el hecho de que distintos trastornos podrían guardar cierta similitud en su vulnerabilidad genética con el TJ, despertando un especial interés aquellas patologías que implican una conducta adictiva y procesos potencialmente transdiagnósticos, como la impulsividad o la regulación emocional (504,507,513,520,521). Curiosamente, se ha descrito una contribución genética en la coexistencia de una conducta de juego problemática/TJ y trastornos psiquiátricos frecuentemente comórbidos, como los TUS (nicotina, cannabis, psicoestimulantes) (522,523). En este sentido, se ha sugerido que la asociación genética entre estas condiciones clínicas podría estar relacionada con la existencia de mecanismos neuroquímicos subyacentes compartidos, como los relacionados con las vías monoaminérgicas (155,522).

2.5.1.1. Genética molecular

En el TJ, se han realizado tantos estudios de asociación de genes candidatos como estudios GWAS. El primer tipo de estudios en el TJ están, principalmente, enfocados en sistemas neuroquímicos cuya implicación en procesos relacionados con la adicción cuenta con un mayor reconocimiento (305,520). Así, se han estudiado variantes de genes que codifican, sobre todo, componentes monoaminérgicos, serotoninérgicos y opioides: receptores dopaminérgicos *DRD1* (524–528), *DRD2* (524–533), *DRD3* (524–527,532,534,535), *DRD4* (524,526,527,535–539), *DRD5* (524,526), el receptor opioide M1 (540) y el receptor serotoninérgico *5HTR2A* (541); transportadores de dopamina (*DAT*) (524,526,530,535) y serotonina (*5HTT*) (526,534,539,542); enzimas como dopamina beta-hidroxilasa (*DBH*) (543), catecol-O-metiltransferasa (*COMT*) (535,544,545), la cadena delta tipo II de proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina (*CAMK2D*) (512), monoamino oxidasa A (*MAOA*) y B (*MAOB*) (546) y tiroxina hidroxilasa (526). De estos genes candidatos, se ha reportado al menos un resultado de asociación positivo con relación a polimorfismos en genes dopaminérgicos *DRD1* (524,528), *DRD2* (525,526,528,531,532), *DRD3* (532,534,535), *DRD4* (526,535–538,547) y otros genes como *MAOA*, *COMT*, *CAMK2D*, *HTR2A* (gen del receptor *SHTR2A*) y *SCL6A4* (gen del transportador *5HTT*) (512), si bien han sido escasa o nualmente replicados.

Algunos de estos estudios han formulado la idea de que la susceptibilidad genética que confiere la presencia de determinadas variantes genéticas podría distar entre hombres y mujeres (539,547), así como estar sujeta a factores como la etnicidad (527,548). Paralelamente, otros estudios han explorado la asociación entre variantes genéticas específicas y procesos implicados en la etiopatogenia del TJ, como impulsividad y funciones ejecutivas (genes *DRD2*, *DRD4*, *DHB*, *COMT*, genes del *DAT* como *DAT1*, *SCL6A3* y *SCL18A2*), aspectos motivacionales y regulación emocional (gen *DHB*) (529,530,535,537,540,543,544,547). En esta línea, algunas variantes genéticas en genes como el *DRD2* se han asociado a una susceptibilidad aumentada para la comorbilidad en el TJ (531). Todo ello, pone de manifiesto la existencia de potenciales correlatos neurobiológicos y las posibles implicaciones transdiagnósticas y terapéuticas asociadas a determinados hallazgos genéticos.

En 2013, Lind et al. (503) llevaron a cabo un estudio GWAS en una cohorte comunitaria de 1.312 gemelos de 894 familias australianas que no detectó ninguna variante genética de tipo

SNP que estuviera significativamente asociada a un fenotipo de juego problemático (evaluada mediante criterios DSM-IV y *South Oaks Gambling Screen*) (549,550). Sin embargo, se identificaron algunos marcadores de riesgo de una conducta de juego problemática con parámetros menos estrictos; concretamente seis SNP en tres genes (*MT1X*, *ATXN1* y *VLDLR*). Estos genes codificantes, respectivamente, de metalotioneína 1X (expresada, sobre todo, en astrocitos y, en menor medida, en neuronas), ataxina 1 (proteína ligada a la ataxia espinocerebelosa de tipo 1) y del receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (implicado en la migración neuronal durante el desarrollo embrionario y modulador de la plasticidad sináptica, procesos de memoria y aprendizaje en la vida adulta) habían sido relacionados anteriormente con la adicción (551,552), otros trastornos psiquiátricos (552–554) y neurológicos (555).

Tres años más tarde fue publicado el primer y único estudio GWAS que se conoce en individuos con TJ. Este estudio se realizó en población alemana y evaluó a un grupo clínico de 445 individuos con TJ y a un grupo control de 986 individuos (556). A pesar de que no se identificaron regiones genómicas significativas asociadas al desarrollo del TJ (tampoco en los genes *MT1X*, *ATXN1* y *VLDLR* utilizando un umbral menos estricto), sí se reportó una asociación entre una puntuación de riesgo poligénica para el trastorno por uso de alcohol y la gravedad de la conducta de juego. Este hallazgo vendría nuevamente a afianzar la idea de un vínculo entre distintos trastornos psiquiátricos basado en características biopsicosociales de vulnerabilidad compartidas, que contribuiría a aumentar el riesgo de desarrollo de una de las condiciones cuando la otra está presente (504,512,556).

2.5.1.2. Familia de las neurotrofinas y adicción

La potencial participación funcional de la familia NTF en el procesamiento de la recompensa, la consolidación de la memoria o el manejo del estrés han apuntado su implicación en la fisiopatología de la adicción (117). En este contexto, el BDNF y su correlato genético constituyen uno de los elementos más estudiados (117,155,557–559), sugiriéndose su implicación en los procesos subyacentes a la neuroadaptación y el establecimiento de conductas relacionadas con la adicción inducida por sustancias (117).

En condiciones normales, el BDNF se encuentra altamente expresado en neuronas de regiones cerebrales implicadas en el procesamiento de la recompensa, como la PFC, la VTA y el NE. Aquí, el complejo BDNF-TrkB juega un papel trófico sobre las neuronas dopaminérgicas, velando por la supervivencia neuronal y participando en la neurotransmisión de señales

dopaminérgicas, GABA o glutamatérgicas. En esta línea, se ha descrito una implicación de la señalización del BDNF en la transmisión dopaminérgica en la VTA asociada al consumo de sustancias como psicoestimulantes y opiáceos (560–563). La cascada intracelular inducida por esta NTF tras la activación del receptor en áreas mesocorticolímbicas mediaría además su intervención en la regulación del estrés y emocional, modulando la respuesta conductual no sólo frente a recompensas, sino frente al estrés social o a experiencias traumáticas. En este sentido, se ha reportado que la exposición intermitente o continua a estrés social en modelos animales, se asoció a síntomas depresivos y comportamientos de evitación social (563–565). Asimismo, se ha descrito la implicación del complejo BDNF-TrkB en la formación de memorias mediante la estimulación postsináptica de receptores glutamatérgicos NMDA en la vía hipocampal, asociado a un efecto sobre la consolidación de la memoria de extinción del miedo (566). El efecto de este sustrato sobre el proceso de plasticidad cerebral también puede influir en la adquisición, mantenimiento o extinción de comportamientos adictivos (117).

Adicionalmente a los hallazgos relacionados con cambios en los niveles circulantes de NTF como el BDNF, existe una creciente evidencia que pone de manifiesto la potencial relación entre alteraciones a nivel genético y el consumo adictivo de sustancias (566–568). Hasta la fecha, se desconocen estudios relativos a la exploración del papel de los genes *NTF* en el TJ, si bien se han publicado algunos trabajos centrados en evaluar los niveles de BDNF en esta población clínica y sus posibles implicaciones funcionales. En esta línea, sí se ha descrito un aumento de las concentraciones circulantes de BDNF en individuos con TJ en comparación con controles sanos, lo que podría estar asociado a una alteración de la señalización dopaminérgica en la VTA y en el NAcc (569–571). Curiosamente, el BDNF se ha sugerido como un potencial marcador relacionado con la toma de decisiones y los procesos de aprendizaje en el TJ, estando las concentraciones de BDNF circulante correlacionadas negativamente con las puntuaciones del *Iowa Gambling Task* (465,571). Sin embargo, los estudios en TJ han arrojado resultados inconsistentes cuando se explora la asociación entre las concentraciones de BDNF circulante y la gravedad de trastorno (570–572). La escasez de estudios disponibles junto con las dificultades para interpretar el correlato de estos hallazgos a nivel central sugiere la necesidad de profundizar en el estudio de esta familia genética en el campo de las adicciones comportamentales.

2.5.2. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos

Se ha sugerido la implicación de distintos sistemas neurotransmisores y neurohormonales en la patogénesis del TJ, pudiendo participar en diferentes fases de la adicción (335). La evidencia acumulada en estudios preclínicos (empleando una aproximación farmacológica y en menor medida, no farmacológica como la manipulación ambiental o el efecto de la lesión en determinadas áreas) y en humanos (aproximación genética, mediante neuroimagen, análisis cuántico en fluidos biológicos) pone de manifiesto un papel central del sistema dopaminérgico en el desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva (155,452,573,574), aunque la forma en la que participa en el TJ sigue siendo cuestionada (439,575–577). Distintos estudios también han explorado la implicación de otros sistemas en la patogenia del trastorno (el sistema serotoninérgico, glutamatérgico, GABAérgico, opioide, adrenérgico, colinérgico y el eje HPA), si bien el número de estudios es menor, siendo necesaria una mayor solidez de la evidencia existente (576,578). La Tabla 5 muestra un resumen de los distintos sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos explorados con relación al TJ. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios reportados se han realizado en población de varones (154).

Tabla 5. Sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos implicados funcionalmente en la patoplastia de la adicción y su estudio en el trastorno de juego. Elaboración propia.

Sustrato neurotransmisor/ neuroendocrino/Sistema/Eje	Funciones relacionadas con la adicción	Alteración en TJ
Dopamina	Recompensa, motivación, movimiento, estado de ánimo, plasticidad sináptica	Papel central en el desarrollo y mantenimiento de la conducta adictiva en estudios animales y humanos (155,573,574,579). Procesos neuropsicológicos y tratamientos psicofarmacológicos que alteran la señalización dopaminérgica se correlacionan con un mayor riesgo de TJ (580). La forma en la que participa en el TJ sigue siendo cuestionada (439,575–577). Por ejemplo, si las disfunciones dopaminérgicas están relacionadas principalmente con la liberación tónica o con la liberación dinámica temporal en respuesta a diferentes estímulos ambientales e internos, así como qué dimensiones clínicas específicas del TJ están mediadas por una alteración de la homeostasis dopaminérgica (155). A nivel molecular, estudios animales y humanos apuntan a disfunciones en el

		tráfico presináptico de dopamina en el TJ, sugestivas de estados hiperdopaminérgicos (155). Tanto la administración de anfetaminas como de algunos fármacos agonistas (usados en la Enfermedad de Parkinson) y antagonistas DR2 (antipsicóticos como haloperidol, sulpiride y aripiprazol) se han asociado con un incremento de la motivación y la urgencia por jugar en individuos con problemas de juego (581,582), siendo negativos los ensayos clínicos realizados con antagonistas dopaminérgicos como la olanzapina para el tratamiento del TJ (583,584).
Serotonina	Regulación del estado de ánimo, impulsividad (inicio y cese de la conducta), neuroplasticidad	Se ha descrito una disminución de los niveles de un metabolito de la serotonina en líquido cefalorraquídeo en individuos con TJ comparado con controles sanos, así como de los niveles de MAO-B (marcador periférico del funcionamiento serotoninérgico) (154,509). Actualmente, existe una falta de evidencia para la aprobación de psicofármacos que tienen como diana a la serotonina, como los ISRS, para tratar específicamente el TJ (585).
Noradrenalina	Respuesta fisiológica al estrés, toma de decisiones en situación de estrés, estado de alerta	Se han reportado niveles circulantes elevados de noradrenalina y sus metabolitos en individuos con TJ frente a controles sanos (154,586,587), siendo más sensibles a la inducción de la secreción noradrenérgica e incrementándose los niveles de noradrenalina durante el juego (588,589).
Glutamato	Plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, compulsividad y rigidez cognitiva	Desbalance funcional del sistema puede afectar a la comunicación entre el córtex prefrontal y el núcleo estriado favoreciendo la conducta de búsqueda de recompensa (590,591). A través de su interacción con el sistema dopaminérgico, se ha visto implicado en el aprendizaje asociativo entre estímulo-resultado y promueve las conductas de aproximación hacia el estímulo (592). Datos procedentes de estudios en líquido cefalorraquídeo también sugieren un sistema glutamatérgico disfuncional en el TJ (593).

		Se conocen estudios que apuntan a que el uso de moduladores glutamatérgicos como la N-acetilcisteína, reconocida por la FDA como un suplemento dietético, podría tener un efecto superior a placebo en el TJ y podría estar recomendado especialmente cuando coexiste un TUS por nicotina (585,594,595). Fármacos glutamatérgicos como memantina, empleada en patología neuropsiquiátrica como la Demencia de tipo Alzheimer, podrían mejorar el funcionamiento cognitivo en TJ, en términos de flexibilidad cognitiva (596–600).
Sistema opioide	Respuesta hedónica, abstinencia y estado de ánimo	El juego se ha asociado a niveles elevados en sangre del opioide endógeno β-endorfina (335). La evidencia actual basada en ensayos clínicos ha puesto de manifiesto la potencial superioridad del tratamiento con agonistas parciales y antagonistas opioides como naltrexona en el TJ frente a placebo (335,597–599).
Cortisol y eje HPA	Respuesta al estrés, inflamación, regulación de procesos metabólicos (metabolismo proteico, glucosa, etc.)	Asociación de los procesos adictivos con el funcionamiento del eje HPA, que media la respuesta al estrés (557,601). Se han descrito mayores niveles de cortisol circulante durante el juego en individuos con TJ que en individuos controles sanos (602).

Nota. DR2, receptor dopaminérgico de tipo 2; FDA, *Food and Drug Administration*; eje HPA, eje hipotálamo-hipófiso-adrenal; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TJ, trastorno de juego; MAO-B, enzima monoaminoxidasa B.

La necesidad de profundizar en el conocimiento de las bases neurobiológicas del TJ y la ausencia de estrategia psicofarmacológica oficialmente aprobadas para su tratamiento constituyen algunas de las razones para la apertura de líneas de investigación adicionales. En este sentido, el estudio de los sustratos reguladores de la homeostasis energética en el campo de la adicción se considera aún preliminar y, sobre todo, referido a la adicción a sustancias. Este hecho sumado a la existencia de precedentes interesantes acerca de su implicación en otros trastornos mentales y al carácter funcional multifacético de muchos de ellos, convierte a estos sustratos en potenciales dianas de estudio en las adicciones comportamentales.

2.5.2.1. Sistema endocannabinoide y adicción

A nivel neurobiológico, la implicación del sistema eCB en la patogenia de los trastornos relacionados con la adicción pasa inevitablemente por su participación en la compleja maquinaria que regula la gratificación y la percepción del placer asociada al circuito de la recompensa (230,603,604).

Diferentes estudios preclínicos y clínicos han reconocido la intervención del sistema eCB en la patogenia de la adicción a sustancias como el alcohol, el cannabis y los estimulantes, siendo más limitada la evidencia en el caso de la nicotina, los opiáceos y los alucinógenos. Estos estudios experimentales genéticos, moleculares, funcionales y de neuroimagen han sido compilados por Navarrete et al. (605) en una reciente revisión, que sugiere la implicación de varios de los componentes del sistema eCB a lo largo de las distintas fases de la adicción. Sin embargo, la literatura adolece de un mayor número de estudios que repliquen los hallazgos existentes, empleando aproximaciones translacionales que incluyan estudios clínicos basados en métodos poco invasivos (por ejemplo, neuroimagen) y muestras biológicas accesibles (por ejemplo, sangre) para poder dilucidar su papel como biomarcadores en la adicción (605). Asimismo, hasta la fecha, no se conocen estudios relativos a las adicciones comportamentales.

La amplia distribución regional de los componentes del sistema eCB y su función moduladora sobre diferentes sistemas neurotransmisores y neurohormonales contribuyen a explicar su papel en el procesamiento de la recompensa y otros procesos relacionados como el aprendizaje asociativo y la formación de memorias, el manejo del estrés y el estado anímico, la impulsividad y el funcionamiento ejecutivo (236). A nivel neuroquímico, la interacción del sistema eCB con el sistema glutamatérgico, GABAérgico, monoaminérgico, colinérgico y opioide se han visto envueltos en estas funciones, al igual que su ya descrita interacción con el eje HPA (606–611).

Distintos estudios preclínicos han revelado que la modulación del sistema eCB influye en el refuerzo positivo, el *craving* y la recaída en el consumo de sustancias (237,604,612). Así, la señalización disfuncional del sistema podría desempeñar un papel en el refuerzo positivo dopaminérgico que media las conductas impulsivas de búsqueda de recompensa asociadas al *craving* y que contribuyen al mantenimiento de la adicción (*wanting*). Concretamente, se sostiene la noción de que sería un incremento de la actividad del sistema la que podría subyacer a este fenómeno (613–615).

En esta línea, diferentes polimorfismos en genes que codifican componentes como el CB1R y la FAAH se han descrito como factores de vulnerabilidad para el desarrollo de una conducta adictiva, la aparición de *craving* o del síndrome abstinencial (161,605,616). No obstante, factores ambientales como la exposición aguda a recompensas y el estrés asociado a la privación de las mismas (*craving*) se han descrito como otros elementos contribuyentes a alterar el funcionalismo del sistema eCB (234). Así, un consumo agudo de sustancias (incluidos los agonistas cannabinoides exógenos) se ha asociado a una combinación de cambios en áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento de la recompensa consistente en una regulación al alza del CB1R, junto con la atenuación de la actividad de la FAAH y el aumento de la AEA (617–619), lo que ha sugerido que la movilización de los eCBs en los tejidos periféricos podría ser un marcador de la activación del sistema eCB en el cerebro (620). Globalmente, estos cambios se han ligado a un aumento de la sensibilidad frente a la exposición de la recompensa, pero también frente a su interrupción (*craving*), interfiriendo además en la formación de memorias contextuales relacionadas con la preferencia/aversión hacia la recompensa (234,621). Todo ello podría contribuir al mantenimiento de la exposición y a los subsiguientes cambios en la plasticidad sináptica a largo plazo que media el sistema eCB (234).

Aunque los mecanismos moleculares que intervienen en este proceso son en su mayoría inciertos, en el contexto de la adicción se ha hipotetizado que estímulos altamente gratificantes (*saliencia del incentivo*) que potencian la señalización dopaminérgica en la VTA promoverían, a la par, la movilización de los eCBs coexpresados en dichas neuronas y su producción en áreas como el NAcc. Se iniciaría así un bucle de retroalimentación positiva que facilitaría la señalización dopaminérgica y cannabinoide de la VTA a zonas como el NAcc, modulando los eCBs la señalización tónica y fásica dopaminérgica en esta área. Precisamente en el NAcc los eCBs actúan bloqueando los terminales GABAérgicos aferentes del NAcc a la VTA que amortiguan la activación de esta región mesencefálica, participando en la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas de la VTA y en el refuerzo positivo asociado a la recompensa (refuerzo primario) (238). Esta acción parece estar mediada por la activación del CB1R (604), ya que el agonismo CB2R se ha asociado con un rol protector. A diferencia del CB1R, que se localiza en los terminales sinápticos, este receptor sí se expresa en las neuronas dopaminérgicas y su estimulación parece inhibir la liberación de dopamina en la VTA, ejerciendo una función similar a la autorregulación dependiente de actividad mediada por los receptores DRD2 en la VTA y el NAcc (238).

Los procesos de aprendizaje, memoria y control emocional van a influir sobre los comportamientos de búsqueda de la recompensa ligados, ya no solo al refuerzo gratificante y al *craving*, sino también al refuerzo negativo que aparece con la privación de ésta (*efecto aversivo de la abstinencia*) y que se ha asociado con una atenuación de la señalización dopaminérgica en el circuito mesocorticolímbico (237). En esta línea, la señalización cannabinoide disfuncional podría mediar en el procesamiento emocional y la percepción sensorial subyacentes a la adicción e influir en el aprendizaje de hábitos y respuestas condicionadas (aprendizaje por asociación) relevantes para la pérdida progresiva del control sobre la conducta (234,622).

En este punto, los receptores CB1R de los terminales glutamatérgicos en el NAcc procedentes de la PFC son especialmente importantes para la depresión sináptica a largo plazo de las sinapsis corticoestriatal y coritcoaccumbens, una forma de plasticidad dependiente de la actividad neuronal que es crucial para el inicio de la acción, el aprendizaje motor y la formación de hábitos. Se ha observado que la estimulación del CB1R en el NAcc desinhibe los aferentes glutamatérgicos procedentes de la PFC al NAcc a través de la inhibición de la liberación de glutamato. Este efecto, nuevamente, promueve la señalización dopaminérgica en el circuito mesocorticolímbico y, por tanto, potencia el comportamiento impulsado por la recompensa, pudiendo representar una adaptación celular implicada en la progresión del consumo ocasional de la recompensa al hábito (239). Además, estudios en modelos animales han descrito una alteración del aprendizaje de hábitos asociado a la delección de los genes *CB1R* y *DAGL*, sobre todo, en relación con la corteza orbitofrontal que proyecta al NE dorsal. Resultados similares se han reportado con la administración de antagonistas del receptor (623–625). Asimismo, se ha apuntado que estrategias farmacológicas que inhiben la maquinaria enzimática encargada de degradar el 2-AG podrían reducir una conducta reiterativa patológica (626). Todo ello refuerza la participación del sistema eCB en el aprendizaje basado en la recompensa, siendo necesaria su intervención para la expresión de hábitos (625,626).

Por otro lado, el papel que desempeña el sistema eCB en la respuesta al estrés y el procesamiento emocional está ampliamente documentado en estudios animales y humanos (627–631). En condiciones normales, este sistema limita la angustia emocional en circunstancias estresantes y contribuye a la supresión de los recuerdos aversivos, lo que favorece la extinción del miedo (237). A nivel molecular, la recaída inducida por el *craving* implica un efecto inductor de la movilización glucocorticoide sobre la señalización del sistema

eCB. Así, la activación del CB1R promovería un efecto ansiolítico y antidepresivo, a la par que reforzaría la estimulación dopaminérgica mesolímbica (632–636). No obstante, la manipulación farmacológica de la activación del CB1R en modelos animales ha puesto de manifiesto que podría existir un efecto dosis-dependiente (637,638). Es decir, mientras que la activación del CB1R secundaria a la administración de dosis más bajas de agonistas cannabinoides disminuyó la ansiedad (un efecto que podría estar relacionado con la vía glutamatérgica), los efectos ansiógenos se produjeron con la activación del receptor a dosis más altas (un efecto que se ha ligado a la vía GABAérgica) (639–647). El efecto ansiogénico y depresivógeno también se ha descrito tras el bloqueo farmacológico del CB1R con antagonistas cannabinoides o en el caso de la delección del gen *CB1R* en roedores (644,647–654), al contrario de lo que ocurre con la inhibición funcional o delección del gen de la FAAH o de la MAGL (655–663). Este hecho refuerza la implicación de la AEA y el 2-AG en la regulación afectiva y del estrés (664–668). En este sentido, se ha reportado que la inhibición de su degradación y/o de su recaptación induce un efecto ansiolítico (669–680) y antidepresivo (657–663).

A largo plazo, tanto la exposición crónica a recompensas como el estrés mantenido también son capaces de inducir cambios permanentes en el sistema eCB, afectando a la regulación de respuestas adaptativas y a la acción neuroprotectora del sistema frente a los procesos de excitotoxicidad, estrés oxidativo y neuroinflamación (681,682). Precisamente, un consumo cronicado de sustancias se ha asociado con una regulación a la baja o desensibilización del CB1R, lo que podría traducir un mecanismo neuroadaptativo de compensación intrínseca en un intento del sistema por mantener un estado homeostático (615,683). Asimismo, la activación mantenida del eje HPA secundaria al estrés se ha asociado al aumento de la actividad inhibitoria de la FAAH en ciertas áreas cerebrales ligadas a la regulación de las emociones y a la memoria emocional (como córtex prefrontal y amígdala), con la consiguiente disminución de las concentraciones de AEA. Este hecho favorece una respuesta ansiogénica junto con una elevación del 2-AG (681,684–687), que podría estar mediando un efecto ansiolítico compensatorio (688). A nivel terapéutico, se conoce que los fármacos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y terapias biológicas como la estimulación magnética transcraneal (EMT) o la terapia electroconvulsiva (TEC) tienen un efecto sobre el sistema eCB, estimulando su actividad en diferentes áreas cerebrales implicadas en la regulación de las emociones (689–694).

Todo ello pone de manifiesto la fina modulación que realiza el sistema eCB como regulador de diferentes procesos que participan en la patoplastia de la adicción, entre los que también se incluyen la impulsividad y las funciones ejecutivas (230). A modo de ejemplo, la investigación en modelos animales de TDAH ha reportado una reducción de la conducta impulsiva tras la administración de antagonistas del CB1R, frente al uso de agonistas, al posponer la gratificación inmediata en pos de una recompensa mayor pero diferida (695). Resulta interesante que algunos polimorfismos del CB1R se hayan asociado especialmente a la impulsividad en esta población clínica (696). Precisamente, el TDAH constituye un ejemplo de trastorno altamente asociado a la impulsividad y a la comorbilidad con trastornos adictivos como el TJ (697,698).

En la literatura también se ha apuntado un probable efecto dosis-dependiente del receptor CB1R en la regulación de la conducta impulsiva y las funciones cognitivas (699,700). Así, la administración de dosis elevadas de agonistas del receptor CB1R aumentaría los comportamientos impulsivos, mientras que la administración de dosis bajas de antagonistas del CB1R reduciría el número de respuestas impulsivas y mejoraría el rendimiento cognitivo, por ejemplo, a nivel de toma de decisiones (699,701–703). Este punto enlaza con algunos estudios preclínicos que sugieren que la estimulación del sistema eCB tendría un impacto negativo sobre la flexibilidad cognitiva, describiendo una asociación entre una regulación al alza de la disponibilidad del CB1R en córtex prefrontal y una menor flexibilidad cognitiva, frente al uso de los antagonistas del receptor (699,700,704). Sin embargo, otros estudios en roedores han indicado que una reducida concentración cerebral de 2-AG y una regulación a la baja de la disponibilidad del CB1R en hipocampo secundaria a una exposición crónica a estrés también se asoció con problemas de flexibilidad cognitiva (705,706).

En humanos, tanto el consumo agudo como crónico de cannabinoides exógenos se ha asociado con un empeoramiento del rendimiento cognitivo en términos, por ejemplo, de flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo, impulsividad motora y toma de decisiones (707–716). El estudio de Fagundo et al. (717) en población no clínica describió por primera vez el potencial rol de los eCBs en funciones ejecutivas relacionadas con el córtex prefrontal. Concretamente, este trabajo reportó que mayores concentraciones periféricas de AEA se asociaban a una mejor toma de decisiones y a una mayor flexibilidad cognitiva, mientras que concentraciones más elevadas de 2-AG estaban relacionadas con una mayor rigidez cognitiva y dificultad para el control inhibitorio (717). En su conjunto, estos resultados refuerzan la especificidad funcional del sistema en las diferentes regiones cerebrales, donde su influencia sobre la impulsividad y la

cognición estaría mediada por la modulación de mecanismos neuroquímicos relacionados con la dopamina, el glutamato y el GABA, entre otros (718).

Yendo un paso más allá, el funcionamiento del sistema eCB se ha asociado con algunos rasgos temperamentales como la búsqueda de novedad, una característica de la estructura de la personalidad marcadamente ligada a la conducta adictiva. Concretamente, el estudio de neuroimagen de Van Laere et al. (719) reveló que mayores puntuaciones del rasgo de búsqueda de novedad (autoreportada a través del *Inventario de temperamento y carácter revisado*) (720) se asociaron a una menor disponibilidad cerebral del receptor CB1R, especialmente, a nivel de la región amigdalara. También se ha descrito que, a través de la modulación sobre la neurotransmisión glutamatérgica y GABAérgica, el sistema eCB está involucrado en el equilibrio fisiológico entre la búsqueda de novedad y el control inhibitorio (721). Específicamente, la reducción de la transmisión glutamatérgica secundaria a la estimulación del sistema eCB se ha asociado a una disminución de la inhibición conductual y a un aumento de la búsqueda de novedad (721–723).

Hasta el momento, el debate sobre si la disfunción del sistema eCB puede estar asociada a las causas y/o consecuencias de condiciones patológicas como los trastornos psiquiátricos continúa abierto. Asimismo, se ha reflejado que podrían existir potenciales particularidades funcionales entre la AEA y el 2-AG en la patogenia de la adicción, destacándose la modificación del tono funcional de la AEA en la modulación de la respuesta conductual frente a recompensas potencialmente adictivas (612). Dicho esto, no resulta sorprendente pensar en este sistema como una potencial diana biológica por explotar también en el campo de las adicciones comportamentales, como ya está ocurriendo en otros trastornos como la adicción a sustancias (620,621,724,725). En este sentido, se ha descrito que la modulación genética o farmacológica de diferentes componentes del sistema podría no sólo reducir el consumo de la recompensa y el *craving*, sino también modular la formación de memorias asociadas y contribuir a minimizar el riesgo de una posterior recaída (235,621,726–729).

2.5.2.2. Sistema grelinérgico, adipocitoquinas y adicción

La función de la grelina en el circuito de recompensa resulta particularmente interesante desde el punto de vista de los procesos adictivos (730), existiendo semejanzas neurobiológicas entre el procesamiento de la recompensa alimentaria y la relacionada con recompensas no naturales como determinadas sustancias (159). En interacción con otros sistemas neurotransmisores

como el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y opioide, se ha descrito que la grelina interviene en el procesamiento hedónico de la recompensa (283,731). Concretamente, estimula la señalización dopaminérgica en el sistema límbico, mediando el refuerzo asociado a la recompensa y la motivación de comportamientos de búsqueda hacia recompensas tanto naturales (como la comida) como no naturales (por ejemplo, sustancias) (*wanting*) (731–735). De hecho, la infusión exógena de grelina en esta vía ha demostrado inducir comportamientos de búsqueda (736), mientras que la manipulación genética y el antagonismo del receptor GHSR se han asociado con una atenuación de estos comportamientos (737–739). El sistema glutamatérgico y GABAérgico, que también se han visto involucrados en los procesos adictivos, mediarían la acción de grelina sobre el procesamiento de recompensa relacionado con sustancias en áreas como la VTA y la amígdala (159,740,741). En esta línea, la intervención de la grelina en la patogenia de la adicción también está relacionada con su implicación en la regulación de aspectos emocionales al actuar sobre áreas como el núcleo central de la amígdala y dada su relación bidireccional con el eje HPA, así como su participación en los procesos de aprendizaje y memoria debido a su acción neurogénica en zonas como el hipocampo. Precisamente, la grelina actúa como reforzador de la conducta, mediando y facilitando los efectos de aprendizaje que intervienen en el comportamiento adictivo (aprendizaje por asociación) (742–744). Algunos estudios en modelos animales y clínicos han vinculado la estimulación de la señalización grelinérgica con tendencias impulsivas a nivel multidimensional en forma de una mayor desinhibición motora (impulsividad motora), toma impulsiva de decisiones (impulsividad de elección) y mayor búsqueda de novedad (impulsividad rasgo) (733,745,746).

En adicciones a sustancias, distintas variantes genéticas en el gen del receptor GHSR y una hiperactivación grelinérgica se han visto relacionadas con una mayor impulsividad y sensibilidad a la recompensa ante la exposición a las sustancias, pero también durante su discontinuación cuando se experimenta *craving* (747,748). En esta línea, se han descrito mayores niveles de grelina circulante en abstinencia a sustancias como alcohol y nicotina (749,750), habiéndose asociado con el *craving* (751). Este hecho ha llevado a sugerir la implicación de la grelina en las conductas de búsqueda de sustancias que contribuyen a perpetuar el consumo y favorecen la recaída (752–758). Resulta interesante que, al igual que ha ocurrido en los TCA y la obesidad (139), el sistema grelinérgico haya cobrado interés como una potencial diana terapéutica en el campo de la adicción (759). En este caso, también se ha

evidenciado un efecto del consumo de sustancias como el alcohol y la nicotina sobre los niveles de grelina circulantes en individuos adultos (760,761), que podría ocurrir ya desde la exposición temprana a sustancias como la nicotina en la fase intrauterina (761).

En el TJ, Sztainert et al. (762) llevaron a cabo un estudio experimental pionero en 101 individuos (37 mujeres, edad de la muestra comprendidas entre 17 y 68 años), de los cuales 8 individuos cumplían criterios de TJ, 71 de juego problemático, 12 de juego social y 10 no jugaban. En condiciones de ayuno nocturno o tras un desayuno eran sometidos bien a estímulos de juego, o bien a un estímulo control y, posteriormente, se les permitía jugar. El *craving* por la comida y el juego se autorreportó antes y después del sometimiento al estímulo y se realizaron varias extracciones de sangre periférica para el análisis de la acil-grelina durante el experimento. Estos autores describieron que, independientemente de si se estaba en condición de ayuno o saciedad, la exposición al estímulo de juego aumentaba las concentraciones de grelina circulante. Sin embargo, este hecho era especialmente marcado en aquellos individuos en condiciones de ayuno nocturno. Asimismo, se observó que las concentraciones de grelina pocos minutos después de la exposición al estímulo de juego, pero antes de poder jugar, constituían un factor predictor de la persistencia en la conducta de juego a pesar de las pérdidas. En esta línea, la grelina tuvo significativamente más valor como factor predictor que las puntuaciones de *craving* autorreportadas. En su conjunto, los hallazgos descritos resultan similares a los evidenciados en relación con la exposición a estímulos relacionados con otras recompensas, como la comida o distintas sustancias (755,763). Además, en este estudio se hipotetizó que la mayor sensibilización de la grelina al estímulo de juego en ayuno podía estar precisamente mediada por un aumento del tono simpático que aumentase la conciencia interoceptiva de la exposición al estímulo, a la par que la secreción de grelina. En el reciente estudio caso-control de Etxandi, Baenas et al. (160) se han descrito unas concentraciones circulantes de grelina total en ayunas significativamente más elevadas en individuos con TJ ($n = 297$, 93.6% varones) que en el grupo control ($n = 79$), habiendo controlado el efecto de las variables sexo, edad e IMC. Este trabajo refuerza la hipótesis de la hiperactividad grelinérgica en el TJ (160) (ver Figura 4).

En los últimos años, el LEAP-2 ha despertado interés como una potencial diana terapéutica en los procesos adictivos si se tiene en cuenta el efecto del antagonismo sobre el receptor GHSR ya mencionado (764–767). De forma preliminar, el estudio de Voigt et al. (768) realizado en una muestra poblacional no clínica sugirió la existencia de un vínculo entre el LEAP-2 y la

impulsividad. Concretamente, estos autores observaron que mayores concentraciones plasmáticas de LEAP-2 estaban asociadas a una mayor desinhibición motora, más concretamente en relación con la faceta de control atencional, evidenciándose tiempos de reacción más rápidos en condiciones de ayuno frente a saciedad. Aunque, *a priori*, este hallazgo parecía discrepante respecto de la relación descrita entre la grelina y la impulsividad, se concluyó que el LEAP-2 podía constituir un elemento de regulación fina que, en conjunción con otros procesos, interviniese en la presencia de respuestas menos reflexivas.

A pesar de que se requieren futuros estudios que profundicen en el conocimiento que se tiene sobre este factor, recientemente, el primer estudio conocido en TJ ha evidenciado unas concentraciones circulantes significativamente menores en esta población clínica cuando se compara con la población general. En este trabajo, además, menores concentraciones de LEAP-2 resultaron ser predictoras de la presencia del TJ (160). En un estudio ulterior realizado solo en individuos con TJ que exploró el vínculo entre el LEAP-2 y la gravedad del TJ se reveló que mayores concentraciones circulantes de LEAP-2 predecían mayores distorsiones cognitivas lo que, a su vez, aumentaba la probabilidad de padecer un trastorno clínicamente más grave (769) (ver Figura 4).

Globalmente, los resultados descritos hasta el momento sugieren que el sistema grelinérgico, del que grelina es su más conocido exponente, podría representar un sustrato neuroendocrino común en trastornos relacionados con la adicción, con una influencia en aspectos como la motivación hacia el juego, las conductas de búsqueda de recompensa, la pérdida de control y la recaída, además de tener potenciales implicaciones terapéuticas.

Por otra parte, las adipocitoquinas también se han apuntados como factores interventores en la patoplastia de los procesos adictivos (261,770). La actuación de la leptina sobre el HL y la presencia del LepR en el sistema límbico media su implicación en el procesamiento de la recompensa, ejerciendo una modulación negativa sobre la señalización dopaminérgica (261,771–773). Se ha apuntado que leptina interviene tanto en la respuesta psicobiológica de *wanting* como de *liking* (774). Resulta interesante que, en modelos animales, el balance leptina/LepR en regiones cerebrales mesencefálicas incluida la VTA se haya asociado con la regulación de conductas relacionadas con la ansiedad, que podrían subyacer al comportamiento de búsqueda de recompensa (775). Concretamente, la infusión de leptina en la VTA se asoció con una atenuación de la conducta ansiosa, contrariamente al bloqueo del LepR (775). Estos

hallazgos, junto con la amplia distribución de receptores de adipocitoquinas en áreas como hipocampo y neocórtex, han contribuido a sugerir la participación de las adipocitoquinas en procesos de regulación del estrés y del afecto, además de en el rendimiento cognitivo.

Particularmente, se han atribuido propiedades ansiolíticas y antidepresivas a la leptina asociadas a la regulación de la expresión y actividad del LepR, así como a una atenuación de la actividad del eje HPA que, a su vez, va a estimular la producción de esta hormona (139,261,776,777). Así, la sobreproducción de leptina circulante inducida por estrés se ha asociado con la presencia de sintomatología ansiosa, que podría subyacer a una desensibilización compensatoria del LepR (778). Estudios previos también han puesto de manifiesto la existencia de un vínculo entre las concentraciones circulantes de las adipocitoquinas y una pérdida de control sobre la conducta (261). En población no clínica, se ha descrito una asociación entre mayores concentraciones de leptina, pero menores de adiponectina, y mayores puntuaciones autorreportadas en FA e impulsividad rasgo (261,779,780). En trastornos psiquiátricos como los TCA, mayores concentraciones de leptina se han asociado con problemas en el control inhibitorio (776).

La literatura existente en adicción a sustancias ha revelado una asociación del *craving* y el riesgo de recaída con las concentraciones plasmáticas de leptina (770,781–793) y adiponectina (794,795), aunque existen inconsistencias a la hora de definir la direccionalidad de esta asociación. A pesar de la escasa disponibilidad de estudios en el TJ, no se han identificado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de leptina en ayunas respecto de individuos controles sanos, ni una asociación significativa de éstas con las puntuaciones autoreportadas de *craving* en el grupo clínico (160,796). No obstante, el estudio de Etxandi et al. (162) reveló que aquellos individuos con la doble condición de TJ y FA tenían concentraciones de leptina en ayunas significativamente mayores que aquellos que no reportaban FA. Precisamente, en el grupo con ambas condiciones, mayores concentraciones de leptina se asociaron con mayores puntuaciones autorreportadas en impulsividad rasgo y déficits en el control inhibitorio, así como con una menor flexibilidad cognitiva (162). Por otro lado, se han descrito concentraciones de adiponectina circulante en ayunas significativamente menores en individuos con TJ (160). Curiosamente, otro estudio reciente en esta población clínica ha descrito una asociación directa entre menores concentraciones plasmáticas de adiponectina y la gravedad clínica del TJ (769) (ver Figura 4).

TRASTORNO DE JUEGO		
Grelina	[ghrelina]c TJ > CS	▲ [ghrelina]c → ▲ Persistencia en la conducta de juego
LEAP-2	[LEAP-2]c TJ < CS	▼ [LEAP-2]c → Presencia TJ ▲ [LEAP-2]c → ▲ Distorsiones cognitivas → ▲ Gravedad TJ
Leptina	[leptina]c TJ ≠ CS [leptina]c TJ+FA > TJ-FA	▲ [leptina]c TJ+FA → ▲ impulsividad rasgo y ▼ rendimiento cognitivo
Adiponectina	[adiponectina]c TJ < CS	▼ [adiponectina]c → ▲ Gravedad TJ

Figura 4. Hallazgos relacionados con el sistema grelinérgico y las adipocitoquinas en el trastorno de juego. Elaboración propia. En la primera columna se especifica el nombre de las diferentes hormonas estudiadas en el trastorno de juego. La segunda columna corresponde a los hallazgos relativos a sus concentraciones plasmáticas en esta población clínica respecto de controles sanos. La última columna especifica las asociaciones evidenciadas entre las concentraciones plasmáticas de las diferentes hormonas y variables clínicas y neuropsicológicas en población con trastorno de juego.

Nota. [...]c, concentración plasmática; TJ, trastorno de juego; CS, controles sanos; FA, *food addiction*; ▼, *menor o peor*; ▲, *mayor*.

2.5.3. Sustratos neuropsicológicos

La afectación del control cognitivo representa un proceso clave en el TJ, habiéndose visto implicados diferentes dominios cognitivos en el desarrollo y la fenomenología clínica del trastorno (383,484,797). Globalmente, los individuos con TJ se caracterizan por un peor rendimiento neuropsicológico en comparación con la población general (451). Concretamente, distintos estudios han propuesto que el deterioro de las funciones ejecutivas, como la planificación y toma de decisiones, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio o la memoria de trabajo podrían subyacer a las tendencias impulsivas y compulsivas características del TJ (444,451,466,529,798,799).

En este sentido, se han descrito déficits atencionales en los individuos con TJ que, sin embargo, muestran una atención selectiva hacia estímulos relacionados con el juego de apuesta. Estos

individuos van a tener dificultades a la hora de discernir entre estímulos relevantes e irrelevantes y, por ende, para controlar la conducta de juego y poner en marcha respuestas conductuales orientadas hacia la consecución de otros objetivos (484). También se ha reportado una menor flexibilidad cognitiva, mostrando mayores dificultades a la hora de modificar su conducta en base a los cambios en los requerimientos ambientales y buscar estrategias alternativas y adaptativas frente a los problemas (800,801). En este punto, algunos autores han defendido la existencia de una forma específica de afectación de la flexibilidad cognitiva ligada a la recompensa (802). Así, el individuo experimentaría dificultad en la realización de cambios de conducta cuando se modifican las contingencias relacionadas con el juego, lo que impediría una toma de decisiones óptima. Este constructo estaría íntimamente asociado a las nociones sobre una toma de decisiones disfuncional basada en contingencias (803) y en la sensibilidad a la recompensa en el TJ (804). Precisamente, la dificultad a la hora de tomar decisiones ponderadas en función del balance riesgo/beneficio y la merma en la capacidad de memoria de trabajo son otros de los aspectos cognitivos típicamente asociados al TJ (464,465,468,805,806). Asimismo, estos individuos van a presentar una mayor dificultad para inhibir el inicio y la interrupción de respuestas conductuales impulsivas y automáticas inapropiadas para el contexto.

Diferentes factores parecen influir en el control cognitivo en los individuos con TJ, como la edad, el sexo, el nivel educativo, la inteligencia estimada, los procesos de impulsividad y compulsividad, así como la regulación emocional, el estrés y el afecto (399,462,484,807–809). El perfil neuropsicológico también se ha asociado con la preferencia por una determinada tipología de juego. En otras palabras, dentro de esta población clínica, un mejor rendimiento neuropsicológico se ha relacionado con la preferencia por el juego de tipo estratégico, que se considera más demandante desde el punto de vista cognitivo (303,355,810,811).

Se ha sugerido que, si bien algunos déficits cognitivos podrían representar factores de riesgo para el TJ, otros podrían ser consecuencia de la conducta recurrente de juego (335,812). En cualquier caso, las alteraciones neuropsicológicas descritas se han propuesto como factores contribuyentes al mantenimiento y a la gravedad del TJ (335,797–799,813,814). Así, por ejemplo, se ha descrito una asociación entre un mejor rendimiento cognitivo y una mayor gravedad del TJ en jóvenes, mientras que un peor rendimiento cognitivo se relacionaría con una mayor gravedad del trastorno en adultos mayores (369). Además, existe una evidencia creciente acerca de su influencia sobre la respuesta al tratamiento y la recaída (450,803,806,815). A modo

de ejemplo, se ha evidenciado la asociación entre una peor flexibilidad cognitiva y un mayor riesgo de abandono del tratamiento y de recaída (450).

Por último, se han identificado subtipos de TJ con implicaciones clínicas distintivas en función del rendimiento neuropsicológico. Concretamente, el estudio de Mallorquí-Bagué, Tolosa-Sola et al. (444) definió la existencia de dos clústeres, con un bajo y alto nivel de empeoramiento de funciones ejecutivas, en población clínica con TJ. El segundo subtipo estaba caracterizado por una mayor edad cronológica y de inicio del trastorno, mayor tasa de desempleo, así como mayores niveles de psicopatología general y una estructura de personalidad más disfuncional (mayor evitación al daño y menor autodirección) (444). Este estudio no reportó diferencias significativas en la gravedad del trastorno entre los grupos (444).

3. TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Los TCA engloban un conjunto de trastornos mentales definidos por una alteración de la conducta de la ingesta alimentaria y/o por la presencia de conductas desadaptadas encaminadas al control del peso corporal (816). Estos trastornos se caracterizan por una desmesurada preocupación por el peso y la imagen corporal y suponen un impacto negativo para el funcionamiento psicosocial del individuo y su salud física (817–819). Los TCA son reconocidos como una categoría diagnóstica independiente en la CIE-9 (820) y el DSM-IV (821). Actualmente, el DSM-5 (y el DSM-5-TR) incluye en el apartado de “*Trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos*” nueve condiciones clínicas, entre las que se encuentran la AN, la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón (TA) (291,294).

La AN conlleva la presencia de una conducta persistente de evitación de la ingesta alimentaria en forma de restricción energética, asociada a una preocupación excesiva por la dieta, el peso y la figura. Los individuos con AN experimentan un miedo intenso a la ganancia ponderal, con una búsqueda incesante de la delgadez modulada, en algunos casos y/o momentos del trastorno, por la presencia de distorsiones de la imagen corporal. Así, este trastorno se define por un peso corporal significativamente bajo “basado en la edad, el sexo, la trayectoria del desarrollo y la salud física” (291). El DSM-5 elimina el criterio diagnóstico de amenorrea, presente en ediciones previas, y distingue dos subtipos de AN. La AN subtipo restrictiva (AN-R), que se caracteriza por una pérdida ponderal debida, sobre todo, a la restricción, al ayuno y/o a la hiperactividad física. Mientras que en la AN subtipo atracones-purgas (AN-AP) existen

episodios de atracones y/o purgas en forma de vómitos autoinducidos o abuso de productos purgativos como laxantes, enemas y diuréticos, durante al menos los últimos tres meses (291). El DSM-5 establece un especificador de gravedad para la AN basado en el IMC. Así, se distingue: AN leve ($\text{IMC} \geq 17 \text{ kg/m}^2$); moderada (IMC entre 16 y $16,99 \text{ kg/m}^2$); grave (IMC entre 15 y $15,99 \text{ kg/m}^2$) y extrema ($\text{IMC} < 15 \text{ kg/m}^2$) (291).

La BN se define por la presencia recurrente de episodios de atracón y conductas compensatorias inadecuadas con la finalidad de controlar el peso, ya sea en forma de ayuno, hiperactividad física, vómitos autoinducidos y/o abuso de productos purgativos. La conducta de atracón se define por la ingesta de una ingente cantidad de comida en un breve periodo tiempo, estimado en dos horas, con sensación de pérdida de control sobre el consumo de comida (291). En la BN también existe una preocupación sobrevalorada por la imagen corporal y el peso. El DSM establece como criterio temporal una frecuencia promedio de un episodio de atracón y conducta purgativa a la semana durante un periodo mínimo de tres meses consecutivos. En el caso de la BN, se establece como especificador de gravedad la frecuencia de los comportamientos compensatorios: BN leve (se produce entre 1 y 3 episodios por semana); BN moderada (entre 4 y 7 por semana); BN grave (entre 8 y 13 por semana) y BN extrema (14 o más por semana) (291).

El TA se caracteriza por episodios de atracón recurrentes que no se acompañan de conductas compensatorias. El episodio de atracón se asocia con una sensación de pérdida de control sobre la ingesta, pudiendo persistir el consumo de comida hasta sentir una sensación desagradable de plenitud y a pesar de no experimentar sensación de hambre. Asimismo, está ligado a sentimientos de culpa, vergüenza y arrepentimiento, asociando un intenso malestar emocional. La décima edición de la CIE (CIE-10) y el DSM-5 reconocen por primera vez el TA como una categoría diagnóstica con entidad propia, que con anterioridad formaba parte de los TCA no especificados (291,822). En el DSM-5, el especificador de gravedad del TA se define de acuerdo con la frecuencia de atracones: TA leve (entre 1 y 3 episodios por semana); TA moderado (entre 4 y 7 por semana); TA grave (entre 8 y 13 por semana) y TA extremo (14 o más episodios por semana) (291).

Desde una perspectiva dimensional, algunos autores reconocen a la BN y al TA bajo el paraguas del espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón (823–826), caracterizados por la presencia de episodios de atracón recurrentes y otros factores comunes a nivel clínico,

determinados rasgos de personalidad, aspectos neuropsicológicos y comorbilidades, entre las que destaca la obesidad (823,827,828).

La CIE-11 define la obesidad como una enfermedad crónica compleja caracterizada por una adiposidad excesiva, sinónimo de un balance energético positivo, que entrañaría un perjuicio para la salud (295). El IMC constituye un marcador indirecto de esta adiposidad, a pesar de estar sujeta a una gran variabilidad interindividual en función de factores como el sexo, la edad, o aspectos étnicos. La OMS define la obesidad en adultos en base al IMC, atendiendo a un valor igual o superior a 30 kg/m² y distinguiendo subtipos de obesidad: obesidad clase I (IMC 30-34.9 kg/m²); clase II (IMC 35-39.9 kg/m²); y clase III (IMC ≥ 40 kg/m²) (829).

Ciertamente, la obesidad no se identifica como un trastorno del campo de la salud mental ni, por ende, como un TCA (829). No obstante, ambas entidades representan condiciones clínicas caracterizadas por conductas alimentarias poco saludables y una alteración de la adiposidad corporal, del metabolismo y de los patrones nutricionales (malnutrición), comportando un detrimento para salud que se amplifica cuando aparecen de forma comórbida (830). A diferencia de la situación de infrapeso que define a la AN, la BN y el TA se acompañan de un estado ponderal de normopeso (IMC 18.5-24.9 kg/m²), si bien existe una no desdeñable desregulación ponderal en forma de sobrepeso y obesidad (262,816,831). De hecho, la presencia de obesidad a lo largo de la vida consecuente a la psicopatología alimentaria se observa mayoritariamente en el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón, siendo descritos los episodios de atracón como un factor de vulnerabilidad para su aparición (262,831,832). En este sentido, la prevalencia de obesidad en el espectro varía entre el 30% y el 90%, siendo especialmente elevada entre las personas con un TA (832,833). Asimismo, la obesidad también se ha identificado como un factor de riesgo en el desarrollo de un TCA (831,834), siendo el TA el TCA más frecuente en personas con obesidad, seguido de la BN (835).

Todo ello, podría ser sugestivo de la existencia de factores de vulnerabilidad compartidos entre estas entidades, incluidos factores biológicos como la susceptibilidad conductual a la desregulación del apetito y factores psicológicos como la preocupación por la imagen corporal (262,831,832). Así, desde una perspectiva dimensional, los TCA junto con la obesidad (asociada y no a un TCA) pueden entenderse a lo largo de un *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, en el que la AN y la obesidad se sitúan en extremos opuestos (832,836) (ver Figura 5). Esta conceptualización permite integrar la identificación y el estudio de factores comunes y distintivos en las diferentes entidades (837).

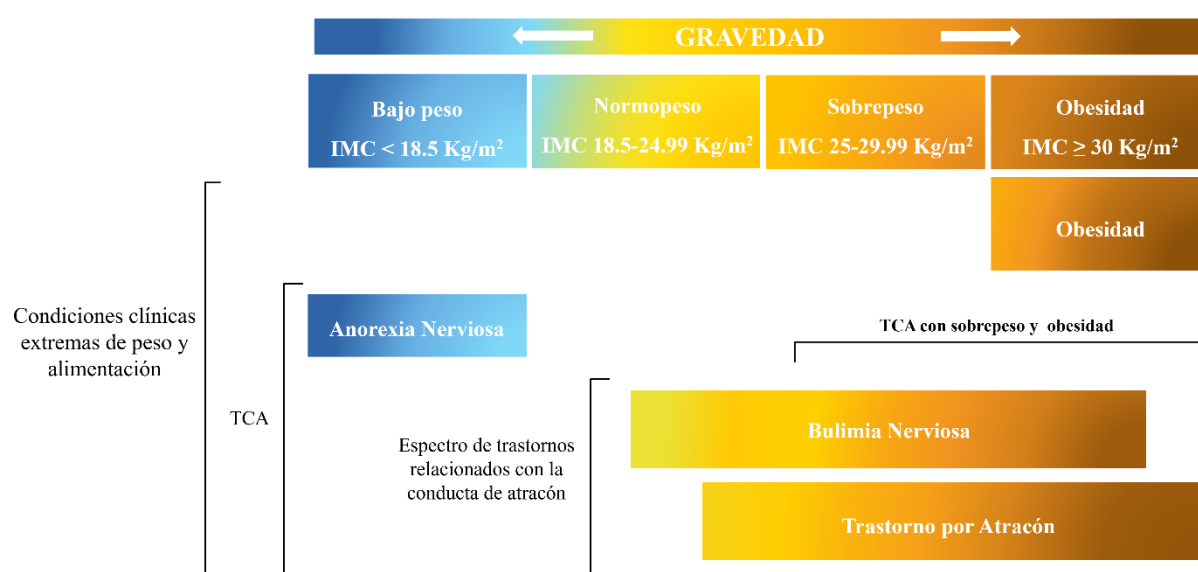


Figura 5. Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad desde la perspectiva dimensional. Elaboración propia.

Nota. IMC, índice de masa corporal (Kg/m²); TCA, trastorno de la conducta alimentaria.

3.1. Epidemiología y curso

A pesar de que los TCA son considerados un importante problema de salud pública (838), son trastornos infradiagnosticados e infratratados (839). A lo largo de esta década, la prevalencia de TCA ha mostrado una tendencia ascendente progresiva a nivel mundial (840,841), representando la pandemia por Covid-19 un punto de inflexión significativo en los últimos años (842,843). Un reciente estudio de revisión sistemática y metaanálisis describe una elevada prevalencia mundial de TCA de en torno al 0.9% a lo largo de la vida y del 0.4% anual, siendo mayor en países occidentales (1.9%) y en mujeres (2.6%) (840,844). En el continente europeo, la prevalencia media estimada de TCA se cifra alrededor del 2% (841). No obstante, se está

evidenciando un aumento progresivo de estos trastornos en países no occidentales (842,845), lo que subraya el hecho de que los TCA son patologías con una distribución a nivel mundial. Asimismo, si bien se ha descrito que los TCA afectan a ambos sexos y a los diferentes grupos de edad, estos trastornos psiquiátricos han sido típicamente asociados a la población femenina, sobre todo, en etapas tempranas de la vida como son la adolescencia y la juventud (816,845).

Al analizar los diferentes TCA, la prevalencia a lo largo de la vida del TA (1.5%, hasta casi un 2% en mujeres y un 0.7% en varones) es superior a la de los otros trastornos, estimándose a su vez, una prevalencia de BN a lo largo de la vida (0.6%, hasta un 5% en mujeres y alrededor de un 1% en varones) unas cuatro veces superior a la de AN (0.2%, hasta un 4% en mujeres y un 0.3% en varones) (262,840,841). Las modificaciones de los criterios diagnósticos que contempla el DSM-5 respecto a ediciones previas se han asociado a un aumento de la prevalencia del diagnóstico de AN y BN, si bien los resultados relativos al TA son mixtos (840,846,847).

La AN suele debutar a edades más tempranas que la BN y el TA, en una franja de edad que se sitúa mayoritariamente entre los 10 y los 29 años (816). Aunque las tasas de incidencia de AN en el ámbito de la atención ambulatoria parece que han tendido a mantenerse estables a lo largo de las últimas décadas (848,849), sí destaca un aumento del número de casos en edad adolescente (<15 años) (849), lo que algunos autores han sugerido como indicativo de una reducción de la edad de inicio del trastorno (850). Este hecho pone sobre aviso acerca de la importancia de la identificación de factores de riesgo y la detección precoz de grupos de vulnerabilidad (849,851,852). En la etapa adulta, el perfil clínico predominante está más relacionado con el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón, atenuándose las diferencias entre sexos (853). La BN tiene un pico de incidencia inferior a la treintena, si bien la edad de debut suele ser algo mayor que en la AN, situándose entre los 15-29 años. A diferencia de la AN, se ha reportado una reducción de la incidencia de BN, mientras que se habría incrementado la del TA (845). En varones, a pesar de que la estigmatización masculina del TCA podría infraestimar su presencia en este colectivo, también se ha referido un aumento de la prevalencia e incidencia de los TCA, sobre todo, del TA (854).

El curso clínico de los TCA está sometido a cierto dinamismo, habiéndose descrito la posibilidad de evolución a otro tipo de TCA del que inicialmente se padecía. Este hecho se ha reportado más frecuentemente en casos de AN y TA que derivan en BN, lo que refuerza la

existencia de un solapamiento parcial de los factores de riesgo y mantenimiento entre los diferentes TCA y la propuesta del modelo dimensional en estos trastornos (838,855,856). Asimismo, el curso clínico de los TCA se ha descrito como progresivo y tendente a la cronicidad (857). Aproximadamente, entre uno y dos tercios de los individuos con un TCA reportan un trastorno persistente (816,858). Sin embargo, sólo una minoría realiza una búsqueda activa de tratamiento (en torno al 20% de los casos), mayoritariamente mujeres. Se ha descrito una menor duración de la enfermedad hasta el momento de la búsqueda de tratamiento en los casos de AN, sobre todo, en población infanto-juvenil (262,816). Este hecho es importante, ya que se ha establecido una influencia bidireccional entre la duración del trastorno y la respuesta al tratamiento, lo que podría repercutir negativamente en la remisión clínica y favorecer la recaída en las conductas propias del TCA, así como su cronificación (858).

Todo ello enlaza con el detrimento funcional y de la calidad de vida descrito en los individuos que padecen un TCA (838,854,856). En esta línea, los TCA entrañan una elevada morbimortalidad que se considera, a su vez, un factor condicionante de la gravedad de estos trastornos (845,856). La AN se ha descrito como el trastorno psiquiátrico con mayor mortalidad anual (5%), reportándose las mayores tasas de mortalidad en TCA en aquellas personas con AN en régimen de hospitalización (845,854,859). Algunos estudios también han apuntado un posible mayor riesgo de mortalidad asociada al TCA en varones, si bien los resultados son inconclusos (845).

Una parte significativa de la morbimortalidad de estos trastornos está asociada a la existencia de complicaciones médicas agudas y subagudas, con repercusión multisistémica (cardiovasculares, gastrointestinales, inmunológicas, metabólicas, etc.), derivadas del estado de malnutrición, los cambios ponderales y las conductas purgativas (817,819,860). Estas complicaciones también se integran como parte del fenotipo de los TCA y es importante resaltar que la psicopatología alimentaria puede conllevar implicaciones somáticas y psicológicas a largo plazo. Por ejemplo, en pacientes con antecedente de TCA, se ha reportado una mayor repercusión en la esfera cognitiva y afectiva, así como un mayor número de factores de riesgo metabólico como la obesidad, en fases avanzadas de la vida (55-70 años) (861).

Precisamente, la obesidad, que ha sido descrita como una epidemia mundial, está ligada a una importante merma en la calidad de vida y en la productividad de las personas que la padecen (862,863). Esta entidad afecta a ambos sexos y a todos los grupos de edad (864), habiéndose

reportado una mayor prevalencia en países con un mayor desarrollo económico, sobre todo, en grupos minoritarios y con un bajo estatus socioeconómico de países occidentales (864). La Federación Mundial de la Obesidad prevé un incremento de su prevalencia mundial en los próximos años (del 14% en 2020 al 24% en 2035) (863), siendo llamativo el aumento que está experimentando en países con un menor desarrollo económico y en la población infanto-juvenil (864). Esta condición comporta una elevada morbilidad (865) y constituye la antesala de múltiples complicaciones médicas y condiciones patológicas somáticas (como diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, cáncer...) y psiquiátricas, pudiendo representar un factor de riesgo adicional de complicaciones cuando se presenta de manera comórbida a un TCA (262,834,866–868). Todo ello se va a traducir en un gran impacto sociosanitario derivado no sólo del tratamiento de los TCA, sino también de consecuencias a corto y largo plazo como la obesidad (863). Precisamente, ambos trastornos conllevan además un elevado coste psicosocial, que se refleja en aspectos como una baja autoestima, la estigmatización y la discriminación en función del peso (869–874).

3.2. Etiopatogenia y perfiles clínicos

Los mecanismos subyacentes a la psicopatología alimentaria son objeto de investigación y de interés significativo. Como en la mayoría de los trastornos mentales, se ha apuntado una compleja interacción entre factores biológicos y ambientales, ya desde periodos cruciales del desarrollo, que participaría en la predisposición, la aparición y la perpetuación de los TCA. Resulta interesante el hecho de que algunas de las alteraciones identificadas también pueden explicarse en cierta medida por el impacto de la fenomenología clínica del TCA, como se ha planteado con algunas alteraciones neurobiológicas (neuroanatómicas y funcionales, neuropsicológicas, neuroendocrina, etc.) y psicológicas (uso de estrategias de afrontamiento emocional y distorsiones cognitivas, entre otras) (816,875–878).

La evolución de los diferentes trastornos está sujeta a la heterogeneidad de estos trastornos y permite distinguir trayectorias y subtipos en los que la confluencia de algunos de estos factores va a influir sobre aspectos como la gravedad, el pronóstico y la respuesta al tratamiento (433,868,879–881). A modo de ejemplo, se ha descrito que la confluencia de TCA y obesidad representa un subtipo de pacientes con un peor pronóstico, existiendo una mayor complejidad y gravedad psicopatológica, así como una respuesta más limitada al tratamiento específico de la psicopatología alimentaria (837,868). Más allá de la homeostasis metabólica, se han

identificado disfunciones en el procesamiento cognitivo, emocional y motivacional que influyen en las conductas de ingesta y el desequilibrio ponderal asociados a la obesidad, delineando la naturaleza también heterogénea de esta patología (882). En este contexto, un reciente estudio ha detectado la existencia de dos fenotipos psicológicos y comportamentales (resiliente/altamente funcional y emocionalmente desregulado/descontrolado) en las personas con obesidad. El subtipo menos funcional se caracterizó por una mayor psicopatología afectiva y alimentaria, existiendo una mayor prevalencia no solo de TCA tipo TA, sino de otros trastornos psiquiátricos relacionados con la impulsividad como el TDAH (883).

Así, la concepción de estos trastornos bajo un prisma biopsicosocial puede favorecer el estudio y el reconocimiento de potenciales factores contribuyentes que garantice un enfoque integral más efectivo de estas patologías complejas y multifactoriales (875). Desde esta perspectiva, la aparición, pero también el aumento en las tasas de TCA y obesidad podría estar vehiculado por la interacción entre diferentes factores, algunos de los cuales pueden ser comunes a ambas patologías (837): a) socioambientales, como el cambio en los patrones alimentarios (estilo dietético; disponibilidad, accesibilidad o preferencia dietética hacia alimentos más calóricos, palatables y procesados; inseguridad relacionada con la disponibilidad de comida, etc.) y de la actividad física (menores niveles de actividad física y adopción de un estilo de vida más sedentario, dedicación a deportes atléticos y a aquellos que tienen en cuenta el peso, etc.), la toma de medicamentos, aspectos socioeconómicos y regulatorios (relativos al suministro y comercialización de alimentos o a la falta de recursos sanitarios encaminados al control ponderal y la psicoeducación poblacional), el ideal de belleza y los cánones estéticos predominantes; b) factores psicológicos (rasgos de personalidad, manejo del estrés, regulación emocional y estrategias de afrontamiento, etc.); y c) factores neurobiológicos (genéticos, neuroendocrinos, neuropsicológicos, sistema inmune e inflamación, microbiota, etc.) (864,884–887). En este sentido, resulta relevante la incorporación del análisis de la dimensión neurobiológica, ya que podría contribuir a seleccionar intervenciones psicológicas o farmacológicas diseñadas para abordar los procesos biológicos implicados en la aparición y persistencia de los síntomas relacionados con la ingesta y el estado ponderal, en lugar de basarse únicamente en enfoques categóricos.

3.3. Factores psicosociales implicados en la etiopatogenia, fenomenología clínica y curso

3.3.1. Factores socioambientales

Además de la influencia de aspectos sociodemográficos como el sexo y la edad que se han desarrollado en apartados anteriores, se han descrito diferentes elementos socioambientales como potenciales factores contribuyentes en la patogenia de los TCA (816). Es el caso de las relaciones y estilos familiares (perfeccionismo, críticas parentales en general y sobre la imagen y el peso en particular, la presencia de conductas alimentarias anómalas, hacer dietas, el antecedente de patología psiquiátrica, separación, etc.), así como del estilo de ingesta en la infancia (888–893). En esta línea, el excesivo control y preocupación sobre la alimentación y el estado ponderal son algunos ejemplos de factores conductuales asociados al riesgo de desarrollo de un TCA. Asimismo, la historia de obesidad familiar y el antecedente de obesidad infantil constituyen factores de riesgo de un TCA, al igual que el antecedente familiar de TCA del espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón lo es de obesidad en la vida adulta (837). Fuera del contexto familiar e individual, la dinámica social y el grupo de iguales (estrés social, acoso escolar, actitud frente a la imagen y a la alimentación, actividades de riesgo, bajo apoyo social percibido, etc.), así como los medios de comunicación (opinión de expertos o figuras de autoridad, exaltación de determinados patrones de belleza y salud, etc.) también se consideran aspectos influyentes en el *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (888,892). Dentro de este ámbito, ciertamente, la tendencia social y cultural contemporánea de considerar la delgadez como una situación ideal de éxito, aceptación y salud, sobre todo en sociedades occidentales industrializadas, se manifiesta como un potencial factor de riesgo. Asimismo, la presencia de estresores vitales y la exposición a eventos traumáticos, sobre todo en etapas tempranas del desarrollo, se han apuntado como posibles factores de vulnerabilidad que pueden modular aspectos psicosociales asociados a estos trastornos (816,837).

3.3.2. Factores psicológicos

Personalidad

En las personas con TCA se han identificado rasgos de personalidad disfuncionales como un elevado neuroticismo y evitación al daño, frente a una baja autodirección y cooperatividad (894). De manera más específica, rasgos como una elevada persistencia, dependencia a la

recompensa, rigidez y perfeccionismo, pero una baja búsqueda de sensaciones y tolerancia a la incertidumbre forman parte del esquema de personalidad típicamente asociado a la AN, sobre todo, al subtipo restrictivo (895). Por otro lado, en el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón predominan rasgos de personalidad impulsivos como una elevada búsqueda de sensaciones y urgencia negativa y positiva, pero una baja premeditación y perseverancia (455,896). Algunos rasgos como la elevada evitación al daño, la baja autodirección y la persistencia también caracterizan a aquellas personas con TCA y obesidad frente a los individuos con obesidad sin TCA, aunque ambos podrían compartir una elevada urgencia negativa (897,898). Independientemente del tipo de TCA, la estructura de personalidad se ha descrito como un factor predictor de la gravedad y la respuesta al tratamiento en esta población clínica (899,900).

Regulación emocional

La regulación de las emociones representa un factor nuclear en la patogenia de los TCA, estando asociada su alteración tanto con el inicio como con el mantenimiento de estos (901,902). En las personas con TCA, la desregulación emocional se manifiesta en aspectos como una mayor dificultad a la hora de reconocer y expresar emociones, una reducida mentalización o una mayor evitación emocional frente a la población general (903,904), habiendo sido descrita como un factor transdiagnóstico presente en los diferentes TCA (902). En esta línea, se ha propuesto que la conducta restrictiva o los episodios de atracón podrían constituir una forma de aliviar estados emocionales desagradables en estas personas (905,906). Precisamente, sumado a factores como un elevado nivel de impulsividad, el denominado “comer emocional” podría erigirse como una estrategia de regulación emocional desadaptativa en el que la ingesta de ciertos alimentos (sobre todo, de alto contenido calórico y altamente palatables) tiene como finalidad lidiar con el estrés y estados emocionales no placenteros (soledad, apatía, ansiedad, aburrimiento, etc.). Este proceso puede resultar clave en la ingesta excesiva, la ganancia ponderal y el mantenimiento de la obesidad en personas con un TCA dentro del espectro de los trastornos relacionados con la conducta de atracón (907,908). En este sentido, el comer emocional no sólo se ha identificado como un factor de riesgo de obesidad, sino que las personas con obesidad suelen reflejar una menor efectividad a la hora de afrontar estados emocionales indeseables lo que, a su vez, podría favorecer el comer emocional (909,910). Por último, una mayor desregulación emocional se ha asociado a una mayor gravedad del TCA y a una peor respuesta al tratamiento (911).

Psicopatología general

La presencia de psicopatología relacionada con sintomatología ansiosa, afectiva u obsesiva es frecuente en las personas que padecen un TCA, pudiendo anteceder y/o aparecer en el devenir del curso del trastorno como consecuencia de una conducta alimentaria disfuncional. Asimismo, se ha descrito la comorbilidad con otros trastornos mentales, especialmente en el espectro de los trastornos relacionados con la conducta de atracón (262,848). En esta línea, la presencia de un trastorno mental aumenta la vulnerabilidad para el desarrollo de un TCA (262) y su coexistencia ha demostrado influir negativamente sobre la gravedad del TCA y la respuesta al tratamiento (912,913), constituyendo condiciones como el suicidio una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes (859,914).

Al margen de los trastornos afectivos (sobre todo, depresión) y relacionados con la ansiedad, destaca un frecuente solapamiento compartido de la BN y el TA con la psicopatología de la esfera impulsiva, como síntomas del TDAH, trastornos del control de impulsos (cleptomanía, trastorno explosivo intermitente, compra compulsiva...), autolesiones y rasgos/trastornos de personalidad de clúster B y C (262,816,915–918). Asimismo, es prevalente el uso de sustancias y la presencia de otras conductas potencialmente adictivas relacionadas con la ingesta alimentaria, sobre todo, de alimentos altamente palatables y calóricos (FA) (816,880,919,920). Así, se ha descrito una prevalencia del 60-80% de FA en los TCA, con un predominio en personas con BN y TA. En este sentido, se ha evidenciado que aquellos pacientes con TCA en los que confluye una mayor desregulación emocional, psicopatología general y urgencia negativa, así como una menor autodirección tienen un mayor riesgo de desarrollar patrones de ingesta adictivos (921–923). La identificación de este perfil refuerza nuevamente la existencia de un enlace entre las emociones y la ingesta excesiva de alimentos. De hecho, la presencia de FA ha sido asociada con una mayor psicopatología general y alimentaria, así como con una mayor ganancia ponderal (880). En los TCA, este aspecto no sólo va a predecir una mayor gravedad, sino también un peor pronóstico en términos de respuesta al tratamiento (924). Asimismo, se ha propuesto un vínculo con la obesidad (925,926), siendo la prevalencia de FA mayor que en la población general (15-25% de los casos) (927).

3.3.3. Distorsiones cognitivas

La presencia de distorsiones cognitivas relativas a la imagen corporal y al peso forma habitualmente parte de la fenomenología clínica de los TCA, reportando una excesiva

preocupación e insatisfacción con su imagen y peso, deseos de delgadez y miedo a la ganancia ponderal. Estos esquemas cognitivos disfuncionales se encuentran asociados a las conductas alimentarias desadaptativas y compensatorias encaminadas al control sobre la ingesta y el estado ponderal, así como a un mayor distrés emocional y peor pronóstico (881,928). Su existencia resulta crítica en etapas prepuberales cruciales para el desarrollo que representan un periodo de vulnerabilidad, sobre todo en la población femenina por el incremento de la adiposidad (929). En el contexto de la obesidad, la presencia de insatisfacción corporal podría contribuir a exacerbar patrones alimentarios poco adaptativos (por ejemplo, restricción compensatoria, picoteo) y/o el desarrollo de un TCA (837). Ciertamente, estas cogniciones se ven acrecentadas en presencia del binomio TCA-obesidad que, sumadas a otros factores psicológicos como una baja autoestima, podrían mediar estados emocionales indeseables y el incremento de los episodios de atracón (837).

3.3.4. Impulsividad y compulsividad

Se ha descrito una asociación predominante entre mayores niveles de impulsividad y el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón. La impulsividad subyace a la sensación de pérdida de control característicos de los episodios de atracón y se ha asociado con una mayor gravedad de la psicopatología alimentaria, así como a mayores niveles de psicopatología general y una peor respuesta al tratamiento (916,930–932). Además de una estructura de personalidad en la que predominan los rasgos impulsivos, en estos trastornos se han evidenciado alteraciones neuropsicológicas que denotan una mayor impulsividad cognitiva. Así, aunque la presencia de un TCA se ha asociado a una dificultad en la toma de decisiones y en el control inhibitorio (933–937), son las personas con trastornos como la BN y el TA las que muestran una clara preferencia por recompensas inmediatas y un peor control inhibitorio (938–940). Una mayor impulsividad asociada a dimensiones como un peor control inhibitorio también se ha descrito como un factor de riesgo en el caso de la obesidad (941,942). En la AN, el control excesivo sobre la ingesta y el peso mediados por la restricción alimentaria y la hiperactividad física se han asociado con un elevado componente compulsivo (943). En los TCA, este componente suele mediar a nivel cognitivo en la dificultad para modificar hábitos alimentarios disfuncionales, así como en la pérdida progresiva del control sobre la conducta alimentaria (906,943,944).

3.4. Neurobiología de los trastornos de la conducta alimentaria

La heredabilidad estimada de los TCA varía según los estudios y el tipo de trastorno entre el 30% y el 70% (875,945), habiéndose propuesto un modelo de herencia complejo y un patrón de agregación familiar vehiculado por factores genéticos y ambientales compartidos (875). Este patrón parece extenderse también a la condición de obesidad, si bien se han descrito casos de obesidad monogénica ligados a determinados síndromes (882,946). En general, la obesidad cuenta con una elevada heredabilidad (70-80%) y se ha sugerido cierto solapamiento a nivel genético con los TCA (837,947).

Los aspectos genéticos más ampliamente investigados en los TCA están relacionados con los sustratos neuroquímicos que se han implicado de forma directa o indirecta en la regulación fisiológica de la ingesta: a) sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos reguladores de la ingesta y la homeostasis energética como el dopaminérgico, el opioide, el serotoninérgico, el glutamatérgico, el sistema eCB, las hormonas gástricas y las adipocitoquinas; b) la familia de las neurotrofinas, cuyos hallazgos en TCA han sido descritos en capítulos previos; c) otros sistemas neuroendocrinos, el sistema inmune y la respuesta inflamatoria (875,948,949).

En los últimos años, los estudios epigenéticos, de genómica nutricional (nutrigenética y nutrigenómica) y relativos a la microbiota representan líneas de investigación biológica de creciente interés en los TCA (875). En esta línea, la alteración del microbioma se ha propuesto como un potencial factor implicado en la patogenia de los TCA, existiendo una influencia bidireccional con procesos neuropsicobiológicos, metabólicos e inmunológicos (eje microbiota-gastro-vago-cerebral) (950–952). Curiosamente, se ha sugerido que una compleja interrelación entre la disbiosis, el estado proinflamatorio, la respuesta autoinmune y distintas alteraciones neuroquímicas (alteración en la disponibilidad de elementos como el triptófano; producción de ácidos grasos de cadena corta y productos del metabolismo oxidativo, etc.) con procesos cognitivos y emocionales podría participar en la patogenia y el curso de entidades como los TCA y la obesidad (139,882,883,953–955).

En esta línea, los estudios de neuroimagen en TCA, y como parte del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, han identificado anomalías anatómico-funcionales en áreas implicadas en el circuito cerebral homeostático y hedónico reguladores de la ingesta, como el NE y la PFC (956–960). Entre otros hallazgos, se ha apuntado la existencia de una hiperactividad en áreas relacionadas con el circuito de la recompensa que podría mediar una

mayor sensibilidad a estímulos relacionados con alimentos en el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón, que también se extrapolaría a la obesidad (837). Sin embargo, en la AN la hipoactividad frente a estos estímulos contrasta con la hiperactivación de áreas como el NE frente a la exposición a estímulos ligados al infrapeso, lo que podría contribuir a mantener la evitación a la ingesta y las distorsiones cognitivas anorexigénicas (961–963). Asimismo, una hipoactividad disfuncional en la PFC subyacería a los sesgos atencionales asociados con alimentos altamente palatables y a la dificultad de autorregular la ingesta y las emociones en los primeros (959,964), frente al excesivo autocontrol y rigidez cognitiva que se asocian a la AN (965).

Precisamente, además de haberse observado una alteración del procesamiento emocional, social y de la sensibilidad a la recompensa, en las personas con TCA se han descrito dificultades a nivel neuropsicológico (966–970). Específicamente, se ha apuntado un peor control cognitivo y rendimiento en funciones ejecutivas en términos de flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, toma de decisiones, atención, habilidades visuoespaciales y memoria de trabajo (831,937,971). Los déficits neuropsicológicos se han asociado con mayor psicopatología general, mayor gravedad y peor respuesta al tratamiento en estos trastornos (972–975). Yendo un paso más allá, la disfunción neuropsicológica se ha propuesto como un posible fenotipo intermedio en los TCA, siendo considerada además una dimensión transdiagnóstica a lo largo del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (937,966,976–982).

3.4.1. Sustratos neurotransmisores y neuroendocrinos

Los estudios en modelos animales de TCA han sido clave en la definición de sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos potencialmente implicados en algunos rasgos fenotípicos característicos de estos trastornos (983). Estos estudios han servido de base a la investigación clínica en la exploración de este tipo de alteraciones neurobiológicas, su potencial como dianas biológicas de tratamiento y la capacidad para distinguir diferentes condiciones clínicas relacionadas con la ingesta y el estado ponderal. A nivel neuroquímico, la disfunción del sistema dopaminérgico en su relación con el circuito de la recompensa constituye una de las alteraciones más analizadas, sobre todo en el espectro de trastornos relacionados con la conducta de atracón (984). En este sentido, algunos autores han apuntado una posible similitud con los trastornos relacionados con la adicción, como el TUS y el TJ (494,831,985).

Así, se ha hipotetizado que en estos pacientes la ingesta excesiva predominantemente de alimentos altamente palatables e hipercalóricos podría responder al intento por compensar un sistema dopaminérgico deficitario a nivel basal, elicitando este tipo de alimentos la estimulación del sistema de recompensa y la liberación de dopamina. De manera alternativa, la teoría de la saliencia del incentivo también se ha extrapolado a TCA como el TA y a la obesidad, habiéndose propuesto un desacople de las respuestas de *wanting* y *liking* en estos trastornos (494). Cierta tipo de alimentos como aquellos altamente palatables e hipercalóricos se asocian a una elevada saliencia y son, por tanto, valorados como altamente gratificantes. Esto podría favorecer en algunos individuos una atención selectiva hacia sus propiedades afectivas y placenteras (refuerzo positivo), aumentando el deseo de consumirlos (*craving*) y perpetuando el mantenimiento de las conductas de búsqueda y consumo de estos alimentos (*wanting*). Asimismo, los estímulos asociados al reforzador primario (p.e., la publicidad, las propiedades organolépticas de los alimentos, el contenido de azúcares, grasas y sodio, etc.) y su privación son capaces de promover la sobreingesta (asociada al *craving*), rebasando las necesidades energéticas (circuito homeostático), el control cognitivo (autorregulación mediada por áreas como la PFC) y con independencia del valor hedónico subjetivo de dichos alimentos (*liking*) (494). Todo ello, estaría indefectiblemente asociado a un patrón de ingesta excesivo, a la ganancia ponderal y al riesgo de obesidad. En este punto, junto al sistema dopaminérgico, el sistema opioide constituye otra importante diana de estudio en los TCA. Otro aspecto neuroendocrino clave es el sistema serotoninérgico y el eje HPA, cuya hiperactivación mediada por estrés y/o ciertos estados emocionales se ha asociado con la promoción de la ingesta y de procesos obesogénicos a través de su vínculo funcional con los circuitos cerebrales homeostático y hedónico, su acción moduladora sobre otros sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos a nivel central y periférico, así como sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria (986,987). Adicionalmente, han sido analizadas hormonas centrales reguladoras de la ingesta y la homeostasis energética como la melanocortina, las orexinas, la oxitocina y periféricas como la grelina y la leptina o la insulina (139,988–991).

Globalmente, estos resultados pueden tener importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, señalando además un enlace biológico neuroendocrino entre los TCA y la obesidad. No obstante, muchos de los hallazgos evidenciados hasta el momento son mixtos, requiriéndose una mayor evidencia (139,837,992,993).

3.4.1.1. Sistema endocannabinoide y condiciones clínicas extremas de peso y alimentación

La implicación del sistema eCB en la patogénesis del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación despierta un gran interés dado, como ya se ha mencionado, su papel fisiológico modulador de la conducta alimentaria y del metabolismo energético (228,603,994,995). En esta línea, el estudio pionero en roedores de Kirkham et al. (1996) evidenció que en condiciones normales existía un aumento de las concentraciones de AEA y 2-AG cerebrales en ayunas, con el consiguiente restablecimiento a niveles basales durante la ingesta de alimentos y en estado postprandial. En humanos, los estudios que han explorado la funcionalidad del sistema eCB en población no clínica han revelado un aumento de las concentraciones plasmáticas de 2-AG y AEA previo consumo de alimentos (1997), especialmente con la exposición a alimentos altamente palatables (1997). En este sentido, se ha sugerido que la sobreproducción de eCBs podría actuar como un factor mediador del consumo de alimentos por placer en la población general (1998). En la fase postprandial, se ha visto una reducción de las concentraciones circulantes de AEA independientemente de la palatabilidad de los alimentos, mientras que la reducción de las concentraciones plasmáticas de 2-AG fue menor tras ingerir alimentos palatables (1999,1000). En este sentido, se ha descrito una correlación positiva entre las concentraciones límbicas de dopamina y eCBs y el *craving* por alimentos altamente palatables, lo que refuerza su implicación en la conducta de búsqueda asociada a este tipo de recompensas (1001). Asimismo, diversos estudios han descrito un enlace funcional de los eCBs con la percepción de las propiedades organolépticas de los alimentos (1002,1003).

Lo expuesto con anterioridad enlaza con la hipótesis que plantean diferentes estudios acerca de que la disfunción del sistema eCB podría subyacer a conductas desadaptativas relacionadas con la ingesta y la distribución de la masa grasa corporal (1000,1004). De forma similar a otros trastornos psiquiátricos, algunas variantes genéticas de componentes como CBR y FAAH se han propuesto como factores de vulnerabilidad para el desarrollo de TCA en modelos animales y en humanos; un hallazgo también evidenciado en el caso de la obesidad (161,1005).

En esta línea, el aumento del "tono" del sistema eCB se ha relacionado con el desarrollo de muchas enfermedades metabólicas (1006), pareciendo desempeñar este sistema un papel clave en la aparición y el mantenimiento de patologías como la obesidad (218,1007,1008). La

hiperactivación del sistema eCB afecta a los diferentes componentes del mismo, manifestándose en cambios como una sobreproducción de eCBs y/o una regulación al alza de CBR a nivel cerebral y en tejidos periféricos (1009–1013). Precisamente, en personas con obesidad se han observado mayores concentraciones plasmáticas basales de AEA y/o 2-AG, habiéndose apuntado que el aumento de estas concentraciones podría preceder incluso al inicio de la obesidad (1014). Asimismo, se han descrito concentraciones elevadas en otros tejidos periféricos como la grasa visceral, especialmente, de 2-AG (247,1010,1014,1015). Los niveles de expresión de *CB1R* en el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético, riñón y páncreas también están elevados en esta condición (1012,1013,1016–1019). No obstante, en estados de obesidad crónica se ha descrito una regulación a la baja de CBR1 a nivel central y periférico, que podría responder a un mecanismo compensatorio del sistema en un intento por mantener la homeostasis (1020,1021).

En los TCA, resulta interesante el estudio pionero de Monteleone et al. (1004) que describió un aumento de la AEA circulante en ayunas en personas con TA. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de 2-AG en comparación con los controles sanos. Los cambios en los niveles periféricos de AEA se correlacionaron positivamente con las sensaciones de los sujetos sobre el impulso de comer y el placer mientras comían la comida presentada. Posteriormente, un estudio del mismo grupo realizado ante la exposición a la ingesta de diferentes tipos de alimentos arrojó resultados interesantes. A nivel postprandial, la AEA disminuyó progresivamente cuando se comía el alimento no favorito, pero aumentó significativamente en el caso de comer el alimento favorito (1022). Nuevamente, los niveles plasmáticos de 2-AG no difirieron significativamente independientemente del tipo de comida (1022). Globalmente, estos resultados fueron sugestivos de la aparición de respuestas distintivas de los eCBs a la recompensa relacionada con la comida en el TA. Los autores hipotetizaron, además, que estos hallazgos podían reforzar las propiedades hedónicas de la nutrición hipercalórica, favoreciendo así la adicción a la ingesta de alimentos y perpetuando la conducta de atracón en estas personas (1022). A pesar de compartir la conducta de atracón como elemento psicopatológico común, no se evidenciaron diferencias en las concentraciones de AEA y 2-AG en ayunas en las personas con BN en comparación con controles sanos. En este contexto, se ha hipotetizado que el tono del sistema eCB podría verse modulado por las conductas purgativas (988).

Diversos estudios han reportado una disfunción del sistema eCB en personas con AN (241,999,1004,1023–1025). Contrariamente a lo que sucede en la obesidad, se ha sugerido un sistema eCB hipoactivo en la AN (1026–1031), pudiendo constituir la regulación al alza del receptor CB1R en áreas corticales y subcorticales en pacientes con AN comparados con el grupo control un mecanismo compensatorio a largo plazo frente a un sistema eCB hipoactivo (1004).

Nuevamente, el mencionado estudio publicado en 2005 por Monteleone et al. (1004) describió mayores concentraciones plasmáticas de AEA en ayunas en el grupo de AN en comparación con los controles sanos, al contrario que Piccolo et al. (1032). Este último trabajo reportó, además, que las concentraciones plasmáticas de AEA eran mayores en situación de ayuno que postprandial, tanto en individuos con AN como en los controles sanos. Estos autores concluían que dado que AEA tiene un perfil circulante consistente con un papel como iniciador fisiológico de la ingesta de comida (1000) la restricción en la AN podía estar asociada a una desregulación en el sistema eCB, pero más específicamente a nivel de la AEA (1032). Asimismo, está bien establecido que el ejercicio modula diferentes sistemas neuroquímicos incluido el sistema eCB (1033). Estudios en humanos han demostrado aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de eCBs tras una única sesión de ejercicio aeróbico (1034–1036). Así, se ha postulado que el exceso de ejercicio podría ser una respuesta compensatoria a una menor disponibilidad de eCBs (1032,1035).

En los pacientes con AN se ha descrito un menor índice de palatabilidad en comparación con los controles sanos (962). En respuesta a la ingesta de alimentos altamente palatables, no se encontraron diferencias para AEA entre pacientes con AN y controles sanos, mientras que se han arrojado resultados mixtos en el caso del 2-AG (999,1032). En ratones, los niveles hipotalámicos de 2-AG disminuían con la restricción dietética prolongada y aumentaban con el ayuno a corto plazo (1031). Así, se ha sugerido que la respuesta alterada en pacientes con AN podría subyacer a la falta de motivación hacia el consumo de alimentos o incluso a una mayor recompensa asociada a la falta de consumo de cualquier tipo de alimento (999). En este sentido, estudios de neuroimagen han evidenciado una hipoconectividad basal entre el NAcc y regiones como el área motora suplementaria y la ínsula en personas con AN comparadas con controles sanos, que podría interferir en la integración de la información interoceptiva, somatosensorial y de planificación motora relacionada con estímulos recompensantes (1037). Precisamente, en individuos con AN, se ha descrito una desregulación del CB1R en zonas como la corteza insular

(1038), así como un papel mediador de la hipoconectividad funcional NAcc-ínsula en la asociación entre mayores concentraciones circulantes de AEA y un menor IMC en esta población clínica (1037). Finalmente, en individuos con AN en fase de recuperación, las concentraciones plasmáticas de 2-AG mostraron incrementos similares tras el consumo de ambos tipos de comidas (999). Sin embargo, Piccolo et al. (1032) no informaron de diferencias en las concentraciones plasmáticas basales de eCBs frente a pacientes con AN aguda, lo que sugiere que los niveles alterados de eCBs podrían seguir presentes incluso después de la recuperación, sobre todo en el caso de la AEA (1039).

II HIPÓTESIS

- 1) Se hipotetiza la existencia de una asociación entre aspectos genéticos y el trastorno de juego. Específicamente, se prevé que algunas variantes genéticas en los genes de la familia de las neurotrofinas se encuentren presentes en individuos con trastorno de juego con una frecuencia significativamente mayor que en la población general, pudiendo estar potencialmente asociadas a la presencia del trastorno. En esta línea, se espera encontrar vínculos entre algunas de estas variantes genéticas, variables clínicas y psicológicas que definan patrones ligados a la gravedad del trastorno de juego (Estudios I y II).
- 2) Se hipotetiza una disfunción en el sistema endocannabinoide en individuos con distintas condiciones clínicas (trastorno de juego y condiciones clínicas extremas de peso y alimentación). Específicamente, se prevé que esta disfunción se traduzca en una diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas de anandamida y 2-araquidonilglicerol cuando se comparan, respectivamente, individuos con trastorno de juego y aquellos con condiciones clínicas extremas de peso y alimentación con la población general. Dentro del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, se espera encontrar mayores concentraciones plasmáticas de endocannabinoides en los individuos con obesidad (con y sin trastorno de la conducta alimentaria) que en la población general y en individuos con anorexia nerviosa quienes, a su vez, presentarán las concentraciones más bajas de estos ligandos. Asimismo, se hipotetiza la existencia de una relación entre las concentraciones plasmáticas de estos ligandos y distintas variables clínicas, psicológicas y neuropsicológicas que delimite patrones ligados a la gravedad en cada una de las entidades clínicas descritas. Considerando las diferencias funcionales atribuidas a anandamida y a 2-araquidonilglicerol, se prevé que estos ligandos establezcan vínculos distintivos con otras variables en las diferentes entidades clínicas (Estudios III y IV).
- 3) Se hipotetiza que, junto con las variables neuropsicológicas y sociodemográficas, los factores neuroendocrinos que regulan la homeostasis energética (leptina, grelina, adiponectina y péptido antimicrobiano expresado en el hígado-2, LEAP-2) tendrán un efecto en la identificación de subtipos en el trastorno de juego. Empleando estos indicadores, se prevé hacer una distinción entre al menos dos clústeres empíricos.

Comparativamente, se espera encontrar un perfil sociodemográfico, clínico y psicológico diferencial entre subtipos (Estudio V).

III

OBJETIVOS

1) Estudiar el papel de aspectos genéticos en la vulnerabilidad asociada a la presencia y gravedad del trastorno de juego (Estudios I y II).

1.1. Evaluar de forma comparativa la frecuencia alélica de variantes genéticas (SNP) en los genes de la familia de las neurotrofinas en individuos con trastorno de juego y un grupo de individuos controles sanos (Estudio I).

1.2. Dilucidar si algunas de las variantes genéticas analizadas presentan una frecuencia significativamente mayor en los individuos con trastorno de juego y, por lo tanto, están potencialmente asociadas a la presencia del trastorno (Estudio I).

1.3. Explorar el vínculo entre variantes genéticas potencialmente asociadas a la presencia del trastorno, variables clínicas y psicológicas (sexo, edad de inicio, edad cronológica, tipología de juego, episodios de apuesta, magnitud de las deudas, estructura de personalidad, psicopatología general) en la definición de patrones ligados a una mayor probabilidad de padecer un trastorno de juego clínicamente más grave (Estudio II).

2) Estudiar la presencia de alteraciones neuroendocrinas en el trastorno de juego y en el *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (Estudios III y IV).

2.1. Determinar y comparar las concentraciones plasmáticas basales en ayunas de los dos principales ligandos endógenos del sistema endocannabinoide, anandamida y 2-araquidonilglicerol, entre individuos con trastorno de juego y un grupo control (Estudio III).

2.2. Cuantificar y comparar las concentraciones plasmáticas basales en ayunas de anandamida y 2-araquidonilglicerol entre individuos con anorexia nerviosa, obesidad con y sin trastorno de la conducta alimentaria y un grupo control (Estudio IV).

2.3. Analizar la asociación entre las concentraciones plasmáticas de anandamida y 2-araquidonilglicerol, variables clínicas (estructura de personalidad, impulsividad rasgo, regulación emocional, psicopatología general) y neuropsicológicas (control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, atención y memoria

de trabajo) en la identificación de patrones ligados a una mayor probabilidad de padecer un trastorno de juego clínicamente más grave (Estudio III).

2.4. Explorar la relación entre las concentraciones plasmáticas de anandamida y 2-araquidonilglicerol y variables clínicas (regulación emocional, impulsividad rasgo, psicopatología general, adicción a la comida) en la identificación de patrones ligados a una mayor probabilidad de padecer una condición clínica extrema de peso y alimentación más grave con acuerdo al índice de masa corporal (Estudio IV).

3) Estudiar la influencia de variables neuropsicológicas y neuroendocrinas en la identificación de subtipos en el trastorno de juego (Estudio V).

3.1. Definir clústeres empíricos en individuos con trastorno de juego basados en factores neuropsicológicos (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, toma de decisiones y trabajo) y neuroendocrinos reguladores de la homeostasis energética (leptina, grelina, adiponectina y péptido antimicrobiano expresado en el hígado-2, LEAP-2), considerando además las variables sociodemográficas sexo y edad.

3.2. Analizar y comparar el perfil de los diferentes clústeres, teniendo en cuenta las variables utilizadas como indicadores en el procedimiento de agrupación y otras características sociodemográficas (estado civil, nivel educativo, posición socioeconómica), clínicas (edad de inicio, gravedad y duración del trastorno, consumo de sustancias, preferencias de juego, índice de masa corporal) y psicológicas (regulación emocional, impulsividad rasgo, estructura de personalidad, psicopatología general y adicción a la comida).

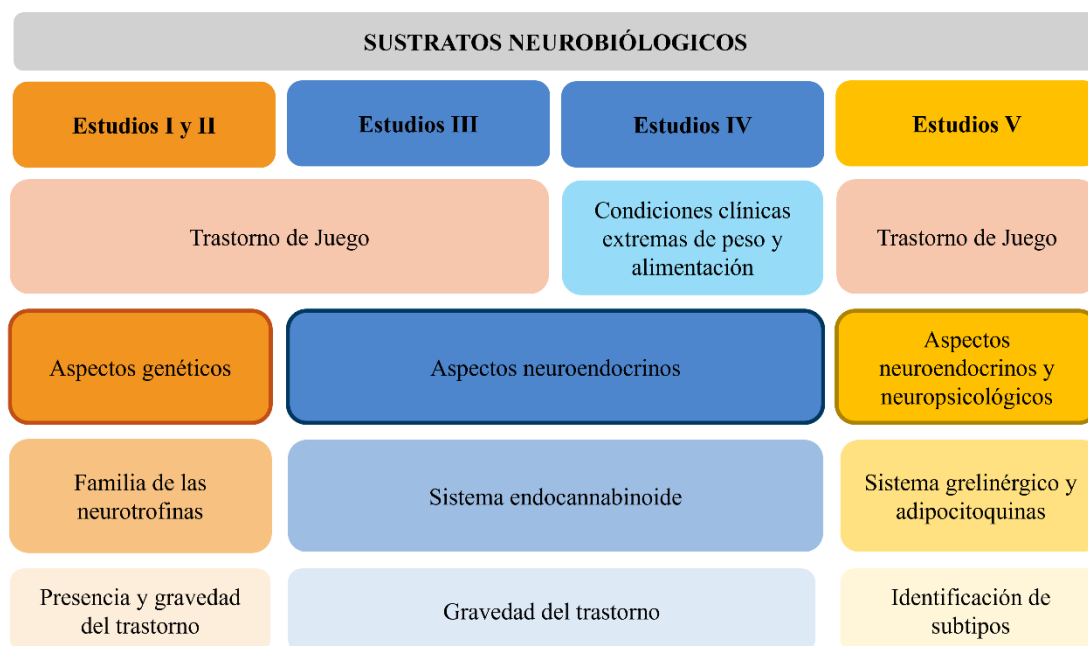


Figura 6. Objetivos generales. Elaboración propia.

IV MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

ESTUDIO I

Título del artículo

The role of neurotrophin genes involved in the vulnerability to gambling disorder.

El papel de los genes de la familia de las neurotrofinas en la vulnerabilidad del trastorno de juego.

Resumen

Introducción. La implicación de factores genéticos en el desarrollo del trastorno de juego (TJ) ha sido previamente estudiada, poniendo de manifiesto un posible patrón de herencia complejo en el que múltiples genes podrían tener una pequeña contribución en su desarrollo, en interacción con factores ambientales. La familia de las neurotrofinas (NTF) participa en la neurogénesis, plasticidad sináptica y supervivencia neuronal durante el desarrollo embrionario y en la vida adulta, así como en diversas funciones cerebrales como memoria, aprendizaje, regulación del apetito y anímica. El papel de los genes *NTF* ha sido explorado en distintos trastornos neuropsiquiátricos, constituyendo una prometedora diana de estudio también en los trastornos relacionados con la adicción.

Objetivos. El principal objetivo de este estudio fue explorar la existencia de una relación entre distintos polimorfismos en genes *NTF* y la presencia de TJ.

Método. Con un diseño caso-control, la muestra del estudio incluyó 166 pacientes con un diagnóstico de TJ según criterios DSM (91.6% varones, media de edad 39.9 ± 12.4 años) y 191 controles sanos (40.8% varones, media de edad 42.4 ± 11.7 años). De los 158 polimorfismos de nucleótido único (SNP) de genes *NTF* (*NGF*, *NGFR*, *NTRK1*, *BDNF*, *NTRK2*, *NTF3*, *NTRK3*, *NTF4*, *CNTF* y *CNTFR*) genotipados, 36 fueron seleccionados para los análisis en base a su capacidad discriminativa de la presencia de TJ en test uni- o multivariante ($p < 0.05$). Se comparó su frecuencia alélica en ambos grupos, analizando la existencia de SNP potencialmente asociados al TJ. Asimismo, se exploró la existencia de solapamiento entre los SNP que pudieran estar potencialmente relacionados con el desarrollo del TJ y elementos reguladores, así como su implicación funcional.

Resultados. El análisis de la distribución alélica reveló seis SNP potencialmente asociados a la presencia de TJ: rs6489630 (gen *NTF3*, alelo T), rs7956189 (gen *NTF3*, alelo G), rs3763614 (gen *CNTFR*, alelo C), rs11140783 (gen *NTRK2*, alelo C), rs3739570 (gen *NTRK2*, alelo C) y rs10908521 (gen *NTRK1*, alelo C). El análisis en base a diferentes modelos genéticos evidenció que cuatro de los seis SNP (rs7956189, rs3763614, rs11140783 y rs3739570) se asociaban significativamente a mayor riesgo de TJ. Asimismo, tres haplotipos fueron significativamente asociados con un mayor (bloque formado por SNP rs6489630 y rs7956189 del gen *NTF3*, genotipo TG; bloque formado por SNP rs11140783 and rs3739570 del gen *NTRK2*, genotipo CC) o menor riesgo (bloque formado por SNP rs4412435, rs10868241 y rs4361832 del gen *NTRK2*, genotipo CAG) de desarrollar TJ. Algunos de los 36 SNP también solapaban elementos reguladores (potenciadores y factores de transcripción). Por último, se evidenció una interacción entre algunos de los SNP en los genes *NTF3* y *NTRK2*, que podrían tener implicaciones estructurales en la organización del material genético celular.

Conclusiones. Los hallazgos de este estudio sugieren que la presencia de algunos polimorfismos SNP en genes *NTF* estaría asociadas a un mayor riesgo de desarrollar un TJ, pudiendo subyacer a una alteración en la regulación de las vías de señalización de los componentes de la familia NTF.



OPEN

The role of neurotrophin genes involved in the vulnerability to gambling disorder

Neus Solé-Morata^{1,11}, Isabel Baenas^{1,2,3,11}, Mikel Etxandi¹, Roser Granero^{2,3,4}, Sonia V. Forcales⁵, Manel Gené⁶, Carme Barrot⁶, Mónica Gómez-Peña^{1,2}, José M. Menchón^{1,7,8,9}, Nicolás Ramoz^{9,10}, Philip Gorwood^{9,10}, Fernando Fernández-Aranda^{1,2,3,7} & Susana Jiménez-Murcia^{1,2,3,7}✉

Evidence about the involvement of genetic factors in the development of gambling disorder (GD) has been assessed. Among studies assessing heritability and biological vulnerability for GD, neurotrophin (NTF) genes have emerged as promising targets, since a growing literature showed a possible link between NTF and addiction-related disorders. Thus, we aimed to explore the role of NTF genes and GD with the hypothesis that some NTF gene polymorphisms could constitute biological risk factors. The sample included 166 patients with GD and 191 healthy controls. 36 single nucleotide polymorphisms (SNPs) from NTFs (NGF, NGFR, NTRK1, BDNF, NTRK2, NTF3, NTRK3, NTF4, CNTF and CNTFR) were selected and genotyped. Linkage disequilibrium (LD) and haplotype constructions were analyzed, in relationship with the presence of GD. Finally, regulatory elements overlapping the identified SNPs variants associated with GD were searched. The between groups comparisons of allele frequencies indicated that 6 SNPs were potentially associated with GD. Single and multiple-marker analyses showed a strong association between both NTF3 and NTRK2 genes, and GD. The present study supports the involvement of the NTF family in the aetiopathogenesis of GD. An altered cross-regulation of different NTF members signalling pathways might be considered as a biological vulnerability factor for GD.

Gambling is an increasingly activity in our society, especially in online modality¹. Although many people gamble without undergoing health problems, some individuals develop gambling disorder (GD), leading to severe psychological, social and economic consequences². Among adults, lifetime prevalence of GD range between 0.02 and 2.0%³. Similar values have been reported in Europe, where the prevalence of GD fluctuates between 0.3 and 3.0%^{4–6}. Gambling disorder was first recognized as a mental disorder by the American Psychiatric Association in the third edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)⁷. Although GD was initially classified as an impulse control-disorder (ICD), it shares similarities with substance addictions and it has been reclassified as an addictive disorder in the fifth edition of the DSM (DSM-5)^{8–10}. Nevertheless, some researchers' opinion favors leaving GD in the ICD category¹¹.

Several studies showed that certain individuals may present an increased risk for GD: for example, male gender, lower socio-economic status, early gambling onset, high impulsivity and sensation seeking are some of

¹Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, c/Feixa Llarga S/N, Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain. ²Psychoneurobiology of Eating and Addictive Behaviors Group, Neurosciences Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Spain. ³Ciber Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain. ⁴Department of Psychobiology and Methodology, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain. ⁵Serra Hunter Programme, Department of Pathology and Experimental Therapeutics, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat 08907, Spain. ⁶Genetic Lab, Forensic and Legal Medicine Unit, Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain. ⁷Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Hospitalet de Llobregat, Spain. ⁸Ciber of Mental Health (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain. ⁹Psychiatry and Mental Health Group, Neuroscience Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Spain. ¹⁰Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, Team Vulnerability of Psychiatric and Addictive Disorders, Université de Paris, 75014 Paris, France. ¹¹These authors contributed equally: Neus Solé-Morata and Isabel Baenas. ✉email: sjimenez@bellvitgehospital.cat

the factors that have been repeatedly associated with GD¹². Although the aetiology of GD is not fully understood, it has to be seen as a complex interrelation between psychological, social and biological factors¹³. Over the last years, multiple aetiological models for GD have been proposed, such as the cognitive-behavioural model¹⁴ or the biopsychosocial model¹⁵. One of the most prominent model, the three pathways model of GD, recognized the multidimensional nature of the disorder and claimed that pathological gamblers form a heterogeneous population¹⁶. This model suggested the existence of three different groups of individuals with GD (behaviourally conditioned, emotionally vulnerable and antisocial impulsivist), with each group exhibiting its own gambling-related motivations. For example, individuals in the antisocial impulsivist group tend to gamble for positive-reinforcement motivations (such as sensation-seeking)^{16,17}.

From a neurobiological perspective, several studies have described similarities between neurochemical profiles and brain structures among patients with substance-related addictive disorders and behavioural addictions^{18,19}. For instance, neuroimaging studies have suggested that abnormalities in the ventral striatum could contribute to impulsive behaviours in individuals with GD^{20–22}. Similarly, coincidences regarding the neurobiological mechanisms (such as neurotransmitters) underlying impulsivity, compulsivity, reward/withdrawal and decision making have also been described¹¹. For example, a key mechanism involved in motivation and reward processing is the dopaminergic system²³. Indeed, increased dopamine transmission in the dorsal striatum has also been linked to severity of problem gambling²⁴. Molecular genetic studies of GD applying candidate gene approach have also suggested the possible involvement of dopaminergic (such as *DRD1*, *DRD2* and *DRD4*) and serotonergic (such as *SLC6A4*, *MAOA* and *MAOB*) genes in conferring vulnerability for GD^{18,25}.

Recently, Genome Wide Association Studies (GWAS) have made a considerable progress towards an understanding of many complex diseases²⁶. However, to date, only two GWAS of GD have been reported. First, Lind et al.²⁷ performed a GWAS for disordered gambling using a quantitative factor score in 1312 twins from 894 Australian families. Despite no single-nucleotide polymorphism was associated with the disorder, using a less-stringent threshold the authors reported six variants in three genes (*MT1X*, *ATXN1* and *VLDLR*) associated with GD, that had been previously linked to addiction and other psychiatric disorders²⁷. A few years later, Lang et al.²⁸ conducted the first and only case-control GWAS of GD, with all cases being assigned a diagnosis of GD. Despite this study did not identify genome-wide significant regions for GD, an association between a polygenic risk score for alcoholism and severity of problem gambling was found, supporting a link between alcohol use and GD²⁸. Finally, a recent study has examined the relationship between a Parkinson's disease (PD) polygenic risk score (PRS) and impulse control disorders (ICDs) in PD. Although the results showed no association between the 90 SNPs analyzed and the prevalence of ICDs, a younger disease onset was associated with both higher PRS and ICD prevalence²⁹. That being said, genetic studies using larger sample sizes are needed. Furthermore, global *omic* approaches that interrogate epigenetic differences could complement genetic studies, linking both events to the identification of novel altered gene regulatory mechanisms implicated in GD.

Furthermore, because of their involvement in the regulation of activity-dependent neuronal function and synaptic plasticity, neurotrophic factors (NTF) have been linked with the pathophysiology of several neuropsychiatric disorders, such as addictions^{30–33}. The NTF family comprises four related proteins, namely nerve growth factor (NGFB), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophins 3 and 4/5 (NTF3 and NTF4/5). The effects of NTFs are mediated by high affinity tyrosine kinase receptors (NTRK), each preferentially activated by one or more NTF: NTRK1 by NGFB, NTRK2 by BDNF and NTF4/5, and NTRK3 by NTF3. Moreover, a low-affinity pan-NTF receptor (p75), a member of the tumoral necrosis factor family, forms a complex with other NTF receptors and modulates its signal transduction^{34,35}.

In particular, BDNF and its genes constitute one of the most studied elements among addiction-related disorders^{30,32,33}. It has been suggested that drugs of abuse induce neuroadaptive processes in the brain, and these changes involve regulation of BDNF activity³⁰. However, the exact role of BDNF and other NTFs on the aetiopathogenesis of addictive disorders is still unknown. In the case of GD, only a few studies have examined its association with NTFs, which reported an increase of mean serum BDNF levels in patients with GD compared to healthy controls, suggesting a link between BDNF levels and GD severity^{36–39}. Therefore, as described in other addictions, the link between NTFs and GD could be a mutual process: the addictive behaviour might affect the expression of NTFs and NTFs can modulate the addictive behaviour³⁰. Nevertheless, further work needs to be performed to establish the exact role of these genes on the GD clinical profile.

Therefore, the main aim of the present study was to explore the genetic relationship between NTF and GD. We hypothesized that some NTF genes polymorphisms could constitute potential biological risk factors due to their implication in the onset and progression of GD. Hence, we selected informative polymorphisms spanning the entire loci of p75 (NGFR), NGFB, NTRK1, BDNF, NTRK2, NTF3, NTRK3, NTF4, CNTF and CNTFR. Then, we analysed the variation within each gene comparing a clinical group of patients with GD and a group of healthy controls.

Results

Single markers of GD. Starting from the 158 SNPs measured in the study, a total of 36 SNPs were pre-selected for the haplotype analysis based on its capacity to discriminate the presence of GD in univariate tests (χ^2) or multivariate tests (stepwise logistic regression). This initial selection was done considering different genetic models for each SNP (codominant, dominant, recessive, overdominant and log-additive), and a SNP was selected for the analysis in Haploview when $p < 0.05$ was obtained in any of the analyses.

Table S1 (supplementary material) includes the basic information for the 36 SNPs selected in this study (chromosome, gene, and allele), as well as the results obtained in Haploview regarding the conformance with HWE, the distribution of the allele frequency into the groups and the association tests for single markers. All the HWE tests achieved $p > 0.05$ in our study. The comparison of the allele frequency distribution between the

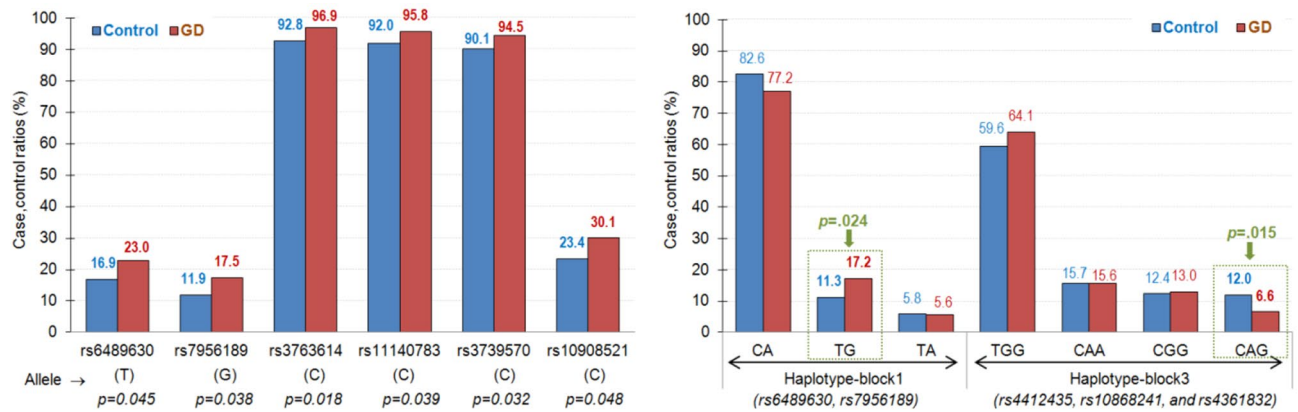


Figure 1. Single markers (first panel) and haplotype blocks (second panel) associated to the presence of GD. Adjusted p-values for correcting increase in Type-I error due to multiple null-hypothesis tests.

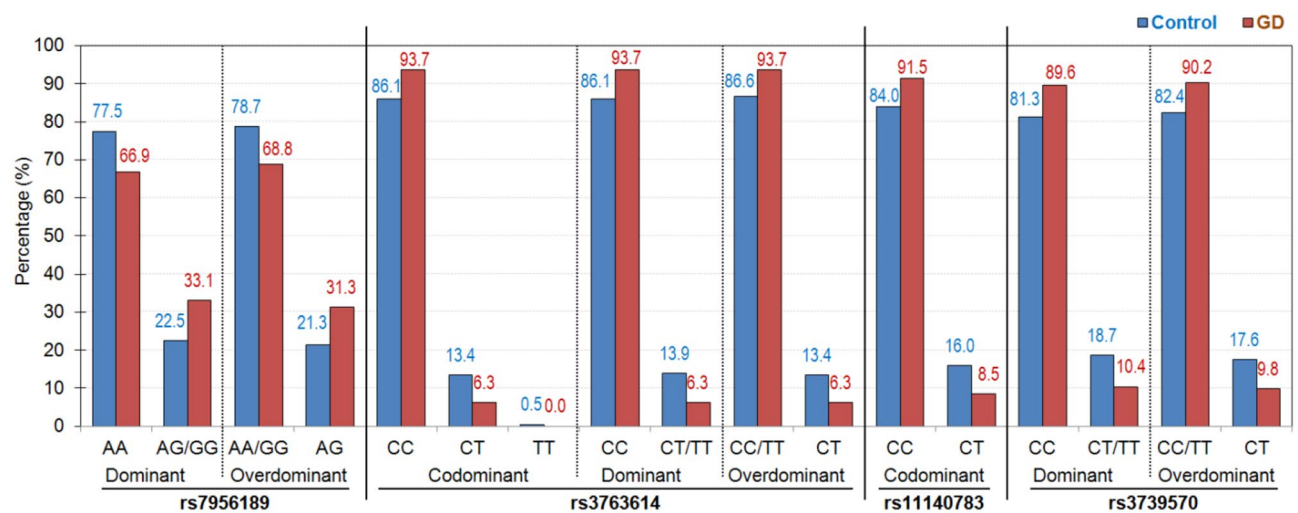


Figure 2. Single nucleotide polymorphism under different genetic models achieving risk for the presence of GD.

groups indicated that the 6 SNPs were potentially associated with the presence of GD (see first panel of Fig. 1): rs6489630 (T allele), rs7956189 (G allele), rs3763614 (C allele), rs11140783 (C allele), rs3739570 (C allele) and rs10908521 (C allele).

Figure 2 shows the results to assess the link between the 6 SNPs associated to the presence of GD according to different genetic models (also see supplementary Table S2, which includes the complete frequency distribution and the p-values obtained in logistic regression models adjusted by the covariates sex, age, education and employment status). These analyses confirmed that 4 single SNPs were significantly related to GD ($p < 0.05$) with an increase in the risk of GD for: (a) rs796189, the presence of genotype “AG/GG” (dominant model) and “AG” (overdominant model) and; (b) rs3763614, the presence of genotype “CC” (codominant and dominant models) and genotype “CC/TT” (overdominant model); (c) rs11140783, the presence of genotype “CC” (codominant model) and “CC/TT” (overdominant model); and d) rs3739570 the presence of genotype “CC” (dominant model) and “CC/TT” (overdominant model). Quasi-significant results ($p < 0.10$) were achieved for the SNPs rs6489630 (dominant model with genotype “CC” related to higher risk for GD) and rs10908521 (codominant and recessive models with higher risk of GD associated with genotype “CC”).

Haplotype analysis. Six LD blocks were identified in the study (the upper part of Fig. 3 shows the haplotypes block map). Block 1 included SNPs rs6489630 and rs7956189 in NTF3 gene, and haplotype “TG” was significantly related to an increase in the risk of GD ($p = 0.045$) (Table S3 and Fig. 3). Block 3 included the SNPs rs4412435, rs10868241, and rs4361832 in NTRK2 gene, and haplotype CAG ($p = 0.048$) was related to a decreased risk of GD. Other SNPs included in the blocks were: rs2274592 and rs4363285 (inside block 2) among CNTFR gene, rs12000011 and rs1948308 (inside block 4) in NTRK2 gene, rs211765, rs11638486 and rs1435403 (inside block 5), and rs922232 and rs2009853 (inside block 6), both in NTRK3 gene. No significant haplotype in the blocks 2, 4, 5 and 6 were significantly related to an increase/decrease in the risk of GD.

The lower part of Fig. 3 contains the transition scheme of haplotypes. The lines in the transition image show the movement from one block to the next. The frequency corresponds to the thickness of the line (connections

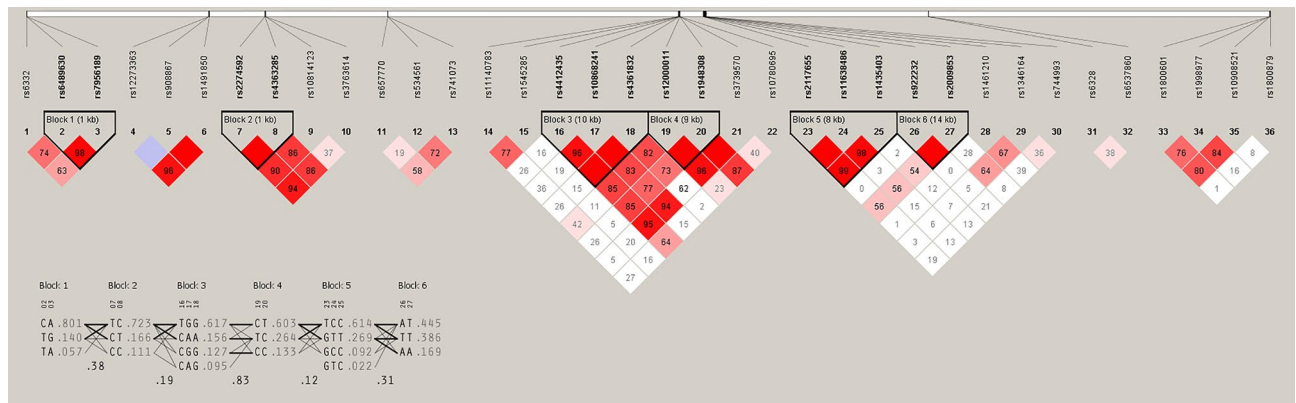


Figure 3. Haplotype block map. The upper part of the figure shows the haplotypes block map and the lower part contains the transition scheme of haplotypes. The lines in the transition image show the movement from one block to the next. The frequency corresponds to the thickness of the line (connections with thin lines if higher than 1% and with thick lines if higher than 10%), and the D' coefficient measures the degree of linkage disequilibrium (LD) between the blocks.

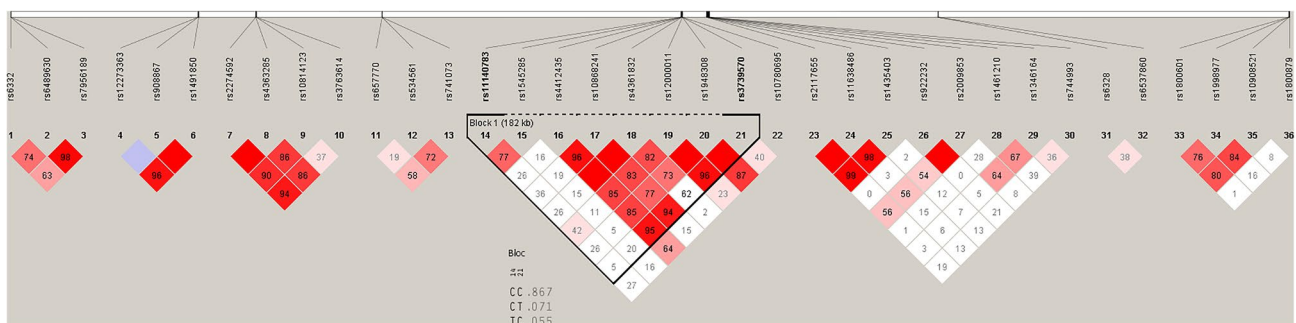


Figure 4. Haplotype block map of block 7 (defined manually).

with thin lines if higher than 1% and with thick lines if higher than 10%), and the D' coefficient measures the degree of LD between the blocks.

Finally, a new LD block was manually defined by the SNPs rs11140783 and rs3739570 (Table S3 and Fig. 4) among NTRK2 gene, showing a significant association of haplotype CC with an increase in the risk of GD ($p=0.012$).

Overlap with putative regulatory regions. Most of the genetic variants pre-selected for the haplotype analysis are located at non-coding regions of the human genome, with predominant sites being introns (see Table 1). Gene regulatory regions, such as enhancers and promoters are usually located upstream of genes and in 5'UTRs. However intron-bearing transcriptional factors (TF) binding sites have also been revealed by several studies⁴⁰. Moreover, chromatin capture data shows that distant genomic loci, which can be kilobases, and megabases apart, interact to regulate gene transcription and to maintain genomic boundaries, which in turn sustain a particular chromatin architecture. Therefore, an association of these SNPs with regulatory regions or three-dimensional (3D) contact loci could uncover a functional task for these variants, ranging from transcriptional control, mRNA stability to chromatin dynamics. It reveals an unprecedented impact in GD pathophysiology.

First, we performed functional annotation of genetic variants based on ENCODE project data. Among the six SNPs that showed a significant p-value and thus appeared to be potentially associated with the presence of GD, two of them were associated with enhancers: rs6489630 at chromosome 12 that overlaps with a proximal enhancer-like signature downstream of NTF3 gene, and the intron variant rs11140783 at NTRK2 that is adjacent to another enhancer-like domain (see Table 1). However, four out of thirty non-significant SNPs were also associated with enhance-like landscapes (rs12273363, rs741073, rs4412435 and rs1800601 (Table 1).

By using JASPAR CORE, we identified several SNPs that overlap core consensus sequences for TF, and thus they could disrupt their binding or change their binding affinity (see Table 1). It is important to mention that rs7956189 located downstream of NTF3 gene overlaps the binding site of WT1, which has been associated with depressive-like behaviours in mice⁴¹. Another significant variant, rs3763614, in an intron of CNTFR, is placed in the binding site of NR5a2. This is a factor upregulated in the arcuate nucleus of the hypothalamus⁴². Rs11140783 located in an NTRK2 intron, could disrupt IRF8 binding, which has been proposed as a susceptibility factor for multiple sclerosis⁴³ (see Table 1). Two significant variants rs3739570 (at 3'UTR of NTRK2) and rs10908521 (at an NTRK1 intron) did not show any association with regulatory regions or TF binding sequence consensus.

SNP	Gene	Genomic region	ENCODE Cis regulatory elements (CREs)	TF binding sites (JASPAR)
rs6332	NTF3	Synonymous variant	–	–
rs6489630	NTF3	Downstream gene variant	pELS (EH38E1589222)	–
rs7956189	NTF3	Downstream gene variant	–	WT1
rs12273363	BDNF	Upstream gene variant	pELS (EH38E1528854)	YY1
rs908867	BDNF	Upstream gene variant	–	–
rs1491850	BDNF	Intron variant	–	–
rs2274592	CNTFR	Intron variant	–	ZNF740, WT1, CTCF, Znf281
rs4363285	CNTFR	Intron variant	–	ELF3, SPIB, ELF1, EHF, CTCF
rs10814123	CNTFR	Intron variant	–	HFN1A, BARX2
rs3763614	CNTFR	Intron variant	–	Nr5a2
rs657770	NGFR	Intron variant	–	–
rs534561	NGFR (P75)	Intron variant	–	MZF1(var.2)
rs741073	NGFR (P75)	3 prime UTR variant	adjacent to a dELS (EH38E1868997)	KLF9, MSANTD3
rs11140783	NTRK2	Intron variant	Adjacent to a dELS (EH38E2702614)	IRF8, IRF4
rs1545285	NTRK2	Intron variant	–	Dmbx1, OTX2
rs4412435	NTRK2	Intron variant	dELS (EH38E2702692)	BACH2, NFE2L1, MAFK, JUN (var.2), MAF::NFE2, Smad2::Smad3
rs10868241	NTRK2	Intron variant	–	Prmd15
rs4361832	NTRK2	Intron variant	–	NFIA, MSGN1
rs12000011	NTRK2	Intron variant	–	WTF1, Gfi1b
rs1948308	NTRK2	Intron variant	–	HIC2, Nkx3-1
rs3739570	NTRK2	3 prime UTR variant	–	–
rs10780695	NTRK2	Downstream gene variant	–	Stat2, HOXC13
rs2117655	NTRK3	Intron variant	–	SOX15, SOX8
rs11638486	NTRK3	Intron variant	–	–
rs1435403	NTRK3	Intron variant	–	Arid5a
rs922232	NTRK3	Intron variant	–	HOXC13
rs2009853	NTRK3	Intron variant	–	–
rs1461210	NTRK3	Intron variant	–	–
rs1346164	NTRK3	Intron variant	–	GFI1, Gfi1b
rs744993	NTRK3-AS1	Upstream gene variant	–	ZFP42
rs6328	NFG-AS1	Intron variant	–	INSM1
rs6537860	NFG-AS1	Intron variant	–	ZKSCAN5
rs1800601	NTRK1	5 prime UTR variant	Prom (EH38E1388452)	–
rs1998977	NTRK1	Intron variant	–	DMRTC2
rs10908521	NTRK1	Intron variant	–	–
rs1800879	NTRK1	Intron variant	–	RELB

Table 1. Genomic annotation of variants.

Additionally, several non-significant variants overlapped with a variety of core TF binding sequences. Among them, stand out two SNPs that were associated with TF related to neuronal tissue. One is rs154528, another intron variant of NTRK2 which resides in the OTX2 binding site, a TF related with dopaminergic neurogenesis⁴⁴. Importantly, genetic alterations in dopamine receptors 1 (DRD1) have been associated with disordered gambling⁴⁵. Finally, rs1435403 overlaps the binding site of the Arid5a transcription factor, which has been associated with schizophrenia⁴⁶.

Hi-C and micro-C data revealed interactions between different loci at the NTF3 gene region that expanded through the last exon and the 3' UTR region. Intriguingly, the three GD-associated NTF3 SNPs (rs6332, rs6489630, rs7956189) showed interactions among them (see Fig. S1a at supplementary material). Similarly, rs3739570 and rs10780695 on the NTRK2 gene could also be interacting in the nucleus (see Fig. S1b at supplementary material).

Discussion

The main aim of this study was to analyse the association between NTF genes and GD, as potential biological risk factors implicated in the aetiopathogenesis of GD. For this purpose, a strategy of pathway-based candidate genes was performed.

Both single and multiple-marker analysis showed a strong association between NTF3 and GD with a heterozygous disadvantage model of inheritance. NTF3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons,

promotes survival of ventral mesencephalic dopaminergic neurons, cerebellar granule neurons and Purkinje cells, and acts on sensory or sympathetic neurons of the dorsal root, nodose and sympathetic ganglia⁴⁷. Moreover, NTF3 has been associated with affective disorders⁴⁸ and schizophrenia⁴⁹ and, as reported by Mercader, Saus et al.⁵⁰ NTRK3 appears to be the gene with more association signals with eating disorders (EDs). In addition, enhanced neurogenesis caused by dietary restriction has been accompanied by increased NTF3 and BDNF levels⁵¹.

These results are worth noting because several studies have found that ED frequently co-occur with GD^{52,53} and have many commonalities considering psychological and clinical characteristics, such as personality traits and emotion regulation processes^{39,54–56}. In particular, certain subtypes of EDs, such as bulimia nervosa (BN) or binge eating disorder (BED) have been associated with high levels of impulsivity^{55,56}. Therefore, our findings may present an interesting unexplored genetic pathway underlying these disorders.

Comparison of the allele frequency distribution between groups indicated that the presence of G allele in NTF3 rs796189 is potentially associated with GD. Although this variant was located at a non-coding region, functional annotation based on ENCODE data showed that it is placed in a proximal enhancer-like signature, downstream of NTF3 gene. Transcriptional enhancer elements are non-coding stretches of DNA that have a central role in regulating transcriptional activity^{57,58}. Interestingly, non-coding SNPs, that have been associated with risk for numerous common diseases through GWAS, frequently lie in these genomic elements, probably affecting their function⁵⁹. Therefore, additional research is needed to delineate the impact of these variants on GD aetiology to enhance diagnosis, prevention strategies and treatment approaches.

By using JASPAR CORE we found that rs7956189 also overlapped the binding site of WT1, a TF associated with depressive-like behaviour in mice⁴¹. As proposed, the presence of a sequence variant within a binding site may alter the binding of the TF. As a consequence, gene expression, DNA methylation, and chromatin states would be altered too⁶⁰. Although this variant did not imply a change in the coding sequences of NTF3, it appeared to be associated with changes in genomic function. Further epigenetic analysis, such as WT1 chromatin immunoprecipitation, is needed to understand its functional impact better. Haplotype analysis revealed an increased risk of GD in individuals carrying the G allele for rs7956189 who also carried the T allele of rs6489630 in NTF3 gene. Curiously, the T allele of rs6489630 has been recently associated with significantly lower intelligence scores than C allele carriers in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)⁶¹. However, a recent study suggested a protective role of this allele against Alzheimer disease⁶². Thus, it has been proposed that the rs6489630 polymorphism might have age-related influences.

Interestingly, some authors described ADHD in childhood as a risk factor for the development of addictive behaviours⁶³, including GD⁶⁴. In addition, the association between ADHD and GD is noteworthy with approximately 25% of adults with GD meeting ADHD criteria⁶⁵. In particular, the hyperactive subtype of ADHD is a developmental disorder characterised by impulsivity that commences in childhood and is often observed in conduct disorder and antisocial personality disorder¹⁰. Indeed, as proposed by the pathways model of GD, the third subgroup of addicted gamblers, is differentiated by features of impulsivity and antisocial personality disorder and attention deficit¹⁶. In this vein, our group examined the association between ADHD symptomatology, emotion regulation and GD⁶⁶. It showed greater emotional dysregulation and GD severity among patients with GD who had ADHD symptoms. Hence, T allele of rs6489630 would be potentially associated with the presence of GD. Future research may consider underlying genetic features common to both ADHD and GD.

Single marker analysis has also shown a strong association between CNTFR rs3763614 variant and GD, with a heterozygous advantage model of inheritance. Although this model of inheritance has received little attention, up to 50% of all gene associations in psychiatric disorders have been shown to occur under a heterozygous advantage^{67,68}.

At a molecular level, CNTF (i.e. CTNFR ligand) showed to have an important effect on appetite and energy expenditure^{69,70}. This leptin-like molecule activates signalling cascades in the hypothalamic nuclei involved in feeding control^{71–73}. Our findings, in line with previous studies, suggest the existence of a common genetic pathway that could validate the NTF hypothesis role in some disorders related to impulsivity⁵⁰.

Both single and multiple-marker analysis also showed a strong association between NTRK2 and GD, specifically with two genetic variants, namely rs11140783 and rs3739570. Moreover, a haplotype block was manually defined for these two SNPs, showing a significant association of haplotype CC with the risk of GD. As several studies have shown that both BDNF and NTRK2 (i.e., BDNF receptor) are involved in the regulation of eating behaviours and energy balance^{74,75}, it is not surprising that this receptor appears to be associated with GD. Engagingly, NTRK2 can also alternatively bind NTF3, also showing to be significantly associated with GD. Although this factor is less efficient in activating NTRK2, it appears to regulate neuron survival through this receptor^{76,77}. Again, these results support the idea of a common genomic pathway that may help to explain the aetiopathogenesis of impulse control disorders, such as EDs and GD.

The analysis of the 3D structure of chromatin inside the nucleus has revealed the existence of hierarchical chromatin organization; compartments, topologically associating domains (TADs), sub-TADs, insulated domains and chromatin loops. The importance of the spatial organization of DNA for transcriptional regulation is now widely accepted^{78–80}. We used publicly available Hi-C data to explore spatial proximity of our distant genetic variants. At an intragenic level, we found a slight interaction between variants rs6332, rs6489630 and rs7956189 located in the NTF3 gene. Similarly, rs3739570 and rs10780695 on the NTRK2 gene could be also interacting in the nucleus. Although phenotypic consequences of the interactions' disruption and domains emerging from Hi-C experiments are still controversial, several works showed extremely subtle changes in contact frequencies associated with large differences in gene expression⁸¹. Whether this could be the case for the NTFs loci discussed here remains to be addressed.

A couple of final considerations on Hi-C data would be that it was obtained from human embryonic stem cells (hESC), highlighting the importance of these interactions before the neuronal lineage is specified. Moreover, as

Sociodemographic variables	Control (<i>n</i> = 191)		GD (<i>n</i> = 166)		<i>p</i>	GD related variables	GD (<i>n</i> = 166)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			Mean	SD
Sex								
Women	113	59.2%	14	8.4%	<0.001	Age of onset of GD	33.8	11.6
Men	78	40.8%	152	91.6%		Duration of GD	13.6	8.3
Education								
Primary	41	21.5%	120	72.3%	<0.001	DSM-5 criteria for GD	7.2	2.1
Secondary	35	18.3%	39	23.5%		Gambling activities	<i>n</i>	%
University	115	60.2%	7	4.2%		Slot-machines	149	89.8%
Employment								
Unemployed	6	3.1%	48	28.9%	<0.001	Bingo	35	21.1%
Employed	185	96.9%	118	71.1%		Lotteries	13	7.8%
	Mean	SD	Mean	SD		Casino	17	10.2%
Age (years-old)	42.4	11.7	39.9	12.4	0.049	Cards	11	6.6%

Table 2. Description of the samples. *SD* standard deviation.

chromatin contacts are dynamic, we can expect a different scenario when analysing it in tissues more relevant to GD such as the neuronal lineages. Nevertheless, the data gathered here strongly suggests the existence of a possible relationship between genetic and epigenetic mechanisms implicated in GD aetiopathogenesis.

Taken all together, our findings suggest the involvement of different members of the NTF signalling pathway, and support the possibility that GD could be the result of an altered cross-regulation of the different NTFs, as was previously proposed by Mercader et al.⁵⁰ regarding EDs. Indeed, a considerable crosstalk among intracellular signaling pathways of NTFs has been previously reported⁸². So, genetic variants affecting the expression of several NTF genes may alter biochemical interactions between ligands, their receptors and their intracellular target proteins, that eventually alter neuronal functions. Moreover, results obtained in the present work strongly support the existence of common biological mechanisms underlying several psychiatric disorders, which reinforce the idea of shared core transdiagnostic features, such as impulsivity. This is in agreement with the three pathways model of GD proposed by Blaszczynski and Nower¹⁶, that integrates the complex array of biological, psychological and sociodemographic determinants of GD. However, further studies are needed to better understand the exact role of NTFs, and its implication in specific psychological processes.

The presence of a control group and the wide genetic analysis of the NTF genes variants are highlighted as part of the strength of this work. Nevertheless, this study should be also seen considering some limitations, such as bias due to the self-reported data in the clinical assessment or a modest sample size. We have computed statistical power for the comparison of proportions for a total sample size of N = 357 with a n-ratio equal to 191/166 = 1.15, an alpha value equal to $\alpha = 0.05$ and different values of delta differences (d): (a) for identifying values of d = 0.15 (differences of at least 15%), the power is 0.8182 (above the cut-off usually recommended as a reasonable balance between Type I and Type II errors for research studies; (b) for identifying values of d = 0.10 (differences of at least 10%), the power is decreased to 0.4722. Therefore, some of the comparisons of this work were underpowered, and effects of practical importance could be not detected. Finally, in future studies, including larger samples and the functional impact of selective genetic variants on the GD aetiopathology should be evaluated.

In conclusion, the present study suggests the involvement of different NTF and its receptors in GD aetiopathogenesis. Moreover, it proposes the possibility that genetic predisposition to GD may be the result of an altered cross-regulation of different members of the NTF signalling pathway. Our findings provide further evidence regarding the existence of an interesting genetic and epigenetic pathway that could validate the NTF hypothesis role in the development of psychiatric disorders^{83,84}.

Methods

Participants. Entry into the study was between January 2005 and June 2006. The sample included a clinical group of n = 166 patients with GD consecutively admitted to the Outpatient GD Unit in the Department of Psychiatry at the University Hospital of Bellvitge. All the subjects of this group fulfilled the DSM-IV criteria for GD as determined by a face-to-face semi-structured clinical interview (SCID-I)^{85,86}. The control group included n = 191 participants, recruited via advertisement in the catchment area. Table 2 includes groups description.

Clinical assessment and procedure. *Diagnostic Questionnaire for Pathological Gambling According to DSM criteria*⁸⁷: a 19 items self-report questionnaire used for diagnosing GD according to DSM-IV-TR⁸⁶. The Spanish version of the questionnaire obtained satisfactory psychometric properties (Cronbach's alpha $\alpha = 0.81$ for a population-based sample and $\alpha = 0.77$ for a clinical sample)⁸⁸. Additional socio-demographic and clinical information (e.g. age of onset, duration of GD) were also assessed using a semi-structured face-to-face clinical interview described elsewhere⁸⁹.

SNP genotyping. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) of several NTF genes [nerve growth factor (NGF) gene and its receptor (NGFR), neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK1), type 2 (NTRK2) and type 3 (NTRK3), BDNF, NTF3, NTF4, ciliary neurotrophic factor (CNTF), and its receptor (CNTFR)] were selected and genotyped as previously described by Mercader, Saus et al.⁵⁰. Only SNPs were considered for further analysis, as they have a unique mapping location on the NCBI B34 assembly and a minor allele frequency (MAF) higher than 10%. Bins of common SNPs in strong LD, as defined by R^2 higher than 0.85, were identified within this data set by using HapMap-LDSelect-Processor, which uses the 'LD Select' method to process HapMap genotype dump format data corresponding to the locus region for each gene, covering the entire gene and 10 kb upstream and downstream the gene. One hundred and eighty-three TagSNPs were selected for coverage of all bins for a total of 10 genes.

Next, Tag-SNPs were genotyped using the SNplex Genotyping System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) at the genotyping facilities of CeGen, in the Barcelona Node (Centro Nacional de Genotipado, Genoma España). To examine the reliability of the new genotyping and the coincidence of genotype calls between the two time-independent projects, the new batch included the same DNA control samples used in Mercader, Saus et al.⁵⁰ namely six samples corresponding to two HapMap reference trios: samples NA10860, NA10861, NA11992, NA11993, NA11994 and NA11995 (family numbers CEPH131 and CEPH132). Both genotype concordance and correct Mendelian inheritance of these samples in the two different batches was verified using SNPator (<http://www.cegen.org>). Of the whole available sample, genotyped SNPs, which had a call rate lower than 80%, were outside Hardy Weinberg equilibrium (HWE), or were monomorphic and not considered for the analyses ($n = 25$).

Statistical analyses. Haploview4.2 for Windows⁹⁰ was used to analyse the LD and haplotype construction, as well as the risk association between the SNPs (single markers) and the haplotypes with GD diagnosis. In this study, the default parameters of the program were used: cut-off equal to 0.001 for the Hardy–Weinberg equilibrium test (HWE), minimum genotype 75% and minimum minor allele frequency equal to 0.001. The linkage case–control format was defined for the data file, and the haplotype block recognition was based on Gabriel's algorithm⁹¹, which uses the Hedrick's multiallelic D' to measure the degree of LD between the blocks (considering each haplotype within a block as an "allele" of that region) (the coefficient D' goes into the range -1 to $+1$: $D' = 0$ indicates that the two markers are independent [perfect equilibrium] and $D' = 1$ indicates that no more than 3 of the 4 possible haplotypes are being observed in the sample [complete disequilibrium]).

Stata16 for Windows was used to perform other statistical analysis. T-test procedures compared means of data, and chi-square test (χ^2) and logistic regressions compared proportions of data and assessed the discriminative capacity of the SNPs to identify the presence of GD. Due to the multiple null-hypothesis tests, increase in Type-I error was controlled with Simes' correction method, based on the ordered p -values, less conservative than the classical Bonferroni procedure and particularly useful when several correlated test statistics are involved⁹².

Exploratory functional element analysis. The identification of regulatory elements overlapping the identified SNPs variants associated to GD was performed using SCREEN, a web interface for searching and visualizing the Registry of candidate cis-Regulatory Elements (cCREs) derived from ENCODE data⁹³.

The putative effect of variants analysed on TF binding motifs were computationally analysed via JASPAR. It is the largest open access database of matrix-based nucleotide profiles describing the binding preference of transcription factors from multiple species. JASPAR CORE database (<http://jaspar.genereg.net/>, version 5.0) contains a curated and non-redundant set of profiles derived from published collections of experimentally defined transcription factor binding sites for eukaryotes⁹⁴. Here, we used the UCSC Genome Browser Track Hub that represents genome-wide predicted binding sites for TF binding profiles in the JASPAR database CORE collection. We then assessed whether the SNPs analysed were overlapping core consensus TF binding sequences and as such, they could potentially disrupt the binding of transcription factors or change their binding affinity. Only human matrix models were selected, and motifs with JASPAR score 5 were listed.

Finally, UCSC Genome Browser Hi-C and Micro-C Track Search feature (<http://genome.ucsc.edu/>) was used to explore potential interactions of heatmaps of chromatin folding between our candidate genetic variants. A high score between two regions suggests that they probably interact, or they are in proximity in 3D space within the nucleus of a cell. In the track display, this is shown by a more intense colour in the heatmap, or by an arch.

Ethics. The study procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The University Hospital of Bellvitge Ethics Committee of Clinical Research approved the study (reference: 307/06). All the participants provided voluntary-signed informed consent and received no financial remuneration. Psychometric assessments were carried out by experienced psychologists and psychiatrists in the field of GD, at the Outpatient GD Unit.

Data availability

The genetic data analysed in the present project is part of a clinical database and cannot be shared publicly. In their informed consent, patients signed a document providing their genetic and clinical data to the hospital. For this reason, all this information is stored in a repository at the hospital's research center (datamanagement@idibell.cat). However, it would be available upon contact with the corresponding author.

Received: 22 October 2021; Accepted: 7 April 2022

Published online: 28 April 2022

References

1. Gainsbury, S. *Internet Gambling* 1st edn. (Springer, 2012).
2. Potenza, M. N., Kosten, T. R. & Rounsaville, B. J. Pathological gambling. *JAMA* **286**, 141 (2001).
3. Sassen, M., Kraus, L. & Bühringer, G. Differences in pathological gambling prevalence estimates: facts or artefacts?. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **20**, 1–10 (2011).
4. DGOJ. *Dirección General de Ordenación del Juego. Memoria Anual 2015*. (2015).
5. Griffiths, M., Hayer, T. & Meyer, G. *Problem Gambling in Europe: Challenges, Prevention, and Interventions* (Springer, 2009). <https://doi.org/10.1007/978-0-387-09486-1>.
6. Planzer, S., Gray, H. M. & Shaffer, H. J. Associations between national gambling policies and disordered gambling prevalence rates within Europe. *Int. J. Law Psychiatry* **37**, 217–229 (2014).
7. APA. *DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 1980). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
8. Potenza, M. N. Should addictive disorders include non-substance-related conditions?. *Addiction* **101**, 142–151 (2006).
9. Potenza, M. N., Koran, L. M. & Pallanti, S. The relationship between impulse-control disorders and obsessive-compulsive disorder: A current understanding and future research directions. *Psychiatry Res.* **170**, 22–31 (2009).
10. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 2013).
11. Fauth-Bühler, M., Mann, K. & Potenza, M. N. Pathological gambling: A review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addict. Biol.* **22**, 885–897 (2017).
12. Dowling, N. A. *et al.* Early risk and protective factors for problem gambling: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin. Psychol. Rev.* **51**, 109–124 (2017).
13. Potenza, M. N. *et al.* Gambling disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **5**, 51 (2019).
14. Sharpe, L. & Tarrier, N. Towards a cognitive-behavioural theory of problem gambling. *Br. J. Psychiatry* **162**, 407–412 (1993).
15. Sharpe, L. A reformulated cognitive-behavioral model of problem gambling. *Clin. Psychol. Rev.* **22**, 1–25 (2002).
16. Blaszczynski, A. & Nower, L. A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction* **97**, 487–499 (2002).
17. Valleur, M. *et al.* Towards a validation of the three pathways model of pathological gambling. *J. Gambl. Stud.* **32**, 757–771 (2016).
18. Leeman, R. F. & Potenza, M. N. A targeted review of the neurobiology and genetics of behavioural addictions: An emerging area of research. *Can. J. Psychiatry* **58**, 260–273 (2013).
19. Olsen, V. V., Lugo, R. G., Sütterlin, S., Olsen, V. V. & Lugo, R. G. The somatic marker theory in the context of addiction: Contributions to understanding development and maintenance. *Psychol. Res. Behav. Manag.* **8**, 187 (2015).
20. Koehler, S., Hasselmann, E., Wüstenberg, T., Heinz, A. & Romanczuk-Seiferth, N. Higher volume of ventral striatum and right prefrontal cortex in pathological gambling. *Brain Struct. Funct.* **220**, 469–477 (2015).
21. Contreras-Rodríguez, O. *et al.* Cocaine-specific neuroplasticity in the ventral striatum network is linked to delay discounting and drug relapse. *Addiction* **110**, 1953–1962 (2015).
22. Clark, L. *et al.* Striatal dopamine D2/D3 receptor binding in pathological gambling is correlated with mood-related impulsivity. *Neuroimage* **63**, 40–46 (2012).
23. Charbogne, P. *et al.* Mu opioid receptors in gamma-aminobutyric acidergic forebrain neurons moderate motivation for heroin and palatable food. *Biol. Psychiatry* **81**, 778–788 (2017).
24. Boileau, I. *et al.* In vivo evidence for greater amphetamine-induced dopamine release in pathological gambling: A positron emission tomography study with [¹¹C]-(+)-PHNO. *Mol. Psychiatry* **19**, 1305–1313 (2014).
25. Lobo, D. S. S. & Kennedy, J. L. Genetic aspects of pathological gambling: A complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addiction* **104**, 1454–1465 (2009).
26. Tak, Y. G. & Farnham, P. J. Making sense of GWAS: Using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenet. Chrom.* **8**, 57 (2015).
27. Lind, P. A. *et al.* Genome-wide association study of a quantitative disordered gambling trait. *Addict. Biol.* **18**, 511–522 (2013).
28. Lang, M. *et al.* Genome-wide association study of pathological gambling. *Eur. Psychiatry* **36**, 38–46 (2016).
29. Ihle, J. *et al.* Parkinson's disease polygenic risk score is not associated with impulse control disorders: A longitudinal study. *Parkinsonism Relat. Disord.* **75**, 30–33 (2020).
30. Koskela, M. *et al.* Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiol. Dis.* **97**, 189–200 (2017).
31. Castrén, E. Neurotrophins and psychiatric disorders. *Handb. Exp. Pharmacol.* **220**, 461–479 (2014).
32. Gratacós, M. *et al.* Role of the neurotrophin network in eating disorders' subphenotypes: Body mass index and age at onset of the disease. *J. Psychiatr. Res.* **44**, 834–840 (2010).
33. Mercader, J. M. *et al.* Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* **56**, 185–190 (2007).
34. Schor, N. F. The p75 neurotrophin receptor in human development and disease. *Prog. Neurobiol.* **77**, 201–214 (2005).
35. Lu, B., Pang, P. T. & Woo, N. H. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 603–614 (2005).
36. Angelucci, F. *et al.* Enhanced BDNF serum levels in patients with severe pathological gambling. *Addict. Biol.* **18**, 749–751 (2013).
37. Choi, S.-W.W. *et al.* Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *J. Behav. Addict.* **5**, 135–139 (2016).
38. Geisel, O., Banas, R., Hellweg, R. & Müller, C. A. altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling. *Eur. Addict. Res.* **18**, 297–301 (2012).
39. Kim, H. S., von Ranson, K. M., Hodgins, D. C., McGrath, D. S. & Tavares, H. Demographic, psychiatric, and personality correlates of adults seeking treatment for disordered gambling with a comorbid binge/purge type eating disorder. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **26**, 508–518 (2018).
40. Chorev, M., Joseph Bekker, A., Goldberger, J. & Carmel, L. Identification of introns harboring functional sequence elements through positional conservation. *Sci. Rep.* **7**, 4201 (2017).
41. Ji, F., Wang, W., Feng, C., Gao, F. & Jiao, J. Brain-specific Wt1 deletion leads to depressive-like behaviors in mice via the recruitment of Tet2 to modulate Epo expression. *Mol. Psychiatry* <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0759-8> (2020).
42. Atkin, S. D. *et al.* Nuclear receptor LRH-1 induces the reproductive neuropeptide kisspeptin in the hypothalamus. *Mol. Endocrinol.* **27**, 598–605 (2013).
43. Yoshida, Y. *et al.* The transcription factor IRF8 activates integrin-mediated tgf- β signaling and promotes neuroinflammation. *Immunity* **40**, 187–198 (2014).
44. Di Salvio, M., Di Giovannantonio, L. G., Omodei, D., Acampora, D. & Simeone, A. Otx2 expression is restricted to dopaminergic neurons of the ventral tegmental area in the adult brain. *Int. J. Dev. Biol.* **54**, 939–945 (2010).
45. Comings, D. E. *et al.* A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* **6**, 223–234 (1996).
46. Ayalew, M. *et al.* Convergent functional genomics of schizophrenia: From comprehensive understanding to genetic risk prediction. *Mol. Psychiatry* **17**, 887–905 (2012).
47. Ernfors, P. Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development. *Cell. Mol. Life Sci.* **58**, 1036–1044 (2001).

48. Otsuki, K. *et al.* Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* **42**, 1145–1153 (2008).
49. Arabaska, J., Lucka, A., Strzelecki, D. & Wysokiński, A. In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present. *Neurosci. Lett.* **684**, 152–155 (2018).
50. Mercader, J. M. *et al.* Association of NTRK3 and its interaction with NGF suggest an altered cross-regulation of the neurotrophin signaling pathway in eating disorders. *Hum. Mol. Genet.* **17**, 1234–1244 (2008).
51. Lee, J., Seroogy, K. B. & Mattson, M. P. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. *J. Neurochem.* **80**, 539–547 (2002).
52. Jiménez-Murcia, S. *et al.* Pathological gambling in eating disorders: Prevalence and clinical implications. *Compr. Psychiatry* **54**, 1053–1060 (2013).
53. von Ranson, K. M., Wallace, L. M., Holub, A. & Hodgins, D. C. Eating disorders, substance use disorders, and impulsiveness among disordered gamblers in a community sample. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **21**, 148–154 (2013).
54. Álvarez-Moya, E. M. *et al.* Comparison of personality risk factors in bulimia nervosa and pathological gambling. *Compr. Psychiatry* **48**, 452–457 (2007).
55. del Pino-Gutiérrez, A. *et al.* The relevance of personality traits in impulsivity-related disorders: From substance use disorders and gambling disorder to bulimia nervosa. *J. Behav. Addict.* **6**, 396–405 (2017).
56. Jiménez-Murcia, S. *et al.* Differences and similarities between bulimia nervosa, compulsive buying and gambling disorder. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **23**, 111–118 (2015).
57. Sasaki-Iwaoka, H. *et al.* A trans-acting enhancer modulates estrogen-mediated transcription of reporter genes in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* **14**, 248–255 (1999).
58. Müller, H.-P., Sogo, J. & Schaffner, W. An enhancer stimulates transcription in Trans when attached to the promoter via a protein bridge. *Cell* **58**, 767–777 (1989).
59. Corradin, O. & Scacheri, P. C. Enhancer variants: Evaluating functions in common disease. *Genome Med.* **6**, 85 (2014).
60. Johnston, A. D., Simões-Pires, C. A., Thompson, T. V., Suzuki, M. & Greally, J. M. Functional genetic variants can mediate their regulatory effects through alteration of transcription factor binding. *Nat. Commun.* **10**, 3472 (2019).
61. Cho, S. C. *et al.* Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **34**, 1065–1069 (2010).
62. Liu, M. *et al.* Polymorphisms of the neurotrophic factor-3 (NTRK3) in Alzheimer's disease: rs6332 associated with onset time and rs6489630 T allele exhibited a protective role. *J. Neurogenet.* **29**, 183–187 (2015).
63. Fatséas, M. *et al.* Addiction severity pattern associated with adult and childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in patients with addictions. *Psychiatry Res.* **246**, 656–662 (2016).
64. Retz, W., Ringling, J., Retz-Junginger, P., Vogelgesang, M. & Rösler, M. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with gambling disorder. *J. Neural Transm.* **123**, 1013–1019 (2016).
65. Reid, R. C., Campos, M., Selochan, N. & Fong, T. W. Characteristics of treatment seeking problem gamblers with adult ADHD. *Int. J. Ment. Health Addict.* **18**, 875–890 (2018).
66. Mestre-Bach, G. *et al.* The role of ADHD symptomatology and emotion dysregulation in gambling disorder. *J. Atten. Disord.* <https://doi.org/10.1177/1087054719894378> (2019).
67. Comings, D. E. Molecular heterosis as the explanation for the controversy about the effect of the DRD2 gene on dopamine D2 receptor density. *Mol. Psychiatry* **4**, 213–215 (1999).
68. Comings, D. E. & MacMurray, J. P. Molecular heterosis: A review. *Mol. Genet. Metab.* **71**, 19–31 (2000).
69. Sleeman, M. W. *et al.* Ciliary neurotrophic factor improves diabetic parameters and hepatic steatosis and increases basal metabolic rate in db/db mice. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 14297–14302 (2003).
70. Kokoeva, M. V., Yin, H. & Flier, J. S. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: Potential role in energy balance. *Science* **310**, 679–683 (2005).
71. Lambert, P. D. *et al.* Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 4652–4657 (2001).
72. Martin, D. *et al.* Cachectic effect of ciliary neurotrophic factor on innervated skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **271**, R1422–R1428 (1996).
73. Xu, B. *et al.* Anorectic effects of the cytokine, ciliary neurotrophic factor, are mediated by hypothalamic neuropeptide Y: Comparison with leptin*. *Endocrinology* **139**, 466–473 (1998).
74. Kernie, S. G. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* **19**, 1290–1300 (2000).
75. Xu, B. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat. Neurosci.* **6**, 736–742 (2003).
76. Haniu, M. *et al.* Extracellular domain of neurotrophin receptor TrkB: Disulfide structure, N-glycosylation sites, and ligand binding. *Arch. Biochem. Biophys.* **322**, 256–264 (1995).
77. Yeo, G. S. H. *et al.* A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat. Neurosci.* **7**, 1187–1189 (2004).
78. Schmitt, A. D., Hu, M. & Ren, B. Genome-wide mapping and analysis of chromosome architecture. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **17**, 743–755 (2016).
79. Forcato, M. *et al.* Comparison of computational methods for Hi-C data analysis. *Nat. Methods* **14**, 679–685 (2017).
80. Denker, A. & de Laat, W. The second decade of 3C technologies: Detailed insights into nuclear organization. *Genes Dev.* **30**, 1357–1382 (2016).
81. Greenwald, W. W. *et al.* Subtle changes in chromatin loop contact propensity are associated with differential gene regulation and expression. *Nat. Commun.* **10**, 1–17 (2019).
82. Russo, S. J., Mazei-Robison, M. S., Ables, J. L. & Nestler, E. J. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology* **56**, 73–82 (2009).
83. Lang, U. E., Jockers-Scherubl, M. C. & Hellweg, R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: Implications and limitations. *J. Neural Transm.* **111**, 387–411 (2004).
84. Chao, M. V., Rajagopal, R. & Lee, F. S. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin. Sci.* **110**, 167–173 (2006).
85. First, M. B., Spitzer, R. L., Williams, J. & Gibbon, M. *Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV, Versión CLÍNICA (SCID-I-VC)* (Masson, 1997).
86. American Psychiatric association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 4th edn. (American Psychiatric Association, 2000).
87. Stinchfield, R. Reliability, validity, and classification accuracy of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *Am. J. Psychiatry* **160**, 180–182 (2003).
88. Jiménez-Murcia, S. *et al.* Reliability, validity, and classification accuracy of a spanish translation of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *J. Gambl. Stud.* **25**, 93–104 (2009).
89. Jiménez-Murcia, S., Aymami-Sanromà, M., Gómez-Pena, M., Álvarez-Moya, E. & Vallejo, J. *Protocols of Cognitive-Behaviour Therapy for Pathological Gambling and Other Behavioural Addictions* (Springer, 2006).
90. Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J. & Daly, M. J. Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* **21**, 263–265 (2005).

91. Gabriel, S. B. *et al.* The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* **296**, 2225–2229 (2002).
92. Simes, R. J. An improved Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* **73**, 751–754 (1986).
93. Moore, J. E. *et al.* Expanded encyclopaedias of DNA elements in the human and mouse genomes. *Nature* **583**, 699–710 (2020).
94. Mathelier, A. *et al.* JASPAR 2014: an extensively expanded and updated open-access database of transcription factor binding profiles. *Nucleic Acids Res.* **42**, D142–D147 (2014).

Acknowledgements

We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya guaranteed institutional support. We also thank the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades and the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CIBERObn (an initiative of ISCIII) and FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe.

Author contribution

N.S.-M., I.B., M.E., F.F.-A. and S.J.-M. contributed to the development of the study concept and design. R.G. performed the statistical analysis. N.S.-M., I.B., M.E., M.G., C.B., and M.G.-P. aided with data collection. N.S.-M., I.B., M.E., S.V.F., N.R., P.G., F.F.-A. and S.J.-M. aided with interpretation of data and the writing of the manuscript. S.V.-F., M.G., C.B., N.R., P.G., J.M., F.F.-A., and S.J.-M. revised the manuscript and provided substantial comments. F.F.-A. and S.J.-M. obtained funding.

Funding

The present project has been founded by CERCA Programme/Generalitat de Catalunya guaranteed institutional support. In addition, the work was also supported by grants from the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Grant RTI2018-101837-B-100) and the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2021I031 and 2019I47), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI17/01167 and PI20/00132) and co-funded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe. Additional support was received from EU Grant Eat2beNice (H2020-SFS-2016-2; Ref728018), PRIME (H2020-SC1-BHC-2018-2020, ref. 847879) and COST Action (CA19115). CIBEROBn and CIBERSam are both initiatives of ISCIII. IB was partially supported by a Post-Residency Grant from the Research Committee of the University Hospital of Bellvitge (HUB; Barcelona, Spain) 2020–2021. RG was supported by the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-Academia, 2021-Programme).

Competing interests

FFA received consultancy honoraria from Novo Nordisk and editorial honoraria as EIC from Wiley. The rest of the authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10391-w>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to S.J.-M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

ESTUDIO II

Título del artículo

Underlying Mechanisms Involved in Gambling Disorder Severity: A Pathway Analysis Considering Genetic, Psychosocial, and Clinical Variables.

Mecanismos subyacentes implicados en la gravedad del trastorno de juego: Análisis de *Pathways* incluyendo factores genéticos, psicológicos y clínicos.

Resumen

Introducción. El Trastorno de juego (TJ) se define como una entidad clínica compleja y de etiología multifactorial, en la que se involucran tanto factores biológicos como ambientales. Desde la perspectiva genética, algunos polimorfismos de genes de la familia de las neurotrofinas (*NTF*) se han asociado con el riesgo de desarrollar un TJ. Sin embargo, hasta la fecha, su relación con la gravedad del trastorno no ha sido explorada.

Objetivos. El objetivo de este estudio fue la identificación de vías subyacentes a la gravedad del TJ, considerando la asociación de factores genéticos, clínicos y psicológicos.

Método. La muestra estuvo compuesta por 146 pacientes adultos (91.8% varones; media de edad de 40.2± 12.5 años) con diagnóstico de TJ según criterios DSM que habían solicitado tratamiento especializado en régimen ambulatorio en la Unidad de Adicciones comportamentales del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). Mediante el análisis de *pathways* implementado con modelos de ecuación estructural se evaluó la relación entre diferentes variables genéticas, clínicas y psicológicas en su asociación con la gravedad del TJ, incluyendo la exploración de efectos directos e indirectos entre variables. En este análisis se incluyeron 4 polimorfismos de nucleótido único (SNP) de la familia NTF (rs7956189 en el gen *NTF3*; rs3763614 en el gen *CNTFR*; rs11140783 y rs3739570 en el gen *NTRK2*) y tres haplotipos (Bloque 1: rs6489630 y rs7956189 en el gen *NTF3*; Bloque 2: rs4412435, rs10868241, and rs4361832 en el gen *NTRK2*; Bloque 3: rs11140783 y rs3739570 en el gen *NTRK2*) que se habían encontrado significativamente asociados con un mayor riesgo de desarrollar un TJ en un estudio

previo. Las variables clínicas y psicológicas (sociodemográficas y relacionadas con la conducta de juego y su gravedad, personalidad, psicopatología general) fueron evaluadas mediante una entrevista clínica semiestructurada y una batería de pruebas psicométricas autoreportadas (*SOGS*, *Criterios DSM*, *TCI-R*, *SCO-90R*), previamente al inicio del tratamiento especializado.

Resultados. La presencia de la variante no protectora del Bloque 2 (genotipo TGG, gen *NTRK2*) se asoció con un perfil de personalidad más disfuncional (menor consciencia de trastorno) y este rasgo, a su vez, se relacionó con un peor estado psicopatológico. El SNP rs3763614 (genotipo CC, gen *CNTFR*) se vinculó con un peor estado psicopatológico. Se describió una correlación positiva entre el estado psicopatológico y la gravedad del TJ, definida en base a los criterios DSM-5.

Conclusiones. Los resultados de este estudio sugieren la presencia de interacciones complejas entre variantes genéticas de la familia *NTF* y distintos factores biopsicosociales, algunos de las cuales han sido asociados con la etiopatogenia y la gravedad del TJ.

Article

Underlying Mechanisms Involved in Gambling Disorder Severity: A Pathway Analysis Considering Genetic, Psychosocial, and Clinical Variables

Neus Solé-Morata ^{1,†}, Isabel Baenas ^{1,2,3,†}, Mikel Etxandi ^{1,4}, Roser Granero ^{2,3,5} , Manel Gené ⁶, Carme Barrot ⁶, Mónica Gómez-Peña ^{1,3}, Laura Moragas ^{1,3}, Nicolas Ramoz ⁷ , Philip Gorwood ⁷, Fernando Fernández-Aranda ^{1,2,3,8}  and Susana Jiménez-Murcia ^{1,2,3,8,*} 

¹ Behavioral Addictions Unit, Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, 08907 Barcelona, Spain

² CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBn), Instituto de Salud Carlos III, 28029 Madrid, Spain

³ Psychoneurobiology of Eating and Addictive Behaviors Group, Neurosciences Programme, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08908 Barcelona, Spain

⁴ Department of Psychiatry, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, IGTP Campus Can Ruti, 08916 Badalona, Spain

⁵ Department of Psychobiology and Methodology, Autonomous University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

⁶ Genetics Laboratory, Legal Medicine and Toxicology Unit, Public Health Department, Faculty of Medicine, University of Barcelona, 08907 Barcelona, Spain

⁷ Institute of Psychiatry and Neuroscience of Paris (IPNP), INSERM U1266, Team Vulnerability of Psychiatric and Addictive Disorders, Université de Paris, 75014 Paris, France

⁸ Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, 08907 Barcelona, Spain

* Correspondence: sjimenez@bellvitgehospital.cat; Tel.: +34-93-260-79-88; Fax: +34-93-260-76-58

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Solé-Morata, N.; Baenas, I.; Etxandi, M.; Granero, R.; Gené, M.; Barrot, C.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; Ramoz, N.; Gorwood, P.; et al. Underlying Mechanisms Involved in Gambling Disorder Severity: A Pathway Analysis Considering Genetic, Psychosocial, and Clinical Variables. *Nutrients* **2023**, *15*, 418. <https://doi.org/10.3390/nu15020418>

Academic Editor: Sébastien Guillaume

Received: 13 November 2022

Revised: 29 December 2022

Accepted: 10 January 2023

Published: 13 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Gambling Disorder (GD) has a complex etiology that involves biological and environmental aspects. From a genetic perspective, neurotrophic factors (NTFs) polymorphisms have been associated with the risk of developing GD. The aim of this study was to assess the underlying mechanisms implicated in GD severity by considering the direct and mediational relationship between different variables including genetic, psychological, socio-demographic, and clinical factors. To do so, we used genetic variants that were significantly associated with an increased risk for GD and evaluated its relationship with GD severity through pathway analysis. We found that the interaction between these genetic variants and other different biopsychological features predicted a higher severity of GD. On the one hand, the presence of haplotype block 2, interrelated with haplotype block 3, was linked to a more dysfunctional personality profile and a worse psychopathological state, which, in turn, had a direct link with GD severity. On the other hand, having rs3763614 predicted higher general psychopathology and therefore, higher GD severity. The current study described the presence of complex interactions between biopsychosocial variables previously associated with the etiopathogenesis and severity of GD, while also supporting the involvement of genetic variants from the NTF family.

Keywords: gambling disorder; severity; neurotrophic genes; socio-demographics; personality traits; psychopathology

1. Introduction

Gambling is a ubiquitous and generally acceptable activity in our society [1]. Although most people gamble without suffering health issues, some individuals develop gambling disorder (GD) [2]. According to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

(DSM-5), GD is an addictive disorder characterized by recurrent gambling that leads to severe psychological, social, and economic consequences [3]. Moreover, recent changes in availability, promotion, and legislation of gambling activity have resulted in an unprecedented growth of the gambling industry, also accompanied by remarkable increases in the GD prevalence [4,5]. In Europe, GD prevalence is up to 3% while in North America and Asia it increases to 5% and 6%, respectively [6,7]; it is therefore defined as a major public health issue which needs to be properly addressed [8].

Even though GD is a relatively recently recognized mental disorder, several risk factors have already been identified that involve individual or biological variables and environmental factors [9]. For instance, cultural background and gambling availability, as well as socio-demographic characteristics (i.e., being single and having low socioeconomic and educational levels) of the individuals who gamble play an important role in the development of the disorder [1,10]. Similarly, being male [11,12] and young [10,13] have been classically considered individual risk factors for GD. Moreover, compared to women, men present an early GD onset [14,15], although the time between the onset of gambling activity and the development of gambling problems appears to be shorter in women (i.e., telescoping effect) [16,17]. Likewise, both males and younger people have preferences for strategic gambling where the gambler's skills play a role in the result of the gambling activity regardless of chance (e.g., casino, cards, sports betting) [9]. Noticeably, they usually bet higher amounts of money than their counterparts [18], which previous literature has linked to the severity of the disorder [19]. In contrast, women and older individuals are characterized by non-strategic gambling preferences (e.g., bingo, lotteries, slot machines) and higher frequency of comorbid general psychopathology (e.g., anxiety, depressive symptoms) [20]. In fact, a worse psychological state has been associated with the severity of gambling behavior among people with GD [21].

In this line, psychological variables have also been of interest and several studies have found that impulsivity is a nuclear characteristic of addictive-related disorders [22]. Indeed, higher scores on impulsivity measures and related constructs such as personality traits (i.e., sensation seeking) have been described in GD [22] that are, overall, linked to younger age, gambling preferences, and higher GD severity [23–25]. Individuals with high impulsivity are usually younger males with preferences for strategic gambling, whereas characteristic traits for individuals with a personality profile defined by high harm avoidance tend to be female sex, older age, higher emotional vulnerability, and non-strategic gambling preferences [20,26]. Taken together, these findings point to the fact that GD represents a phenotypically heterogeneous disorder [27,28].

From a genetic perspective, several studies have shown that inherited factors account for approximately 50% of the risk for GD [29,30]. Hence, genetic mechanisms underlying GD onset, maintenance, and severity are of particular interest. Before genome-wide association studies (GWAS) were made possible in GD, molecular genetic studies applied candidate gene approaches, mainly reporting an involvement of neurochemical systems, such as the dopaminergic and serotonergic systems [9]. Although GWAS have made considerable progress towards an understanding of many complex diseases [31], the single case-control GWAS study in GD did not identify significant regions associated with the disorder. However, an association between a polygenic risk score for alcoholism and severity of problem gambling was reported, which also supported the idea of a link between different psychiatric disorders, such as addictive-related disorders (e.g., substance use disorders and GD), based on shared biopsychosocial vulnerability features [32,33].

Searching for potential genetic targets, previous studies have associated neurotrophic factors (NTF) with the pathophysiology of neuropsychiatric disorders [34,35]. Precisely, a recent study by our group [36] analyzed the involvement of NTF genetic variants in the vulnerability of developing GD. As interesting results, some genetic polymorphisms related to neurotrophin 3 (NTF3) and the BDNF's tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) genes were significantly related to a higher risk for GD.

The dysfunctions found in these genetic variants may have endocrine implications since the expression of the corresponding endogenous ligands would be altered and would therefore imply changes in normal brain signaling cross-talk. Specifically, NTF3 develops neurogenetic and neuroprotective functions in dopaminergic and noradrenergic neurons [37] that are involved in addiction and rewards pathways [38,39]. Meanwhile, NTRK2 binds the brain neurotrophic factor (BDNF), which has been the most studied NTF among addictive-related disorders to date [34,40,41]. In GD, an increase in its circulating concentrations has been described, as well as an association between BDNF concentrations and GD severity [42–45]. At the same time, NTRK2 seems to be binding not only BDNF but also NTF3 [46]. These findings support the involvement of the NTF family in the pathophysiology of GD at both genetic and endocrine levels.

Going one step further, clinical implications of these findings should be highlighted since genetic and endocrine dysfunctions in the complex NTF3 and its receptor (i.e., NTRK3), as well as in NTRK2 and their targets (i.e., BDNF and NTF3), have also been reported in affective disorders, attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and eating disorders (EDs), among others [47–50], which are not infrequently comorbid conditions with GD [9,51]. With regard to the NTF family, these findings reinforced the idea of common vulnerability factors among different psychiatric disorders, which may be underlying transdiagnostic features, such as impulsivity [52,53].

At this stage, there has been a broad consensus that GD is a complex and heterogeneous disorder, and several phenotypic profiles of vulnerability have been identified, which also influence its severity [28,54]. Furthermore, it has also been proposed that GD probably relates to small genetic contributions in affected individuals' interaction with other biopsychosocial variables [9]. While the identification of risk factors associated with the disorder has been crucial so far, a more comprehensive approach to the multifactorial interplay (i.e., genotypic, and phenotypic factors) that underlies not only the development but also the severity of GD would be truly valuable for clinical application.

Characterizing GD severity phenotypes and endophenotypes could also allow clinicians to design more personalized preventive and therapeutic interventions aimed at modifying the course of the disorder since early clinical stages, with a special focus on those people with more vulnerable characteristics. Furthermore, since research based on the biological basis of GD is underexplored and no pharmacological treatment is officially approved in GD to date, a growing body of knowledge related to biological mechanisms involved in GD could help to elucidate new biological therapeutic targets, such as those related to the NTF family.

Regrettably, the complex relationship between genotypic and phenotypic features (e.g., genetic, psychological, clinical, and socio-demographic factors, etc.) means that the association between genotypes and phenotypes is not straightforward. To the best of our knowledge, this is the first clinical study that examined potential interactions between genotype and phenotype in GD with the aim of delineating profiles of vulnerability, which could also predict GD severity. Regarding genetics, NTF genetic variants significantly associated with an increased risk for GD were used [36]. Other biopsychosocial variables were also assessed, namely socio-demographic features (i.e., sex, chronological age, civil and employment status, educational level), personality profile, general psychopathology, and some characteristics of the gambling behavior (i.e., age of GD onset, GD duration, gambling preferences, gambling activity, debts, bets). For that purpose, whereas classical approaches only allow researchers to test for genotype-phenotype associations, structural equation models (SEM) are a powerful tool to model complex interactions between risk factors and consider the direct and indirect (mediational) links between a broad set of biopsychosocial variables.

Bearing all this in mind, we hypothesized the existence of interactions between genetic polymorphisms and GD severity. Therefore, the presence of certain genetic variants would not only predict the presence of the disorder [36] but also its severity. However, considering

that GD is a complex multifactorial entity, we also envisaged a mediational role of other biopsychosocial factors in this interaction between genetics and GD severity.

2. Materials and Methods

2.1. Participants and Procedure

The sample was composed of 146 adult outpatients with GD linked to the Behavioral Addictions Unit in the Department of Psychiatry at the Bellvitge University Hospital (Catalonia, Spain). All patients in this study fulfilled the DSM-5 criteria for GD [3]. The recruitment took place between January 2005 and June 2006 [36]. They were evaluated at the Behavioral Addictions Unit in the Department of Psychiatry at the Bellvitge University Hospital (Catalonia, Spain). The assessment consisted of two pre-treatment sessions. In the first session, a semi-structured clinical interview [55] was conducted by experienced psychologists and psychiatrists with a large clinical and research trajectory in the field of behavioral addiction such as GD. In the second session, psychometric assessments and biological samples to analysis genetic variables were obtained. We received completed clinical assessments and biological samples analysis from all the participants included in this study.

2.2. Clinical Measurements

Diagnostic Questionnaire for Pathological Gambling According to DSM criteria [56]; Spanish validation [15]. This is a self-report questionnaire with 19 items, coded in a binary scale (yes–no), which is used for the GD diagnosis regarding DSM-IV-TR [57] and DSM-5 [3] criteria. In our sample, the internal consistency was adequate (Cronbach's alpha $\alpha = 0.81$).

South Oaks Gambling Screen (SOGS) [58]; Spanish validation [59]. This questionnaire assesses cognitive, emotional, and behavioral aspects related to problem gambling by measuring the severity of gambling activity (responses ranging from 0 to 20). With 20 items, it allows for the differentiation between non-problem gambling (from 0 to 2), light problem gambling (from 3 to 4), and problem gambling (from 5 to 20, with higher scores being indicative of higher gambling severity). In our study, the internal consistency was adequate ($\alpha = 0.79$).

Symptom Checklist-90 Items Revised (SCL-90-R) [60]; Spanish validation [61]. This is a self-report questionnaire with 90 items that explores psychological distress and psychopathology using 9 symptomatic dimensions: somatization, obsession-compulsion, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, anger-hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, and psychoticism. It also includes three global indices: Global Severity Index (GSI), Positive Symptom Total (PST), and Positive Symptom Distress Index (PSDI). In our sample, the internal consistency was excellent ($\alpha = 0.98$).

Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R) [62]; Spanish validation [63]. Personality traits are evaluated according to seven personality factors that are divided into four factors for temperament (sensation seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence) and three for character (self-directedness, cooperation, and self-transcendence). This questionnaire consists of 240 items. The internal consistency in our study ranged between $\alpha = 0.71$ (novelty seeking) and $\alpha = 0.85$ (persistence).

2.3. Other Variables

Additional socio-demographic (i.e., sex, chronological age, civil status, educational level, and employment status) and clinical variables related to gambling (i.e., age of GD onset and GD duration, type of gambling which motivated seeking-treatment, and type of gambling modality regarding the preference for strategic gambling, non-strategic or mixed, the presence of debts, and maximum bets) were measured within the first pre-treatment evaluation session [64].

2.4. Genetic Information

Since this study is a continuation of a previous work by our group, genetic data analyzed in the present study came from the analysis performed by [36]. Briefly, single nucleotide polymorphisms (SNPs) of several NTF genes (nerve growth factor (NGF) gene and its receptor (NGFR), neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK1), type 2 (NTRK2) and type 3 (NTRK3), BDNF and neurotrophins 3 and 4/5 (NTF3, NTF4), ciliary neurotrophic factor (CNTF), and its receptor (CNTFR) were selected and genotyped as previously described by Mercader, Saus et al. [50]. Overall, 183 SNPs were genotyped using the SNPlex Genotyping System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) at the genotyping facilities of CeGen in the Barcelona Node (Centro Nacional de Genotipado, Genoma España). Of the whole available sample, genotyped SNPs which had a call rate lower than 80%, were outside the Hardy–Weinberg equilibrium (HWE), or were monomorphic, were not considered for further analyses ($n = 25$).

2.5. Statistical Analyses

Statistical analysis was conducted using Stata17 for Windows. The underlying mechanisms between the variables of the study were assessed using path analysis, a straightforward extension of multiple regressions used for modeling a set of hypothesized associations into a group of variables, including direct and indirect effects (mediational links) [65]. Path analysis is currently employed for both exploratory and confirmatory modeling, and therefore it allows theory testing and theory development [66]. In this work, path analysis was implemented through structural equation modeling (SEM), all parameters were free-estimated, and the maximum-likelihood method of parameter estimation was used. Because of the existence of multiple dimensions for the personality profile, a latent variable was defined by the observed indicators measured with the TCI-R scores, which allowed the data structure to be simplified and facilitated a more parsimonious fitting [67]. Additionally, with the aim to obtain a final parsimonious model and increase statistical power, an initial model that included all the potential associations between the variables was defined. Next, parameters without significant tests were deleted, and the model was respecified and readjusted. Adequate goodness-of-fit was evaluated for nonsignificant results in the chi-square test (χ^2), root mean square error of approximation RMSEA < 0.08 , Bentler's Comparative Fit Index CFI > 0.90 , Tucker–Lewis Index TLI > 0.90 , and standardized root mean square residual SRMR < 0.10 [68].

3. Results

3.1. Description of the Participants and Distribution of the Genetic Measures

Table 1 summarizes the distribution of socio-demographic and clinical variables in the study. Most participants were men ($n = 134$, 91.8%), married ($n = 83$, 56.8%) or single ($n = 46$, 31.5%), with low education levels (primary, $n = 104$, 71.2%), and employed ($n = 100$, 68.5%). Mean age was 40.2 years (SD = 12.5), mean age of GD onset was 34.2 years (SD = 11.9), and mean duration of the gambling problems was 13.7 years (SD = 8.6). The gambling preference with the highest prevalence was non-strategic ($n = 125$, 85.6%), followed by mixed gambling (non-strategic and strategic, $n = 16$, 11.0%). Slot machines were the games with the highest prevalence ($n = 131$, 89.7%), followed by bingo ($n = 32$, 21.9%), casino ($n = 15$, 10.3%), lotteries ($n = 13$, 8.9%), and cards ($n = 10$, 6.8%).

Table 2 summarizes the distribution of the genetic variables in the study, all of which were identified in the study by Solé-Morata et al. [36]. We included four single SNPs significantly related to GD according to different genetic models: (a) rs796189, the presence of genotype “AG/GG” (dominant model) and “AG” (overdominant model); (b) rs3763614, the presence of genotype “CC” (codominant and dominant models) and genotype “CC/TT” (overdominant model); (c) rs11140783, the presence of genotype “CC” (codominant model); and, (d) rs3739570 the presence of genotype “CC” (dominant model) and “CC/TT” (overdominant model).

Table 1. Descriptive for the sample ($n = 146$).

Socio-Demographics		<i>n</i>	%
Sex	Women	12	8.2%
	Men	134	91.8%
Civil status	Single	46	31.5%
	Married—couple	83	56.8%
	Divorced—separated	17	11.6%
Education level	Primary	104	71.2%
	Secondary	36	24.7%
	University	6	4.1%
Employment status	Unemployed	46	31.5%
	Employed	100	68.5%
Age-onset-duration		Mean	SD
Chronological age (years-old)		40.2	12.52
Onset of gambling problems		34.24	11.89
Duration of gambling problems		13.72	8.60
Gambling activity (reason treatment)		<i>n</i>	%
Slot-machines		131	89.7%
Bingo		32	21.9%
Lotteries		13	8.9%
Casino		15	10.3%
Cards		10	6.8%
Preference (reason treatment)		<i>n</i>	%
Only non-strategic		125	85.6%
Only strategic		5	3.4%
Both (non-strategic and strategic)		16	11.0%
Bets		Median	IQR
Maximum euros per episode		400	300
Debts due to gambling activity		<i>n</i>	%
Yes		100	71.9%
No		46	28.1%

Note. SD: standard deviation. IQR: interquartile range.* Defined as the risk condition for the sample.

Table 2. Distribution of the genetic variables in the study ($n = 146$).

		<i>n</i>	%			<i>n</i>	%
Block 1 (SNPs: rs6489630, rs7956189)				SNP: rs7956189			
Haplotype	A	85	58.2%	AA	AA	98	67.1%
	TA	13	8.9%		AG *	45	30.8%
	TG *	48	32.9%		GG *	3	2.1%
					CC *		
Block 2 (SNPs: rs4412435, rs10868241, rs4361832)				SNP: rs3739570			
Haplotype	CAA	2	1.4%	CC *	CC *	130	89.0%
	CAG	4	2.7%		CT	15	10.3%
	CGG	9	6.2%		TT	1	0.7%
	TGG *	131	89.7%		CC *		
					CT		
Block 3 (SNPs: rs11140783, rs3739570)				SNP: rs11140783			
Haplotype	CC *	119	81.5%	CC *	CC *	137	93.8%
	CT	14	9.6%		CT	9	6.2%
	TC	13	8.9%		CC *		
					CC *	133	91.1%
						13	8.9%

Note. SNP: single nucleotide polymorphism. * Defined as the risk condition for the sample.

We also analyzed three haplotypes significantly related to GD. Haplotype block 1 included SNPs rs6489630 and rs7956189 in the NTF3 gene, and haplotype “TG” was

significantly related to an increase in the risk of GD ($p = 0.045$); haplotype block 2 included the SNPs rs4412435, rs10868241, and rs4361832 in the NTRK2 gene, and haplotype CAG ($p = 0.048$) was related to a decreased risk of GD. Finally, haplotype block 3, defined by the SNPs rs11140783 and rs3739570 among the NTRK2 gene, showed a significant association of haplotype CC with an increased risk of GD ($p = 0.012$) [36].

3.2. Path Analysis

Table 3 shows the association between the genetic variables. Because of the strong association between haplotype 1 with rs7956189 (Cramer-V = 1.00) and haplotype 3 with rs3739570 (Cramer-V = 0.737), both SNPs were excluded from the path analysis.

Table 3. Association of the genetic variables in the study ($n = 146$).

Cramer-V Values		2	3	4	5	6	7
1	Haplotype-1	−0.003	−0.042	1.000	−0.035	−0.124	−0.088
2	Haplotype-2	—	0.187	−0.003	0.315	−0.087	−0.106
3	Haplotype-3		—	−0.042	0.737	−0.122	0.656
4	rs7956189			—	−0.035	−0.124	−0.088
5	rs3739570				—	−0.090	0.044
6	rs3763614					—	−0.080
7	rs11140783						—

Note. SNP: single nucleotide polymorphism. Haplotype 1: SNPs: rs6489630, rs7956189. Haplotype 2: SNPs: rs4412435, rs10868241, rs4361832. Haplotype 3: SNPs: rs11140783, rs3739570.

Figure 1 includes the path diagram with the standardized coefficients for the final model. Adequate goodness-of-fit was achieved: $\chi^2 = 95.99$ ($p = 0.239$), RMSEA = 0.027 (95% confidence interval: 0.001 to 0.054), CFI = 0.970, TLI = 0.963 and SRMR = 0.059. The global predictive capacity valued with the coefficient of determination was $CD = 0.490$.

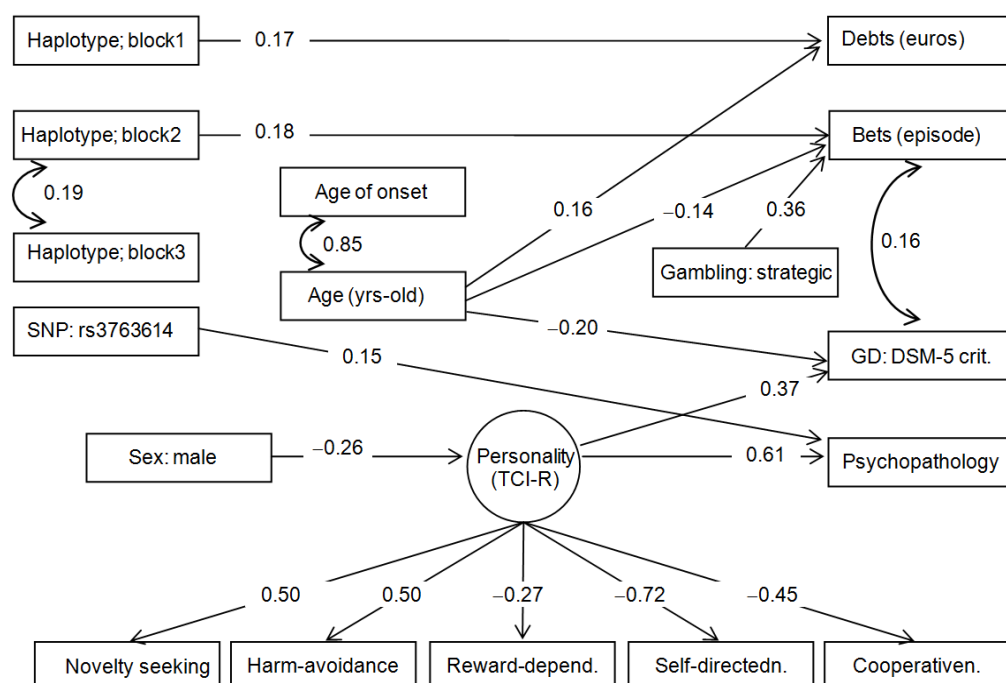


Figure 1. Path diagram: standardized coefficients ($n = 146$). Note: Only significant parameter estimates were retained in the final model. SNP: single nucleotide polymorphism. GD: Gambling Disorder.

The risk group for haplotype block 1 predicted higher debts due to gambling behavior, the group carrying the non-protective allele for haplotype block 2 predicted higher

bets in the gambling episodes, and the risk group for SNP rs3763614 predicted worse psychopathological state. Within the SEM, no direct effect was observed for haplotype block 3 (this predictor only significantly correlated with haplotype 2), and SNP rs11140783 was excluded since there were no significant associations within the structural paths. No mediational links appeared between the genetic variables with socio-demographics (sex and age), personality and gambling-related measures.

The latent variable with the personality profile retained five TCI-R scales with significant coefficients (persistence and self-transcendence were excluded because of estimates with $p > 0.05$). Based on the coefficient's values, higher scores in the latent variable are characterized by higher scores in novelty seeking and harm avoidance, and lower scores in reward-dependence, self-directedness, and cooperativeness. In addition, higher scores in this latent measure were associated with a worse psychopathological state, and it was also a mediational link in the relationships between sex and psychopathology.

The remaining significant associations in the diagram indicated that younger age was a predictor of higher bets per gambling episode and higher GD severity levels, while older age predicted higher debts. Finally, strategic gambling was associated with higher bets.

Figure 2 includes the results of the path diagram of an additional SEM, which allows assessing specific associations between the genetic variables with each personality dimension (the TCI-R variables retained in the model because of significant structural coefficients were novelty seeking, harm avoidance, and cooperativeness). Adequate goodness of fit was achieved: $\chi^2 = 76.16$ ($p = 0.123$), RMSEA = 0.038 (95% confidence interval: 0.001 to 0.066), CFI = 0.907, TLI = 0.901, and SRMR = 0.062. The global predictive capacity was $CD = 0.372$. This new model showed a mediational link between genetic variables with personality and psychopathology: carrying the non-protective variant of haplotype 2 was related to a lower level in the cooperativeness factor, and lower values in this personality dimension were a predictor of greater psychopathological problems.

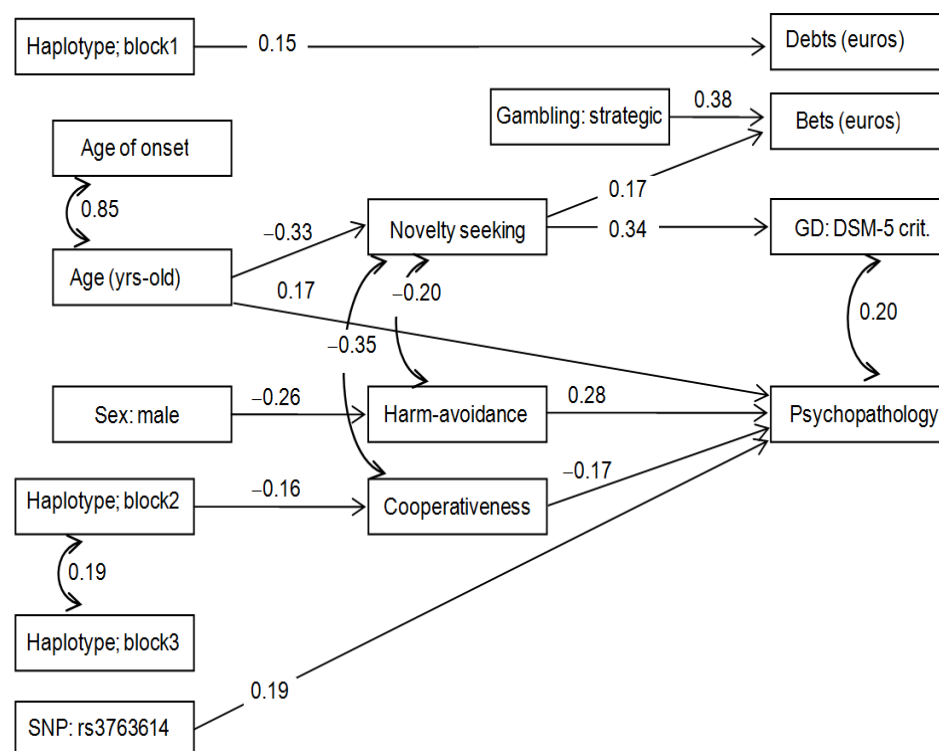


Figure 2. Path diagram: standardized coefficients ($n = 146$). Note: Only significant parameter estimates were retained in the final model. SNP: single nucleotide polymorphism. GD: Gambling Disorder.

4. Discussion

Most of the evidence accumulated suggests that the development and maintenance of GD is associated with multiple biopsychosocial variables (e.g., genetics, psychological features, socio-demographics, etc.) [18]. Apart from being identified as vulnerability factors, elucidating the relationship between these genotypic and phenotypic features could allow to define vulnerability profiles of GD [28,54]. Despite its potential clinical and therapeutic implications, analyses based on the interaction between genotypic and phenotypic factors in GD are lacking since there are difficulties in defining the associations between variables under an integrative theoretical model as well as considering the complexity of the interplay by the measurement of direct and mediational links between them.

Therefore, we aimed to assess whether NTF genetic variants previously associated with the development of GD [36] were also associated with GD severity in terms of their interaction with other different biopsychosocial variables. As we hypothesized, through SEM analysis, we found that the presence of these genetic variants predicted a higher GD severity, highlighting the mediational role of socio-demographic (e.g., sex, age), psychological (e.g., personality, and general psychopathology), and clinical variables related to gambling activity (e.g., age of GD onset).

Overall, the socio-demographic and clinical characteristics of the patients agreed with those described in previous studies by our group [28,69]. The diagrams showed a strong correlation between the chronological age and the age of GD onset. Compared to individuals with a later age of onset, those who started gambling earlier in adolescence had more severe gambling problems (e.g., higher bets) [70]. In this line, younger age as well as an early age of GD onset have been bidirectionally linked to higher novelty seeking, which appears as a mediational factor in the pathogenesis and severity of GD [13,20]. Moreover, this profile (i.e., younger individuals with an earlier age of onset and higher novelty seeking) has been associated with lower levels of harm avoidance and cooperativeness, as we shown when we individually analyzed personality dimensions [20]. Notably, this trend is probably being accentuated by the advent of new technologies and changes in gambling availability [71]. On the other hand, a worse psychopathological state was related to older individuals with GD, which also predicted higher GD severity. Previous studies have reported higher general psychopathology and higher frequency of psychiatric comorbidities among older individuals with GD, previous to the development of this disorder [20,21]. Likewise, greater physical and psychological symptoms have also been described because of GD, possibly contributing to amplifying this maladaptive behavior [72]. According to our results, the multifactorial networks that mediate GD severity could be associated with the patients' age. That is, higher GD severity was positively related to higher novelty seeking scores in younger patients, who were also characterized by early age of GD onset and higher bets. In contrast, a worse psychopathological state predicted GD severity among older individuals with GD, who tended to develop GD later in life but to take on more debt [21]. All these aspects support the heterogeneity of the disorder and the existence of subtypes based on different phenotypes and endophenotypes of GD patients [54,73,74].

Analyzing the contribution of sex on the underlying mechanisms of GD severity, a recent study showed that the complex links mediating GD severity were strongly related to sex [75]. Thus, while higher GD severity was directly related to a higher cognitive bias and a younger age of GD onset in men, GD severity was directly increased by younger age of onset, higher cognitive bias, and lower self-directedness among women. In this subgroup, lower socio-economic positions and higher levels in harm avoidance had an indirect effect on GD severity, mediated by the distortions related to the gambling activity. Going one step further, women generally seek treatment when they are older, and they commonly show higher levels of associated psychopathology, especially depression and anxiety, in comparison with men [76,77]. Along this line, although we failed to find a significant association between age and sex, our SEM showed that being female was positively associated with higher GD severity, and that this relationship appears to be mediated by a latent personality variant. Higher scores in this latent variant were translated

into higher harm avoidance and lower self-directedness, among other personality measured dimensions. Furthermore, this latent variant predicted a worse psychopathological state. Considering both SEM analyses, we hypothesize that being a woman with higher levels of harm avoidance and a worse psychopathological state, despite lower scores in novelty seeking, would predict higher GD severity. Although our findings could partially be supported by the results of other studies, gender-specific studies focused on GD are scarce, and women with GD have been understudied. Therefore, further work is needed to better understand the differences between both sexes regarding GD severity and its biological correlates.

Regarding the psychological profile of patients with GD, the final SEM exhibited an already cited latent personality variable that directly predicted higher GD severity. Although our latent variable did not allow us to individually estimate the association of each personality dimension with the severity of GD, the whole picture was in agreement with previous research [21,78]. Regardless of the differences that may exist by sex or age, individuals with GD have been characterized as highly impulsive and usually show high scores in novelty seeking and harm avoidance [79–81]. In addition, a previous study by our group reported that novelty seeking and harm avoidance were positively and directly associated with GD severity, and also that sensitivity to reward and to punishment were mediational factors between these personality traits and GD severity [82]. In the case of general psychopathology, a worse psychopathological state has been reported among individuals with GD in comparison with the general population [83]. Interestingly, psychological distress has been considered a trigger for developing GD as a maladaptive strategy to regulate negative emotions [84]. Thus, the mediational role of these clinical features between biological variables and GD severity further emphasizes the complex and multifactorial etiology of GD [54,73,74].

While the results derived from the analysis of variables other than genetic traits are in line with the existing literature, one of the strengths of this work lies in its analysis of the associations between genetic risk variants for GD and the severity of the disorder. Regarding haplotype block 1, the risk group predicted higher debts due to gambling behavior in both SEM analysis. Although our study failed to find significant associations between debts that were caused by gambling activity and GD severity, other studies have reported a positive link [19].

Within the haplotype block 2, both SEM analyses suggested that the group carrying the non-protective allele “CAG” is indirectly and positively associated with higher GD severity. On the one hand, carrying the non-protective allele predicted higher bets in the gambling episodes, which was, in turn, correlated with higher severity of GD. In addition, younger age and strategic gambling were also related to higher bets per episode of gambling, emphasizing the existence of complex interrelations between the different variables. On the other hand, the non-protective allele was linked to lower cooperativeness, which predicted higher general psychopathology. These clinical interactions were in line with the results of previous studies. For example, a recent study based on cluster analysis showed that the group of patients with higher gambling severity was characterized by higher bets, younger age, early GD onset, a more dysfunctional personality profile, and greater psychopathological distress [19]. Although no direct links were observed for the risk group in haplotype block 3, it was significantly correlated with haplotype block 2, which are both found in the BDNF receptor’s gene (NTRK2). As they are known to be involved in some addictive-related disorders such as EDs [85,86], it is not surprising that genetic variants on this gene would be associated with GD severity. To summarize, the presence of haplotype block 2, interrelated with haplotype block 3, was associated with a more dysfunctional personality profile and a worse psychopathological state, which, in turn, had a direct link with GD severity.

Finally, the presence of a particular CNTFR variant (rs3763614) was indirectly linked to GD severity through higher general psychopathology. At a molecular level, CNTF (i.e., CNTFR ligand) was shown to have an important effect on appetite and energy expen-

diture [87,88]. Thus, in line with previous studies, our findings suggest the existence of a common genetic pathway that could validate the NTF hypothesis role in some disorders related to impulsivity, such as EDs and GD [50].

Even though our study adds value to explorations of the interactions between already described phenotypic variables and genotypic features, genetic associations should be considered cautiously. Thus, the present work has an exploratory nature, and a causal relationship should not be established between these genetic markers and GD severity. Since the multifactorial pathogenesis of GD is complex, further functional analysis that includes larger samples, a wide range of genetic variants, and epigenetic influences, are needed to understand their biological impact on GD severity. However, the identification of genetic variants associated with the severity of a disorder, especially in the era of genomics, could be interesting from a clinical perspective to improve treatment approaches based on personalized medicine.

A deeper knowledge about the complex pathophysiology of GD, as well as a better understanding of the biological factors underlying core clinical features in GD (e.g., genetics) and their modulatory interaction with other biopsychosocial variables could facilitate the identification of GD profiles with distinctive clinical implications in terms of, for example, the severity of the disorder. As a result, more individualized preventive and therapeutic strategies could be developed, which should be applied beginning in early clinical stages with the intent of ameliorating a more deleterious clinical course, overall, in patients with a more severe profile. Along this line, research based on biological therapeutic targets in GD is still preliminary and scarce, and no psychopharmacological drugs are officially approved for the treatment of GD [9,21]. Therefore, those studies that shed light on potential biological targets associated with the disorder would be opening the door to research into their treatment implications. According to previous literature, sharing risk factors between some disorders (e.g., addictive and impulsive related disorders) would not be uncommon [89,90]. This fact could also favor new avenues of treatment, such as through testing psychopharmacological drugs that are used in other disorders other than GD (e.g., substance use disorders), as these biological therapeutic targets may underlie transdiagnostic phenotypic features (e.g., impulsivity) [52,53].

5. Conclusions

The present study described an interesting vulnerability model based on potential interactions between genotypic (i.e., NTFs genes) and phenotypic features (i.e., socio-demographic, psychosocial, and clinical factors) through SEM analysis. These results provide a deeper insight into the biopsychosocial mechanisms underlying GD severity. According to the idea that GD is a complex multifactorial disorder, the presence of non-protective NTF genetic variants predicted a higher GD severity, with a mediational role of variables such as age, sex, personality traits, general psychopathology, and clinical features related to gambling behavior. Bearing the phenotypic heterogeneity of the disorder in mind, this work also sheds new light regarding the existence of vulnerability profiles whose identification would have potential applications in terms of diagnostic, preventive, and therapeutic approaches. However, future research based on longitudinal designs, with larger sample sizes and further functional analysis that includes not only the assessment of other NTF genetic variants but also other genetic targets, or the assessments of a wide range of biopsychosocial variables, are needed to consolidate these preliminary and exploratory results.

Author Contributions: Conceptualization, N.S.-M., I.B., F.F.-A. and S.J.-M.; methodology, R.G. and N.R.; formal analysis, R.G. and N.R.; investigation, N.S.-M. and I.B.; data curation, N.S.-M. and I.B.; writing—original draft preparation, N.S.-M. and I.B.; writing—review and editing, M.E., R.G., M.G., C.B., M.G.-P., L.M., N.R., P.G., F.F.-A. and S.J.-M.; supervision, F.F.-A. and S.J.-M.; funding acquisition, F.F.-A. and S.J.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The present project has been founded by CERCA Programme/Generalitat de Catalunya guaranteed institutional support. The work was also supported by grants from the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2019I47 and 2021I031), Ministerio de Ciencia e Innovación (PDI2021-124887OB-I00), and Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (PI20/00132), and co-funded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe. Additional support was received from EU Grant Eat2beNice (H2020-SFS-2016-2; Ref. 728018). CIBER-Obn is an initiative of ISCIII. IB was partially supported by a Post-Residency Grant from the Research Committee of the University Hospital (2020–2021). This study has also been funded by Instituto de Salud Carlos III through the grant CM21/00172 (IB) (Co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future). RG is supported by the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-Academia, 2021-Programme).

Institutional Review Board Statement: The study procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The Ethics Committee of Clinical Research of the University of Barcelona and Bellvitge University Hospital (Catalonia, Spain) approved the study (reference: 307/06). All the participants provided voluntary-signed informed consent. They received no financial remuneration.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Individuals may inquire with the corresponding authors regarding availability of the data as there are ongoing studies using the data and to preserve patient confidentiality. Authors will consider requests on a case-by-case basis.

Acknowledgments: We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya guaranteed institutional support. We also thank the Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades and the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CIBERObn (an initiative of ISCIII), FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe, and European Social Fund-ESF investing in your future. This study has also been funded by Instituto de Salud Carlos III through the grant CM21/00172 (IB) (Co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future). RG is supported by The Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-2021 Academia Program).

Conflicts of Interest: Fernando Fernández-Aranda and Susana Jiménez-Murcia received consultancy honoraria from Novo Nordisk, and Fernando Fernández-Aranda editorial honoraria as EIC from Wiley. The rest of the authors declare no conflict of interest. The rest of the authors declare no conflict of interest.

References

- Ji, L.J.; McGeorge, K.; Li, Y.; Lee, A.; Zhang, Z. Culture and gambling fallacies. *Springerplus* **2015**, *4*, 510. [\[CrossRef\]](#)
- Potenza, M.N.; Kosten, T.R.; Rounsaville, B.J. Pathological Gambling. *JAMA* **2001**, *286*, 141. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 2013.
- Abbott, M.W.; Romild, U.; Volberg, R.A. Gambling and Problem Gambling in Sweden: Changes between 1998 and 2009. *J. Gambl. Stud.* **2014**, *30*, 985–999. [\[CrossRef\]](#)
- Abbott, M.; Romild, U.; Volberg, R. The prevalence, incidence, and gender and age-specific incidence of problem gambling: Results of the Swedish longitudinal gambling study (Swelogs). *Addiction* **2018**, *113*, 699–707. [\[CrossRef\]](#)
- Calado, F.; Alexandre, J.; Griffiths, M.D. Prevalence of Adolescent Problem Gambling: A Systematic Review of Recent Research. *J. Gambl. Stud.* **2017**, *33*, 397–424. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Calado, F.; Griffiths, M.D. Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000–2015). *J. Behav. Addict.* **2016**, *5*, 592–613. [\[CrossRef\]](#)
- Thomas, S.L.; Thomas, S.D. The big gamble: The need for a comprehensive research approach to understanding the causes and consequences of gambling harm in Australia. *Australas. Epidemiol.* **2015**, *22*, 39–42.
- Potenza, M.N.; Balodis, I.M.; Deverensky, J.; Grant, J.E.; Petry, N.M.; Verdejo-Garcia, A.; Yip, S.W. Gambling disorder. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2019**, *5*, 51. [\[CrossRef\]](#)
- Castrén, S.; Basnet, S.; Salonen, A.H.; Pankakoski, M.; Ronkainen, J.E.; Alho, H.; Lahti, T. Factors associated with disordered gambling in Finland. *Subst. Abuse. Treat. Prev. Policy* **2013**, *8*, 24. [\[CrossRef\]](#)
- Hing, N.; Russell, A.M.T.T.; Vitartas, P.; Lamont, M. Demographic, behavioural and normative risk factors for gambling problems amongst sports bettors. *J. Gambl. Stud.* **2016**, *32*, 625–641. [\[CrossRef\]](#)
- Yücel, M.; Whittle, S.; Youssef, G.J.; Kashyap, H.; Simmons, J.G.; Schwartz, O.; Lubman, D.I.; Allen, N.B. The influence of sex, temperament, risk-taking and mental health on the emergence of gambling: A longitudinal study of young people. *Int. Gambl. Stud.* **2015**, *15*, 108–123. [\[CrossRef\]](#)

13. Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Tárrega, S.; Angulo, A.; Fernández-Aranda, F.; Arcelus, J.; Fagundo, A.B.; Aymamí, N.; Moragas, L.; Sauvaget, A.; et al. Mediation Role of Age of Onset in Gambling Disorder, a Path Modeling Analysis. *J. Gambl. Stud.* **2016**, *32*, 327–340. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Granero, R.; Penelo, E.; Martínez-Giménez, R.; Álvarez-Moya, E.; Gómez-Peña, M.; Aymamí, M.N.; Bueno, B.; Fernández-Aranda, F.; Jiménez-Murcia, S. Sex differences among treatment-seeking adult pathological gamblers. *Compr. Psychiatry* **2009**, *50*, 173–180. [\[CrossRef\]](#)
15. Jiménez-Murcia, S.; Stinchfield, R.; Álvarez-Moya, E.; Jaurrieta, N.; Bueno, B.; Granero, R.; Aymamí, M.N.; Gómez-Peña, M.; Martínez-Giménez, R.; Fernández-Aranda, F.; et al. Reliability, validity, and classification accuracy of a Spanish translation of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *J. Gambl. Stud.* **2009**, *25*, 93–104. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Grant, J.E.; Odlaug, B.L.; Chamberlain, S.R.; Schreiber, L.R.N. Neurocognitive dysfunction in strategic and non-strategic gamblers. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2012**, *38*, 336–340. [\[CrossRef\]](#)
17. Slutske, W.S.; Piasecki, T.M.; Deutsch, A.R.; Statham, D.J.; Martin, N.G. Telescoping and gender differences in the time course of disordered gambling: Evidence from a general population sample. *Addiction* **2015**, *110*, 144–151. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Jiménez-Murcia, S. Trastornos del Control de Impulsos: Juego Patológico. In *Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría*; Ruiloba, J.V., Ed.; Elsevier Masson: Barcelona, Spain, 2015; pp. 433–453.
19. Granero, R.; Jiménez-Murcia, S.; del Pino-Gutiérrez, A.; Mora, B.; Mendoza-Valenciano, E.; Baenas-Soto, I.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; Codina, E.; López-González, H.; et al. Gambling Phenotypes in Online Sports Betting. *Front. Psychiatry* **2020**, *11*, 482. [\[CrossRef\]](#)
20. Granero, R.; Penelo, E.; Stinchfield, R.; Fernández-Aranda, F.; Savvidou, L.G.; Fröberg, F.; Aymamí, N.; Gómez-Peña, M.; Pérez-Serrano, M.; del Pino-Gutiérrez, A.; et al. Is Pathological Gambling Moderated by Age? *J. Gambl. Stud.* **2014**, *30*, 475–492. [\[CrossRef\]](#)
21. Jiménez-Murcia, S.; Giménez, M.; Granero, R.; López-González, H.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; Baenas, I.; Del Pino-Gutiérrez, A.; Codina, E.; Mena-Moreno, T.; et al. Psychopathological status and personality correlates of problem gambling severity in sports bettors undergoing treatment for gambling disorder. *J. Behav. Addict.* **2021**, *10*, 422–434. [\[CrossRef\]](#)
22. Brewer, J.A.; Potenza, M.N. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: Relationships to drug addictions. *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *75*, 63–75. [\[CrossRef\]](#)
23. Blain, B.; Richard Gill, P.; Teese, R. Predicting problem gambling in Australian adults using a multifaceted model of impulsivity. *Int. Gambl. Stud.* **2015**, *15*, 239–255. [\[CrossRef\]](#)
24. Vintró-Alcaraz, C.; Mestre-Bach, G.; Granero, R.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; Fernández-Aranda, F.; Jiménez-Murcia, S. Do emotion regulation and impulsivity differ according to gambling preferences in clinical samples of gamblers? *Addict. Behav.* **2022**, *126*, 107176. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Dowling, N.A.; Merkouris, S.S.; Greenwood, C.J.; Oldenhof, E.; Toumbourou, J.W.; Youssef, G.J. Early risk and protective factors for problem gambling: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin. Psychol. Rev.* **2017**, *51*, 109–124. [\[CrossRef\]](#)
26. Lara-Huallipe, M.L.; Granero, R.; Fernández-Aranda, F.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; del Pino-Gutiérrez, A.; Valenciano-Mendoza, E.; Mora-Maltas, B.; Baenas, I.; Etxandi, M.; et al. Clustering Treatment Outcomes in Women with Gambling Disorder. *J. Gambl. Stud.* **2021**, *38*, 1469–1491. [\[CrossRef\]](#)
27. Ledgerwood, D.M.; Dyshniku, F.; McCarthy, J.E.; Ostojic-Aitkens, D.; Forfitt, J.; Rumble, S.C. Gambling-Related Cognitive Distortions in Residential Treatment for Gambling Disorder. *J. Gambl. Stud.* **2020**, *36*, 669–683. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Fernández-Aranda, F.; Stinchfield, R.; Tremblay, J.; Steward, T.; Mestre-Bach, G.; Lozano-Madrid, M.; Mena-Moreno, T.; Mallorquí-Bagué, N.; et al. Phenotypes in gambling disorder using sociodemographic and clinical clustering analysis: An unidentified new subtype? *Front. Psychiatry* **2019**, *10*, 173. [\[CrossRef\]](#)
29. Slutske, W.S.; Meier, M.H.; Zhu, G.; Statham, D.J.; Blaszczyński, A.; Martin, N.G. The Australian Twin Study of Gambling (OZ-GAM): Rationale, Sample Description, Predictors of Participation, and a First Look at Sources of Individual Differences in Gambling Involvement. *Twin Res. Hum. Genet.* **2009**, *12*, 63–78. [\[CrossRef\]](#)
30. Slutske, W.S.; Richmond-Rakerd, L.S. A closer look at the evidence for sex differences in the genetic and environmental influences on gambling in the National Longitudinal Study of Adolescent health: From disordered to ordered gambling. *Addiction* **2014**, *109*, 120–127. [\[CrossRef\]](#)
31. Tak, Y.G.; Farnham, P.J. Making sense of GWAS: Using epigenomics and genome engineering to understand the functional relevance of SNPs in non-coding regions of the human genome. *Epigenetics Chromatin* **2015**, *8*, 57. [\[CrossRef\]](#)
32. Lang, M.; Leménager, T.; Streit, F.; Fauth-Bühler, M.; Frank, J.; Juraeva, D.; Witt, S.H.; Degenhardt, F.; Hofmann, A.; Heilmann-Heimbach, S.; et al. Genome-wide association study of pathological gambling. *Eur. Psychiatry* **2016**, *36*, 38–46. [\[CrossRef\]](#)
33. Munguía, L.; Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Baenas, I.; Agüera, Z.; Sánchez, I.; Codina, E.; Del Pino-Gutiérrez, A.; Testa, G.; Treasure, J.; et al. Emotional regulation in eating disorders and gambling disorder: A transdiagnostic approach. *J. Behav. Addict.* **2022**, *10*, 508–523. [\[CrossRef\]](#)
34. Koskela, M.; Bäck, S.; Vöikar, V.; Richie, C.T.; Domanskyi, A.; Harvey, B.K.; Airavaara, M. Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiol. Dis.* **2017**, *97*, 189–200. [\[CrossRef\]](#)
35. Castrén, E. Neurotrophins and Psychiatric Disorders. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2014**, *220*, 461–479. [\[CrossRef\]](#)

36. Solé-Morata, N.; Baenas, I.; Etxandi, M.; Granero, R. The role of neurotrophin genes involved in the vulnerability to gambling disorder. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 6925. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Ernfors, P. Local and target-derived actions of neurotrophins during peripheral nervous system development. *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 1036–1044. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Linnet, J. The anticipatory dopamine response in addiction: A common neurobiological underpinning of gambling disorder and substance use disorder? *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2020**, *98*, 109802. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Pettorruso, M.; Zoratto, F.; Miuli, A.; De Risio, L.; Santorelli, M.; Pierotti, A.; Martinotti, G.; Adriani, W.; di Giannantonio, M. Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, *119*, 481–511. [\[CrossRef\]](#)
40. Gratacòs, M.; Escaramís, G.; Bustamante, M.; Saus, E.; Agüera, Z.; Bayés, M.; Cellini, E.; de Cid, R.; Fernández-Aranda, F.; Forcano, L.; et al. Role of the neurotrophin network in eating disorders' subphenotypes: Body mass index and age at onset of the disease. *J. Psychiatr. Res.* **2010**, *44*, 834–840. [\[CrossRef\]](#)
41. Mercader, J.M.; Fernández-Aranda, F.; Gratacòs, M.; Ribasés, M.; Badía, A.; Villarejo, C.; Solano, R.; González, J.R.; Vallejo, J.; Estivill, X. Blood levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology* **2008**, *56*, 185–190. [\[CrossRef\]](#)
42. Angelucci, F.; Martinotti, G.; Gelfo, F.; Righino, E.; Conte, G.; Caltagirone, C.; Bria, P.; Ricci, V. Enhanced BDNF serum levels in patients with severe pathological gambling. *Addict. Biol.* **2013**, *18*, 749–751. [\[CrossRef\]](#)
43. Choi, S.-W.; Shin, Y.-C.; Mok, J.Y.; Kim, D.-J.; Choi, J.-S.; Hwang, S.S.-H. Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *J. Behav. Addict.* **2016**, *5*, 135–139. [\[CrossRef\]](#)
44. Geisel, O.; Banas, R.; Hellweg, R.; Müller, C.A. Altered Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Pathological Gambling. *Eur. Addict. Res.* **2012**, *18*, 297–301. [\[CrossRef\]](#)
45. Kim, H.S.; von Ranson, K.M.; Hodgins, D.C.; McGrath, D.S.; Tavares, H. Demographic, psychiatric, and personality correlates of adults seeking treatment for disordered gambling with a comorbid binge/purge type eating disorder. *Eur. Eat. Disord. Rev.* **2018**, *26*, 508–518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Haniu, M.; Talvenheimo, J.; Le, J.; Katta, V.; Welcher, A.; Rohde, M.F. Extracellular domain of neurotrophin receptor trkB: Disulfide structure, N-glycosylation sites, and ligand binding. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *322*, 256–264. [\[CrossRef\]](#)
47. Otsuki, K.; Uchida, S.; Watanuki, T.; Wakabayashi, Y.; Fujimoto, M.; Matsubara, T.; Funato, H.; Watanabe, Y. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J. Psychiatr. Res.* **2008**, *42*, 1145–1153. [\[CrossRef\]](#)
48. Cho, S.C.; Kim, H.W.; Kim, B.N.; Kim, J.W.; Shin, M.S.; Cho, D.Y.; Chung, S.; Jung, S.W.; Yoo, H.J.; Chung, I.W.; et al. Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2010**, *34*, 1065–1069. [\[CrossRef\]](#)
49. Ceccarini, M.R.; Tasegian, A.; Franzago, M.; Patria, F.F.; Albi, E.; Codini, M.; Conte, C.; Bertelli, M.; Ragione, L.D.; Stuppia, L.; et al. 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **2020**, *183*, 155–163. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
50. Mercader, J.M.; Saus, E.; Agüera, Z.; Bayés, M.; Boni, C.; Carreras, A.; Cellini, E.; de Cid, R.; Dierssen, M.; Escaramís, G.; et al. Association of NTRK3 and its interaction with NGF suggest an altered cross-regulation of the neurotrophin signaling pathway in eating disorders. *Hum. Mol. Genet.* **2008**, *17*, 1234–1244. [\[CrossRef\]](#)
51. Retz, W.; Ringling, J.; Retz-Junginger, P.; Vogelgesang, M.; Rösler, M. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with gambling disorder. *J. Neural Transm.* **2016**, *123*, 1013–1019. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Fatséas, M.; Hurmic, H.; Serre, F.; Debrabant, R.; Daulouède, J.P.; Denis, C.; Auriacombe, M. Addiction severity pattern associated with adult and childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in patients with addictions. *Psychiatry Res.* **2016**, *246*, 656–662. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Chowdhury, N.S.; Livesey, E.J.; Blaszczyński, A.; Harris, J.A. Pathological Gambling and Motor Impulsivity: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Gambl. Stud.* **2017**, *33*, 1213–1239. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Ledgerwood, D.M.; Petry, N.M. Subtyping pathological gamblers based on impulsivity, depression, and anxiety. *Psychol. Addict. Behav.* **2010**, *24*, 680–688. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. First, M.B.; Williams, J.B.W.; Karg, R.S.; Spitzer, R.L. *Structured Clinical Interview for DSM-5 Research Version*; American Psychiatric Association: Arlington, VA, USA, 2015.
56. Stinchfield, R. Reliability, Validity, and Classification Accuracy of a Measure of DSM-IV Diagnostic Criteria for Pathological Gambling. *Am. J. Psychiatry* **2003**, *160*, 180–182. [\[CrossRef\]](#)
57. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed.; American Psychiatric Association (APA): Washington, DC, USA, 2000; ISBN 0-89042-334-2.
58. Lesieur, H.R.; Blume, S.B. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of Pathological gamblers. *Am. J. Psychiatry* **1987**, *144*, 1184–1188. [\[CrossRef\]](#)
59. Echeburúa, E.; Báez, C.; Fernández-Montalvo, J.; Páez, D.; Baez, C.; Fernández-Montalvo, J.; Páez, D. Cuestionario de Juego Patológico de South Oaks (SOGS): Validación española. *Análisis Modif. Conduct.* **1994**, *20*, 769–791.
60. Derogatis, L.R. *SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual—II for the Revised Version*; Clinical Psychometric Research: Towson, MD, USA, 1994.
61. Derogatis, L. *SCL-90-R. Cuestionario de 90 Síntomas-Manual*; TEA: Madrid, Spain, 2002.

62. Cloninger, C.R. *The Temperament and Character Inventory Revised*; Center for Psychobiology of Personality, Washington University: St Louis, MO, USA, 1999.
63. Gutiérrez-Zotes, J.A.; Bayón, C.; Montserrat, C.; Valero, J.; Labad, A.; Cloninger, C.R.; Fernández-Aranda, F. Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Españolas Psiquiatr.* **2004**, *32*, 8–15.
64. Jiménez-Murcia, S.; Aymamí-Sanromà, N.M.; Gómez-Peña, M.; Álvarez-Moya, E.M.; Vallejo, J. *Protocols de Tractament Cognitivo-conductual Pel Joc Patològic i D'altres Addiccions no Tòxiques*; Hospital Universitari de Bellvitge: Barcelona, Spain, 2006.
65. Kline, R.B. *Principles and Practice of Structural Equation Modeling*, 2nd ed.; The Guilford Press: New York, NY, USA, 2005.
66. Oertzen, T. Power equivalence in structural equation modelling. *Br. J. Math. Stat. Psychol.* **2010**, *63*, 257–272. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Borsboom, D.; Mellenbergh, G.J.; van Heerden, J. The theoretical status of latent variables. *Psychol. Rev.* **2003**, *110*, 203–219. [[CrossRef](#)]
68. Barrett, P. Structural equation modelling: Adjudging model fit. *Pers. Individ. Dif.* **2007**, *42*, 815–824. [[CrossRef](#)]
69. Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Fernández-Aranda, F.; Arcelus, J.; Aymamí, M.N.; Gómez-Peña, M.; Tárrega, S.; Moragas, L.; Del Pino-Gutiérrez, A.; Sauchelli, S.; et al. Predictors of outcome among pathological gamblers receiving cognitive behavioral group therapy. *Eur. Addict. Res.* **2015**, *21*, 169–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Sharman, S.; Murphy, R.; Turner, J.; Roberts, A. Psychosocial correlates in treatment seeking gamblers: Differences in early age onset gamblers vs later age onset gamblers. *Addict. Behav.* **2019**, *97*, 20–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Volberg, R.A.; Gupta, R.; Griffiths, M.D.; Olason, D.T.; Delfabbro, P. An international perspective on youth gambling prevalence studies. *Int. J. Adolesc. Med. Health* **2010**, *22*, 3–38. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Kim, S.W.; Grant, J.E.; Eckert, E.D.; Faris, P.L.; Hartman, B.K. Pathological gambling and mood disorders: Clinical associations and treatment implications. *J. Affect. Disord.* **2006**, *92*, 109–116. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Álvarez-Moya, E.M.; Jiménez-Murcia, S.; Aymamí, M.N.; Gómez-Peña, M.; Granero, R.; Santamaría, J.; Menchón, J.M.; Fernández-Aranda, F. Subtyping Study of a Pathological Gamblers Sample. *Can. J. Psychiatry* **2010**, *55*, 498–506. [[CrossRef](#)]
74. Granero, R.; Jiménez-Murcia, S.; del Pino-Gutiérrez, A.; Mena-Moreno, T.; Mestre-Bach, G.; Gómez-Peña, M.; Moragas, L.; Aymamí, N.; Giroux, I.; Grall-Bronnec, M.; et al. Gambling Phenotypes in Older Adults. *J. Gambl. Stud.* **2020**, *36*, 809–828. [[CrossRef](#)]
75. Jiménez-Murcia, S.; Granero, R.; Giménez, M.; del Pino-Gutiérrez, A.; Mestre-Bach, G.; Mena-Moreno, T.; Moragas, L.; Baño, M.; Sánchez-González, J.; de Gracia, M.; et al. Contribution of sex on the underlying mechanism of the gambling disorder severity. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 18722. [[CrossRef](#)]
76. Khanbhai, Y.; Smith, D.; Battersby, M. Gender by Preferred Gambling Activity in Treatment Seeking Problem Gamblers: A Comparison of Subgroup Characteristics and Treatment Outcomes. *J. Gambl. Stud.* **2017**, *33*, 99–113. [[CrossRef](#)]
77. Grant, J.E.; Chamberlain, S.R.; Schreiber, L.R.N.; Odlaug, B.L. Gender-related clinical and neurocognitive differences in individuals seeking treatment for pathological gambling. *J. Psychiatr. Res.* **2012**, *46*, 1206–1211. [[CrossRef](#)]
78. Odlaug, B.L.; Chamberlain, S.R. Gambling and Personality Dimensions. *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* **2014**, *1*, 13–18. [[CrossRef](#)]
79. Janiri, L.; Martinotti, G.; Dario, T.; Schifano, F.; Brià, P. The Gamblers' Temperament and Character Inventory (TCI) Personality Profile. *Subst. Use Misuse* **2007**, *42*, 975–984. [[CrossRef](#)]
80. Lobo, D.S.S.; Quilty, L.C.; Martins, S.S.; Tavares, H.; Vallada, H.; Kennedy, J.L.; Bagby, R.M. Pathological gambling subtypes: A comparison of treatment-seeking and non-treatment-seeking samples from Brazil and Canada. *Addict. Behav.* **2014**, *39*, 1172–1175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
81. Moragas, L.; Granero, R.; Stinchfield, R.; Fernández-Aranda, F.; Fröberg, F.; Aymamí, N.; Gómez-Peña, M.; Fagundo, A.B.; Islam, M.A.; del Pino-Gutiérrez, A.; et al. Comparative analysis of distinct phenotypes in gambling disorder based on gambling preferences. *BMC Psychiatry* **2015**, *15*, 86. [[CrossRef](#)]
82. Jiménez-Murcia, S.; Fernández-Aranda, F.; Mestre-Bach, G.; Granero, R.; Tárrega, S.; Torrubia, R.; Aymamí, N.; Gómez-Peña, M.; Soriano-Mas, C.; Steward, T.; et al. Exploring the Relationship between Reward and Punishment Sensitivity and Gambling Disorder in a Clinical Sample: A Path Modeling Analysis. *J. Gambl. Stud.* **2017**, *33*, 579–597. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Lorains, F.K.; Cowlishaw, S.; Thomas, S.A. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: Systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction* **2011**, *106*, 490–498. [[CrossRef](#)]
84. Atkinson, J.; Sharp, C.; Schmitz, J.; Yaroslavsky, I. Behavioral Activation and Inhibition, Negative Affect, and Gambling Severity in a Sample of Young Adult College Students. *J. Gambl. Stud.* **2012**, *28*, 437–449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Kernie, S.G.; Liebl, D.J.; Parada, L.F. BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.* **2000**, *19*, 1290–1300. [[CrossRef](#)]
86. Xu, B.; Goulding, E.H.; Zang, K.; Cepoi, D.; Cone, R.D.; Jones, K.R.; Tecott, L.H.; Reichardt, L.F. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat. Neurosci.* **2003**, *6*, 736–742. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Sleeman, M.W.; Garcia, K.; Liu, R.; Murray, J.D.; Malinova, L.; Moncrieffe, M.; Yancopoulos, G.D.; Wiegand, S.J. Ciliary neurotrophic factor improves diabetic parameters and hepatic steatosis and increases basal metabolic rate in db/db mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 14297–14302. [[CrossRef](#)]
88. Kokoeva, M.V.; Yin, H.; Flier, J.S. Neurogenesis in the Hypothalamus of Adult Mice: Potential Role in Energy Balance. *Science* **2005**, *310*, 679–683. [[CrossRef](#)]

-
89. Fauth-Bühler, M.; Mann, K.; Potenza, M.N. Pathological gambling: A review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addict. Biol.* **2017**, *22*, 885–897. [[CrossRef](#)]
 90. Griffiths, M.D. Behavioural addiction and substance addiction should be defined by their similarities not their dissimilarities. *Addiction* **2017**, *112*, 1718–1720. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ESTUDIO III

Título del artículo

Anandamide and 2-arachidonoylglycerol baseline plasma concentrations and their clinical correlate in gambling disorder.

Análisis de las concentraciones plasmáticas basales de anandamida y 2-araquidonilglicerol y su correlato clínico en el trastorno de juego.

Resumen

Introducción. Los principales ligandos endógenos del sistema endocannabinoide, anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG), ejercen una acción neuromoduladora sobre otros muchos sistemas neurotransmisores como el dopaminérgico. Sumado a la amplia distribución de receptores cannabinoides en el sistema nervioso, se ha reportado la implicación de este sistema en el procesamiento de la recompensa y otros procesos relacionados con la adicción, como la impulsividad, la regulación emocional y el rendimiento neuropsicológico. Algunos estudios han descrito anomalías funcionales del sistema en trastornos relacionados con la adicción a sustancias.

Objetivos. El primer objetivo de este estudio fue analizar las concentraciones plasmáticas en ayunas de AEA y 2-AG en individuos con trastorno de juego (TJ) en comparación con individuos controles sanos. En segundo lugar, se evaluó la existencia de asociaciones entre las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG, variables psicológicas (regulación emocional, personalidad, impulsividad rasgo, psicopatología general) y neuropsicológicas (control inhibitorio, flexibilidad cognitiva, atención y memoria de trabajo) en la definición de la gravedad del TJ.

Método. Este estudio observacional incluyó una muestra clínica de 166 adultos (95.8% varones, media de edad de 39 ± 13.7 años) con diagnóstico de TJ que habían solicitado tratamiento especializado en régimen ambulatorio en la Unidad de Adicciones Comportamentales del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). El grupo control estuvo compuesto por 41 individuos sin diagnóstico de TJ (90.2% varones, media de edad de 49 ± 15.2 años). El diagnóstico de TJ se realizó en base a una entrevista clínica

semiestructurada y de acuerdo con criterios DSM-5. Las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG (ng/ml) se analizaron mediante cromatografía-espectrometría de masas a partir de la extracción de una muestra de sangre venosa periférica tras ayuno nocturno de entre 8-12 horas. Los pacientes fueron evaluados mediante una batería estandarizada de pruebas psicométricas autoreportadas (*Criterios DSM*, *SOGS*, *DERS*, *TCI-R*, *UPPS-P*, *SCL-90R*). Para la exploración de variables neuropsicológicas se emplearon instrumentos estandarizados de medida (*WCST*, *TMT* Parte A y B, *SCWT* y la tarea de dígitos del *WMS-III*). La comparación entre grupos de las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG se realizó mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por edad, sexo e índice de masa corporal. En el caso de la comparación de variables clínicas, psicológicas y neuropsicológicas se empleó un ANCOVA ajustado por edad y sexo. La relación entre variables biológicas, clínicas y neuropsicológicas se exploró mediante el análisis de *pathways* basado en un modelo de ecuación estructural.

Resultados. A diferencia de 2-AG, las concentraciones plasmáticas de AEA fueron significativamente mayores en grupo clínico que en el grupo control ($p=0.002$). Tanto AEA como 2-AG se asociaron con la gravedad del TJ, ejerciendo la variable “búsqueda de novedad” (*TCI-R*) un papel mediador.

Conclusiones. Este estudio evidencia diferencias en las concentraciones plasmáticas de AEA en individuos con TJ comparados con controles sanos. Aunque de carácter exploratorio, los resultados del análisis de *pathways* describen un patrón predictor de mayor gravedad fenotípica del TJ basado en la asociación de las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG con las puntuaciones en la variable “búsqueda de novedad”. Se necesitan futuros estudios que profundicen en estos hallazgos preliminares y en su potencial implicación en el manejo terapéutico del TJ.

Research Article

Cite this article: Baenas I, Solé-Morata N, Granero R, Fernández-Aranda F, Pujadas M, Mora-Maltas B, Lucas I, Gómez-Peña M, Moragas L, del Pino-Gutiérrez A, Tapia J, de la Torre R, Potenza MN, Jiménez-Murcia S (2023). Anandamide and 2-arachidonoylglycerol baseline plasma concentrations and their clinical correlate in gambling disorder. *European Psychiatry*, **66**(1), e97, 1–9 <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2460>

Received: 23 June 2023

Revised: 08 September 2023

Accepted: 26 September 2023

Keywords:

2-arachidonoylglycerol; addictive behaviors; anandamide; gambling disorder; impulsive behaviors

Corresponding author:

Susana Jiménez-Murcia;

Email: sjimenez@bellvitgehospital.cat

Anandamide and 2-arachidonoylglycerol baseline plasma concentrations and their clinical correlate in gambling disorder

Isabel Baenas^{1,2,3,4} , Neus Solé-Morata^{1,3} , Roser Granero^{2,3,5} , Fernando Fernández-Aranda^{1,2,3,6} , Mitona Pujadas⁷, Bernat Mora-Maltas^{1,3,4} , Ignacio Lucas^{1,2,3} , Mónica Gómez-Peña^{1,3} , Laura Moragas^{1,3}, Amparo del Pino-Gutiérrez^{2,3,8} , Javier Tapia^{3,4} , Rafael de la Torre^{2,7,9} , Marc N. Potenza^{10,11,12,13,14}  and Susana Jiménez-Murcia^{1,2,3,6} 

¹Department of Clinical Psychology, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain; ²CIBER Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona Spain; ³Psychoneurobiology of Eating and Addictive Behaviors Group, Neuroscience Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁴Doctoral Program in Medicine and Translational Research, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Department of Psychobiology and Methodology, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience Research Group, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain; ⁸Department of Public Health, Mental Health and Perinatal Nursing, School of Nursing, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁹Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra (CEXS-UPF), Barcelona, Spain; ¹⁰Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ¹¹Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA; ¹²Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA; ¹³Connecticut Council on Problem Gambling, Wethersfield, CT, USA and ¹⁴Department of Neuroscience, Yale University, New Haven, CT, USA

Abstract

Introduction. Different components of the endocannabinoid (eCB) system such as their most well-known endogenous ligands, anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), have been implicated in brain reward pathways. While shared neurobiological substrates have been described among addiction-related disorders, information regarding the role of this system in behavioral addictions such as gambling disorder (GD) is scarce.

Aims. Fasting plasma concentrations of AEA and 2-AG were analyzed in individuals with GD at baseline, compared with healthy control subjects (HC). Through structural equation modeling, we evaluated associations between endocannabinoids and GD severity, exploring the potentially mediating role of clinical and neuropsychological variables.

Methods. The sample included 166 adult outpatients with GD (95.8% male, mean age 39 years old) and 41 HC. Peripheral blood samples were collected after overnight fasting to assess AEA and 2-AG concentrations (ng/ml). Clinical (i.e., general psychopathology, emotion regulation, impulsivity, personality) and neuropsychological variables were evaluated through a semi-structured clinical interview and psychometric assessments.

Results. Plasma AEA concentrations were higher in patients with GD compared with HC ($p = .002$), without differences in 2-AG. AEA and 2-AG concentrations were related to GD severity, with novelty-seeking mediating relationships.

Conclusions. This study points to differences in fasting plasma concentrations of endocannabinoids between individuals with GD and HC. In the clinical group, the pathway defined by the association between the concentrations of endocannabinoids and novelty-seeking predicted GD severity. Although exploratory, these results could contribute to the identification of potential endophenotypic features that help optimize personalized approaches to prevent and treat GD.

Introduction

Gambling disorder (GD) is a psychiatric disorder characterized by a recurrent betting behavior despite negative consequences [1]. It has been classified within the “substance-related and addiction disorders” category in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5), which recognizes the disorder as a behavioral addiction [1]. The estimated lifetime prevalence of GD varied between 0.2 and 10.6% worldwide, being around 1% in Spain [2–4]. It is considered as a complex disorder with a multifactorial etiology, involving psychosocial and biological factors [4, 5]. In this line, some studies have pointed to the role of different

© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press on behalf of the European Psychiatric Association. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.



EUROPEAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

neuroendocrine systems in the pathogenesis of GD, which modulate neurobiological responses associated with reward and gratification [6–9].

Over the past few decades, the study of the endocannabinoid (eCB) system has garnered closed attention in the field of psychiatry due to its involvement in several brain functions such as cognition, emotion, impulsivity, and motivation [10]. Indeed, the eCB system has been directly implicated in the regulation of reward homeostasis in both animal and human studies [11–13]. This system includes endogenous ligands (i.e., eCBs), G-protein coupled cannabinoid receptors (CBRs), and enzymes to metabolize eCBs. Anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) are arguably the two most studied eCBs [14]. They are produced post-synaptically on demand to act on presynaptic CBRs, mainly types 1 and 2 (CB1R, CB2R). AEA and 2-AG do not seem fully interchangeable [15, 16], and even when interacting, they display specific functionality and/or act on different pathways regarding similar functions [15, 17]. AEA binds with slightly higher affinity to CB1R than CB2R, whereas 2-AG exhibits greater general agonist efficacy than AEA [14].

Although both types of receptors are located in the brain and peripheral tissues [18], CB1R has been predominantly found in the brain [19]. This receptor is widely distributed in mesolimbic structures integrated in the reward system (e.g., nucleus accumbens and ventral tegmental area) and other brain regions (e.g., prefrontal cortex, hippocampus, amygdala, insula, and hypothalamus) implicated in cue-elicited craving, relapse-like behaviors, and conditioning processes [14, 20, 21]. Through their union to CB1R, eCBs act as retrograde inhibitors of neurotransmitter release (both inhibitory, gamma-aminobutyric acid (GABA), and excitatory, glutamate (GLU)), with a modulatory role of other neurotransmission systems also involved in reward processing and addiction (e.g., dopaminergic, serotonergic, opioid systems) [22, 23].

The eCB system seems to enhance motivation for different natural and learned rewards (e.g., palatable food, sex, money, or drugs) by stimulating dopaminergic signaling [24, 25]. Indeed, the action of eCBs on CB1R regulates short- and long-term synaptic plasticity in areas related to reward processing, being dysfunctional changes in neuroplasticity linked to addiction [25]. Then, it is not surprising that the dysregulation of the eCB system signaling has been linked to substance and nonsubstance addictive behaviors (e.g., food, drugs, sex) [13, 14, 25].

In this context, eCBs have been proposed to influence dopamine-related positive reinforcement that mediates craving and impulsive reward-seeking behaviors [26]. Likewise, the eCB system seems to participate in negative-reinforcement-driven seeking behaviors through their involvement in learning and memory processes [25]. A dysfunctional eCB system signaling between the limbic system and areas such as the prefrontal cortex and amygdala may result in emotional processing and sensory perceptions underlying addiction. Such processes influence the acquisition of habit learning and conditioned responses relevant to progressive impairments in control that characterize addiction [23, 27].

Moreover, the eCB system has been linked to impulsivity and executive functioning albeit in different ways [28–30]. For example, circulating AEA concentrations have been related to advantageous decision-making and better cognitive flexibility while 2-AG concentrations have been linked to impaired cognitive flexibility and inhibitory response tendencies in a nonclinical population [31]. Likewise, the association of the eCB system with personality traits, such as novelty-seeking, has also been noted in previous research [28]. Additionally, the involvement of this system in

emotion regulation has suggested a role in the pathogenesis of mood disturbances [32, 33]. That said, it is worth mentioning that impulsivity, poor cognitive processing, a dysfunctional personality structure (e.g., high novelty-seeking), and emotion dysregulation represent core features related to the pathogenesis of GD [4, 34–36].

Altogether, dysfunctions on the eCB system seem to be involved in several processes related to addiction [13, 25]. However, there is still controversy whether eCB system dysfunctions may be associated with causes and/or consequences of exposure to potentially addictive rewards. In fact, exposure to rewards has been proposed to induce, in turn, changes in the eCB system functioning [27]. In this sense, additional studies are needed to better understand the link between the eCB system and the pathogenesis of addiction. Nonetheless, preclinical and clinical evidence has led to the eCB system being proposed as a potential therapeutic target in psychiatry. In this line, CBR blockade or eCBs synthesis inhibition (e.g., enzyme inhibitors) seem to reduce reward consumption and craving, as well as subsequent relapse [14, 24, 37, 38].

To the best of our knowledge, this is the first study to assess eCBs in GD. Then, this study aimed to measure baseline AEA and 2-AG plasma concentrations in fasting among patients with GD, compared with healthy controls (HC). Moreover, through a path analysis model, associations between eCBs concentrations and GD severity were analyzed, considering the mediating role of clinical and neuropsychological variables. Based on previous data, we expected to find differences in eCBs concentrations between groups. Besides, we hypothesized a distinctive association between AEA and 2-AG with GD severity.

Methods

Participants

The final sample consisted of $n = 166$ treatment-seeking adult outpatients with a diagnosis of GD according to DSM-5 criteria [1], mostly men ($n = 159$, 95.8%) with a mean age of 39.13 years old ($SD = 13.73$). They were voluntarily recruited between April 2018 and September 2021 at the Behavioral Addictions Unit of Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain). A total of 41 HC were recruited via advertisement from the same catchment area. Exclusion criteria in both groups were the presence of an organic mental disorder, an intellectual disability, a neurodegenerative disorder, or an active psychotic disorder. Although a valid blood sample was available in all cases, 11 patients and 1 HC were excluded from the initial sample ($n = 177$ patients with GD and $n = 42$ HC) due to incomplete clinical data.

Assessments

Biological measures

Blood samples were obtained after an overnight fasting of at least 8 hours. Blood was centrifuged at 1700 g in a refrigerated centrifuge (4°C) for over 20 minutes. Plasma was immediately separated and stored at -80°C until the analysis was carried out. AEA and 2-AG were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS–MS) using a previously validated method [39].

Clinical and neuropsychological measures

Clinical and neuropsychological variables were collected using standardized instruments, which are properly described in the [Supplementary Material](#). Briefly, clinical variables were measured using the Spanish adaptation of the following questionnaires: South

Oaks Gambling Screen (SOGS) [40, 41]; Diagnostic Questionnaire for Pathological Gambling According to DSM criteria [42, 43], Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) [44, 45]; Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R) [46, 47]; Impulsive Behavior Scale (UPPS-P) [48, 49]; and Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) [50, 51]. This last psychometric assessment was not systematically recorded in the HC group. Neuropsychological data has been collected by the following instruments: Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [52]; Stroop Color and Word Test (SCWT) [53]; Trail Making Test (TMT) [54]; and Digits task of the Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III) [55].

Additionally, body mass index (BMI) and disorder-related variables, such as the age of onset and duration of GD, were collected in a semi-structured face-to-face clinical interview as described elsewhere [56].

Procedure

All participants were evaluated at the Behavioral Addictions Unit of Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain). The data collection was conducted by a trained multidisciplinary team (psychologists, psychiatrists, nurses) with more than 25 years of experience in the field of GD. A comprehensive semi-structured clinical interview was conducted in a first session assessing all aspects related to gambling behavior. The psychometric assessment of clinical variables and the extraction of blood samples took place in a second session. Blood samples were analyzed at the Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience research group-Hospital del Mar Research Institute (IMIM) (Barcelona, Spain). The neuropsychological evaluation was performed in a third session. All the measures were assessed prior to the beginning of specialized treatment for GD in our Unit.

Ethics

The present study was conducted according to the Declaration of Helsinki. The Clinical Research Ethics Committee of Bellvitge University Hospital approved this study (ref. PR329/19 and PR338/17). Signed informed consent was obtained from all participants.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted with Stata17 for Windows [57]. The between-group comparison of AEA and 2-AG concentrations was done with the analysis of covariance (ANCOVA), adjusting for sex, age, and BMI, as well as for sex and age regarding clinical variables (UPPS-P, SCL-90R, TCI-R, DERS). The standardized Cohen's *d* coefficient measured the effect size for the mean comparisons (the thresholds of 0.20, 0.50, and 0.80 were considered for low, mild/moderate, and high-large effect sizes) [58].

Path analysis exploring the underlying relationships between variables among the GD subsample was performed through Structural Equation Models (SEM). The rationale for model specification was based on the background provided by the cumulated empirical evidence, with the condition of guaranteeing the clinical association of the relationships. All parameters were free-estimated, and parameters with no significant tests were deleted with the aim to obtain a final parsimonious model with the highest possible statistical power. Due to the large number of neuropsychological variables in the study, a latent variable was defined for the main

measures obtained in each cognition test (WCST nonperseverative errors, WCST conceptual, TMT-A, TMT-B, Stroop interference, digits direct, and digits inverse). The goodness-of-fit was evaluated with standard criteria [59]: root mean square error of approximation RMSEA < 0.08, Bentler's Comparative Fit Index CFI > 0.90, Tucker-Lewis Index TLI > 0.90, and standardized root mean square residual SRMR < 0.10. The global predictive capacity of the model was estimated with the coefficient of determination (CD).

Results

Description of the sample

In the clinical group, most participants were men (95.8%). The mean age was 39.1 years old (SD = 13.7), the mean age of GD onset was 27.8 years (SD = 11.9), and mean GD duration was 5.3 years (SD = 6.3). Most HC were men (90.2%), with a mean age of 49.3 years old (SD = 15.2). Table 1 displays the participants characteristics.

The presence of GD was associated with higher BMI, impulsivity (UPPS-P), general psychopathology (SCL-90R), novelty-seeking, and harm-avoidance (TCI-R), but lower self-directedness (TCI-R). Table 2 contains results of ANCOVA comparing clinical features between groups, adjusting for age and sex.

Comparison of eCBs concentrations between groups

Broadly, the clinical group displayed higher mean AEA concentrations while no between-group differences were found in 2-AG concentrations, after adjusting for age, sex, and BMI. Table 3 shows comparison of eCBs concentrations between groups. Additionally, Figure 1 displays a scatterplot with individual data point concentrations of eCBs.

Path analysis

Figure 2 displays the path diagram with the standardized coefficients of the SEM obtained in the GD group. Supplementary Table S1 contains the complete SEM results. This final model achieved adequate goodness-of-fit: RMSEA = 0.065 (95% confidence interval: 0.051 to 0.079), CFI = 0.909, TLI = 0.906 and SRMR = 0.099. The global predictive capacity was 26% (CD = 0.256).

All variables used to define the latent variable measuring the neuropsychological performance level achieved significant results.

Table 1. Descriptive features of the sample

	Control (<i>n</i> = 41)		GD (<i>n</i> = 166)		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sex					
Women	4	9.8	7	4.2	.157
Men	37	90.2	159	95.8	
	Mean	SD	Mean	SD	<i>p</i>
Age (years-old)	49.27	15.23	39.13	13.73	<.001*
Age of onset of GD	–	–	27.81	11.95	
Duration of GD	–	–	5.30	6.27	

Abbreviations: GD, gambling disorder; SD, standard deviation.

*Significant comparison.

Table 2. Comparison of anthropometric, clinical, and neuropsychological variables between groups: ANCOVA

Adjusted for sex and age	Control (<i>n</i> = 41)		GD (<i>n</i> = 166)		<i>p</i>	<i>d</i>
	Mean	SD	Mean	SD		
BMI (kg/m ²)	24.58	2.60	26.93	5.19	.004*	0.57 [†]
UPPS-P: Lack of premeditation	20.84	4.02	24.27	6.11	.001*	0.66 [†]
UPPS-P: Positive Urgency	20.26	5.85	31.93	10.39	<.00*	1.38 [†]
UPPS-P: Negative Urgency	22.79	5.55	32.11	6.60	<.001*	1.53 [†]
SCL-90R: GSI score	0.40	0.34	1.08	0.65	<.001*	1.31 [†]
TCI-R: Novelty-seeking	98.42	10.63	111.29	12.23	<.001*	1.12 [†]
TCI-R: Harm avoidance	87.69	17.86	99.17	17.15	<.001*	0.66 [†]
TCI-R: Self-directedness	148.96	19.03	131.09	20.24	<.001*	0.91 [†]
DERs: Total	–	–	90.68	21.37	–	–
WCST nonperseverative errors	9.15	10.42	17.46	13.09	<.001*	0.70 [†]
WCST conceptual	66.37	8.66	62.40	14.56	.108	0.33
TMT A	27.65	8.10	30.44	9.85	.096	0.31
TMT B	62.12	22.07	79.27	41.47	.013*	0.52 [†]
STROOP interference	3.29	7.71	3.02	6.89	.830	0.04
Digits direct	9.39	1.93	9.03	1.95	.311	0.19
Digits inverse	6.94	1.89	6.16	1.65	.013*	0.44

Note: –, Not available for this group.

Abbreviations: GD, gambling disorder; SD, standard deviation.

*Significant comparison.

[†]Effect size into ranges mild–moderate ($|d| > 0.50$) to high–large ($|d| > 0.80$).

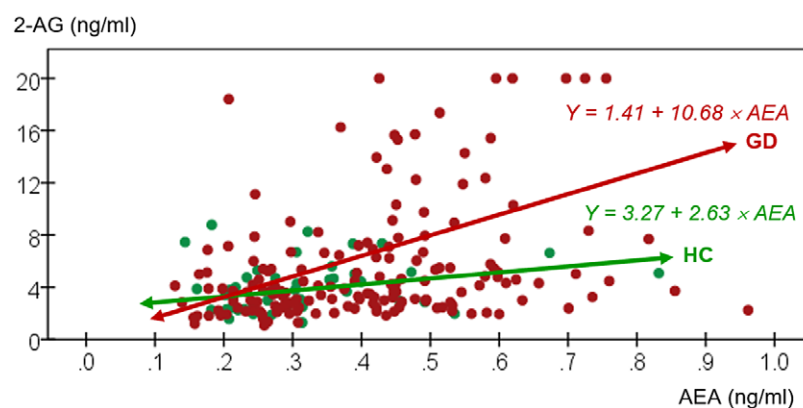
Table 3. Comparison of endocannabinoids concentrations between groups: ANCOVA

Adjusted for sex, age, and body mass index	Control (<i>n</i> = 41)		GD (<i>n</i> = 166)		<i>p</i>	<i>d</i>
	Mean	SD	Mean	SD		
2-AG (ng/ml)	4.25	1.94	5.71	5.22	.100	0.37
AEA (ng/ml)	0.32	0.14	0.41	0.16	.002*	0.60 [†]

Abbreviations: 2-AG, 2-arachidonoylglycerol (ng/ml); AEA, *N*-arachidonylethanolamide (anandamide) (ng/ml); GD, gambling disorder; SD, standard deviation.

*Significant comparison.

[†]Effect size into ranges mild–moderate ($|d| > 0.50$) to high–large ($|d| > 0.80$).

**Figure 1.** Scatterplot with individual data point concentrations of eCBs. 2-AG, 2-arachidonoylglycerol (ng/ml); AEA, anandamide (ng/ml); GD, gambling disorder; HC, healthy control.

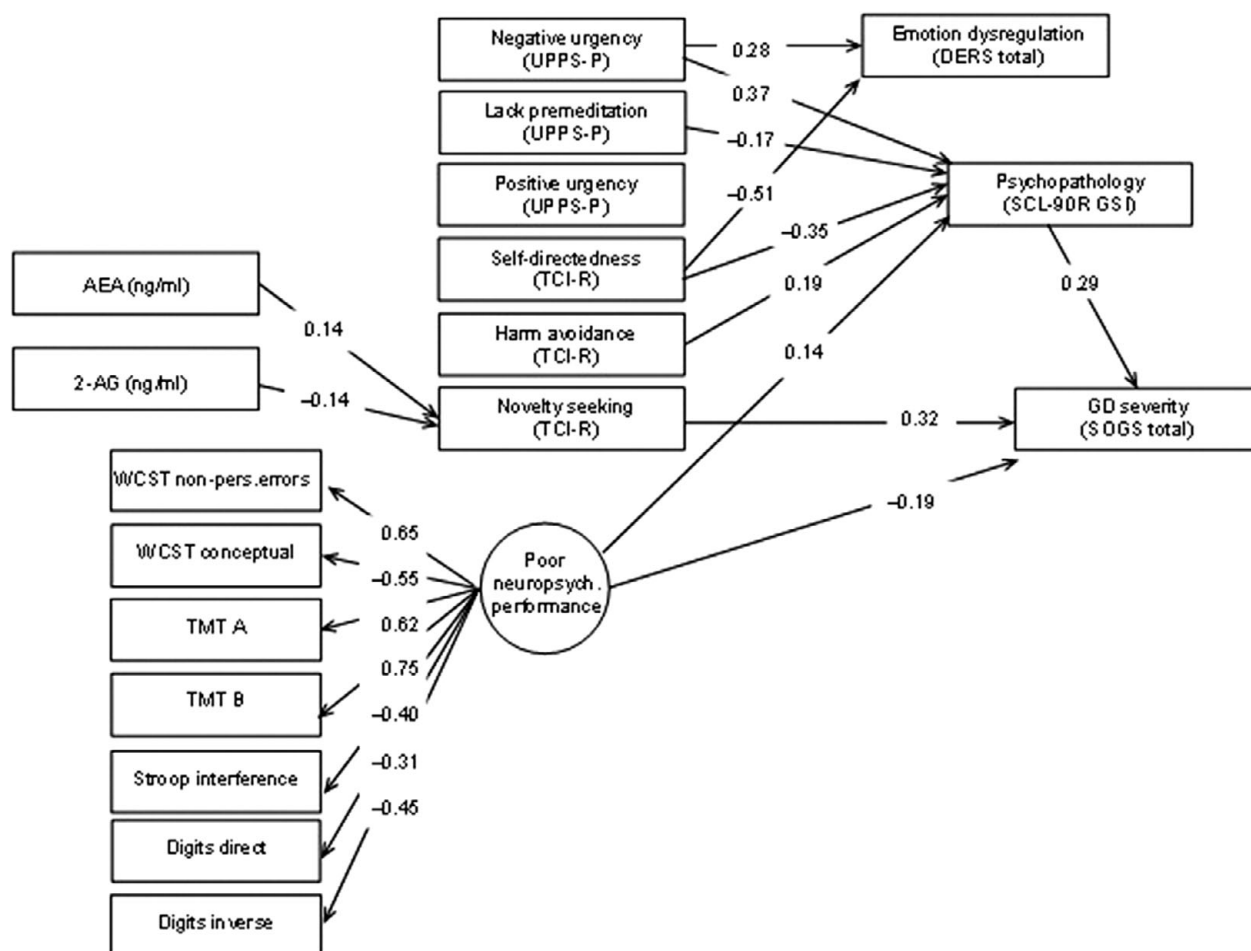


Figure 2. Path diagram with the standardized coefficients within the GD subsample. Results adjusted for sex and age. Only significant parameters are retained. Fit statistics: RMSEA = 0.065 (95%CI: 0.051 to 0.079); CFI = 0.909; TLI = 0.906; SRMR = 0.099; CD = 0.256.

The signal of the measurement coefficients indicates that the higher the level in the latent variable, the higher the cognitive impairment.

Higher GD severity (SOGS) was directly associated with higher novelty-seeking (TCI-R) and psychopathological distress (SCL-90R, GSI), but lower neuropsychological dysfunction (latent variable). Indirect mediating links that contributed to increase the likelihood of higher GD severity were identified: (a) higher AEA and lower 2-AG concentrations were positively associated with higher novelty-seeking; (b) the path characterized by higher scores in harm avoidance and negative urgency as well as lower self-directedness and lack of premeditation was linked to higher scores in general psychopathology; and (c) worse cognitive performance was associated with more general psychopathology.

Discussion

This exploratory study examined circulating AEA and 2-AG concentrations in individuals with and without GD. Moreover, relationships between those eCBs concentrations and GD severity were assessed through a SEM model that included different clinical and neuropsychological features. Broadly, the socio-demographic, clinical, and neuropsychological profile that characterized the clinical group was in line with previous works [60–62]. AEA concentrations were higher in individuals with GD than in HC after adjusting for sex, age, and BMI. The SEM analysis showed an association

between eCBs concentrations and GD severity, with novelty-seeking being a mediating factor. Although it was not a primary objective of this study, the association between clinical and neuropsychological variables and GD severity was previously described [63–65].

Bearing in mind that this is a cross-sectional study, differences in eCBs concentrations between groups suggest an involvement of the eCB system in the pathogenesis of GD. Precisely, higher AEA concentrations in individuals with GD might indicate a dysfunctional eCB system, which has already been involved with the reinforcement of rewarding behaviors in other psychiatric conditions, such as substance use disorders or binge eating disorder [12, 16, 17, 27, 66–72]. In contrast to AEA, we did not observe statistically significant differences in 2-AG concentrations between groups. A possible hypothesis may be that 2-AG is highly sensitive to cue exposure, as previously proposed [69, 72, 73]. Moreover, it is worth mentioning that a prominent influence of preanalytical conditions on the plasma 2-AG concentrations (e.g., food intake, collection, and processing of blood samples) could be affecting our results [74]. Therefore, these aspects should be considered in the design of future studies.

Alternatively, the existence of compensatory mechanisms of the eCB system in efforts to counterbalance a dysfunctional activity could contribute to explain our results [26, 75]. This rationale may be reinforced by 2-AG acting as a full agonist on CB1R in contrast

with the partial agonism of AEA, which gives AEA a higher modulatory capacity on CBRs and the eCB system's activity, including other eCBs [14, 76]. Indeed, Maccarrone et al. [76] reported that elevated AEA concentrations could mediate a reduced biosynthesis of 2-AG in brain areas related to reward processing in an animal model, suggesting efforts to balance the eCB system tone. Furthermore, genetic studies have suggested that dysfunction of the enzymatic machinery could modulate eCBs concentrations. For example, the inhibition of the fatty acid amide hydrolase (FAAH), an enzyme involved in the degradation of AEA, has been related to increased AEA concentrations, but to an absence of significant changes in 2-AG or even, to decreased concentrations [27, 71, 76–78]. Altogether, these possibilities represent some of many factors that could underlie a dysfunctional eCB system and serve as a basis for future studies.

In the SEM analysis, we observed that higher AEA concentrations, but lower 2-AG, predicted higher GD severity through its association with novelty-seeking. While the relationship between novelty-seeking and GD severity has been previously established [65, 79–81], interestingly, a previous study reported a link between the eCB system and novelty-seeking [28]. Physiologically, the eCB system has been directly related to the balance between novelty-seeking and behavioral inhibition due to its regulation of GLU and GABA neurotransmission [82]. That is, a reduction in GLU transmission linked to the activation of the eCB system has been associated with decreased behavioral inhibition and increased novelty-seeking [82–84]. AEA has been described as a primary eCB involved in the control of the excitability of striatal neurons through a direct depressant action at GLU synapses, while it indirectly interferes with GABA inputs regulated by 2-AG [76, 85, 86]. That said, the relationship between the eCB system and novelty-seeking needs to be further explored, as well as its association with impulsivity-related measures and severity in GD.

Another important aspect to mention is that we assessed peripheral eCBs concentrations. Thus, it is possible that our results reflected an altered crosstalk between central and peripheral tissues, involving both top-down (initiated in the central nervous system) and bottom-up signaling (initiated in peripheral tissues) [87, 88]. Here, on the one hand, we wonder to what extent peripheral eCBs concentrations may be driven by CB1R-dependent signaling originated in the central nervous system and linked to changes in neuroplasticity. On the other hand, stimuli-mediated disturbances in peripheral eCBs concentrations could concurrently influence central hedonic processing.

While their lipidic nature facilitates crossing the blood–brain barrier [15], the involvement of peripheral eCBs in the pathophysiology of addiction-related disorders could also be mediated by the existence of a gut–brain–vagal axis [89]. In this respect, the origin of peripheral eCBs is an unresolved issue, although some authors speculate a predominantly gut origin [68]. Nonetheless, the involvement of peripheral tissues in the eCB system functioning at a central level seems more delineated for processes such as feeding regulation and energy homeostasis than for reward processing beyond food [89–91]. Taking into account that CB1R is found in peripheral tissues [18], future studies are needed to corroborate the implication of peripheral eCBs-CBR interactions in addictive-related behaviors other than food. Moreover, it would be interesting to examine whether other CBR such as CB2R may play a role in peripheral eCBs-CBR interactions due to its high concentrations in peripheral tissues including the hematological system [92].

Finally, some limitations should be highlighted. Individuals with GD were treatment-seeking patients from a hospital setting, which could limit the representativeness and generalizability of the results. Likewise, the cross-sectional nature of this study does not allow for drawing causal inferences. Moreover, the analysis of peripheral eCBs concentrations did not allow to infer the central functioning of the system. Therefore, future longitudinal studies exploring central correlates are warranted. Some strengths are also worth noting such as the inclusion of a control group, adjusting for potential confounding factors, and the use of a previously validated procedure to obtain eCBs concentrations.

Conclusions

This is the first observational study focused on exploring the eCB system in a clinical sample with GD. We observed significant differences in fasting AEA plasma concentrations between individuals with GD and HC, being higher in the clinical group after adjusting for sex, age, and BMI. Moreover, the SEM analysis revealed interesting clinical correlates. Specifically, eCBs concentrations and novelty-seeking defined a pathway associated with a more severe profile among individuals with GD. Although these results might preliminarily contribute to shed light on the neurobiological mechanisms underlying GD severity, future research is warranted to further elucidate the role of the eCB system at a central level, as well as potential causality relationships.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2460>.

Acknowledgments. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. We also thank Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF, a way to build Europe), and the European Social Fund (ESF investing in your future). CIBER-OBN is an initiative of ISCIII.

Financial support. This research was supported by grants from the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2021I031), Plan Nacional sobre Drogas Convocatoria de subvenciones para proyectos de investigación financiados con fondos europeos 2022 (EXP2022/008847), Ministerio de Ciencia e Innovación (PDI2021-124887OB-I00 supported by MCIN/ AEI /10.13039/501100011033 and FEDER “Una manera de hacer Europa”), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (FIS PI20/00132) and cofunded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe. CIBEROBN is an initiative of ISCIII. Additional funding was received by AGAUR-Generalitat de Catalunya (2021 SGR 00824 and 2021 SGR 00253) and European Union's Horizon 2020 research and innovation program under grant agreement no. 847879 (PRIME/H2020, Prevention and Remediation of Insulin Multimorbidity in Europe) and no. 101080219 (eprObes). This study has also been funded by Instituto de Salud Carlos III through the grant CM21/00172 (I.B.) (cofunded by European Social Fund. ESF investing in your future). R.G. is supported by the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-Academia, 2021-Programme). L.L. is supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (MCIN), Agencia Estatal de Investigación (AEI), and by the European Union “NextGenerationEU/Plan de Recuperación, Transformación y Resiliencia (PRTR)” (Juan de la Cierva-Formación program, FJC2021-046494-I). M.N.P. was supported by the Connecticut Council on Problem Gambling. The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or the preparation of the manuscript.

Competing interest. F.F.-A. and S.J.-M. received consultancy honoraria from Novo Nordisk. M.N.P. has consulted for and advised Opiant Pharmaceuticals, Idorsia Pharmaceuticals, Baria-Tek, AXA, Game Day Data, and the Addiction Policy Forum; has been involved in a patent application with Yale University and Novartis; has received research support from the Mohegan Sun Casino,

Children and Screens and Connecticut Council on Problem Gambling; has participated in surveys, mailings, or telephone consultations related to drug addiction, impulse control disorders, or other health topics; and has consulted about law offices and gambling entities on issues related to impulse control, internet use or addictive disorders. The other authors declared no conflicts of interest. It is worth mentioning that none of the authors are associated with companies endeavoring to promote or develop endocannabinoid treatments for mental disorders, including gambling disorder. Additionally, there are no patents that pertain to this subject matter, either on an individual or institutional basis.

References

- [1] American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC: APA; 2013.
- [2] Calado F, Griffiths MD. Problem gambling worldwide: an update and systematic review of empirical research (2000–2015). *J Behav Addict*. 2016;5:592–613. doi:10.1556/2006.5.2016.073.
- [3] DGOJ. Dirección General de Ordenación del Juego. Memoria Anual 2015. Madrid: Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas; 2015.
- [4] Potenza MN, Balodis IM, Derevensky J, Grant JE, Petry NM, Verdejo-García A, et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5:51. doi:10.1038/s41572-019-0099-7.
- [5] Sharman S, Murphy R, Turner J, Roberts A. Psychosocial correlates in treatment seeking gamblers: differences in early age onset gamblers vs later age onset gamblers. *Addict Behav*. 2019;97:20–6. doi:10.1016/j.addbeh.2019.05.013.
- [6] Geisel O, Panneck P, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Res*. 2015;226:97–102. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.078.
- [7] Geisel O, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder. *Psychiatry Res*. 2018;268:193–197. doi:10.1016/j.psychres.2018.06.042.
- [8] Geisel O, Banas R, Hellweg R, Müller CA. Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling. *Eur Addict Res*. 2012;18:297–301. doi:10.1159/000338281.
- [9] Pettorruso M, Zoratto F, Miuli A, De Risio L, Santorelli M, Pierotti A, et al. Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;119:481–511. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.09.034.
- [10] Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid system components as potential biomarkers in psychiatry. *Front Psych*. 2020;11:1–30. doi:10.3389/fpsy.2020.00315.
- [11] Van Hell HH, Jager G, Bossong MG, Brouwer A, Jansma JM, Zuurman L, et al. Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(4):981–90. doi:10.1007/s00213-011-2428-8.
- [12] Solinas M, Yasar S, Goldberg SR. Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res*. 2007;56(5):393–405. doi:10.1016/j.phrs.2007.09.005.
- [13] Fattore L, Melis M, Fadda P, Pistis M, Fratta W. The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. *Exp Neurol*. 2010;224(1):23–36. doi:10.1016/j.expneurol.2010.03.020.
- [14] D'Addario C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, Romano A, Gaetani S, Ciccocioppo R, et al. Endocannabinoid signaling and food addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:203–24. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.008.
- [15] Luchicchi A, Pistis M. Anandamide and 2-arachidonoylglycerol: pharmacological properties, functional features, and emerging specificities of the two major endocannabinoids. *Mol Neurobiol*. 2012;46(2):374–92. doi:10.1007/s12035-012-8299-0.
- [16] Baenas I, Miranda-Olivos R, Granero R, Solé-Morata N, Sánchez I, Pastor A, et al. Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity. *Eur Psychiatry*. 2023;66:1–42. doi:10.1192/j.eurpsy.2023.2411.
- [17] Berridge KC, Robinson TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol*. 2016;71(8):670–679. doi:10.1037/amp0000059.
- [18] Bermudez-Silva FJ, Cardinal P, Cota D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *J Psychopharmacol*. 2012;26(1):114–24. doi:10.1177/0269881111408458.
- [19] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(11):873–84. doi:10.1038/nrn1247.
- [20] Sagheddu C, Muntoni AL, Pistis M, Melis M. Endocannabinoid signaling in motivation, reward, and addiction: Influences on mesocorticolimbic dopamine function. *Int. Rev. Neurobiol*. 2015;125:257–302. doi:10.1016/b.sirn.2015.10.004.
- [21] De Vries TJ, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(8):420–6. doi:10.1016/j.tips.2005.06.002.
- [22] Bellocchio L, Lafentre P, Cannich A, Cota D, Puente N, Grandes P, et al. Bimodal control of stimulated food intake by the endocannabinoid system. *Nat Neurosci*. 2010;13(3):281–3. doi:10.1038/nn.2494.
- [23] Moreira FA, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol*. 2008;13(2):196–212. doi:10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x.
- [24] Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):241–250. doi:10.31887/DCNS.2020.22.3/RSPANAGEL.
- [25] Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(10):579–94. doi:10.1038/nrn4004.
- [26] Laksmidewi AAAP, Soejitno A. Endocannabinoid and dopaminergic system: the pas de deux underlying human motivation and behaviors. *J Neural Transm*. 2021;128(5):615–630. doi:10.1007/s00702-021-02326-y.
- [27] Rodríguez de Fonseca F, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005;40(1):2–14. doi:10.1093/alcalc/agh110.
- [28] Van Laere K, Goffin K, Bormans G, Casteels C, Mortelmans L, De Hoon J, et al. Relationship of type 1 cannabinoid receptor availability in the human brain to novelty-seeking temperament. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(2):196–204. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.530.
- [29] Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Granero R, Tárrega S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One*. 2012;7(8):e43382. doi:10.1371/journal.pone.0043382.
- [30] Solinas M, Goldberg SR, Piomelli D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*. 2008;154:369–83. doi:10.1038/bjp.2008.130.
- [31] Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Pastor A, Casanueva FF, et al. Modulation of the endocannabinoids N-arachidonylethanolamine (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) on executive functions in humans. *PLoS One*. 2013;8(6):e66387. doi:10.1371/journal.pone.0066387.
- [32] Rademacher DJ, Hillard CJ. Interactions between endocannabinoids and stress-induced decreased sensitivity to natural reward. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2007;31(3):633–41. doi:10.1016/j.pnpbp.2006.12.013.
- [33] Cota D, Steiner MA, Marsicano G, Cervino C, Herman JP, Grübler Y, et al. Requirement of cannabinoid receptor type 1 for the basal modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Endocrinology*. 2007;148:1574–81. doi:10.1210/en.2005-1649.
- [34] Mallorquí-Bagué N, Fagundo AB, Jimenez-Murcia S, De La Torre R, Baños RM, Botella C, et al. Decision making impairment: a shared vulnerability in obesity, gambling disorder and substance use disorders? *PLoS One*. 2016;11(9):e0163901. doi:10.1371/journal.pone.0163901.
- [35] Mallorquí-Bagué N, Vintró-Alcaraz C, Verdejo-García A, Granero R, Fernández-Aranda F, Magaña P, et al. Impulsivity and cognitive distortions in different clinical phenotypes of gambling disorder: profiles and

- longitudinal prediction of treatment outcomes. *Eur Psychiatry*. 2019;61:9–16. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.06.006.
- [36] Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatrie*. 2021;35(2):57–67. doi:10.1007/s40211-020-00346-w.
- [37] Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017;124:73–83. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.05.031.
- [38] Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(3):CD005353. doi:10.1002/14651858.CD005353.pub4.
- [39] Pastor A, Farré M, Fitó M, Fernandez-Aranda F, De La Torre R. Analysis of ECs and related compounds in plasma: artifactual isomerization and ex vivo enzymatic generation of 2-MGs. *J Lipid Res*. 2014;55:966–77. doi:10.1194/jlr.D043794.
- [40] Echeburúa E, Báez C, Fernández-Montalvo J, Páez D, Baez C, Fernández-Montalvo J, et al. Cuestionario de Juego Patológico de south oaks (SOGS): validación española. *Análisis y Modif La Conduct*. 1994;20:769–91.
- [41] Lesieur HR, Blume SB. The south oaks gambling screen (SOGS): a new instrument for the identification of pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 1987;144:1184–8. doi:10.1176/ajp.144.9.1184.
- [42] Stinchfield R. Reliability, validity, and classification accuracy of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *Am J Psychiatry*. 2003;160:180–2. doi:10.1176/appi.ajp.160.1.180.
- [43] Jiménez-Murcia S, Stinchfield R, Álvarez-Moya E, Jaurieta N, Bueno B, Granero R, et al. Reliability, validity, and classification accuracy of a Spanish translation of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *J Gambl Stud*. 2009;25:93–104. doi:10.1007/s10899-008-9104-x.
- [44] Derogatis LR. SCL-90-R. Cuestionario de 90 Síntomas-Manual. Madrid, Spain; 2002.
- [45] Derogatis LR. SCL-90-R: symptom checklist-90-R. administration, scoring and procedures manual—II for the revised version. Towson, MD: Clinical Psychometric Research; 1994.
- [46] Gutiérrez-Zotes JA, Bayón C, Montserrat C, Valero J, Labad A, Cloninger CR, et al. Temperament and character inventory revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:8–15.
- [47] Cloninger CR. The temperament and character inventory—revised. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University; 1999.
- [48] Verdejo-García A, Lozano Ó, Moya M, Alcázar MÁ, Pérez-García M. Psychometric properties of a Spanish version of the UPPS-P impulsive behavior scale: reliability, validity and association with trait and cognitive impulsivity. *J Pers Assess*. 2010;92:70–7. doi:10.1080/00223890903382369.
- [49] Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD, Reynolds SK, Whiteside SP, Lynam DR, et al. Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *Eur J Pers*. 2005;19:559. doi:10.1002/per.556.
- [50] Wolz I, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Gratz KL, Menchón JM, et al. Emotion regulation in disordered eating: psychometric properties of the difficulties in emotion regulation scale among Spanish adults and its interrelations with personality and clinical severity. *Front Psychol*. 2015;6:907. doi:10.3389/fpsyg.2015.00907.
- [51] Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *J Psychopathol Behav Assess*. 2004;26:41–54. doi:10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94.
- [52] Grant DA, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol*. 1948. doi:10.1037/h0059831.
- [53] Golden CJ. Stroop color and word test: a manual for clinical and experimental uses. Chicago: Stoelting; 1978.
- [54] Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271.
- [55] Wechsler D. Wechsler memory scale. 3rd ed. San Antonio, TX: Psychol Corp; 1997.
- [56] Jiménez-Murcia S, Aymamí-Sanromà M, Gómez-Pena M, Álvarez-Moya E, Vallejo J. Protocolos de tractament cognitivoconductual pel joc patològic i d'altres addiccions no tòxiques [Protocols of cognitive-behaviour therapy for pathological gambling and other behavioural addictions]; 2006.
- [57] Stata Press Publication SL. Stata statistical software: release 17; 2021.
- [58] Kelley K, Preacher KJ. On effect size. *Psychol Methods*. 2012;17:137–52. doi:10.1037/a0028086.
- [59] Barrett P. Structural equation modelling: adjudging model fit. *Pers Individ Dif*. 2007;42:815–24. doi:10.1016/j.paid.2006.09.018.
- [60] Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Arcelus J, Aymamí MN, Gómez-Peña M, et al. Predictors of outcome among pathological gamblers receiving cognitive behavioral group therapy. *Eur Addict Res*. 2015;21:169–78. doi:10.1159/000369528.
- [61] Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Stinchfield R, Tremblay J, Steward T, et al. Phenotypes in gambling disorder using socio-demographic and clinical clustering analysis: an unidentified new subtype? *Front Psychiatry*. 2019;10:173. doi:10.3389/fpsyg.2019.00173.
- [62] Etxandi M, Baenas I, Mora-Maltas B, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, et al. Are signals regulating energy homeostasis related to neuro-psychological and clinical features of gambling disorder? A case-control study. *Nutrients*. 2022;14:5084. doi:10.3390/nu14235084.
- [63] Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, Mestre-Bach G, Granero R, Tárrega S, Torrubia R, et al. Exploring the relationship between reward and punishment sensitivity and gambling disorder in a clinical sample: a path modeling analysis. *J Gambl Stud*. 2017;33:579–97. doi:10.1007/s10899-016-9631-9.
- [64] Mide M, Arvidson E, Gordh AS. Clinical differences of mild, moderate, and severe gambling disorder in a sample of treatment seeking pathological gamblers in Sweden. *J Gambl Stud*. 2023;39(3):1129–1153. doi:10.1007/s10899-022-10183-x.
- [65] Jiménez-Murcia S, Giménez M, Granero R, López-González H, Gómez-Peña M, Moragas L, et al. Psychopathological status and personality correlates of problem gambling severity in sports bettors undergoing treatment for gambling disorder. *J Behav Addict*. 2022;10(3):422–434. doi:10.1556/2006.2020.00101.
- [66] Morales I, Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav*. 2020;227:1–54. doi:10.1016/j.physbeh.2020.113152.
- [67] Pataky Z, Gasteyer C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121:20–6. doi:10.1055/s-0032-1329957.
- [68] Gatta-Cherifi B, Cota D. Endocannabinoids and metabolic disorders. *Endocannabinoids*. 2015;231:367–91. doi:10.1007/978-3-319-20825-1_13.
- [69] Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1216–21. doi:10.1038/sj.npp.1300695.
- [70] Engeli S. Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:110–5. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01683.x.
- [71] Ceccarini J, Hompes T, Verhaeghen A, Casteels C, Peuskens H, Bormans G, et al. Changes in cerebral CB1 receptor availability after acute and chronic alcohol abuse and monitored abstinence. *J Neurosci*. 2014;34(8):2822–31. doi:10.1523/JNEUROSCI.0849-13.2014.
- [72] Monteleone AM, Di Marzo V, Monteleone P, Dalle Grave R, Aveta T, El Ghoch M, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr*. 2016;55:1799–805. doi:10.1007/s00394-016-1153-9.
- [73] Gatta-Cherifi B. Neurobiology of food intake. *Médecine Des Mal Métaboliques*. 2012. doi:10.1016/S1957-2557(12)70372-3.
- [74] Lanz C, Mattsson J, Stickel F, Dufour JF, Brenneisen R. Determination of the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoyl glycerol with gas chromatography-mass spectrometry: analytical and preanalytical challenges and pitfalls. *Med Cannabis Cannabinoids*. 2018;1(1):9–18. doi:10.1159/000489032.

- [75] Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(1):27–37. doi:10.1016/j.tem.2006.11.006.
- [76] Maccarrone M, Rossi S, Bari M, De Chiara V, Fezza F, Musella A, et al. Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. *Nat Neurosci.* 2008;11(2):152–9. doi:10.1038/nn2042.
- [77] Ceccarini J, Casteels C, Koole M, Bormans G, Van Laere K. Transient changes in the endocannabinoid system after acute and chronic ethanol exposure and abstinence in the rat: a combined PET and microdialysis study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(10):1582–94. doi:10.1007/s00259-013-2456-1.
- [78] Li H, Chen R, Zhou Y, Wang H, Sun L, Yang Z, et al. Endocannabinoids regulate cocaine-associated memory through brain AEA–CB1R signalling activation. *Mol Metab.* 2022;65:101597. doi:10.1016/j.molmet.2022.101597.
- [79] Granero R, Fernández-Aranda F, Mestre-Bach G, Steward T, García-Caro B, Prever F, et al. Clustering of treatment-seeking women with gambling disorder. *J Behav Addict.* 2018;7:770–80. doi:10.1556/2006.7.2018.93.
- [80] Mestre-Bach G, Steward T, Granero R, Fernández-Aranda F, Talón-Navarro MT, Cuquerella À, et al. Sociodemographic and psychopathological predictors of criminal behavior in women with gambling disorder. *Addict Behav.* 2018;80:124–129. doi:10.1016/j.addbeh.2018.01.022.
- [81] Pettorruso M, Testa G, Granero R, Martinotti G, d'Andrea G, di Gianantonio M, et al. The transition time to gambling disorder: the roles that age, gambling preference and personality traits play. *Addict Behav.* 2021;116:106813. doi:10.1016/j.addbeh.2020.106813.
- [82] Lafenêtre P, Chaouloff F, Marsicano G. Bidirectional regulation of novelty-induced behavioral inhibition by the endocannabinoid system. *Neuropharmacology.* 2009;57(7–8):715–21. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.014.
- [83] Carli M, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. Erratum: the serotonin 5-HT_{2A} receptors antagonist M100907 prevents impairment in attentional performance by NMDA receptor in the rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1637–47. doi:10.1038/sj.npp.1300479.
- [84] Floresco SB, Tse MTL, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(8):1966–79. doi:10.1038/sj.npp.1301565.
- [85] Gubellini P, Picconi B, Bari M, Battista N, Calabresi P, Centonze D, et al. Experimental parkinsonism alters endocannabinoid degradation: implications for striatal glutamatergic transmission. *J Neurosci.* 2002;22(16):6900–7. doi:10.1523/jneurosci.22-16-06900.2002.
- [86] Gerdeman GL, Ronesi J, Lovinger DM. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nat Neurosci.* 2002;5(5):446–51. doi:10.1038/nn832.
- [87] Berner LA, Brown TA, Lavender JM, Lopez E, Wierenga CE, Kaye WH. Neuroendocrinology of reward in anorexia nervosa and bulimia nervosa: beyond leptin and ghrelin. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;497:110320. doi:10.1016/j.mce.2018.10.018.
- [88] Kessler RM, Hutson PH, Herman BK, Potenza MN. The neurobiological basis of binge-eating disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;63:223–38. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.01.013.
- [89] Berland C, Castel J, Terrasi R, Montalban E, Foppen E, Martin C, et al. Identification of an endocannabinoid gut-brain vagal mechanism controlling food reward and energy homeostasis. *Mol Psychiatry.* 2022;27:2340–54. doi:10.1038/s41380-021-01428-z.
- [90] Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB₁ receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298–305. doi:10.1172/JCI200523057.
- [91] Satta V, Scherma M, Piscitelli F, Usai P, Castelli MP, Bisogno T, et al. Limited access to a high fat diet alters endocannabinoid tone in female rats. *Front Neurosci.* 2018;12:1–12. doi:10.3389/fnins.2018.00040.
- [92] Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev.* 2006;27(1):73–100. doi:10.1210/er.2005-0009.

ESTUDIO IV

Título del artículo

Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity.

Asociación de la concentración de anandamida y 2-araquidonilglicerol con variables clínicas e índice de masa corporal en los trastornos de la conducta alimentaria y obesidad.

Resumen

Introducción. Anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) constituyen los dos ligandos endógenos más ampliamente estudiados del sistema endocannabinoide. A través de su acción, principalmente, sobre el receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1R) participan en la regulación de la ingesta alimentaria y la homeostasis energética. Globalmente, este sistema desempeña una función orexigénica actuando sobre las vías centrales homeostática y relacionada con el procesamiento de la recompensa que regulan la ingesta. Periféricamente, ejerce una acción anabólica asociada al almacenamiento energético y, por ende, a la ganancia ponderal. En trastornos de la conducta alimentaria (TCA) y obesidad se ha descrito la existencia de alteraciones en el funcionamiento del sistema endocannabinoide a varios niveles.

Objetivos. El primer objetivo de este estudio fue analizar las concentraciones plasmáticas en ayunas de AEA y 2-AG en individuos dentro del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, que incluye los trastornos de la conducta alimentaria y la obesidad, en comparación con individuos controles sanos. En segundo lugar, se evaluó la asociación de las concentraciones plasmáticas de ambos ligandos con variables clínicas (regulación emocional, impulsividad de rasgo, psicopatología general y adicción a la comida) e índice de masa corporal (IMC) en la población clínica.

Método. Este estudio observacional incluyó una muestra total de 113 mujeres adultas (entre 18-56 años), 29 de las cuales conformaban el grupo control, con un IMC entre 18-24.9 Kg/m² y sin diagnóstico de TCA. La muestra clínica, procedente de las Unidades de Trastornos de la Conducta Alimentaria y Endocrinología y Nutrición del Hospital

Universitario de Bellvitge (Barcelona), se distribuyó de la siguiente manera: 27 sujetos pertenecían al grupo con diagnóstico de anorexia nerviosa (AN, subtipo restrictivo, $IMC \leq 18 \text{ Kg/m}^2$) y 57 al grupo con obesidad ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$), 37 sin TCA (OB-ED) y 20 con TCA (OB+ED, de tipo trastorno por atracón o bulimia nerviosa). El diagnóstico de TCA se realizó a través de una entrevista clínica semiestructurada y de acuerdo con criterios DSM-5. Las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG (ng/ml) se analizaron mediante cromatografía-espectrometría de masas a partir de la extracción de una muestra de sangre venosa periférica tras ayuno nocturno de al menos 12 horas. Las pacientes fueron evaluadas mediante una batería estandarizada de pruebas psicométricas autoreportadas (*DEERS*, *UPPS-P*, *SCL-90R*, *YFAS-2*). El IMC (Kg/m^2) se obtuvo en ayunas usando el analizador de composición corporal Tanita BC-420MA. La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de varianza (ANOVA) para las cuantitativas. Para analizar las diferencias en las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG se empleó un análisis de covarianza (ANCOVA) ajustado por edad. La relación entre variables biológicas, clínicas e IMC se exploró mediante el análisis de *pathways* basado en un modelo de ecuación estructural en cada uno de los grupos clínicos (AN, OB-ED, OB+ED).

Resultados. La comparación de las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG entre grupos relevó la existencia de diferencias significativas en AEA ($p < 0.001$), pero no en 2-AG. Específicamente, se evidenciaron mayores concentraciones plasmáticas de AEA en los grupos con obesidad en comparación con el grupo control (OB-ED, $p < 0.001$; OB+ED, $p = 0.002$) y el grupo con AN (OB-ED, $p < 0.001$; OB+ED, $p = 0.002$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando se compararon los grupos con obesidad entre sí ni el grupo control con los sujetos con AN. Curiosamente, el grupo OB-ED reportó concentraciones significativamente menores de 2-AG que el grupo control ($p = .035$). El análisis de *pathways* mostró la existencia de una asociación directa significativa entre una mayor concentración de AEA y un menor IMC en el grupo AN, que define una mayor gravedad del trastorno. Contrariamente, mayores concentraciones de AEA se asociaron con un mayor IMC en los grupos con obesidad. Las distintas variables clínicas desempeñaron un rol mediador entre AEA e IMC, con asociaciones comunes y distintivas entre los grupos clínicos.

Conclusiones. Este estudio revela la existencia de alteraciones en las concentraciones plasmáticas de AEA y 2-AG en el *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación. Asimismo, pone de manifiesto la presencia de asociaciones entre variables biológicas y clínicas a la hora de definir potenciales vías endo-fenotípicas de gravedad en las entidades clínicas del *continuum*. Se espera que estos resultados sirvan de precedente a futuros estudios en la identificación de nuevas dianas de tratamiento, con el fin de promover un abordaje terapéutico más individualizado.

Research Article

Cite this article: Baenas I, Miranda-Olivos R, Granero R, Solé-Morata N, Sánchez I, Pastor A, del Pino-Gutiérrez A, Codina E, Tinahones FJ, Fernández-Formoso JA, Vilarrasa N, Guerrero-Pérez F, Lopez-Urdiales R, Virgili N, Soriano-Mas C, Jiménez-Murcia S, de la Torre R, Fernández-Aranda F (2023). Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity. *European Psychiatry*, **66**(1), e49, 1–11 <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2411>

Received: 27 October 2022

Revised: 20 January 2023

Accepted: 07 March 2023

Keywords:

2-arachidonoylglycerol; anandamide; eating disorders; endocannabinoids; obesity

Corresponding authors:

Rafael de la Torre and Fernando Fernandez-Aranda;

Email: rtorre@imim.es;

ffernandez@bellvitgehospital.cat

I.B. and R.M.-O. shared first authorship

Association of anandamide and 2-arachidonoylglycerol concentrations with clinical features and body mass index in eating disorders and obesity

Isabel Baenas^{1,2,3} , Romina Miranda-Olivos^{1,2,3} , Roser Granero^{2,3,4} ,
Neus Solé-Morata¹ , Isabel Sánchez^{1,2,3} , Antoni Pastor^{2,5} ,
Amparo del Pino-Gutiérrez^{2,3,6} , Ester Codina¹, Francisco J. Tinahones^{2,7} ,
José A. Fernández-Formoso² , Núria Vilarrasa^{8,9}, Fernando Guerrero-Pérez⁸ ,
Rafael Lopez-Urdiales⁸, Núria Virgili⁸ , Carles Soriano-Mas^{10,11,12} ,
Susana Jiménez-Murcia^{1,2,3,13} , Rafael de la Torre^{2,5,14}  and
Fernando Fernández-Aranda^{1,2,3,13} 

¹Clinical Psychology Unit, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain; ²Ciber Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Spain; ³Psychoneurobiology of Eating and Addictive Behaviors Group, Neurosciences Programme, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain; ⁴Department of Psychobiology and Methodology, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Integrative Pharmacology and Systems Neuroscience Research Group, Hospital del Mar Research Institute (IMIM), Barcelona, Spain; ⁶Department of Public Health, Mental Health and Perinatal Nursing, School of Nursing, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital-Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, Spain; ⁸Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital of Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, Spain; ⁹CIBERDEM-CIBER Diabetes and Associated Metabolic Diseases, Instituto de Salud Carlos III, Spain; ¹⁰Department of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain; ¹¹Department of Social Psychology and Quantitative Psychology, Universitat de Barcelona-UB, Barcelona, Spain; ¹²Ciber Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Salud Carlos III, Spain; ¹³Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Clinical Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain and ¹⁴Department of Medicine and Life Sciences, Universitat Pompeu Fabra (CEXS-UPF), Barcelona, Spain

Abstract

Background. Anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) play a pivotal role in stimulating motivational behavior toward food and energy metabolism. Aberrant functioning of the endocannabinoid system has been observed in extreme weight conditions (EWCs), suggesting it may influence pathophysiology. Then, we aimed to analyze fasting AEA and 2-AG plasma concentrations among individuals with EWC (i.e., anorexia nervosa [AN] and obesity with and without eating disorders [EDs]) compared with healthy controls (HCs), and its association with clinical variables and body mass index (BMI).

Methods. The sample included 113 adult women. Fifty-seven belonged to the obesity group, 37 without EDs (OB-ED) and 20 with ED (OB+ED classified within the binge spectrum disorders), 27 individuals from the AN group, and 29 from the HC group. Peripheral blood samples, several clinical variables, and BMI were evaluated.

Results. Unlike 2-AG, AEA concentrations showed significant differences between groups ($p < 0.001$). Increased AEA was observed in the OB-ED and OB+ED compared with both HC and AN group, respectively. Likewise, AEA was differentially associated with emotional dysregulation, general psychopathology, food addiction, and BMI in all clinical groups.

Conclusions. These results support the interaction between biological and clinical factors contributing to delineating vulnerability pathways in EWC that could help fit personalized therapeutic approaches.

Introduction

The extreme weight condition (EWC) construct has been used to classify individuals with unhealthy eating behaviors, altered body adiposity, metabolism, and nutrition patterns [1–3]. These clinical conditions would be distributed within a continuum where, at one extreme anorexia nervosa (AN) is found, whereas the other end is represented by obesity [1–3]. While AN is an eating disorder (ED) characterized by a low body mass index (BMI) (i.e., BMI < 18 kg/m²), obesity is defined as a metabolic disorder with a BMI ≥ 30 kg/m², according to the World Health Organization [4]. EDs are mental illnesses with multifactorial etiopathogenesis involving

© The Author(s), 2023. Published by Cambridge University Press on behalf of the European Psychiatric Association. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted re-use, distribution and reproduction, provided the original article is properly cited.



EUROPEAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

biological to psychosocial factors [5, 6]. Bulimia nervosa (BN) and binge eating disorder (BED) are also EDs, which could be understood under the umbrella of the so-called binge spectrum disorders (BSDs) [7], with an important lifetime prevalence of obesity [8–10]. In fact, the frequency of binge eating episodes (BEs) can increase the risk for obesity in almost half of the individuals with BSD [8, 9], suggesting the existence of shared biological and environmental vulnerability factors between both entities [11–16].

In the last decades, the endocannabinoid (eCB) system has emerged as a biological factor implicated in the pathogenesis of EWC, given its modulating role in eating behavior, energy metabolism, and food-related reward processing [17–20]. This system is composed of endogenous ligands (i.e., endocannabinoids, eCBs), cannabinoid receptors (CBRs), and the enzymatic machinery in charge of the synthesis and degradation of the eCBs [20]. In addition to being the two best-known eCBs [21], anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG) are involved in homeostatic and hedonic aspects of feeding by pleiotropic actions [22, 23], mostly through their union with the type-1 CBR (CB1R) [24]. While AEA has a higher affinity than 2-AG, acting as a partial agonist, 2-AG is considered a full CB1R agonist [25]. This receptor is predominantly located in the central nervous system (CNS) [19, 26], where brain 2-AG concentrations are almost 200 times higher than those of AEA [27], but also found peripherally (e.g., adipose tissue, gastrointestinal tract, liver, pancreas, skeletal muscle, and kidney) [24, 28].

Globally, the eCB system exerts a central orexigenic function [29] as a retrograde inhibitor of dopaminergic neurotransmission in both regulatory pathways of intake, homeostatic and hedonic [30, 31]. As part of the homeostatic mechanism, the eCB system is involved in the integration of peripheral and central hunger and satiety signals in the hypothalamus, promoting behaviors toward food acquisition [20, 32]. In the hedonic pathway, the eCB system modulates mesolimbic circuits that are involved in increasing motivation toward food (i.e., “wanting to eat” psychological process) and reinforcing the rewarding properties of food (i.e., “liking eating” psychological process) [32, 33]. AEA has been classically defined as a physiological meal initiator, increasing motivation toward food (i.e., “wanting to eat”) [30] and the hedonic aspects of food (i.e., “liking eating”) [34, 35]. 2-AG has been mostly related to reinforcing the rewarding properties of food (i.e., “liking eating”) [36], suggesting a distinctive role to each one [36, 37]. In addition, the eCB system promotes peripherally anabolic processes toward energy storage [38], with increased concentrations during fasting and decreased after feeding at both CNS and peripheral tissues [39]. A bidirectional cannabinoid signaling between brain regions and peripheral tissues has been described, which might contribute to intrinsically regulating the activity of the eCB system [37, 40–45]. Interestingly, in recent years, the gut–brain vagal axis has received special attention due to its potential role in regulating energy balance [46]. This axis seems to modulate central homeostatic and hedonic feeding pathways through the signaling of several peripheral endocrine factors (e.g., ghrelin, leptin, etc.), including peripheral eCBs [40].

In the context of EWC, studies have hypothesized alterations in the eCB system could underlie maladaptive behavior [47]. In obesity, a hyperactive eCB system has been described, with increased CB1R availability [48], as well as AEA and/or 2-AG concentrations during fasting [38, 49–51]. In patients with BED, higher AEA concentrations have been observed compared with healthy controls (HCs), hypothesizing that increased AEA in BED could be a risk factor for BEs [52]. However, in patients with BN, who also report

BE, no significant differences have been found compared with HC [52]. Although a hypoactive eCB system has been stated in AN [53–55], describing a lower CB1R availability [56], findings related to the amount of eCBs remain still inconclusive [52, 57]. Monteleone et al. [52] described higher plasma AEA concentrations in AN compared with HC, whereas a recent study reported lower AEA concentrations in acute phases of the disorder and post-recovery [57], which was also supported in animal models [56]. Regarding 2-AG, studies in EDs have shown no significant differences in 2-AG concentrations when comparing BSD or AN with HC [45, 52, 57].

The association between eCBs and body composition has been explored with the intent to provide further insight into the potential underlying neurobiological mechanisms among EWC [58, 59]. In this line, a study in individuals with EDs and obesity described a negative association between BMI and CB1R availability in both hypothalamic (i.e., homeostatic pathway) and mesolimbic regions (i.e., hedonic pathway), supporting the existence of compensatory mechanisms that seek to counteract the abnormal activity of the eCB system in EWC [58]. On the other hand, in HC, CB1R availability was inversely linked to BMI, but only regarding the homeostatic pathway [58]. In the general population, a study exploring a wide range of BMI observed higher 2-AG concentrations in subjects with obesity and lower AEA in individuals with underweight [49]. These interactions between the eCB system and anthropometric measurements such as BMI might preliminarily indicate the existence of different functional links among individuals with different body compositions.

From a psychological perspective, the eCB system has shown to be involved in the pathogenesis of mood disturbances and impulse control problems [60–67]. Indeed, the role of eCBs has been explored in some psychiatric disorders such as addictive-related disorders [60, 61], borderline personality disorder [62, 63], post-traumatic stress disorder (PTSD) [64–66], and depression [67]. However, findings are mixed so far. For instance, while studies have described an elevated availability of CB1R in the brain of patients with PTSD [65], other studies have shown elevated [63] or reduced [62, 68] circulating eCBs concentrations. In the context of EWC, the evidence exploring the clinical interactions of eCBs is scarce. Preliminary results have reported an association between CB1R down-regulation and EDs severity and personality traits such as novelty-seeking and perfectionism [69, 70], suggesting a potential role in the psychopathology of EWC.

In this line, some investigations have explored the eCB system as a potential pharmacological target for treating mood-related disorders [71] and obesity with BE [72]. While studies have suggested that increased AEA concentrations might have an antidepressant and anxiolytic effect in both animal and human models [73–75], in obesity with BE, the CB1R blockade has shown effects in reducing food intake and, even, weight and adiposity [47, 76]. However, clinical trials have not been successful given the side effects of pharmacological treatments [71, 77]. To date, the evidence obtained requires further studies to consolidate these findings. The peripheral eCB system should be considered as a potential therapeutic target [78], supported by the existence of bottom-up cannabinoid signaling (e.g., gut–brain axis) [40, 41, 43] potentially involved in the pathophysiology of EWC [40, 44] and opening the possibility of minimizing side effects [47].

Given this background, our initial objective was to evaluate differences in fasting circulating AEA and 2-AG concentrations in individuals with EWC compared with HC. Furthermore, aiming to explore the interaction between circulating AEA and 2-AG concentrations, BMI, and clinical variables, we investigated the

underlying role of eCBs in each clinical group. We hypothesized obesity groups without (OB-ED) and with ED (OB+ED) would exhibit increased eCBs concentrations compared with the AN and HC group while the AN group would report the lowest eCBs concentrations. Considering the distinctive role of both 2-AG and AEA on food intake, we expected characteristic associations with BMI and clinical variables in each clinical group.

Methods

Participants

A total of 113 adult women (18–56 years old) were recruited: 57 individuals had obesity, 37 OB-ED and 20 OB+ED (3 BN and 17 BED); and 27 individuals had AN (25 restrictive and 2 binge-purging subtypes). Clinical groups were compared with 29 HC (BMI = 18–24.99 kg/m²). Individuals with EDs were diagnosed according to DSM-5 criteria [5], using a semi-structured interview based on the SCID-5 [79]. Participants from the AN and OB+ED group were recruited from the Eating Disorders Unit at the Bellvitge University Hospital (Barcelona, Spain), while those individuals with OB-ED were recruited from the Endocrinology and Nutrition Unit at the same hospital. The HC group was recruited via advertisements from the same catchment area. In those with EDs, inclusion in the study occurred within the first week of treatment admission.

All participants underwent the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) [80] to assess the presence of a psychiatric disorder. In the case of HC, exclusion criteria were a lifetime history of ED, based on DSM-5 diagnostic criteria, and/or obesity, and a current diagnosis of a psychiatric disorder. The study deferral criteria for all participants were male sex, the presence of an organic mental disorder, or an intellectual disability, as well as current problematic use of alcohol and illicit drugs (e.g., cannabis or cocaine).

Procedures

Participants were evaluated at Eating Disorders Unit (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain) by experienced clinical psychologists and psychiatrists in two separate sessions. The first session consisted of a semi-structured clinical interview and self-report questionnaires that are part of the standardized psychometric assessment routinely performed in the initial clinical evaluation in our treatment unit. These psychometric instruments are designed at assessing general psychopathology, emotion regulation, and impulsivity. The second session consisted of measuring BMI and collecting fasting blood samples to assess circulating AEA and 2-AG concentrations.

Ethics

The study was carried out according to Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Bellvitge University Hospital (PR146/14). All participants were thoroughly informed of the procedures and provided written informed consent.

Assessments

Anthropometric measures

Height was measured by a stadiometer without wearing shoes. This information was introduced in a leg-to-leg body composition

analyzer using a Tanita BC-420MA (Tanita BC-420MA, Tanita Corp., Tokyo, Japan) to collect body composition variables and obtain BMI. This instrument is a noninvasive bioelectrical impedance analyzer that estimates body composition, considering age and sex.

Biological measures

Blood samples were obtained in the morning, after at least 12 hours of fasting. Blood was processed at 1,700 g in a refrigerated centrifuge (4°C) over 20 min. Plasma was separated immediately and stored at –80°C until its analysis. AEA and 2-AG were analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS–MS) with a previously validated method [59].

Clinical measures

Symptom Checklist-90 Items-Revised (SCL-90-R) [81]; Spanish validation [82]. The SCL-90-R assesses nine scales on general psychopathology: somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, and psychoticism. In addition, it assesses three global psychological distress indices: Global Severity Index (GSI), Positive Symptom Total (PST), and Positive Symptom Distress Index (PSDI). The internal consistency in our sample was $\alpha = 0.98$.

Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) [83]; Spanish validation [84]. This is a self-reported scale to assess food addiction (FA) based on the 11-substance dependence-related symptoms adapted to the context of food consumption. The YFAS 2.0 consists of 35 items and produces two measurements: (a) a continuous symptom count score that reflects the number of fulfilled diagnostic criteria (ranging from 0 to 11), and (b) a binary measurement (present versus absent) based on the number of symptoms (at least 2) and the self-reported clinically impairment or distress. Additionally, it gives the severity cut-offs: mild (2–3 symptoms), moderate (4–5 symptoms), and severe (6–11 symptoms). The internal consistency of our sample was $\alpha = 0.97$.

Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) [85]; Spanish validation [86]. This is a 36-item self-reported scale to assess emotional dysregulation, divided into six subscales: lack of emotional awareness, lack of emotional clarity, nonacceptance of emotional responses, difficulties engaging in goal-directed behavior, limited access to emotional regulation strategies, and impulse control difficulties. Participants responded using a five-point Likert scale ranging from 1 (rarely) to 5 (almost always). Higher scores indicate greater problems in emotion regulation. The internal consistency of the DERS total score in our sample was $\alpha = 0.96$.

Impulsive Behavior Scale (UPPS-P) [87]; Spanish validation [88]. It measures five facets of impulsive behavior through self-report on 59 items: negative urgency; positive urgency; lack of premeditation; lack of perseverance; and sensation-seeking. The internal consistency in this study was $\alpha = 0.90$.

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out with Stata17 for Windows [89]. Comparisons between groups were done with chi-square tests (χ^2) for categorical variables, and analysis of variance (ANOVA) for quantitative variables. A statistical power calculation was previously performed for the mean comparisons displaying values ranging from $1 - \beta = 0.81$ to $1 - \beta = 0.89$, a threshold usually considered acceptable in medical science ($1 - \beta = 0.80$). Differences between groups in 2-AG and AEA concentrations were done with an analysis of covariance (ANCOVA), adjusted by the participants'

age. Fisher's least significant difference method was employed for multiple comparisons, and standardized Cohen's-*d* statistic assessed the effect size of the mean differences (low-poor effect size was interpreted for $|d| > 0.20$, moderate-medium for $|d| > 0.50$, and large-high for $|d| > 0.80$) [90].

Finally, a path analysis procedure was conducted to explore underlying relationships between biological variables and clinical features. This statistical procedure is an extension of multiple regression modeling and estimates the magnitude and significance of a set of relationships between variables, including mediational links (direct and indirect effects) [91]. Path analysis was run as a case of structural equation modeling (SEM) with the maximum-likelihood estimation method. To assess the invariance of the structural coefficients between the diagnostic types a multi-group model was defined and tested. Goodness-of-fit was evaluated using standard statistical measures and adequate fitting was considered for: nonsignificant result for the χ^2 test, the root mean square error of approximation (RMSEA) < 0.08 , Bentler's Comparative Fit Index (CFI) > 0.90 , Tucker-Lewis Index (TLI) > 0.90 , and the standardized root mean square residual (SRMR) < 0.10 [92]. The coefficient of determination (CD) measured the global predictive capacity of the model. In this study, SEM was obtained for each clinical group.

Results

Descriptive of the sample

Table 1 displays the distribution of the socio-demographic, BMI, and clinical variables (total scores), and the comparison between groups. As expected, significant differences between groups were found in BMI ($p < 0.001^*$), UPPS-P ($p = 0.001^*$), SCL-90R GSI ($p < 0.001^*$), DERS ($p < 0.001^*$), Y-FAS 2.0 ($p < 0.001^*$), but also in age ($p < 0.001^*$). For this reason, age was considered confounding.

Comparison of biological measures between the groups

Table 2 displays the results of the ANCOVA (adjusted by age), comparing 2-AG and AEA between groups. Regarding 2-AG, differences between HC and obesity groups (i.e., OB-ED and OB+ED) were observed, displaying the HC group with significantly higher mean concentrations. On the other hand, obesity groups registered the highest AEA mean concentrations (0.45 and 0.38, respectively), which statistically differed from those registered in the AN and HC groups (0.22 and 0.25, respectively). Figure 1 shows the scatterplots displaying the relationships between 2-AG and AEA with BMI. The plots evidence the moderator role of the ED subtype: (a) for 2-AG a negative relationship was identified with BMI among HC and AN, while no significant association was found between OB+ED and OB-ED group; and (b) for AEA, a positive association was found with BMI among OB-ED, a negative association among AN, and a nonsignificant association was identified among HC and OB+ED conditions.

Path analysis

The multi-group model assessing the invariance by the diagnostic types achieved adequate fitting: $\chi^2 = 16.06$ ($p = 0.378$), RMSEA = 0.050, CFI = 0.991, TLI = 0.948, and SRMR = 0.090. The global predictive capacity of the model was CD = 0.187. The joint test for invariance obtained significant results ($\chi^2 = 72.35$, $p = 0.001$), indicating that the set of relationships between variables was different among diagnostic groups.

Figure 2 shows the path diagram with standardized coefficients for each clinical group. To facilitate interpretation, only significant relationships have been plotted (nonsignificant parameters have been deleted in the figure). Coefficients with statistical differences between groups are represented in red lines whereas black lines represent no statistical differences. Multi-group SEM for the complete sample can be viewed in the Supplementary Material (Figure S1).

In the AN group, higher 2-AG concentrations predicted a worse psychopathological state, while lower AEA concentrations predicted higher BMI and higher emotional dysregulation levels (DERS). The UPPS-P and YFAS scores were also higher for patients with higher emotional dysregulation levels, while the BMI was also higher in patients with higher DERS scores but lower general psychopathology.

In the OB+ED group, higher AEA concentrations contributed to increasing YFAS scores and BMI and decreased DERS total score. UPPS-P and YFAS were also increased for patients with higher emotional dysregulation levels. Higher impulsivity levels were related to a worse psychopathological state. In the model, no significant associations were observed for 2-AG with other variables.

In the OB-ED group, higher AEA concentrations predicted higher YFAS scores and BMI, and lower DERS total scores. UPPS-P was increased for patients with higher emotional dysregulation scores, while YFAS total score was higher for patients with a worse psychopathological state. In the model, no significant associations were observed for 2-AG with other variables.

A common mediational link was observed between AEA concentrations and specific clinical features within the three diagnostic groups: lower AEA concentrations predicted a higher DERS total score, which, in turn, predicted a worse psychopathological state.

Discussion

The present study found higher AEA concentrations in the obesity groups compared with the HC and AN group, as well as higher 2-AG concentrations in the HC group compared with the OB-ED group. Interestingly, AEA concentrations showed a distinct association with BMI among EWC. In AN, higher AEA concentrations predicted lower BMI, whereas, in the obesity groups, increased AEA concentrations were linked to higher BMI and FA. In all clinical groups, higher AEA concentrations were related to lower emotional dysregulation and indirectly predicted lower general psychopathology. Emotional dysregulation also mediated the relationship between AEA and impulsivity. Higher 2-AG concentrations predicted greater general psychopathology in the AN group.

Differences between groups in circulating eCBs concentrations partially supported our hypotheses. On the one hand, the obesity groups (i.e., OB-ED and OB+ED) exhibited similar AEA concentrations, which were significantly higher than in the HC and AN group, respectively. We expected to obtain elevated circulating eCBs concentrations in individuals with obesity, according to previous studies [38, 49, 50, 52]. Increased AEA concentration supported the rationale that AEA could be a vulnerability factor for overeating in obesity and BSD [20, 52, 93], as well as a risk factor for the onset and maintenance of BE [52, 94]. Considering peripheral eCBs also influence vagal-dependent activity at the central level, our results raise the question of whether AEA specifically may play a key role in the pathophysiology of obesity and BED through the gut-brain vagal axis, underlying BE by triggering both homeostatic

Table 1. Descriptive of the sample

	HC; <i>n</i> = 29		AN; <i>n</i> = 27		OB+ED; <i>n</i> = 20		OB-ED; <i>n</i> = 37		<i>p</i>
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Age (years-old)	37.38	10.51	22.96	5.47	37.35	9.90	39.92	9.70	<0.001*
Education (years)	7.66	6.05	11.89	5.06	6.25	5.84	8.59	5.80	0.006*
Body mass index (kg/m ²)	22.31	2.29	16.63	1.69	40.35	7.46	43.05	8.63	<0.001*
UPPS-P: Total	113.38	19.25	127.44	24.32	135.75	19.45	121.30	14.49	0.001*
SCL-90R: GSI score	0.63	0.64	1.69	0.61	1.95	0.76	0.98	0.54	<0.001*
DERS: Total	70.62	19.97	109.19	26.49	109.90	24.84	80.92	21.01	<0.001*
YFAS-2: Total	1.21	2.60	4.63	3.13	8.90	1.92	3.95	3.02	<0.001*

Abbreviations: AN, anorexia nervosa; DERS, Difficulties in Emotion Regulation Scale; HCs, healthy controls; OB+ED, obesity with eating disorder; OB-ED, obesity without eating disorder; SCL-90-R GSI, Symptom Checklist-90-Revised, global severity index; SD, standard deviation; UPPS-P, Impulsive Behavior Scale; YFAS-2, Yale Food Addiction Scale.

*Bold: Significant comparison (0.05 level).

Table 2. Comparison between groups: ANCOVA adjusted by age

	HC; <i>n</i> = 29		AN; <i>n</i> = 27		OB+ED; <i>n</i> = 20		OB-ED; <i>n</i> = 37		<i>F</i> -stat	<i>df</i>	<i>p</i>	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>				
2-AG	6.72	4.86	5.35	3.92	5.78	3.00	4.77	2.46	1.59	3/108	0.195	
AEA	0.25	0.07	0.22	0.07	0.38	0.09	0.45	0.24	13.08	3/108	<0.001*	
Pairwise comparisons												
	HC vs. AN		HC vs. OB+ED		HC vs. OB-ED		AN vs. OB+ED		AN vs. OB-ED		OB+ED vs. OB-ED	
	<i>p</i>	<i> d </i>	<i>p</i>	<i> d </i>	<i>p</i>	<i> d </i>	<i>p</i>	<i> d </i>	<i>p</i>	<i> d </i>	<i>p</i>	<i> d </i>
2-AG	0.224	0.36	0.376	0.23	0.035*	0.51[†]	0.724	0.12	0.614	0.18	0.328	0.37
AEA	0.632	0.31	0.002*	1.68[†]	<0.001*	1.13[†]	0.002*	1.99[†]	<0.001*	1.26[†]	0.110	0.37

Abbreviations: 2-AG, 2-arachidonoylglycerol; AEA, anandamide; AN, anorexia nervosa; HCs, healthy controls; OB+ED, obesity with eating disorder; OB-ED, obesity without eating disorder; SD, standard deviation.

*Bold: Significant comparison (0.05 level).

[†]Bold: Effect size into ranges mild-moderate ($|d| > 0.50$) to high-large ($|d| > 0.80$).

and hedonic brain circuits [40]. Besides, due to the modulation of eCBs on other endocrine processes in peripheral tissues such as the gastrointestinal tract and liver [42, 45, 48], this increase of AEA would also underlie other metabolic disorders, which are highly comorbid in obesity (with and without EDs) (e.g., diabetes mellitus, dyslipidemia, etc.) [10, 38].

On the other hand, only the OB-ED group significantly differs in 2-AG concentrations from the HC group, surprisingly showing lower 2-AG concentrations. Considering this unexpected result, we emphasize the need for experimental research to explore the different factors, physiological pathways, and biofeedback mechanisms that seem to be involved in promoting the eCB system actions [37, 40, 44, 95, 96]. In this line, genetic alterations modifying the enzymatic activity of the eCB system could be involved in a dysfunctional eCBs synthesis [95–98]. For example, fatty acid amide hydrolase (FAAH) gene polymorphisms have been described in obesity [95, 98], an enzyme aimed at eCBs degradation, specially AEA [78, 99]. Other animal and human works have described increased eCBs concentrations linked to a reduced central and peripheral expression of FAAH in obesity [95, 98], being this enzyme even proposed as a potential biomarker of BE [96]. Although our study did not further investigate genetic factors underlying eCBs concentrations, future studies should assess whether specific genetic polymorphisms such as those related to

FAAH or more specific enzymes responsible for the metabolism of 2-AG [47] would underlie differences in circulating eCBs.

In the AN group, the lack of differences in 2-AG concentrations when compared with HC were in line with previous studies [52, 57]. Regarding AEA, this group showed significantly lower AEA concentrations compared with the obesity groups, although these differences were not observed between the AN and HC group. Despite this latter finding contrasted with previous works [52, 57], this lack of differences could respond to a compensatory mechanism secondary to a hypoactive eCB system in AN [53–55]. As speculative, this fact could be understood as an intent of the eCB system to promote food intake in AN through the stimulation of the homeostatic pathway [54, 55, 69]. In addition, considering the role of AEA in motivational reward processing [32, 33], a plausible hypothesis addressed by Monteleone [94] would suggest that increased AEA concentrations may also act by reinforcing self-starvation which would allow patients with AN to cope with the sensation of hunger despite prolonged restriction [94]. Whether this hypothesis [94] may help to explain our result, the cross-sectional nature of our study did not allow us to confirm it. However, the association between AEA and BMI in the clinical groups could preliminarily support this rationale.

Noticeably, the SEM analysis showed that higher AEA predicted lower BMI in AN whereas higher BMI in the obesity groups,

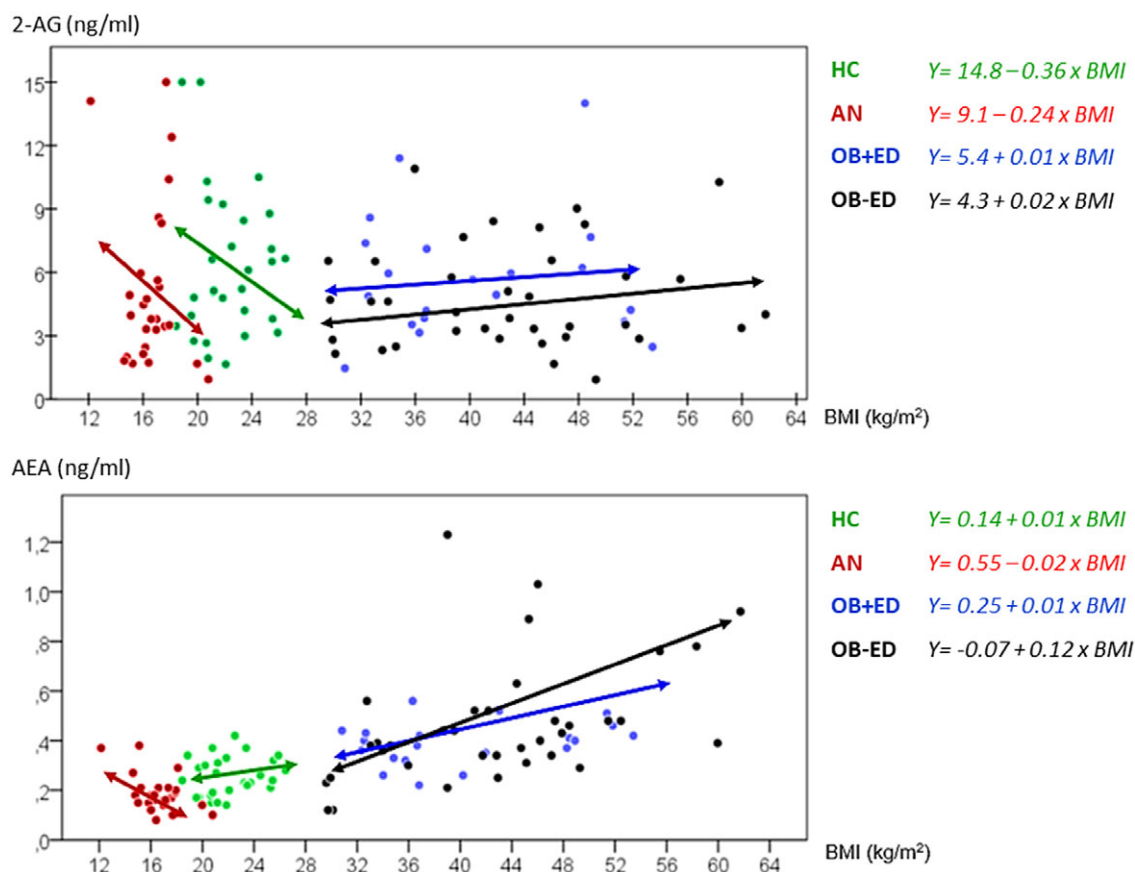


Figure 1. The scatterplot displays regression analysis of the association of circulating 2-arachidonoylglycerol (2-AG) and anandamide (AEA) concentrations with body mass index (BMI). Continuous line: regression line. Green line: regression line in healthy controls. Red line: regression line in anorexia nervosa. Blue line: regression line in obesity with eating disorder. Black line: regression line in obesity without eating disorder. 2-AG, 2-arachidonoylglycerol (ng/ml); AEA, anandamide (ng/ml); BMI, body mass index (kg/m²); HCs, healthy controls; AN, anorexia nervosa; OB+ED, obesity with eating disorder; OB-ED, obesity without eating disorder.

suggesting that an elevated AEA might be a potential indicator of a more extreme BMI in each clinical condition. Besides, as we expected, AEA and 2-AG showed different links with BMI and psychological variables in the clinical groups. For instance, 2-AG was only related to BMI in the AN group. In this case, similar to a previous study [74], higher 2-AG concentrations were related to greater general psychopathology, which acted as a mediational factor in predicting a lower BMI. This result is interesting because previous studies have pointed to the association of general psychopathology (e.g., anxiety, depressive symptoms, hostility, etc.) with lower BMI and greater severity in AN [100, 101]. Then, our SEM analysis may delineate the existence of a potential endophenotype characterized by the interplay between 2-AG and general psychopathology that would particularly predict BMI in AN, a criterion of severity in this disorder [102].

Interestingly, all clinical groups showed a common pathway related to AEA and some clinical factors. Thus, lower AEA predicted higher emotional dysregulation, which also mediated greater general psychopathology. In addition, a higher emotional dysregulation predicted greater impulsivity. The clinical associations observed in the SEM analysis were in line with previous literature [103–105], as well as the potential association between these psychological variables and BMI in EWC [100, 101, 106]. Moreover, AEA has been linked to emotional processing and impulsivity in other psychiatric disorders [60–67, 107, 108] being, for example, lower AEA concentrations linked to higher emotion dysregulation

[65, 68]. In EWC, these results pointed to the possible participation of peripheral eCBs along with psychological processes involved in impulsivity, emotional regulation, and mood that may modulate feeding behavior [103–105]. Besides, higher AEA concentrations predicted higher FA, which is highly prevalent in individuals with obesity [84, 109–113]. Particularly, the association between AEA and FA was also mediated by emotional dysregulation in the OB+ED group and by general psychopathology in the OB-ED group. In individuals with BSD, the co-occurrence of ED and FA has been associated with greater emotional dysregulation and general psychopathology compared with those without FA [109]. In obesity, the presence of FA has been related to depressive symptoms and impulsivity traits [114]. The specific clinical pathways of AEA could imply a differential pattern characterizing individuals with obesity with or without a diagnosis of ED. However, higher FA scores in OB-ED could draw a clinical profile more similar to OB+ED. These findings reinforce the notion that AEA may represent a shared vulnerability factor underlying transdiagnostic psychological features not only among different psychiatric disorders including EDs [115, 116], but also in OB-ED in the context of EWC.

Altogether, the eCB system could be a crucial pharmacological target regarding its involvement in the regulation of food intake and weight management [77, 117–119], as well as in psychopathological processes among individuals with EWC. Consistent with this notion, the eCB system has been proposed as a therapeutic target in EWC to manage the metabolic comorbidities and cardiovascular

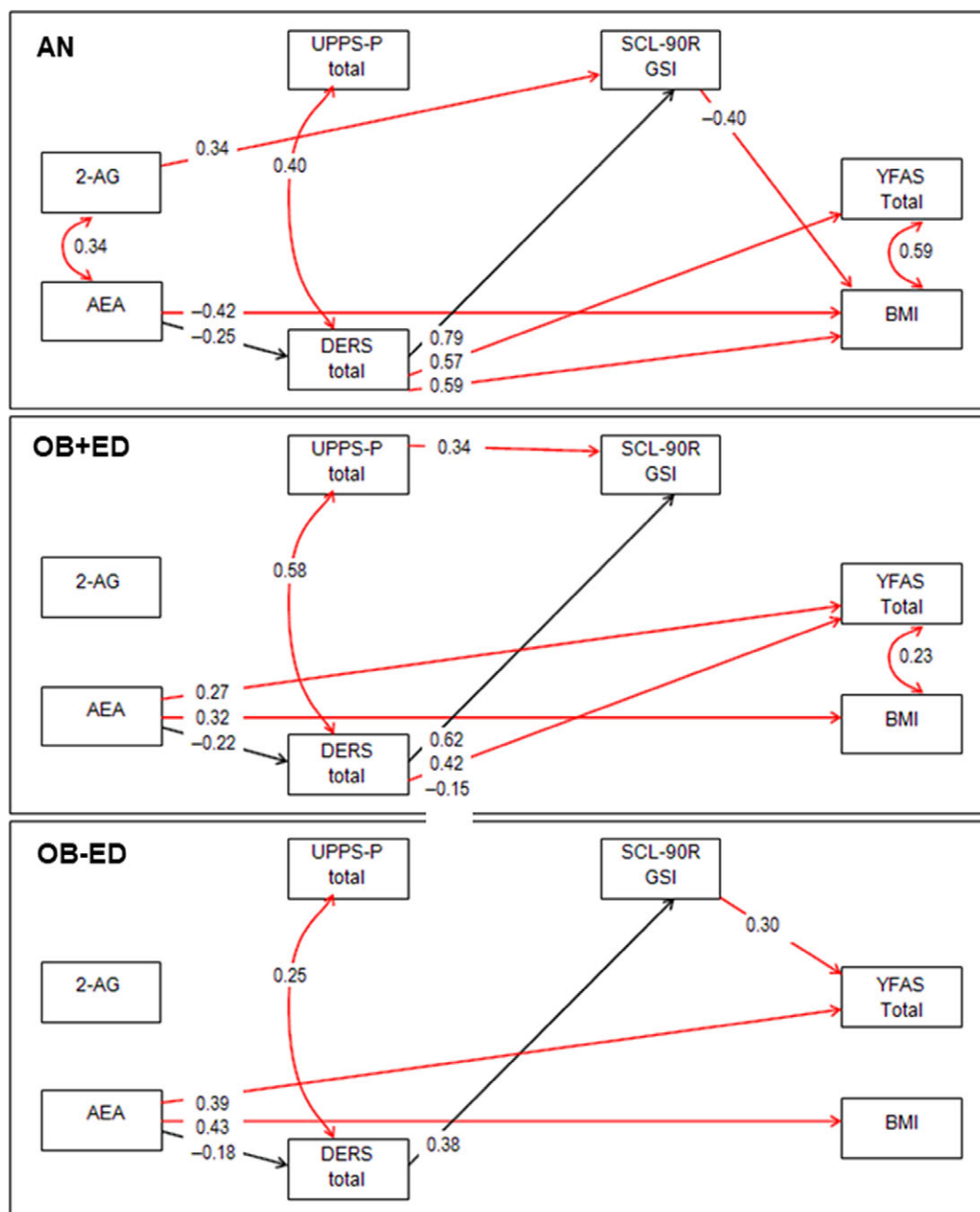


Figure 2. Path diagram: standardized coefficients (results adjusted by age) (in color). Continuous line: significant parameter. Dash line: nonsignificant parameter. Black line: invariant parameter (the coefficient is statistically equal between the diagnostic subtypes). Red line: noninvariant parameter (the coefficient is statistically different between the diagnostic subtypes). 2-AG, 2-arachidonoylglycerol; AEA, anandamide; AN, anorexia nervosa; BMI, body mass index; DERS, Difficulties in Emotion Regulation Scale; OB+ED, obesity with eating disorder; OB-ED, obesity without eating disorder; SCL-90-R GSI, Symptom Checklist-90-Revised, global severity index; UPPS-P, Impulsive Behavior Scale; YFAS-2, Yale Food Addiction Scale.

risk factors linked, for example, to obesity such as dyslipidemia and diabetes mellitus [119, 120]. Likewise, it has been postulated effective drugs to treat endocrine-related diseases, which contemplate interrelations between the eCB system and other endocrine pathways (e.g., thyroid hormones, estrogens, glucose metabolism, etc.), might be potential candidates to essay among EWC [121].

The present study should be considered in light of some limitations, such as a sample consisting of women seeking treatment. Therefore, it does not represent the general population with AN and obesity (with and without ED). Besides, the cross-sectional design did not allow us to infer causality from our results.

Moreover, our study did not investigate the effect of purging behaviors (in the OB+ED group), as well as some factors such as sex hormones, medication, or the effect of excessive physical activity (in AN), which would influence the eCB system functioning [122]. Likewise, although the use of cannabis and other illicit drugs was controlled, tobacco use was not an exclusion criterion. In the future, studies should not disregard its effect on eCBs concentrations. Finally, considering the influence of physiological hunger and satiety signals, further research should analyze circulating eCBs in both fasting and postprandial conditions to accurately report the changes in circulating concentrations of 2AG and AEA and

evaluate if there are differences between them. Notwithstanding these limitations, to the best of our knowledge, this is the first study to show the complex interplay between eCBs and psychological variables in EWC. Although several variables could be considered in future studies as confounders, this study did include the use of a previously validated procedure to obtain plasma eCBs concentrations, the presence of a control group, and adjusting for age.

Conclusions

Our results support the notion that AEA and 2-AG have different functional roles in EWC, where AEA predominantly influences BMI and psychological features. In individuals with EDs and obesity, AEA emerges as a possible biological marker of a more extreme BMI and psychopathological profile. In the case of individuals with obesity, although AEA concentrations were similar, the presence or absence of an ED was differentiated by the association of AEA with clinical variables. However, the increase of AEA in OB-ED defined a clinical profile more closely resembling the OB +ED group. Likewise, the interplay between 2-AG and BMI, mediated by general psychopathology, could underlie a more severe profile in individuals with AN. As a result, these findings evidence the implication of eCBs in abnormal eating behavior, weight disturbances, and psychopathological features, which could represent a potential pharmacological target in EWC.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.2411>.

Acknowledgments. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support. We also thank Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), CIBERObn, CIBERSAM and CIBERDEM are initiatives of ISCIII, FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe, and the European Social Fund. ESF investing in your future.

Financial support. We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support. This manuscript and research were supported by grants from the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2021I031), Ministerio de Ciencia e Innovación (PDI2021-124887OB-I00), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (FIS PI20/00132) and cofounded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe. CIBER Obn, CIBERSAM, and CIBERDEM are initiatives of ISCIII. Additional funding was received by AGAUR- Generalitat de Catalunya (2021-SGR-00824 and 2021 SGR 00253) and European Union's Horizon 2020 research and innovation program under Grant agreement no. 728018 (H2020-SFS-2016-2, Eat2beNice), no. 847879 (PRIME/H2020, Prevention and Remediation of Insulin Multi morbidity in Europe) and no. 101080219 (eprObes). This study has also been funded by Instituto de Salud Carlos III through the grant CM21/00172 (IB) (Co-funded by European Social Fund. ESF investing in your future). RG is supported by the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-Academia, 2021-Programme). The funders had no role in the study design, data collection, analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interest. F.F.-A. and S.J.-M. received consultancy honoraria from Novo Nordisk and Fernando Fernández-Aranda editorial honoraria as EIC from Wiley. The remaining authors declared no competing interests.

References

- [1] Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Granero R, Tárrega S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *PLoS One*. 2012;7(8): e43382. doi:10.1371/journal.pone.0043382.

- [2] Ortega FJ, Agüera Z, Sabater M, Moreno-Navarrete JM, Alonso-Ledesma I, Xifra G, et al. Genetic variations of the bitter taste receptor TAS2R38 are associated with obesity and impact on single immune traits. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:1673–83. doi:10.1002/mnfr.201500804.
- [3] Cuzzolaro M. Eating and weight disorders: studies on anorexia, bulimia, and obesity turns 19. *Eat Weight Disord*. 2014;19:1–2. doi:10.1007/s40519-014-0104-9.
- [4] The World Health Organization. International classification of diseases, 11th revision (ICD-11). Geneva: WHO; 2019.
- [5] American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [6] Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet*. 2020;395: 899–911. doi:10.1016/S0140-6736(20)30059-3.
- [7] Miranda-Olivos R, Testa G, Lucas I, Sánchez I, Sánchez-González J, Granero R, et al. Clinical factors predicting impaired executive functions in eating disorders: the role of illness duration. *J Psychiatr Res*. 2021;144: 87–95. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.09.042.
- [8] Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatrie*. 2021;35:57–67. doi:10.1007/s40211-020-00346-w.
- [9] Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Peñas-Lledó E, Granero R, Penelo E, et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur Eat Disord Rev*. 2012;20:250–4. doi:10.1002/erv.2166.
- [10] Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, Hay P, Keski-Rahkonen A, Schag K, et al. Binge eating disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2022;8:16. doi: 10.1038/s41572-022-00344-y.
- [11] Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord*. 2003;33:293–8. doi: 10.1002/eat.10140.
- [12] Van den Eynde F, Treasure J. Neuroimaging in eating disorders and obesity: implications for research. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009;18:95–115. doi:10.1016/j.chc.2008.07.016.
- [13] Haines J, Neumark-Sztainer D. Prevention of obesity and eating disorders: a consideration of shared risk factors. *Health Educ Res*. 2006;21: 770–82. doi:10.1093/her/cyl094.
- [14] Haines J, Kleinman KP, Rifas-Shiman SL, Field AE, Bryn Austin S. Examination of shared risk and protective factors for overweight and disordered eating among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164:336–43. doi:10.1001/archpediatrics.2010.19.
- [15] Neumark-Sztainer D. The interface between the eating disorders and obesity fields: moving toward a model of shared knowledge and collaboration. *Eat Weight Disord*. 2009;14:51–8. doi:10.1007/BF03327795.
- [16] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Baler R. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci*. 2011;11:1–24. doi:10.1007/7854_2011_169.
- [17] Solinas M, Goldberg SR, Piomelli D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*. 2008;154:369–83. doi:10.1038/bjp.2008.130.
- [18] Cota D, Woods SC. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2005;12:338–51. doi:10.1097/01.med.0000178715.87999.69.
- [19] DiPatrizio NV, Simansky KJ. Inhibiting parabrachial fatty acid amide hydrolase activity selectively increases the intake of palatable food via cannabinoid CB1 receptors. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2008;295:R1409–14. doi:10.1152/ajpregu.90484.2008.
- [20] D'Addario C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, Romano A, Gaetani S, Ciccocioppo R, et al. Endocannabinoid signaling and food addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:203–24. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.08.008.
- [21] Hanuš L, Gopher A, Almog S, Mechoulam R. Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *J Med Chem*. 1993;36:3032–4. doi:10.1021/jm00072a026.
- [22] Bermudez-Silva FJ, Cardinal P, Cota D. The role of the endocannabinoid system in the neuroendocrine regulation of energy balance. *J Psychopharmacol*. 2012;26:114–24. doi:10.1177/0269881111408458.

- [23] Gatta-Cherifi B, Cota D. Endocannabinoids and metabolic disorders. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;231:367–91. doi:10.1007/978-3-319-20825-1_13.
- [24] Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*. 2006;27:73–100. doi:10.1210/er.2005-0009.
- [25] Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012;367:3216–28. doi:10.1098/rstb.2011.0382.
- [26] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4:873–84. doi:10.1038/nrn1247.
- [27] Nomura DK, Hudak CSS, Ward AM, Burston JJ, Issa RS, Fisher KJ, et al. Monoacylglycerol lipase regulates 2-arachidonoylglycerol action and arachidonic acid levels. *Bioorganic Med Chem Lett*. 2008;18:5875–8. doi:10.1016/j.bmcl.2008.08.007.
- [28] Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18:27–37. doi:10.1016/j.tem.2006.11.006.
- [29] Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest*. 2003;112:423–31. doi:10.1172/jci200317725.
- [30] Gatta-Cherifi B. Neurobiology of food intake. *Médecine Des Mal Métaboliques*. 2012;6:115–19. doi:10.1016/S1957-2557(12)70372-3.
- [31] Coccarello R, Maccarrone M. Hedonic eating and the “delicious circle”: from lipid-derived mediators to brain dopamine and back. *Front Neurosci*. 2018;12:271. doi:10.3389/fnins.2018.00271.
- [32] Berridge KC, Robinson TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol*. 2016;71:670–9. doi:10.1037/amp0000059.
- [33] Jager G, Witkamp RF. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev*. 2014;27:172–85. doi:10.1017/S0954422414000080.
- [34] Berridge KC. ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. 2009 Jul 14;97(5):537–50. doi:10.1016/j.physbeh.2009.02.044.
- [35] Mahler SV, Smith KS, Berridge KC. Endocannabinoid hedonic hotspot for sensory pleasure: anandamide in nucleus accumbens shell enhances ‘liking’ of a sweet reward. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(11):2267–78.
- [36] Monteleone AM, Di Marzo V, Monteleone P, Dalle Grave R, Aveta T, El Ghoch M, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr*. 2016;55:1799–805. doi:10.1007/s00394-016-1153-9.
- [37] Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The endocannabinoid system: pivotal orchestrator of obesity and metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:524–37. doi:10.1016/j.tem.2015.07.007.
- [38] Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and β -pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3171–80. doi:10.1210/jc.2005-2679.
- [39] Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and sati- ation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136:550–7.
- [40] Berland C, Castel J, Terrasi R, Montalbán E, Poppen E, Martin C, et al. Identification of an endocannabinoid gut-brain vagal mechanism controlling food reward and energy homeostasis. *Mol Psychiatry*. 2022;27:2340–54. doi:10.1038/s41380-021-01428-z.
- [41] Bellocchio L, Soria-Gómez E, Quarta C, Metna-Laurent M, Cardinal P, Binder E, et al. Activation of the sympathetic nervous system mediates hypophagic and anxiety-like effects of CB1 receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:4786–91. doi:10.1073/pnas.1218573110.
- [42] Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:312–30. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.10.021.
- [43] DiPatrizio NV, Astarita G, Schwartz G, Li X, Piomelli D. Endocannabinoid signal in the gut controls dietary fat intake. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:12904–8. doi:10.1073/pnas.1104675108.
- [44] Izzo AA, Piscitelli F, Capasso R, Aviello G, Romano B, Borrelli F, et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol*. 2009;158:451–61. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00183.x.
- [45] Yagin NL, Aliasgari F, Alizadeh M, Aliasgharzadeh S, Mahdavi R. Comparison of endocannabinoids levels, FAAH gene polymorphisms, and appetite regulatory substances in women with and without binge eating disorder: a cross-sectional study. *Nutr Res*. 2020;83:86–93. doi:10.1016/j.nutres.2020.09.001.
- [46] Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, Berthoud HR, Seeley RJ, Tschöp MH. Gut-brain cross-talk in metabolic control. *Cell*. 2017;168:758–74. doi:10.1016/j.cell.2017.01.025.
- [47] Hirsch S, Tam J. Cannabis: from a plant that modulates feeding behaviors toward developing selective inhibitors of the peripheral endocannabinoid system for the treatment of obesity and metabolic syndrome. *Toxins (Basel)*. 2019;11:275. doi:10.3390/toxins11050275.
- [48] Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Bátkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2005;115:1298–305. doi:10.1172/JCI200523057.
- [49] Pastor A, Fernández-Aranda F, Fit M, Jiménez-Murcia S, Botella C, Fernández-Real JM, et al. A lower olfactory capacity is related to higher circulating concentrations of endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol and higher body mass index in women. *PLoS One*. 2016;11:1–15. doi:10.1371/journal.pone.0148734.
- [50] Côté M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Almérás N, Després JP, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes*. 2007;31:692–9. doi:10.1038/sj.ijo.0803539.
- [51] Engeli S. Dysregulation of the endocannabinoid system in obesity. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:110–15. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01683.x.
- [52] Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1216–21. doi:10.1038/sj.npp.1300695.
- [53] Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *Int J Obes*. 2009;33:S18–24. doi:10.1038/ijo.2009.67.
- [54] Casteels C, Gérard N, Van Kuyck K, Pottel L, Nuttin B, Bormans G, et al. Small animal PET imaging of the type 1 cannabinoid receptor in a rodent model for anorexia nervosa. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:308–21. doi:10.1007/s00259-013-2522-8.
- [55] Gérard N, Pieters G, Goffin K, Bormans G, Van Laere K. Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2011;70:777–84. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.010.
- [56] Collu R, Scherma M, Piscitelli F, Giunti E, Satta V, Castelli MP, et al. Impaired brain endocannabinoid tone in the activity-based model of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2019;52:1251–62. doi:10.1002/eat.23157.
- [57] Piccolo M, Claussen MC, Bluemel S, Schumacher S, Cronin A, Fried M, et al. Altered circulating endocannabinoids in anorexia nervosa during acute and weight-restored phases: a pilot study. *Eur Eat Disord Rev*. 2020;28:46–54. doi:10.1002/erv.2709.
- [58] Ceccarini J, Weltens N, Ly HG, Tack J, Van Oudenhove L, Van Laere K. Association between cerebral cannabinoid 1 receptor availability and body mass index in patients with food intake disorders and healthy subjects: a [(18)F]MK-9470 PET study. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e853. doi:10.1038/tp.2016.118.
- [59] Pastor A, Farré M, Fitó M, Fernandez-Aranda F, De La Torre R. Analysis of ECs and related compounds in plasma: artifactual isomerization and ex vivo enzymatic generation of 2-MGs. *J Lipid Res*. 2014;55:966–77. doi:10.1194/jlr.D043794.

- [60] Solinas M, Yasar S, Goldberg SR. Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res.* 2007;56:393–405. doi:10.1016/j.phrs.2007.09.005.
- [61] Laksmidewi AAAP, Soejitno A. Endocannabinoid and dopaminergic system: the pas de deux underlying human motivation and behaviors. *J Neural Transm.* 2021;128:615–30. doi:10.1007/s00702-021-02326-y.
- [62] Wingenfeld K, Dettenborn L, Kirschbaum C, Gao W, Otte C, Roepke S. Reduced levels of the endocannabinoid arachidonylethanolamide (AEA) in hair in patients with borderline personality disorder—a pilot study. *Stress.* 2018;21:366–9. doi:10.1080/10253890.2018.1451837.
- [63] Schaefer C, Enning F, Mueller JK, Bumb JM, Rohleder C, Odorfer TM, et al. Fatty acid ethanolamide levels are altered in borderline personality and complex posttraumatic stress disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2014;264:459–63. doi:10.1007/s00406-013-0470-8.
- [64] Hill MN, Campolongo P, Yehuda R, Patel S. Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43:80–102. doi:10.1038/npp.2017.162.
- [65] Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarró-Anton A, et al. Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Mol Psychiatry.* 2013;18:1034–40. doi:10.1038/mp.2013.61.
- [66] Sloan ME, Grant CW, Gowin JL, Ramchandani VA, Le Foll B. Endocannabinoid signaling in psychiatric disorders: a review of positron emission tomography studies. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40:342–50. doi:10.1038/s41401-018-0081-z.
- [67] Fitzgerald JM, Chesney SA, Lee TS, Brasel K, Larson CL, Hillard CJ, et al. Circulating endocannabinoids and prospective risk for depression in trauma-injury survivors. *Neurobiol Stress.* 2021;14:100304. doi:10.1016/j.ynstr.2021.100304.
- [68] Kolla NJ, Mizrahi R, Karas K, Wang C, Bagby RM, McMain S, et al. Elevated fatty acid amide hydrolase in the prefrontal cortex of borderline personality disorder: a [11C]CURB positron emission tomography study. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45:1834–41. doi:10.1038/s41386-020-0731-y.
- [69] Schroeder M, Eberlein C, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S, Frieling H. Lower levels of cannabinoid 1 receptor mRNA in female eating disorder patients: association with wrist cutting as impulsive self-injurious behavior. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37:2032–6. doi:10.1016/j.psyneuen.2012.03.025.
- [70] Frieling H, Albrecht H, Jettberg S, Gozner A, Lenz B, Wilhelm J, et al. Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34:620–4. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.10.014.
- [71] Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev.* 2013;65:849–71. doi:10.1124/pr.112.006387.
- [72] Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:20–6. doi:10.1055/s-0032-1329957.
- [73] de Moraes H, de Souza CP, da Silva LM, Ferreira DM, Baggio CH, Vanvossen AC, et al. Anandamide reverses depressive-like behavior, neurochemical abnormalities and oxidative-stress parameters in streptozotocin-diabetic rats: role of CB1 receptors. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1590–600. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.08.007.
- [74] La Porta C, Andreea Bura S, Llorente-Onaindia J, Pastor A, Navarrete F, García-Gutiérrez MS, et al. Role of the endocannabinoid system in the emotional manifestations of osteoarthritis pain. *Pain.* 2015;156:2001–12. doi:10.1097/j.pain.0000000000000260.
- [75] Støving RK, Andries A, Brixen K, Flyvbjerg A, Hørdér K, Frystyk J. Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.* 2009;43:671–9. doi:10.1016/j.jpsy-chires.2008.09.007.
- [76] Reas DL, Grilo CM. Pharmacological treatment of binge eating disorder: update review and synthesis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1463–78. doi:10.1517/14656566.2015.1053465.
- [77] Sam AH, Salem V, Ghattei MA. Rimonabant: from RIO to Ban. *J Obes.* 2011;2011:432607. doi:10.1155/2011/432607.
- [78] Ruiz de Azua I, Lutz B. Multiple endocannabinoid-mediated mechanisms in the regulation of energy homeostasis in brain and peripheral tissues. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76:1341–63. doi:10.1007/s00018-018-2994-6.
- [79] First MB, Williams JBW, Karg RS, Spitzer RL. Structured clinical interview for DSM-5 research version. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2015.
- [80] Ferrando L, Bobes J, Gibert M, Soto M, Soto O. M.I.N.I. Mini international neuropsychiatric interview. Versión en español 5.0.0.DSM-IV; Instituto IAP – Madrid – España 1998.
- [81] Derogatis LR. SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, scoring and procedures manual—II for the revised version. Towson, MD; Clinical Psychometric Research; 1994.
- [82] Derogatis LR. SCL-90-R. Cuestionario de 90 Síntomas-Manual. TEA Ediciones, Madrid, España. ISBN: 84-7174-714-6; 2002.
- [83] Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0. *Psychol Addict Behav.* 2016;30:113–21. doi:10.1037/adb0000136.
- [84] Granero R, Jiménez-Murcia S, Gerhardt AN, Agüera Z, Aymamí N, Gómez-Peña M, et al. Validation of the Spanish version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and clinical correlates in a sample of eating disorder, gambling disorder, and healthy control participants. *Front Psychiatry.* 2018;9:208. doi:10.3389/fpsy.2018.00208.
- [85] Gratz KL, Roemer L. Multidimensional assessment of emotion regulation and dysregulation: development, factor structure, and initial validation of the difficulties in emotion regulation scale. *J Psychopathol Behav Assess.* 2004;26:41–54. doi:10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94.
- [86] Wolz I, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Gratz KL, Menchón JM, et al. Emotion regulation in disordered eating: psychometric properties of the difficulties in emotion regulation scale among Spanish adults and its interrelations with personality and clinical severity. *Front Psychol.* 2015;6:907. doi:10.3389/fpsyg.2015.00907.
- [87] Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD, Reynolds SK. Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: a four-factor model of impulsivity. *Eur J Pers.* 2005;19:559–74. doi:10.1002/per.556.
- [88] Verdejo-García A, Lozano Ó, Moya M, Alcázar MÁ, Pérez-García M. Psychometric properties of a Spanish version of the UPPS-P impulsive behavior scale: reliability, validity and association with trait and cognitive impulsivity. *J Pers Assess.* 2010;92:70–7. doi:10.1080/00223890903382369.
- [89] StataCorp. Stata statistical software: release 17. College Station, TX: StataCorp LLC; 2021.
- [90] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- [91] Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2005.
- [92] Barrett P. Structural equation modelling: adjudging model fit. *Pers Individ Dif.* 2007;42:815–24. doi:10.1016/j.paid.2006.09.018.
- [93] Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, Stice E, Corbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:808–16. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32.
- [94] Monteleone P. New frontiers in endocrinology of eating disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;6:189–208. doi:10.1007/7854_2010_87.
- [95] Monteleone P, Tortorella A, Martiadis V, Di Filippo C, Canestrelli B, Maj M. The cDNA 385C to A missense polymorphism of the endocannabinoid degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is associated with overweight/obesity but not with binge eating disorder in overweight/obese women. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33:546–50. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.01.004.
- [96] Pucci M, Micioni Di Bonaventura MV, Zaplatić E, Bellia F, Maccarrone M, Cifani C, et al. Transcriptional regulation of the endocannabinoid system in a rat model of binge-eating behavior reveals a selective modulation of the hypothalamic fatty acid amide hydrolase gene. *Int J Eat Disord.* 2019;52:51–60. doi:10.1002/eat.22989.
- [97] Engeli S, Bo J, Feldpausch M, Gorzelnik K, Harvey-white J, Luft FC, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes.* 2005;54:2838–43.

- [98] Sipe JC, Waalen J, Gerber A, Beutler E. Overweight and obesity associated with a missense polymorphism in fatty acid amide hydrolase (FAAH). *Int J Obes*. 2005;29:755–9. doi:10.1038/sj.ijo.0802954.
- [99] McKinney MK, Cravatt BE. Structure and function of fatty acid amide hydrolase. *Annu Rev Biochem*. 2005;74:411–32. doi:10.1146/annurev.biochem.74.082803.133450.
- [100] Toppino F, Longo P, Martini M, Abbate-Daga G, Marzola E. Body mass index specifiers in anorexia nervosa: anything below the “extreme”? *J Clin Med*. 2022;11:542. doi:10.3390/JCM11030542.
- [101] Forrest LN, Jones PJ, Ortiz SN, Smith AR. Core psychopathology in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a network analysis. *Int J Eat Disord*. 2018;51:668–79. doi:10.1002/eat.22871.
- [102] American Psychiatric Association (APA). *DSM-V: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [103] Prefit AB, Căndea DM, Szentagotai-Tătar A. Emotion regulation across eating pathology: a meta-analysis. *Appetite*. 2019;143:104438. doi:10.1016/j.appet.2019.104438.
- [104] Wang SB, Bolders A. The unique effects of angry and depressive rumination on eating-disorder psychopathology and the mediating role of impulsivity. *Eat Behav*. 2018;29:41–7. doi:10.1016/j.eatbeh.2018.02.004.
- [105] Benzerouk F, Djerada Z, Bertin E, Barrière S, Gierski F, Kaladjian A. Contributions of emotional overload, emotion dysregulation, and impulsivity to eating patterns in obese patients with binge eating disorder and seeking bariatric surgery. *Nutrients*. 2020;12:3099. doi:10.3390/nu12103099.
- [106] Testa G, Baenas I, Vintró-Alcaraz C, Granero R, Agüera Z, Sánchez I, et al. Does ADHD symptomatology influence treatment outcome and dropout risk in eating disorders? A longitudinal study. *J Clin Med*. 2020;9:2305. doi:10.3390/jcm9072305.
- [107] Gunduz-Cinar O, MacPherson KP, Cinar R, Gamble-George J, Sugden K, Williams B, et al. Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Mol Psychiatry*. 2013;18:813–23. doi:10.1038/mp.2012.72.
- [108] Gärtner A, Dörfel D, Diers K, Witt SH, Strobel A, Brocke B. Impact of FAAH genetic variation on fronto-amygdala function during emotional processing. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;269:209–21. doi:10.1007/s00406-018-0944-9.
- [109] Gearhardt AN, White MA, Masheb RM, Morgan PT, Crosby RD, Grilo CM. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2012;45:657–63. doi:10.1002/eat.20957.
- [110] Meule A. How prevalent is “food addiction”? *Front Psychiatry*. 2011;2:61. doi:10.3389/fpsy.2011.00061.
- [111] Jimenez-Murcia S, Agüera Z, Paslakis G, Munguia L, Granero R, Sánchez-González J, et al. Food addiction in eating disorders and obesity: analysis of clusters and implications for treatment. *Nutrients*. 2019;11:2633. doi:10.3390/nu11112633.
- [112] Penzenstadler L, Soares C, Karila L, Khazaal Y. Systematic review of food addiction as measured with the Yale Food Addiction Scale: implications for the food addiction construct. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018;17:526–38. doi:10.2174/1570159x16666181108093520.
- [113] Meule A, Von Rezori V, Blechert J. Food addiction and bulimia nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. 2014;22:331–7. doi:10.1002/erv.2306.
- [114] Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that “food addiction” is a valid phenotype of obesity. *Appetite*. 2011;57:711–17. doi:10.1016/j.appet.2011.08.017.
- [115] Vintró-Alcaraz C, Munguía L, Granero R, Gaspar-Pérez A, Solé-Morata N, Sánchez I, et al. Emotion regulation as a transdiagnostic factor in eating disorders and gambling disorder: treatment outcome implications. *J Behav Addict*. 2022;11:140–6. doi:10.1556/2006.2022.00004.
- [116] Munguía L, Jiménez-Murcia S, Granero R, Baenas I, Agüera Z, Sánchez I, et al. Emotional regulation in eating disorders and gambling disorder: a transdiagnostic approach. *J Behav Addict*. 2022;10:508–23. doi:10.1556/2006.2021.00017.
- [117] Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013;121:20–6. doi:10.1055/s-0032-1329957.
- [118] Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2007;370:1706–13. doi:10.1016/S0140-6736(07)61721-8.
- [119] Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients - RIO-North America: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2006;295:761–75. doi:10.1001/jama.295.7.761.
- [120] Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S. Erratum: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk in overweight patients: 1-Year experience from the RIO-Europe study (*Lancet* (2005) 365 (1389–1397)). *Lancet*. 2005;366:370. doi:10.1016/S0140-6736(05)67021-3.
- [121] Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka-Gutaj N, Woliński K, Płazińska MT, Mikołajczak P, et al. The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynol Pol*. 2018;69:705–19. doi:10.5603/EP.a2018.0072.
- [122] Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of estrogens on central nervous system neurotransmission: implications for sex differences in mental disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;160:105–71. doi:10.1016/bs.pmbts.2018.07.008.

ESTUDIO V

Título del artículo

Cluster analysis in gambling disorder based on sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine features regulating energy homeostasis.

Análisis de clústeres en el trastorno de juego basado en variables sociodemográficas, neuropsicológicas y sustratos neuroendocrinos reguladores de la homeostasis energética.

Resumen

Introducción. El trastorno del juego (TJ) se entiende como una entidad compleja y heterogénea, lo que ha llevado a la identificación de diferentes subtipos clínicos con implicaciones distintivas en la gravedad del trastorno y en la respuesta al tratamiento. Hasta la fecha, la gran mayoría de estudios existentes se han basado en la identificación de clústeres en función de distintas características fenotípicas. Sin embargo, la definición de subtipos de TJ basados en características endofenotípicas como factores neuropsicológicos y neuroendocrinos previamente relacionados con los procesos adictivos son minoritarios.

Objetivos. El primer objetivo de este estudio fue identificar subgrupos empíricos en individuos con TJ basados en factores neuropsicológicos (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, toma de decisiones, memoria de trabajo, atención), sustratos neuroendocrinos clásicamente definidos como reguladores de la homeostasis energética (grelina, leptina, adiponectina y el péptido antimicrobiano expresado en el hígado-2 (LEAP-2)) y sociodemográficos (edad y sexo). El segundo objetivo fue comparar los perfiles entre subgrupos, teniendo en cuenta las variables utilizadas para el procedimiento de generación de los clústeres y otras características sociodemográficas, clínicas y psicológicas.

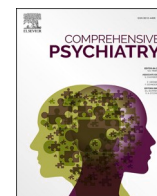
Método. La muestra estaba compuesta por 297 pacientes adultos (93,6% varones, edad media de $39,58 \pm 14,16$ años) con diagnóstico de TJ que habían solicitado tratamiento especializado en régimen ambulatorio en la Unidad de Adicciones Comportamentales del Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona). El diagnóstico de TJ se realizó en base a

una entrevista clínica semiestructurada y de acuerdo con criterios DSM-5. Además, los pacientes fueron evaluados mediante baterías estandarizadas de pruebas psicométricas autoreportadas (*Criterios DSM, SOGS, DERS, TCI-R, UPPS-P, SCO-90R, YFAS-2*) y neuropsicológica (*IGT, WCST, TMT Parte A y B, SCWT* y la tarea de dígitos y vocabulario del *WMS-III*). Se obtuvo muestra de sangre venosa periférica tras ayuno nocturno para medir las concentraciones plasmáticas de los diferentes factores neuroendocrinos, para cuyo análisis se emplearon kits específicos. Se empleó un método de agrupación jerárquica aglomerativa considerando las variables sociodemográficas, neuropsicológicas y neuroendocrinas descritas como indicadores para el procedimiento. Las comparaciones entre los grupos empíricos se realizaron mediante pruebas de Chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas, y análisis de varianza (ANOVA) para las medidas cuantitativas.

Resultados. El modelo óptimo de agrupación estuvo conformado por tres clústeres mutuamente excluyentes. Las características neuropsicológicas tuvieron el mayor peso en la diferenciación de grupos. Las variables sociodemográficas y neuroendocrinas tuvieron un efecto medio-bajo, siendo leptina el sustrato neuroendocrino más influyente para la agrupación. El clúster más numeroso (Grupo 1, 65,3%) estaba compuesto por varones jóvenes con preferencias por el juego estratégico y online, que puntuaban más alto en rasgos de impulsividad, pero con un menor deterioro cognitivo. Los Grupos 2 (18,2%) y 3 (16,5%) se caracterizaron por una proporción significativamente mayor de mujeres y de adultos mayores con preferencias por el juego no estratégicas y un peor rendimiento cognitivo. Concretamente, el Grupo 3 presentó el peor resultado en la exploración neuropsicológica, especialmente en flexibilidad cognitiva, frente al grupo 2, que presentó mayores dificultades en el control inhibitorio. Este último clúster también se distinguió por peores puntuaciones en regulación emocional y adicción a la comida, así como por un perfil metabólico caracterizado por las concentraciones medias más elevadas de leptina, adiponectina y LEAP-2.

Conclusiones. Hasta la fecha, éste es el primer estudio en identificar subtipos de TJ considerando características neuropsicológicas y neuroendocrinas. Los hallazgos descritos refuerzan la naturaleza heterogénea del trastorno, enfatizando el rol de potenciales rasgos endofenotípicos en la subtipificación. Desde una aproximación

biopsicosocial, la caracterización más integrativa de perfiles en el TJ podría contribuir a la optimización de las intervenciones terapéuticas.



Cluster analysis in gambling disorder based on sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine features regulating energy homeostasis

Isabel Baenas^{a,b,c,d}, Bernat Mora-Maltas^{a,c,d}, Mikel Etxandi^{d,e}, Ignacio Lucas^{a,b,c}, Roser Granero^{b,c,f}, Fernando Fernández-Aranda^{a,b,c,g}, Sulay Tovar^{c,h}, Neus Solé-Morata^a, Mónica Gómez-Peña^{a,b}, Laura Moragas^{a,b}, Amparo del Pino-Gutiérrez^{b,c,i}, Javier Tapia^{b,d,j}, Carlos Diéguez^{c,h}, Anna E. Goudriaan^{k,l,m}, Susana Jiménez-Murcia^{a,b,c,g,*}

^a Clinical Psychology Department, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain

^b Psychoneurobiology of Eating and Addictive Behaviors Group, Neurosciences Program, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, Spain

^c Ciber Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

^d Doctoral Program in Medicine and Translational Research, University of Barcelona (UB), Barcelona, Spain

^e Department of Psychiatry, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, IGTP Campus Can Ruti, Badalona, Spain

^f Department of Psychobiology and Methodology, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

^g Department of Clinical Sciences, School of Medicine and Health Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^h Department of Physiology, CIMUS, University of Santiago de Compostela, Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

ⁱ Department of Public Health, Mental Health and Perinatal Nursing, School of Nursing, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^j Medical Direction of Ambulatory Processes, South Metropolitan Territorial Management, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain

^k Arkin Mental Health Care, Jellinek, Amsterdam Institute for Addiction Research, Amsterdam, The Netherlands

^l Amsterdam UMC, Department of Psychiatry, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

^m Amsterdam Public Health Research Institute, Amsterdam, The Netherlands

ARTICLE INFO

Keywords:

Gambling disorder
Neuropsychology
Leptin
Ghrelin
Adiponectin
LEAP-2

ABSTRACT

Background: The heterogeneity of gambling disorder (GD) has led to the identification of different subtypes, mostly including phenotypic features, with distinctive implications on the GD severity and treatment outcome. However, clustering analyses based on potential endophenotypic features, such as neuropsychological and neuroendocrine factors, are scarce so far.

Aims: This study firstly aimed to identify empirical clusters in individuals with GD based on sociodemographic (i.e., age and sex), neuropsychological (i.e., cognitive flexibility, inhibitory control, decision making, working memory, attention, and set-shifting), and neuroendocrine factors regulating energy homeostasis (i.e., leptin, ghrelin, adiponectin, and liver-expressed antimicrobial peptide 2, LEAP-2). The second objective was to compare the profiles between clusters, considering the variables used for the clustering procedure and other different sociodemographic, clinical, and psychological features.

Methods: 297 seeking-treatment adult outpatients with GD (93.6% males, mean age of 39.58 years old) were evaluated through a semi-structured clinical interview, self-reported psychometric assessments, and a protocolized neuropsychological battery. Plasma concentrations of neuroendocrine factors were assessed in peripheral blood after an overnight fast. Agglomerative hierarchical clustering was applied using sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine variables as indicators for the grouping procedure. Comparisons between the empirical groups were performed using Chi-square tests (χ^2) for categorical variables, and analysis of variance (ANOVA) for quantitative measures.

Results: Three-mutually-exclusive groups were obtained, being neuropsychological features those with the greatest weight in differentiating groups. The largest cluster (Cluster 1, 65.3%) was composed by younger males with strategic and online gambling preferences, scoring higher on self-reported impulsivity traits, but with a lower cognitive impairment. Cluster 2 (18.2%) and 3 (16.5%) were characterized by a significantly higher proportion of females and older patients with non-strategic gambling preferences and a worse

* Corresponding author at: University Hospital of Bellvitge-IDIBELL and CIBEROBN, Feixa Llarga s/n 08907, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain.

E-mail address: sjimenez@bellvitgehospital.cat (S. Jiménez-Murcia).

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152435>

Available online 29 October 2023

0010-440X/© 2023 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

neuropsychological performance. Particularly, Cluster 3 had the poorest neuropsychological performance, especially in cognitive flexibility, while Cluster 2 reported the poorest inhibitory control. This latter cluster was also distinguished by a poorer self-reported emotion regulation, the highest prevalence of food addiction, as well as a metabolic profile characterized by the highest mean concentrations of leptin, adiponectin, and LEAP-2.

Conclusions: To the best of our knowledge, this is the first study to identify well-differentiated GD clusters using neuropsychological and neuroendocrine features. Our findings reinforce the heterogeneous nature of the disorder and emphasize a role of potential endophenotypic features in GD subtyping. This more comprehensive characterization of GD profiles could contribute to optimize therapeutic interventions based on a medicine of precision.

1. Introduction

Individuals with gambling disorder (GD) are characterized by recurrent gambling behavior with a loss of control that leads to negative consequences in several life areas [1]. GD is classified within the “substance-related and addiction disorders” category in the fifth edition of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) [1]. Similarly, the *International Classification of Diseases*, eleventh edition, includes GD as a diagnostic category within the section “disorders due to substance use or addictive behaviors” [2]. Considered as a growing burden health problem [3], the world’s lifetime prevalence of GD varies from 0.2 to 10.6% [4,5]. From an etiological perspective, GD is a multi-causal disorder, involving environmental and biological features [5]. Many of these factors are shared with other disorders related to impulsivity and compulsivity, such as substance use disorders (SUD) or eating disorders (ED) [6–9]. Based on its complex etiology and consideration as a highly heterogeneous disorder, several authors have defended the existence of GD subtypes [10–12], which could imply distinctive considerations regarding GD prognosis and treatment outcome [13–16]. So far, studies using cluster analysis are mostly based on phenotypic features [17,18], including gambling preferences [19–24], psychopathology and personality traits [25–28], or the presence of illegal acts [29], in addition to sex [15,30] and age [17,31].

To date, the well-known pathways model of Blaszczynski & Nower [28] represents a widely accepted theoretical typology of individuals with gambling behavior in the scientific community [28]. This model postulates the identification of three GD pathways, the “behaviorally conditioned gamblers”, “emotionally vulnerable gamblers”, and “anti-social impulsivist gamblers”, by integrating biological, psychosocial, and environmental features [12,28]. This comprehensive classification has served as the basis for more recent subtyping proposals in GD. In this line, it is worth mentioning the cluster analysis performed by Jiménez-Murcia et al., [18] in a large sample of 2570 seeking-treatment individuals with GD, including different sociodemographic, gambling, psychopathological, and personality characteristics. This exploratory work identified three-mutually-exclusive clusters, concluding that emotional distress was the most relevant variable for the clustering. Thus, Cluster 1 (“high emotional distress”) was characterized by the oldest patients with the longest illness duration, the highest GD severity, and the most severe levels of psychopathology; Cluster 2 (“mild emotional distress”) included the biggest part of the sample, with the lowest levels of GD severity and the lowest levels of psychopathology; and, Cluster 3 (“moderate emotional distress”) was composed by the youngest patients with the shortest illness duration, the highest level of education, and moderate levels of psychopathology.

Considering specifically sex and age, previous research has reported their differential effect on sociodemographic and clinical variables, severity, and treatment outcome in GD [15,18,32–34]. Then, for example, some studies have described a latter onset of gambling behavior among women, but a faster evolution of gambling problems, a phenomenon known as “telescoping effect” [15,35]. On the other hand, younger age and earlier GD onset have been associated with each other, as well as with higher GD severity [36–38]. Moreover, men and younger individuals show preferences for strategic gambling, that refers to the type of gambling in which a person's knowledge and skills can influence

the outcome derived from the gambling behavior beyond the involvement of chance (e.g., sport betting, cards) [23,32]. Likewise, both men and younger individuals also tend to engage in a high number of games [15,23,32,39]. Precisely, this factor seems to play a powerful discriminative role in GD severity among females [15]. Compared with men, severe subtypes of GD in women have also been associated with more dysfunctional mood-related behaviors, older age, and higher impulsive tendencies in terms of lower perseverance [15,18,40,41]. Moreover, men usually seek for treatment earlier in life, although reporting a higher illness duration [5]. Indeed, whereas male sex has been described as one predictor of successful treatment outcome in GD [42], female sex has been associated with a higher risk of poor treatment outcomes since the first stages of the disorder [33]. Similarly, older age has been defined as a predictor of better treatment outcome [42].

Regarding neurobiological endophenotypes, neuropsychological deficits form one of the core features of behavioral addictions [43]. Specifically, some neurocognitive studies have proposed that diminished/impaired executive functions (EF), such as decision-making, planning, cognitive flexibility, inhibitory control, or working memory might underlie impulse control deficits in GD [8,16,44–46]. In fact, the impairment of some of these cognitive domains has been linked to a higher likelihood of developing the disorder [47], also contributing to its maintenance [48] and severity [16,49]. Cluster analysis regarding cognitive processes in GD has identified individuals with low and high impaired EF, with distinctive clinical implications [45]. Thus, the subtype with higher impairment in EF has been characterized by an older age, a later GD onset, higher unemployment rates, a worse psychopathological state, and a more dysfunctional personality profile (i.e., higher scores in harm-avoidance and lower in self-directedness). Nonetheless, this study did not find an association between a poorer cognitive status and greater GD severity [45]. Noticeably, there is a growing evidence about the influence of cognitive features on the treatment outcome [14,50]. In this line, cognitive flexibility has been specifically highlighted as a predictor of dropout and relapse [50]. Hence, some authors have proposed the development of specific approaches depending on the neuropsychological profile in order to provide individualized interventions that may improve treatment efficacy [51,52].

Moreover, several neuroendocrine systems have been involved in addiction [53–55]. However, there is still scarce research focused on identifying potential endophenotypic profiles based on these factors in GD. Particularly, gut hormones (e.g., ghrelin) and adipocytokines (i.e., leptin, adiponectin) participate in reward processing, impulsivity, cognitive functions such as memory, and mood regulation, beyond being classically recognized for their role in feeding and energy homeostasis [54,56–62].

In the mesolimbic circuit, the interaction between ghrelin (a classical orexigenic signal) and other neuroendocrine factors related to impulsivity and reward processing (e.g., dopamine, serotonin, opioids) mediates rewards’ reinforcement (e.g., food, substances) and impulsive-seeking behaviors towards natural and non-natural rewards [61,63–68]. Indeed, preclinical and clinical studies have linked ghrelin stimulation to motor disinhibition (i.e., motor impulsivity), impulsive decision-making (i.e., choice impulsivity), and novelty-seeking (i.e., trait impulsivity) [68–70]. In SUD, some genetic variants of the ghrelin

receptor and ghrelin up-regulation have been linked to higher impulsivity and reward sensitivity to drug exposure and discontinuation (craving) and then, to reward-seeking behaviors that perpetuate consumption and relapse [58,71–75]. Interestingly, ghrelin receptors have been suggested as potential therapeutic targets for the development of pharmacological treatment in SUD [76]. The recent case-control study by Etxandi et al., [47] described higher circulating fasting ghrelin concentrations in individuals with GD compared to healthy controls (HC), also hypothesizing the existence of ghrelin up-regulation in this disorder. A previous experimental study in females with GD and at risk individuals found that gambling cues significantly increased circulating ghrelin concentrations, which was enhanced after an overnight fast. Besides, the same study found that ghrelin concentrations predicted gambling persistence despite losses [77]. Hence, these findings indicate that ghrelin could be a common neuroendocrine factor involved in addiction-related disorders that may influence several relevant aspects of GD, such as reinforcing motivation toward gambling, craving-mediated seeking behaviors, loss of control, and relapse.

The liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP-2) is a recently described factor which antagonizes ghrelin actions in feeding [56,78]. In the study by Voigt et al., [79], a relationship between LEAP-2 concentrations and attentional control was reported in a non-clinical population. Specifically, higher fasting circulating LEAP-2 concentrations were associated with faster reaction times, which suggests the notion that LEAP-2 could be involved in impulsive responses [79]. Compared with HC, individuals with GD have shown lower plasma LEAP-2 concentrations. Interestingly, lower LEAP-2 concentrations also predicted the presence of GD [47]. Despite further studies are needed, these results reinforce a potential involvement of the ghrelin system in the pathophysiology of the disorder. Noticeably, LEAP-2 seems to be a very attractive target in addiction-related disorders due to the antagonism of the ghrelin receptor has been linked to lower impulsive-seeking behavior, craving, and reward consumption [68,80–83].

Leptin has been mainly distinguished for its anorexigenic and pro-inflammatory functions, whereas the involvement of adiponectin in feeding regulation might be glucose-dependent and have insulin-sensitizing and anti-inflammatory properties [61]. Their peripheral concentrations have been closely related to adiposity and body mass index (BMI), as they are predominantly produced in the white adipose tissue [61]. At brain level, the presence of leptin receptors on dopaminergic neurons in the limbic system has led to suggest the implication of leptin in the modulation of reward-related behaviors (e.g., food, drugs) through mesolimbic pathways [66,84,85]. Likewise, the wide distribution of receptors for both adipocytokines in brain areas such as the hippocampus and neocortex may suggest a possible involvement in processes related to addiction, including cognitive performance and mood regulation [86]. In this line, their participation in inflammatory responses has been linked to their implications in psychopathological and cognitive aspects among different psychiatric disorders [86,87], as well as in metabolic disturbances such as obesity [66,88].

Interestingly, higher circulating leptin concentrations have been associated with higher scores in food addiction (FA, measured by the Yale Food Addiction Scale 2.0, YFAS 2.0) and trait impulsivity (measured by the Revised NEO Personality Inventory) in non-clinical population, even after adjusting for BMI. Nonetheless these associations were significantly influenced by sex and age [62,89]. Besides, leptin has been proposed as a mediating factor in the link between trait impulsivity, adiposity, and weight gain [62]. Particularly, higher circulating leptin concentrations, but lower adiponectin ones, have been related to loss of control over eating among individuals with overweight and obesity [66]. In SUD, some studies have described an association between circulating leptin concentrations and both craving for drugs and relapse, although the directionality of this association remain inconsistent [85,90–102]. Fewer studies have explored a link between plasma adiponectin concentrations and craving in SUD with mixed results [103,104]. Previous research in the field of GD is scarce and has not

reported significant differences in circulating leptin concentrations between patients and HC [47,57]. The single observational case-control study that has explored adiponectin in this clinical population described lower plasma concentrations after adjusting for BMI [47]. In this line, some authors have hypothesized that decreased adiponectin could be related to a higher risk for metabolic diseases in patients with addiction-related disorders, such as SUD and GD [47,103]. Going one step further, fasting concentrations of leptin and adiponectin did not correlate with craving nor with neuropsychological and clinical features in patients with GD [47,57]. That said, a novel study has revealed that those patients with GD and FA had higher circulating leptin concentrations than those without FA after adjusting for sex, age, and BMI [105]. Interestingly, in the subgroup with FA, higher leptin concentrations positively correlated with self-reported impulsivity trait and a poorer neuropsychological performance regarding cognitive flexibility and inhibitory control [105].

In summary, previous research has defined consistent GD clusters based predominantly on phenotypic features that support the heterogeneity of the disorder, with few studies using neuropsychological variables [12,18,24,45]. On the other hand, neuroendocrine signals regulating energy homeostasis have been involved in different addiction-related processes and have shown some differences in their circulating concentrations between individuals with GD and HC [47,61,63–68,79,85]. To the best of our knowledge, the present study was the first one to include both neuropsychological and neuroendocrine variables for clustering in a large clinical sample of seeking-treatment adults with GD. Precisely, cluster analysis highlights intra-individual links between the different variables, favoring a more integrative characterization of individuals with GD according to between-group differences. In this regard, considering neuropsychological and neuroendocrine variables may provide insights into the biological underpinnings of GD and lead to a more refined understanding of the pathogenesis of this disorder. Moreover, the use of other variables for external validation (e.g., psychological variables) can help determine whether the neuropsychological and neuroendocrine subtypes have meaningful implications for the manifestation and severity of psychopathological symptoms. Therefore, a cluster analysis based on neuropsychological and neuroendocrine variables could be relevant for a better understanding of severity profiles in GD and for enabling tailored preventive and therapeutic strategies.

The first aim of this study was to define empirical clusters in a seeking-treatment clinical sample with GD, based on neuropsychological and neuroendocrine features, as well as on age and sex. The second objective was to explore and compare the profiles between clusters, considering the variables used for the clustering procedure and other different sociodemographic, clinical, and psychological features. Hence, we hypothesized that not only sociodemographic and neuropsychological, but also these neuroendocrine features could have a relevant role in GD clustering. Accordingly, we expected to differentiate at least between two broad GD subtypes characterized by distinctive sociodemographic, clinical, and psychological features.

2. Methods

2.1. Participants

The sample consisted of $n=297$ treatment-seeking adult outpatients with GD, mostly males (93.6%), with a mean age of 39.58 years old ($SD=14.16$). They were recruited between April 2018 and September 2021 at the Behavioral Addictions Unit of the Bellvitge University Hospital (HUB)- Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL) (Barcelona, Spain). All the participants had a diagnosis of GD based on a semi-structured clinical interview [106] and a self-report psychometric assessment according to DSM-5 criteria [1]. Exclusion criteria, also screened through a semi-structured clinical interview at the first visit in the Unit, were the presence of an organic mental disorder, an intellectual

disability, a neurodegenerative disorder (such as Parkinson's disease), or an active psychotic disorder. All the participants included had completed assessments.

2.2. Assessments

2.2.1. Sociodemographic, gambling-related, and anthropometric variables

Sociodemographic (i.e., sex, age, marital status, educational level, occupational status) and clinical variables related to GD (i.e., age of GD onset, illness duration, gambling preferences, modality, and activities, substance consumption) were collected in a semi-structured face-to-face clinical interview as described elsewhere [106,107]. The socioeconomic status was assessed with the Hollingshead coefficient, a measure of the positions in the status structure of the society based on the occupational status, the education level, and sex [108]. Self-reported anthropometric measures such as weight and height were used to calculate BMI.

2.2.2. Neuropsychological variables

Iowa Gambling Task (IGT) [109,110]: this is a computerized task to evaluate decision-making. The participant must select 100 cards from four decks (i.e., A, B, C, and D) and, after each card selection, an output is given either a gain or a loss of money. The participant is instructed that the final aim of the task is to win as much money as possible. This test is scored by subtracting the number of cards selected from decks A and B from the number of cards selected from decks C and D. While decks A and B are not advantageous as the final loss is higher than the final gain, decks C and D are advantageous since the punishments are smaller. Higher scores point to better performance while negative scores point to persistently choosing disadvantageous decks. The test score for each block (IGT-1, 2, 3, 4, and 5) is calculated by subtracting the number of choices from disadvantageous decks to the number of choices from advantageous decks draws. The total task score (IGT-Total) is obtained by adding the scores of the five blocks. The learning score (IGT-Learning) measures differences between the two first blocks (where the participant has not learned which decks are advantageous and disadvantageous) and the two last blocks (where the participant could have already detected which decks involve a risky choice and then, the experience gained through the trial can produce changes in choice patterns). Additionally, the risk score (IGT-Risk) is measured considering the scores from the two last blocks.

Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [111]: this is a task for assessing cognitive flexibility, composed of four stimulus cards and 128 response cards showing four different shapes, four different colors, and four different number of figures in each one. The participant must match response cards with the stimulus cards in a way that it seems justifiable before receiving the feedback (i.e., correct, or incorrect). After ten sequential correct answers the categorization criterion changes. Total trials, total errors, perseverative errors and non-perseverative errors, the number of complete categories, conceptual, and trials to complete first category are recorded.

Trail Making Test (TMT, part A and B) [112]: TMT part A consists of 25 circles on a piece of paper with the numbers 1 to 25 written randomly in each. The person is tasked with drawing a line from one circle to the next in ascending numerical order, from 1 to 25, as quickly as possible. The lines between the circles are referred to as the "trail." For part B, the dots go from 1 to 13 and include letters from A to L. As in the first part, the person must connect the dots in order while alternating letters and numbers, as in 1-A-2-B-3-C..., in the shortest time possible without lifting the pen from the paper. The task assesses visual conceptual and visual-motor tracking, entailing motor speed, attention, and the capacity to alternate between cognitive categories (set-shifting). Each part is scored according to the time spent to complete the task.

Stroop Color and Word Test (SCWT) [113]: it measures cognitive inhibition and consists of three different lists, beginning with a word list containing the names of colors printed in black ink, followed by a color list that comprises letter "X" printed in color and finally, by a color-

word list constituted of names of colors in a color ink that does not match the written name. Three final scores are obtained based on the number of items that the participant can read on each of the three lists in a time of 45 seconds. Moreover, an interference score is calculated based on the scores of the three lists, which reflects the ability to inhibit cognitive interference.

Digits task of the Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III) [114]: it consists of two lists of digits presented verbally by the examiner. In the Digits Forward Task, the participant is asked to repeat the digits in the same order. It assesses short-term memory and attention skills. In the Digits Backward Task, the participant is asked to repeat the digits in reverse order. It evaluates verbal working memory due to internal manipulation of mnemonic representations of verbal information in the absence of external cues.

Vocabulary task of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III) [115]: requires defining words of increasing difficulty presented orally. It is used to assess the vocabulary expression and as a measure of estimated intelligence [116].

2.2.3. Neuroendocrine variables

These variables were quantified from peripheral blood sample extraction by venous aspiration with ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) (25 mM final concentration) after an overnight fasting of at least 8 hours. The blood was centrifuged at 1700g in a refrigerated centrifuge (4°C) for 20 minutes. Plasma was immediately separated from serum and stored at -80°C until analysis. Parameter determinations were carried out using specific commercial kits according to the manufacturer's instructions. Plasma LEAP-2 (ng/ml) was quantitatively measured using a previously validated commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Human LEAP-2 ELISA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Inc) [117,118]. Intra-assay and inter-assay variation coefficients were <10% and <15%, respectively. The assay sensitivity limit was 0.15 ng/ml. Total ghrelin (pg/ml) was measured using an ELISA kit (Invitrogen-ThermoFisher scientific) with a specificity of 100%. Intra-assay variation coefficient was <6% and inter-assay <8.5%. The assay sensitivity limit was 11.8 pg/ml [119]. Adiponectin (ng/ml) and leptin (ng/ml) plasma measurements were performed using a solid-phase sandwich ELISA kit (Invitrogen-ThermoFisher scientific) with a specificity of 100%. Intra-assay and inter-assay variation coefficients were <4% and < 5%, respectively, and assay sensitivity limit was 100 pg/ml for adiponectin and <3.5 pg/ml for leptin. The absorbance from each sample was measured in duplicate using a spectrophotometric microplate reader at a wavelength of 450 nm (Epoch 2 microplate reader, Biotek Instruments, Inc).

2.2.4. Psychometric assessment of gambling and psychological variables

Diagnostic Questionnaire for Pathological Gambling According to DSM criteria [120]; Spanish validation [121]: a self-report questionnaire with 19 items coded in a binary scale (yes-no), used for diagnosing GD according to the DSM-IV-TR [122] and DSM-5 criteria [1]. The cut-off score according to DSM-5 is represented by the achievement of at least four of the nine criteria for the diagnosis of GD in the last 12 months. A quantitative severity index is included (mild GD based on meeting 4 to 5 criteria; moderate GD based on meeting 6 to 7 criteria; and severe GD based on meeting 8 to 9 criteria). The internal consistency in this study was Cronbach's alpha (α) = .80.

South Oaks Gambling Screen (SOGS) [123]; Spanish validation [124]: a 20-item instrument screening gambling problems and related negative consequences for the past-year. Total score obtained as the sum of the scored items measures problem-gambling severity, with a score of 5 or more suggestive of "probable pathological gambling". The internal consistency in this study was α = .77.

Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) [125]; Spanish validation [126]: a 90-item self-report questionnaire measured on an ordinal 3-point scale. It evaluates a broad range of psychological problems and psychopathology, based on nine primary symptom dimensions

(Somatization, Obsession-Compulsion, Interpersonal Sensitivity, Depression, Anxiety, Hostility, Phobic Anxiety, Paranoid Ideation, and Psychoticism). It includes three global indices (global severity index, GSI; positive symptom distress index, PSDI; and, total positive symptoms, PST). The internal consistency in this study was between $\alpha = .78$ (paranoid ideation) and $\alpha = .92$ (depressive dimension).

Impulsive Behavior Scale (UPPS-P) [127]; Spanish validation [128]: it measures five facets of impulsive behavior through self-report on 59 items: negative urgency; positive urgency; lack of premeditation; lack of perseverance; and sensation-seeking. The internal consistency in this study was between $\alpha = .80$ (lack of perseverance) and $\alpha = .93$ (positive urgency).

Difficulties in Emotion Regulation Strategies (DERS) [129]; Spanish validation [130]: a 36-item self-reported scale to assess emotion dysregulation, divided into six subscales (i.e., non-acceptance of emotional responses, difficulties engaging in goal-directed behavior when having strong emotions, impulse-control difficulties, lack of emotional awareness, limited access to emotion regulation (ER) strategies, and lack of emotional clarity). Participants are asked to respond to each item using a five-point Likert scale ranging from 1 (almost never) to 5 (almost always). Higher scores indicate greater problems in ER. The internal consistency in our sample was between $\alpha = .72$ (lack emotional awareness) and $\alpha = .89$ (non-acceptance emotions).

Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R) [131]; Spanish validation [132]: a questionnaire with 240-items scored on a 5-point Likert scale and measuring personality derived from three character dimensions (Self-Directedness, Cooperativeness, and Self-Transcendence) and four temperament dimensions (Harm-Avoidance, Novelty-Seeking, Reward-Dependence and Persistence). The internal consistency in this study was between $\alpha = .70$ (novelty-seeking) and $\alpha = .88$ (persistence).

Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) [133]; Spanish validation [134]: a self-reported scale to assess FA based on the 11-substance dependence-related symptoms adapted to the context of food consumption. The YFAS 2.0 consists of 35 items and produces two measurements: (1) a continuous symptom count score that reflects the number of fulfilled diagnostic criteria (ranging from 0 to 11), and (2) a binary measurement (present versus absent) based on the number of symptoms (at least 2) and the self-reported clinical impairment or distress. Additionally, it gives the severity cut-offs: mild (2–3 symptoms), moderate (4–5 symptoms), and severe (6–11 symptoms). The internal consistency in this study was $\alpha = .97$.

2.3. Procedure

All participants were evaluated at the Behavioral Addictions Unit of the HUB-IDIBELL institution. The data collection was carried out by a multidisciplinary team (psychology, psychiatry, nursing) with more than 25 years of experience in the field of GD and other behavioral addictions. In the first session, a comprehensive semi-structured clinical interview was conducted, in which sociodemographic, gambling-related, and anthropometric variables were assessed. During the second session, the psychometric assessment regarding gambling and psychological variables took place, along with the extraction of blood samples. These biological samples were subsequently analyzed at the Singular Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS, Santiago de Compostela, Spain). Finally, in the third session, the neuropsychological assessment was performed by an experienced neuropsychologist for 50–60 minutes. All the measures used in this study were carried out prior to the beginning of specialized treatment in our Unit.

2.4. Statistical analysis

SPSS24 for windows was used for the statistical analysis [135]. Two-step cluster method identified differentiated empirical profiles of

patients. This is an agglomerative hierarchical classification method useful to explore natural groupings within a dataset with both continuous and categorical variables, with the possibility of selecting the optimal number of empirical clusters. In this study, the log-likelihood distance, the Akaike's Information Criterion (AIC), and the Schwarz Bayesian Information Criterion (BIC) were used to determine the optimal model (based on choosing a solution with a reasonably large ratio of Schwarz Bayesian Information Criterion and a large ratio of distance measures). The dataset used to identify the clusters included the sociodemographic variables (i.e., sex and age), neuropsychological measures (i.e., IGT, WCST, TMT, SCWT), and neurendocrine variables (i.e., LEAP-2, leptin, adiponectin, and ghrelin). The calculation of the internal consistency for the cluster solution was based on the Silhouette-index, a measure of the cohesion/separation (how similar individuals are to their own cluster compared to other clusters) extending from -1 to +1 (values of 0.30 and 0.50 define the ranges of fair and good, interpreted as adequate matching in one's own cluster and of poor matching in other clusters) [136].

To value the discriminative capacity of the clusters, comparisons between the empirical groups were performed for all the variables of the study. Chi-square tests (χ^2) compared categorical variables, and analysis of variance (ANOVA) was used for quantitative measures. The standardized coefficient Cohen's-h measured the effect sizes for the proportion differences and Cohen's-d measured the effect sizes for the mean differences (small effect size was considered for values lower than 0.20, medium for values higher than 0.5, and large for values higher than 0.80) [137].

The potential increase in the Type-I error due to the application of many null-hypothesis tests was controlled for with Finner's method (a stepwise familywise error rate procedure which provides a more powerful test than the classical Bonferroni correction) [138].

3. Results

3.1. Descriptives for the sample

Most patients in the study reported primary (52.9%) or secondary (37.7%) education level, were single (53.2%) or married (34.7%), and pertained to mean-low and low social index groups (82.8%). The mean age of GD onset was 29.1 years old ($SD=12.4$) and the GD duration was 5.2 years ($SD= 6.0$). The prevalence of patients who reported non-strategic gambling preference was 49.8%, strategic gambling 31.0%, and mixed gambling activities 19.2%. These results are shown in Table S1 (supplementary material).

3.2. Clustering procedure

The optimal solution automatically selected by the system was the three-cluster grouping, which achieved the highest measure of cohesion/separation (Silhouette=0.30). The Silhouette index was in the fair range, with evidence of an adequate cluster structure in this subsample. Cluster 1 (identified as "young reward-seeker") included $n= 194$ patients (65.3%), Cluster 2 (designated as "comorbid vulnerable coping-seeker") included $n= 54$ (18.2%), and Cluster 3 (denominated as "cognitive inflexible") included $n= 49$ (16.5%). Ratio of sizes (largest to smallest) was 3.96. Other candidate solutions with a higher number of clusters were rejected since they achieved poorer fitting indexes, included some low sample groups and did not facilitate better clinical interpretation. The complete results obtained in the auto-clustering procedure are displayed in Table S2 (supplementary material).

The upper panel of Fig. 1 displays the bar-chart with the relative relevance of each predictor in the clustering process (these weights are into the range 1 [assigned to the measure with the maximum relevance] and 0 [for variables with the minimum relevance]). The relative relevance weights are measures of the discriminative capacity of the variables within the clustering process: higher relevance suggests less likely

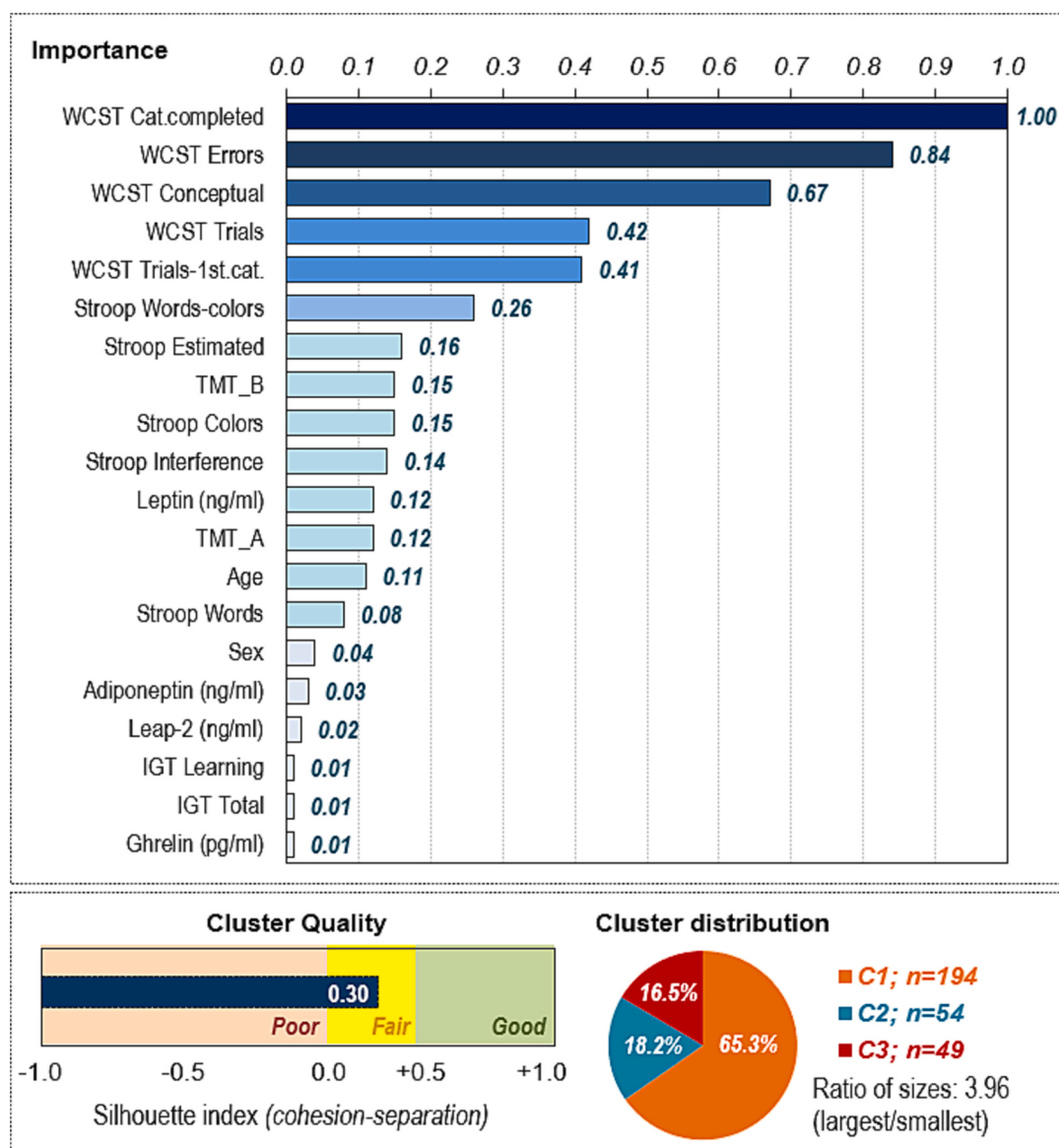


Fig. 1. Clustering procedure.

Table 1

Comparison of sociodemographic variables and body mass index.

		Cluster 1 N=194		Cluster 2 N=54		Cluster 3 N=49		Cluster 1 vs Cluster 2		Cluster 1 vs Cluster 3		Cluster 2 vs Cluster 3	
		n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
Sex	Women	4	2.1%	9	16.7%	6	12.2%	.001*	0.55†	.001*	0.43	.525	0.13
	Men	190	97.9%	45	83.3%	43	87.8%						
Education	Primary	83	42.8%	37	68.5%	37	75.5%	.004*	0.52†	.001*	0.68†	.731	0.16
	Secondary	88	45.4%	14	25.9%	10	20.4%		0.41		0.54†		0.13
	University	23	11.9%	3	5.6%	2	4.1%		0.23		0.30		0.07
Marital status	Single	116	59.8%	20	37.0%	22	44.9%	.005*	0.51†	.135	0.30	.254	0.16
	Married	59	30.4%	22	40.7%	22	44.9%		0.22		0.30		0.08
	Divorced	19	9.8%	12	22.2%	5	10.2%		0.35		0.01		0.33
Social position	High	8	4.1%	0	0.0%	0	0.0%	.001*	0.41	.001*	0.41	.135	0.00
	Mean-high	17	8.8%	0	0.0%	2	4.1%		0.60†		0.19		0.41
	Mean	20	10.3%	1	1.9%	3	6.1%		0.38		0.15		0.23
	Mean-low	84	43.3%	19	35.2%	10	20.4%		0.17		0.50†		0.33
	Low	65	33.5%	34	63.0%	34	69.4%		0.60†		0.73†		0.14
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p	d	p	d	p	d
Age (years old)		35.50	11.26	48.13	15.31	46.31	16.47	.001*	0.94†	.001*	0.77†	.479	0.11
Body mass index (kg/m ²)		25.91	5.02	28.32	5.48	26.72	4.12	.002*	0.46	.311	0.18	.103	0.33

Note. SD: standard deviation. *Bold: significant comparison. †Bold: effect size into the range mild-moderate to high-large.

to attribute to chance differences between clusters for the measure. Broadly, neuropsychological variables achieved the largest discriminative capacity between groups, particularly regarding cognitive flexibility (WCST). Among the neuroendocrine factors, leptin was the strongest indicator for clustering. Sociodemographic features (i.e., sex and age) had a mild-moderate effect in distinguishing subtypes, being age slightly more determinant than sex. The poorest discriminative capacity was achieved by some endocrine measures (i.e., adiponectin, LEAP-2, and ghrelin), as well as the IGT global measures.

3.3. Comparison between groups

Table 1 contains the comparison between the empirical clusters for the sociodemographic variables. Cluster 1 (“young reward-seeker”) was the largest cluster, characterized by the lowest proportion of women, but the youngest patients, as well as the highest proportion of single ones, with high education levels and social position indexes. No differences between Cluster 2 (“comorbid vulnerable coping-seeker”) and 3 (“cognitive inflexible”) emerged for the sociodemographic profile. Although men still predominated, in these clusters a significantly higher proportion of females and older individuals were found. Besides, Cluster 2 showed the highest BMI.

Table 2 shows the comparison of the gambling profile and substance use between clusters. Cluster 1 included patients with the earliest age of GD onset, the highest proportion of individuals with preference for strategic gambling (i.e., sports-betting and cards), while the lowest for non-strategic gambling. Likewise, this cluster presented the highest rates of online and mixed mode. Cluster 2 showed a gambling profile statistically equal to Cluster 3, characterized by higher prevalence of non-strategic gambling (i.e., lotteries, bingo) and offline mode. No differences between the three empirical clusters were found regarding substance use, illness duration, and gambling severity levels (number of DSM-5 total criteria and SOGS total score).

The best neuropsychological performance was observed in Cluster 1 while the worst one (i.e., lower cognitive reserve, poorer learning curve,

cognitive inflexibility) was described in Cluster 3 (upper part of Table 3, and Fig. S1). Cluster 2 had the poorest inhibitory control while Cluster 3 reported the highest cognitive inflexibility. Regarding the endocrine profile, Cluster 2 obtained the highest mean values in leptin, adiponectin, and LEAP-2 while no differences between the Cluster 1 and 3 were achieved (lower part of Table 3).

Table 4 shows the comparison for the psychological measures. Cluster 1 was defined by the best psychopathological state (the lowest means in the SCL-90-R scales), the lowest ER difficulties (DERS), the highest sensation seeking (UPPS-P), novelty-seeking, and self-directedness scores, and the lowest mean scores in harm-avoidance and self-transcendence personality traits (TCI-R). Compared to Cluster 3, Cluster 2 registered higher mean scores in the SCL-90-R positive symptom distress index (PSDI) and more difficulties engaging in goal-oriented behaviors (DERS). Cluster 2 reported higher rates of FA (measured with the YFAS 2.0) than the other two clusters.

Fig. 2 displays radar-charts showing the differences between clusters in the variables used for clustering, as well as other sociodemographic, clinical, and psychological features.

4. Discussion

The current study aimed to describe for the first time the existence of GD subtypes based on sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine indicators. According to our initial hypothesis, three mutually-exclusive subtypes were detected (Cluster 1, 2, and 3). Broadly, neuropsychological features had the greatest weight in differentiating groups, especially cognitive flexibility and inhibitory control. Interestingly, leptin ranked in the middle among all indicators, being the strongest neuroendocrine feature for clustering. Sex and age showed a mild-moderate effect in distinguishing subtypes. Moreover, the use of these indicators also allowed to distinctively identify individuals regarding their sociodemographic, clinical, and psychological profile (Cluster 1-“young reward-seeker”, Cluster 2-“comorbid vulnerable coping-seeker”, and Cluster 3- “cognitive inflexible”).

Table 2
Comparison of gambling profile and substance use.

Gambling profile	Cluster 1 N=194		Cluster 2 N=54		Cluster 3 N=49		Cluster 1 vs Cluster 2		Cluster 1 vs Cluster 3		Cluster 2 vs Cluster 3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p	d	p	d	p	d
Age of onset of GD	25.82	9.49	35.52	15.31	35.05	14.28	.001*	0.76†	.001*	0.76†	.838	0.03
Duration of GD	5.04	5.78	4.91	5.44	6.31	7.42	.885	0.02	.190	0.19	.240	0.22
DSM-5 total criteria	7.14	1.80	7.04	1.79	7.20	1.81	.699	0.06	.836	0.03	.639	0.09
SOGS total score	11.03	3.27	10.48	3.33	10.55	2.97	.275	0.16	.359	0.15	.913	0.02
Gambling preference	n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
Non-strategic type	84	43.3%	33	61.1%	31	63.3%	.042*	0.36	.015*	0.40	.714	0.04
Strategic type	72	37.1%	12	22.2%	8	16.3%		0.33		0.52†		0.15
Mixed type	38	19.6%	9	16.7%	10	20.4%		0.08		0.02		0.10
Gambling modality	n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
Offline mode	152	78.4%	50	92.6%	49	100%	.026*	0.42	.001*	0.97†	.070	0.55†
Online mode	19	9.8%	1	1.9%	0	0%		0.36		0.64†		0.27
Mixed mode	23	11.9%	3	5.6%	0	0%		0.23		0.70†		0.51†
Gambling activities	n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
Slot-machines	103	53.1%	35	64.8%	27	55.1%	.125	0.24	.801	0.04	.315	0.20
Bingo	11	5.7%	7	13.0%	6	12.2%	.048*	0.26	.107	0.23	.913	0.02
Lotteries	5	2.6%	7	13.0%	8	16.3%	.002*	0.41	.001*	0.51†	.629	0.10
Sports-betting	65	33.5%	9	16.7%	7	14.3%	.017*	0.39	.008*	0.50†	.739	0.07
Casinos	36	18.6%	9	16.7%	6	12.2%	.750	0.05	.296	0.18	.525	0.13
Gambling-saloons	17	8.8%	8	14.8%	10	20.4%	.191	0.19	.020*	0.34	.455	0.15
Cards	17	8.8%	1	1.9%	2	4.1%	.049*	0.33	.275	0.19	.502	0.13
Stock-market	6	3.1%	1	1.9%	0	0.0%	.610	0.08	.213	0.35	.338	0.27
Substances use-abuse	n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
Tobacco	92	47.4%	24	44.4%	22	44.9%	.698	0.06	.752	0.05	.963	0.01
Alcohol	29	14.9%	7	13.0%	7	14.3%	.882	0.06	1.000	0.02	.845	0.04
Other drugs	23	11.9%	5	9.3%	6	12.2%	.772	0.08	.940	0.01	.624	0.10

Note. SD: standard deviation. SOGS: South Oaks Gambling Screen. In *Gambling Preference*, “mixed type” refers to both non-strategic and strategic gambling”. Likewise, in *Gambling modality*, “mixed mode” refers to both offline and online gambling”. *Bold: significant comparison. †Bold: effect size into the range mild-moderate to high-large.

Table 3
Comparison between the clusters for endocrine and neuropsychological measures.

	Cluster 1 N=194		Cluster 2 N=54		Cluster 3 N=49		Cluster 1 vs Cluster 2		Cluster 1 vs Cluster 3		Cluster 2 vs Cluster 3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p	d	p	d	p	d
IGT Block 1	-2.12	5.30	-1.33	4.27	-1.80	5.48	.321	0.16	.692	0.06	.650	0.09
IGT Block 2	-0.04	5.31	0.19	4.76	0.45	7.03	.791	0.04	.580	0.08	.809	0.04
IGT Block 3	1.51	7.02	1.44	6.42	-1.12	7.07	.951	0.01	.018*	0.37	.041*	0.38
IGT Block 4	1.98	7.28	-0.37	6.29	-0.35	8.89	.040*	0.35	.050*	0.29	.987	0.00
IGT Block 5	1.40	8.88	1.20	7.07	0.92	8.89	.920	0.01	.837	0.05	.807	0.05
IGT Total	2.85	22.80	1.52	19.03	-1.84	21.46	.695	0.06	.183	0.21	.439	0.17
IGT Learning	5.35	13.60	2.11	12.09	1.92	15.76	.126	0.25	.119	0.23	.943	0.01
IGT Risk	3.19	14.08	0.96	10.93	0.57	14.53	.290	0.18	.232	0.18	.884	0.03
WCST Trials	93.69	15.77	114.07	14.66	128.00	0.00	.001*	1.34 [†]	.001*	3.08 [†]	.001*	1.34 [†]
WCST Errors	22.03	10.62	36.98	11.54	72.90	13.85	.001*	1.35 [†]	.001*	4.12 [†]	.001*	2.82 [†]
WCST Errors persever.	10.59	4.82	17.93	6.87	29.84	12.86	.001*	1.24 [†]	.001*	1.98 [†]	.001*	1.16 [†]
WCST Errors non.pers.	11.44	6.52	19.06	6.57	43.06	15.82	.001*	1.16 [†]	.001*	2.61 [†]	.001*	1.98 [†]
WCST Conceptual	66.49	7.22	66.35	9.08	31.37	16.70	.927	0.02	.001*	2.73 [†]	.001*	2.60 [†]
WCST Cat.completed	5.67	0.51	4.65	1.36	1.29	1.06	.001*	0.99 [†]	.001*	5.26 [†]	.001*	2.75 [†]
WCST Trials 1-categ.	18.22	9.07	20.41	7.92	70.29	46.83	.490	0.26	.001*	1.54 [†]	.001*	1.49 [†]
TMT A	28.60	7.52	37.63	9.74	37.57	15.35	.001*	1.04 [†]	.001*	0.74 [†]	.976	0.00
TMT B	67.50	19.18	92.76	31.07	108.94	62.88	.001*	0.98 [†]	.001*	0.89 [†]	.012*	0.33
TMT Diff	39.07	16.59	57.78	27.33	74.43	58.12	.001*	0.83 [†]	.001*	0.83 [†]	.004*	0.37
Stroop words	101.49	11.72	89.85	14.30	93.33	16.40	.001*	0.89 [†]	.001*	0.57 [†]	.179	0.23
Stroop colors	71.81	8.78	60.70	9.46	62.39	13.69	.001*	1.22 [†]	.001*	0.82 [†]	.388	0.14
Stroop words-colors	47.32	8.07	33.24	9.07	36.61	10.46	.001*	1.64 [†]	.001*	1.15 [†]	.050*	0.34
Stroop estimated	41.95	4.18	36.05	5.21	37.08	6.85	.001*	1.25 [†]	.001*	0.86 [†]	.289	0.17
Stroop interference	5.38	6.24	-2.81	8.33	-0.47	8.00	.001*	1.11 [†]	.001*	0.81 [†]	.049*	0.29
Digits direct	9.36	1.74	7.83	2.13	8.18	2.29	.001*	0.79 [†]	.001*	0.58 [†]	.354	0.16
Digits direct-span	6.23	1.04	5.33	1.13	5.65	1.33	.001*	0.82 [†]	.001*	0.48 [†]	.145	0.26
Digits inverse	6.69	1.81	5.22	1.99	4.94	1.78	.001*	0.77 [†]	.001*	0.97 [†]	.436	0.15
Digits inverse-span	4.93	0.99	4.15	1.31	3.90	1.05	.001*	0.68 [†]	.001*	1.02 [†]	.235	0.21
Digits total	16.05	3.16	13.06	3.76	13.12	3.53	.001*	0.86 [†]	.001*	0.87 [†]	.919	0.02
WAIS Vocabulary	40.97	6.30	33.13	9.63	33.18	9.99	.001*	0.96 [†]	.001*	0.93 [†]	.972	0.01
Ghrelin (pg/ml)	958.6	743.3	877.4	826.4	962.6	719.1	.485	0.10	.973	0.01	.568	0.11
LEAP-2 (ng/ml)	5.05	2.84	6.39	2.97	5.13	2.74	.002*	0.46	.852	0.03	.026*	0.44
Leptin (ng/ml)	6.48	4.74	15.13	13.04	7.44	5.97	.001*	0.88 [†]	.401	0.18	.001*	0.76 [†]
Adiponectin (ng/ml)	8276.1	3738.2	10064.1	5544.2	7189.8	4816.5	.007*	0.38	.115	0.25	.001*	0.55 [†]

Note. SD: standard deviation. IGT: Iowa Gambling Task. WCST: Wisconsin Card Sorting Test. WCST Trials: Wisconsin Card Sorting Test, total trials. WCST Errors: Wisconsin Card Sorting Test, total errors. WCST Errors persever.: Wisconsin Card Sorting Test, perseverative errors. WCST Errors non.pers.: Wisconsin Card Sorting Test, non-perseverative errors. WCST Cat.completed: Wisconsin Card Sorting Test, the number of complete categories. WCST Trials 1-categ.: Wisconsin Card Sorting Test, number of trials to complete first category. TMT: Trial Making Test. TMT A: Trial Making Test Part A. TMT B: Trial Making Test Part B. TMT Diff: TMT B- TMT A. WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale. LEAP2: liver enriched antimicrobial peptide 2. *Bold: significant comparison. [†]Bold: effect size into the range mild-moderate to high-large.

4.1. The prominent role of neuropsychological variables in cluster characterization

Cluster 1 brings together different GD subtypes described in the literature, based on sociodemographic, clinical, or neuropsychological features [12,18,24,28,45,139]. It was the largest subgroup in this sample, with its sociodemographic characteristics forming the most typical profile among patients with GD [12,18]. Indeed, younger age, single civil status, and male sex have been widely recognized as vulnerability factors for GD, being a lower age of GD onset also linked to the youngest patients [37,38]. Aligned with their sociodemographic profile, Cluster 1 had significantly higher prevalence of skill-based games such as sport betting [39], resembling the “type I gambling” described by Navas et al., [24]. In this line, their higher scores in sensation and novelty-seeking could be in consonance with the higher reward sensitivity observed in “type I gamblers” [24]. Certainly, higher rates of excitement or arousal-seeking behavior have been associated with strategic gambling preferences [23] and could mainly drive motivation to gamble in this subgroup of individuals characterized by a more functional personality structure in terms of self-directedness and harm-avoidance, and without high self-reported general psychopathology or major neuropsychological impairments [18,25,28,140]. In fact, as strategic gambling is cognitively more demanding, a better cognitive performance may also underpin their gambling preferences [18,141]. The neuropsychological profile of these “young reward-seekers” mostly overlaps with the “low impaired EF” subtype identified by Mallorquí-Bagué, Tolosa-Sola, et al.,

[45], showing a better performance in cognitive flexibility, inhibitory control, decision-making, working memory, as well as cognitive reserve than the other clusters. Besides, the learning curve was poorer in Cluster 2 and 3 (IGT). Differences in factors such as age, estimated intelligence, and educational level between clusters could contribute to explain our findings.

Altogether, Cluster 1 might bear some resemblance to the “behaviorally conditioned gambler” described by Blaszczynski & Nower [28]. When analyzing other models, this cluster would also be closer to the “sensation-seeking impulsive” subtype [26,142], but without necessarily implying the identification with an “antisocial impulsivist gambler” [28,140]. Remarkably, the characteristics that defined Cluster 1 may also contribute to explain a predominant use of online and mixed gambling modes. Indeed, this subtype largely matches the “online gambler” prototype, putting the spotlight on younger individuals with higher educational levels and financially stable, who are mostly engaged in Internet-based gambling [139,143]. In Cluster 1, continuous gambling might constitute a crucial vulnerability factor for developing negative consequences associated with gambling behavior and its maintenance, being linked to a high addictive potential [139,143]. Likewise, their strategic gambling preferences influence the severity of the gambling behavior, being these individuals more prone to make higher bets and acquire higher debts in a smaller period of time [23]. Our results pointed to a close relationship between strategic and online gambling. The confluence of both modalities could confer a higher risk for a faster development of a severe GD [23]. This gambling pattern

Table 4
Comparison between the clusters for the psychological measures.

	Cluster 1 N=194		Cluster 2 N=54		Cluster 3 N=49		Cluster 1 vs Cluster 2		Cluster 1 vs Cluster 3		Cluster 2 vs Cluster 3	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	p	d	p	d	p	d
<i>SCL-90R</i>												
Somatization	0.90	0.73	1.21	0.87	1.08	0.86	.010*	0.39	.141	0.23	.415	0.14
Obsession-compulsion	1.11	0.76	1.43	0.93	1.27	0.95	.011*	0.38	.217	0.19	.316	0.17
Interpersonal sensitivity	0.89	0.74	1.25	0.89	1.09	0.87	.004*	0.43	.116	0.25	.324	0.18
Depression	1.44	0.90	1.82	0.98	1.56	0.93	.008*	0.40	.442	0.12	.143	0.28
Anxiety	0.91	0.72	1.25	0.89	1.06	0.92	.006*	0.41	.253	0.18	.221	0.21
Hostility	0.91	0.79	1.19	1.03	0.98	0.96	.031*	0.31	.594	0.08	.211	0.22
Phobic anxiety	0.33	0.50	0.63	0.85	0.45	0.64	.001*	0.43	.189	0.22	.150	0.23
Paranoid Ideation	0.85	0.70	1.14	0.95	1.13	0.84	.015*	0.35	.025*	0.36	.934	0.01
Psychoticism	0.82	0.67	1.03	0.84	1.03	0.91	.043*	0.27	.047*	0.26	.974	0.01
GSI score	0.99	0.63	1.30	0.78	1.15	0.79	.004*	0.44	.151	0.22	.264	0.19
PST score	45.64	20.38	52.13	20.76	49.49	21.73	.042*	0.32	.245	0.18	.518	0.12
PSDI score	1.80	0.56	2.08	0.59	1.88	0.67	.002*	0.50†	.400	0.13	.041*	0.33
<i>UPPS-P</i>												
Lack premeditation	24.51	5.79	23.81	4.65	24.35	5.27	.413	0.13	.853	0.03	.625	0.11
Lack perseverance	22.01	5.14	22.07	4.25	21.71	4.20	.932	0.01	.703	0.06	.707	0.09
Sensation seeking	29.39	8.32	26.30	6.99	28.49	6.62	.011*	0.40	.475	0.12	.157	0.32
Positive urgency	31.41	9.21	32.61	9.85	32.88	8.60	.399	0.13	.322	0.16	.884	0.03
Negative urgency	31.84	6.39	33.13	7.07	33.04	5.89	.192	0.19	.242	0.20	.944	0.01
<i>DERs</i>												
Non-acceptance emotions	15.87	6.15	18.63	5.78	17.12	6.89	.004*	0.46	.207	0.19	.220	0.24
Diff. goal-directed	13.94	4.42	15.30	4.04	13.86	4.10	.042*	0.32	.900	0.02	.041*	0.35
Impulse-control difficulties	12.71	4.60	14.59	5.71	13.98	4.67	.012*	0.36	.100	0.27	.520	0.12
Lack emot. awareness	16.59	4.14	16.57	4.71	16.98	4.39	.984	0.00	.568	0.09	.632	0.09
Limited access	18.26	6.57	21.31	6.56	19.43	6.94	.003*	0.47	.271	0.17	.151	0.28
Lack emotional clarity	11.49	3.84	13.11	4.12	12.41	3.65	.007*	0.41	.140	0.24	.357	0.18
Total score	89.03	21.16	99.43	21.53	93.78	22.89	.002*	0.51†	.168	0.22	.184	0.25
<i>TCI-R</i>												
Novelty seeking	112.85	13.18	106.41	12.43	108.90	12.37	.001*	0.50†	.057	0.31	.329	0.20
Harm avoidance	96.02	16.40	105.65	19.21	100.84	13.06	.001*	0.54†	.068	0.32	.139	0.29
Reward dependence	97.96	13.58	96.98	13.36	98.49	13.54	.639	0.07	.806	0.04	.573	0.11
Persistence	109.71	18.82	107.11	20.24	109.16	17.87	.373	0.13	.856	0.03	.583	0.11
Self-directedness	131.68	19.77	125.87	21.74	128.65	21.73	.046*	0.28	.356	0.15	.491	0.13
Cooperativeness	130.48	14.87	129.91	16.59	128.65	16.41	.810	0.04	.460	0.12	.681	0.08
Self-transcendence	58.47	12.62	66.96	16.26	65.59	12.63	.001*	0.58†	.001*	0.56†	.603	0.09
<i>Food addiction</i>												
YFAS-2 positive	n	%	n	%	n	%	p	h	p	h	p	h
	12	6.2%	9	16.7%	2	4.1%	.014*	0.34	.572	0.10	.039*	0.43

Note. SD: standard deviation. SCL-90R Symptom Checklist-90-Revised. GSI score: global severity index. PST score: total positive symptoms. PSDI score: positive symptom distress index. UPPS-P: Impulsive Behavior Scale. DERs: Difficulties in Emotion Regulation Strategies. DERs Non-acceptance emotions: non-acceptance of emotional responses. DERs Diff. goal-directed: difficulties engaging in goal-directed behavior when having strong emotions. DERs Lack emot. awareness: lack of emotional awareness. DERs Limited access: limited access to emotion regulation strategies. TCI-R: Temperament and Character Inventory-Revised. YFAS-2: Yale Food addiction Scale 2.0. *Bold: significant comparison. †Bold: effect size into the range mild-moderate to high-large.

leads us to speculate whether the existence of a telescoping-like effect linked to the binomial strategic-online gambling with potential therapeutic implications, since the online mode could reinforce the likelihood of poorer treatment outcomes that has been already associated with strategic gambling from earlier stages of GD [33]. Furthermore, as younger patients usually show a lower motivation to discontinue their gambling behavior and to seek treatment, together these factors could imply a high risk of early relapse and treatment dropout [33,140,144].

Cluster 2 and 3 shared similarities in most of their sociodemographic and gambling-related characteristics. Particularly, factors such as lower socioeconomic and educational status would increase vulnerability for GD in these subgroups [145]. Although male still predominated, both clusters were conformed by a significantly higher proportion of females and older individuals. In this line, women tend to be more represented among older patients with GD, as they usually start gambling later in life [5]. Besides, an older age may contribute to explain higher scores in self-transcendence among these clusters [18,37]. Likewise, both older age and female sex have been associated with non-strategic gambling preferences, such as lotteries and bingo [5,23], being these chance-based gambling evocative of the “type II gambling” defined by Navas et al., [24]. Interestingly, “type II gamblers” are characterized by greater difficulties for delaying gratification which, in turn, have been linked to poor decision-making [20,24,146]. In this line, we speculate whether a

poorer performance in decision-making tasks (IGT) could also reveal underlying higher difficulties for delaying gratification among these patients. Certainly, their neuropsychological profile was more similar to the subtype with “high impaired EF” described by Mallorquí-Bagué, Tolosa-Sola, et al., [45], which could also contribute to explain non-strategic and offline gambling preferences in older individuals [18]. However, our findings allow us to suggest that Clusters 2 and 3 might be understood as a division of the aforementioned subtype [45]. Specifically, our results revealed interesting differences regarding inhibitory control (an impulsive measure) and cognitive flexibility (a compulsive measure), which were the two main indicators for clustering in our study.

Cluster 2 was characterized by the poorest inhibitory control (Stroop interference), a facet of impulsivity that may influence GD severity among these patients [147–149]. This cognitive trait could be related to worse scores in ER, especially regarding difficulties in goal-directed behaviors. In this line, neurocognitive research has suggested a connection between inhibitory control and ER, as both involve cognitive processes that help individuals modulate their behavior and responses to stimuli [150]. Indeed, it has been speculated that there are common underlying psycho-neurobiological mechanisms between the two processes [151,152]. While a better inhibitory control has been associated with better ER and the use of adaptive ER strategies in daily life [153], a

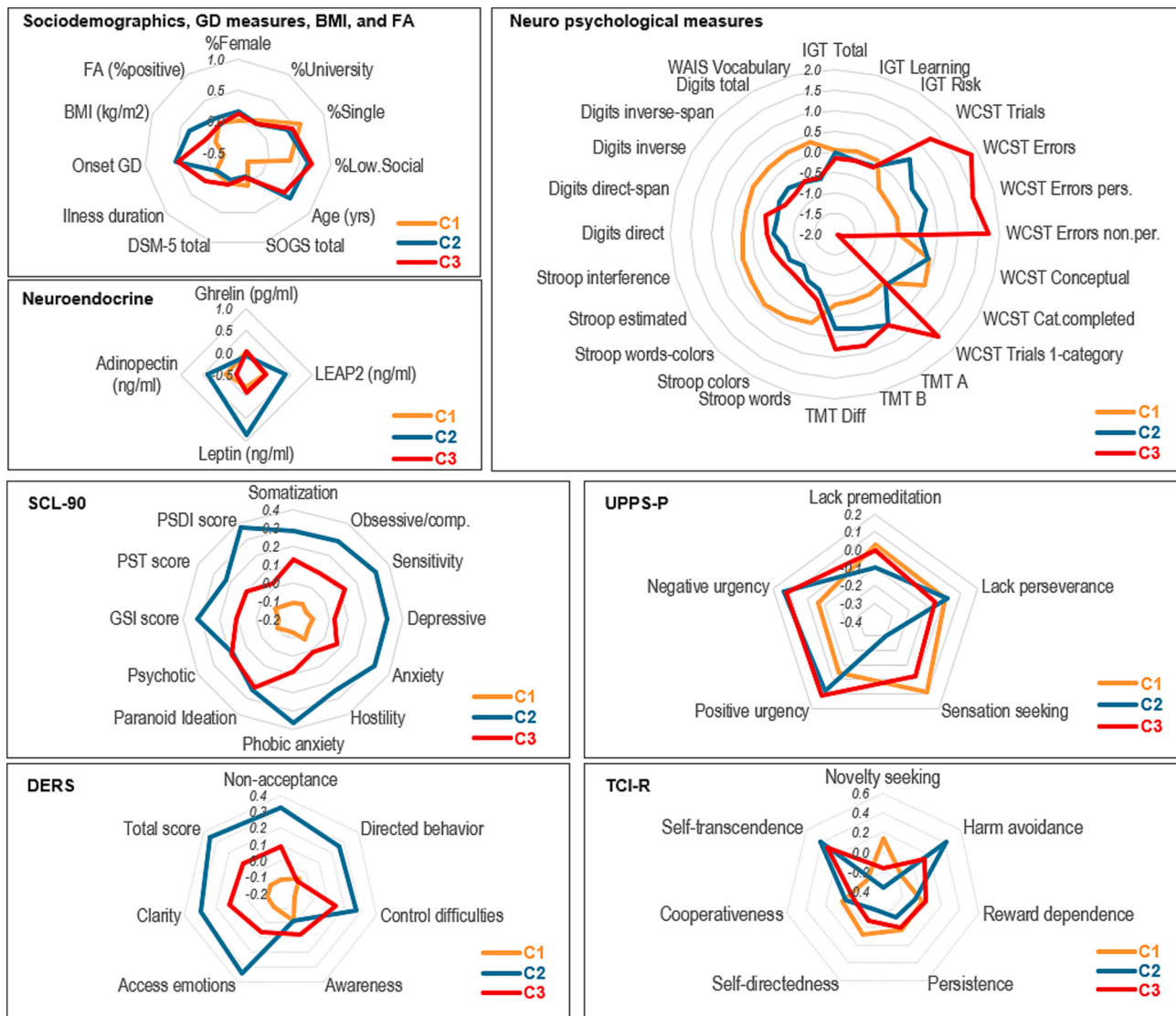


Fig. 2. Radar-charts.

poorer inhibitory control has been related to higher stress reactivity [150]. On the other hand, those psychiatric disorders typically linked to difficulties in ER, such as borderline personality disorder, posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression have also been linked to a poorer inhibitory control [154–156]. Besides, more difficulties in ER might contribute to greater emotional distress, being also described in GD, mainly among women and older individuals [18,157,158]. That said, poorer ER strategies along with a significantly poorer inhibitory control could favor using gambling as a maladaptive coping mechanism in this cluster, being acquired and maintained over time to deal with unpleasant emotions [12,140,159]. Furthermore, their lower ability to behavioral and negative affect regulation might be related to the presence of comorbidities that also contribute to emotional distress [12,13,37,160]. This fact may help to explain that addiction-related behaviors, such as substance use and FA, were prevalent in Cluster 2, with a gambling-like functionality or even, to counterbalance gambling seeking-behaviors [160–162]. Indeed, the “comorbid-vulnerable coping-seeker” resembles the GD subtype with FA described by Etxandi et al., [163], being FA a condition closely linked to higher BMI [163].

The whole context might confer higher emotional vulnerability to the “comorbid-vulnerable coping-seeker” subtype. Precisely, this profile shares some similarities with the “high emotional distress” type described in the study by Jiménez-Murcia et al., [18], in analogy with

the “emotionally vulnerable gambler” of Blaszczynski & Nower [28] or the “evasion seeker” of Lesieur [26]. Precisely, these patients have also been characterized by a more dysfunctional personality structure in terms of high harm-avoidance and low self-directedness, which contrasts with the “young reward-seeker” type [18,26,37]. Remarkably, the gambling-to-cope pattern and its link to affective symptoms represent a crucial risk factor for relapse in this cluster [164].

Cluster 3 was characterized by the poorest neuropsychological performance and notably, by the poorest cognitive flexibility (WCST, TMT difference). That said, these patients could represent a vulnerable group with the highest difficulties in modifying their thinking and behavior, as well as in recognizing and adapting to changing stimuli-reward contingencies, finding alternative adaptive strategies to solve problems, and making optimal decisions [14,146,148,165,166]. This cognitive characterization has been associated with a less reward-driven, more repetitive, and obsessive gambling pattern [166–168]. Precisely, the impossibility of performing the gambling behavior could play a crucial role in modulating emotional distress in this “cognitive inflexible” subtype [166–168]. The higher cognitive inflexibility could strongly influence the severity of their gambling behavior, being linked to higher gambling frequency, financial losses, and gambling urges, which may also impact on their emotional well-being [169]. Furthermore, the poorest performance in cognitive flexibility, and especially the higher

perseverative errors, could confer this cluster a particularly greater vulnerability to a poorer treatment response [50].

Bearing all this in mind, Cluster 3 could be distinguished mainly on the basis of neuropsychological aspects, although it seems to represent a subgroup less differentiated from Cluster 1 and 2 in other clinical features. Overall, Cluster 3 may be closer to the “antisocial impulsivist” type in some respects [28]. According to this third pathway of Blaszczynski & Nower [28], the significantly poorest neuropsychological performance found in Cluster 3 could represent a crucial factor strongly conditioning gambling behavior in interaction with processes such as impulsivity and emotional management. Nonetheless, the reviewed pathways model by Nower et al., [12] emphasized that this “antisocial impulsivist” type would constitute a separate subgroup rather than the second one (i.e., “emotionally vulnerable gambler”) with additional contributing factors. The distinction between pathways 2 and 3 may also contribute to reinforce some hypothesized differences between Cluster 2 and 3, such as a distinctively relationship between their gambling behaviour and stress management. Particularly, engaging in gambling to search for meaning, together with the presence of antisocial personality traits or a tendency to adopt risky behaviors, have also been some of the factors associated with the “antisocial impulsivist” type [12]. These features could speculatively be shared by individuals in Cluster 3.

Taken together, our results support that neuropsychological features have a core role not only in the pathogenesis and prognosis of GD [5], but also in cluster formation. Hence, their use has allowed to identify independent subgroups with distinctive phenotypic profiles that are clinically meaningful and consistent with previous studies of clusters based on clinical and psychological characteristics. Remarkably, this work supports findings from research using neuropsychological variables for GD subtyping [45] in a larger clinical sample with GD and, in particular, points to a valuable distinction between those subgroups with a higher impairment in EF. Consequently, potential diagnostic and therapeutic implications can be derived from these results [45,49].

4.2. Exploring neuroendocrine profiles among GD subtypes

Interestingly, findings regarding neuroendocrine variables delineated a metabolic profile among “comorbid-vulnerable coping-seekers” that differed significantly from the other subgroups. Certainly, some factors could partially explain higher leptin concentrations in Cluster 2, such as higher BMI, older age, and female sex [61,170,171]. Besides, higher leptin concentrations may also be related to a higher prevalence of FA in this subtype [89,105,172]. In this vein, the overproduction of leptin could even represent a state of hyperleptinemia [173] and leptin resistance over time [105], which promotes overeating by influencing homeostatic and hedonic regulation of food intake and subsequently, weight gain [61,174]. Indeed, leptin has been identified as a proinflammatory agent that stimulates the production of proinflammatory cytokines, being higher leptin concentrations associated with a higher metabolic risk [175,176]. This fact is remarkable since a poorer physical health and increased metabolic risk have been described in individuals with GD compared with the general population [177]. Moreover, a proinflammatory state has been mutually linked to a sustained hyperactivation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, which could be another mechanism that potentially underlies higher leptin concentrations by stimulating the production of leptin and in a second step, favoring leptin resistance [66]. Although anxiolytic and antidepressant-like effects have been attributed to leptin throughout the attenuation of this axis, higher leptin concentrations have been described among individuals with a greater perceived stress [178]. In fact, the desensitization of brain leptin receptors has been linked to anxiogenic and depressive-like behaviors [179]. Apart from being proposed as a factor involved in mood regulation [86,180,181], the association of leptin with impulsivity and cognitive performance has also yielded promising results [62]. Central leptin signaling is directly related to the dopaminergic reward circuit and higher leptin

concentrations have been related to a poorer inhibitory control [182,183]. Altogether, neuroinflammation and oxidative stress secondary to leptin disturbances may contribute to changes in brain neuroplasticity which, in turn, have been associated with addiction by favoring impulse reward-seeking behaviors (e.g., gambling, food, drugs) [184,185].

Lower adiponectin concentrations have been linked to a higher BMI and metabolic risk due to its anti-inflammatory properties [61], which has also been suggested among patients with GD [47,66]. Then, one possible rationale to explain the higher fasting plasma adiponectin concentrations in Cluster 2 may be linked to the existence of metabolic compensatory mechanisms. Moreover, the between-group differences in LEAP-2 concentrations suggest that the involvement of the ghrelin system in differentiating clusters may be based on a substrate other than ghrelin itself. Interestingly, we observed a similar distribution of LEAP-2 and leptin among clusters. Since leptin and ghrelin act in opposing ways and LEAP-2 antagonizes ghrelin [56,66], the potential synergistic role of leptin and LEAP-2 in addiction-related processes needs to be further investigated. In this line, LEAP-2 concentrations seem to increase with BMI and glycemia [118]. Then, we wonder whether higher LEAP-2 concentrations could be related to a worse metabolic state. Moreover, as higher fasting LEAP-2 concentrations have been associated with more impulsive responses [79], we speculate whether LEAP-2 concentrations could be related to a worse inhibitory control in Cluster 2, which influences approaching behaviors towards rewards such as food and gambling.

Globally, these results should be cautiously interpreted and further research is needed to get more insight into the complex neuroendocrine interplay in the pathogenesis of GD, as well as regarding their clinical correlates. So far, the role of these neuroendocrine substrates in GD clustering remains slightly modest in comparison with neuropsychological variables. That said, their inclusion as indicators for subtyping represents a novel contribution that opens the door for future studies to focus on neuroendocrine substrates in GD. In this line, promising results on leptin make it a potential target that warrants further research to consolidate preliminary evidence. Furthermore, the analysis of neuroendocrine variables puts the spotlight on biological candidates for designing useful psychopharmacological approaches in GD, that could selectively benefit patients according to their individual profile.

4.3. Potential implications of clustering in the severity, diagnosis, and treatment of GD

It is worth mentioning that we did not find significant differences in GD severity based on clinical criteria diagnosis (i.e., DSM and SOGS) between clusters, which might be explained due to some reasons. Certainly, one possible rationale could be related to the fact that individuals who seek for treatment often represent more severe cases [5]. Moreover, within each cluster, the confluence of different features that have been related to GD severity could confer a distinctive intragroup vulnerability [5,23,147–149,169,186]. In this regard, our results emphasized the complexity and heterogeneity of the disorder also when defining its severity, that could imply a broad number of features and processes, from neurobiology to environmental factors. Hence, a more comprehensive understanding of the pathogenesis of the disorder and the identification of GD subtypes might contribute to a more individualized evaluation of GD severity, which could help to elucidate more personalized preventive and therapeutic approaches.

In this line, our results highlight the potential benefit of including neuropsychological tests in standard GD assessments. Considering the three identified clusters and their main differences, the recommended neuropsychological evaluations should include assessments of cognitive flexibility (e.g., WCST) and inhibitory control (e.g., SCWT). The occurrence of impairments in these EF could serve as indicators of which group of patients may best fit into and thus help to tailor personalized interventions. On the other hand, the differences in neuroendocrine

variables observed in this study would need further evidence to consider these variables as a potential gold standard for GD assessment.

Findings related to the “young reward-seekers” point in particular to the need to focus on prevention in different areas of the individual’s life (e.g., academic and working ambit, socio-familial context) since early stages of GD [5]. Psychoeducation and motivational interventions could represent crucial strategies to promote a healthy lifestyle and raise social awareness about the adaptive use of gambling and technologies, favoring an early detection of at-risk cases, insight acquisition, motivation to seek treatment and, especially, an earlier intervention in cases of gambling problems related to strategic preferences [5]. Adjunctive to traditional treatment based on cognitive-behavioral therapy, these interventions seem useful to enhance treatment adherence in underage and young population with GD [187,188]. Furthermore, future research aimed at further adapting the regulation of online gambling is warranted, especially given that Cluster 1 appears to represent the most frequent subtype and with the youngest individuals [49,143,189].

The “comorbid-vulnerable coping-seekers” could particularly benefit from psychological approaches oriented towards the development of adaptive skills to deal with relapse-risk situations [140]. For that purpose, ER and inhibitory control represent two cardinal processes to guide therapeutic approaches among these patients. In fact, some authors have suggested that training one process can improve performance in the other one [151,156]. In this line, mindfulness-based training seems to be helpful in addressing both emotional dysregulation and potentially linked neuropsychological features [190]. On the other hand, research evaluating cognitive enhancement interventions for impulsivity such as cognitive remediation, computerized cognitive training, or pharmacological cognitive enhancers (e.g., modafinil) is scarce. While cognitive remediation based on goal management training seems promising for improving impulsive choice (IGT), inconclusive results have been yielded so far and future longitudinal studies are warranted [191,192]. Improving interventional strategies based on these targets should also be crucial due to its potential beneficial effect on other addiction-related behaviors such as FA and substance use and even, on the metabolic state of patients with GD [193,194]. Likewise, our findings also reinforce the idea of incorporating physical health into mental health by favoring a more integrative and multidisciplinary therapeutic approach that contemplates the promotion of healthy lifestyle habits as an additional interventional branch, as well as metabolic screening among individuals with GD.

Results from the “cognitive inflexible” subtype support the notion of considering cognitive flexibility as a crucial therapeutic target since early stages of GD, which could have a positive impact on the GD course and treatment outcome. Adjunctive to conventional treatment for GD, some biological strategies have been suggested to improve cognitive control, including cognitive flexibility. For example, brain stimulation therapies such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) [195,196], although their efficacy in GD remains inconclusive [197]. Besides, psychopharmacological interventions with antidepressant, mood stabilizers such as lithium, and opioid antagonists seem promising due to the modulation of serotonin and dopamine neurotransmission [195]. Hence, it should be a “must” for governors and the scientific community to promote these research lines that need a consolidated evidence for their suitability and approval in the treatment of GD.

4.4. Strengths and limitations

One strength of the current study is the use of clustering procedure to identify the latent empirical groups among patients with GD, based on a relatively large set of predictors, including sociodemographic, neuropsychological, and neuroendocrine features. Compared with usual analytical procedures, cluster analysis does not require *a priori* assumptions regarding the underlying profiles in the sample and therefore, it allows empirically identifying the systematic covariation of multiple

features contributing to the inter-individual variance in the gambling habits. Likewise, it is worth noting the relatively large sample size for the three latent subgroups identified (194, 54 and 49, respectively), suggesting that the clusters adequately cover the variance of naturally occurring individual differences (likelihood of small extreme groups are minimized). Moreover, the characterization of the participants was multifaceted on several underlying endophenotypic characteristics, enabling to discern the relative importance of different endophenotypic indicators.

On the other hand, some limitations should be considered when interpreting the results of this study. As the cross-sectional nature of this study limits causality attributions and does not allow the prognosis and treatment response of the different clusters to be assessed, future longitudinal studies are needed to identify potential risk factors for the empirical clusters and obtain evidence of their predictive validity. Secondly, the sample was principally composed of treatment-seeking males referred to a specialized unit, which should be considered when results would be generalized. However, it should be noted that the frequency of women in the study is consistent with the prevalence estimates in clinical treatment-seeking samples in GD, and their inclusion in the study increases its ecological validity. Despite the use of previous validated methods for endocrine analysis and well-established psychometric and neuropsychological batteries, limitations related to self-reported data should also be highlighted. Certainly, our work constitutes a first approximation to the study of endophenotypic variables in the clustering of GD. That said, future research including additional variables (e.g., psychological features) as part of the cluster analysis could be an interesting approach, allowing for a comparison of the role of different variables in the discrimination of GD subtypes.

5. Conclusions

This study underpins empirical evidence for the effect of neuropsychological and neuroendocrine features on GD subtyping, leading to distinguish well-defined clinical profiles. Specifically, neuropsychological variables were the main indicators for clustering, mainly cognitive flexibility and inhibitory control. Within neuroendocrine features, leptin was the strongest indicator. Similar to sex and age, leptin showed a modest effect on differentiating subgroups. While our results should be carefully interpreted and future research is needed, they might contribute to a more comprehensive characterization of GD profiles based on potential endophenotypic features, which distinctively influence GD severity and therapeutic approaches.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2023.152435>.

Statement of ethics

The latest version of the Declaration of Helsinki was used to conduct the present study, which was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the HUB-IDIBELL institution (ref. PR329/19 and PR338/17). Signed informed consent was obtained from all participants.

CRediT authorship contribution statement

Isabel Baenas: Conceptualization, Data curation, Investigation, Writing - original draft. **Bernat Mora-Maltas:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Writing - original draft. **Mikel Etxandi:** Conceptualization, Data curation, Investigation, Writing - original draft. **Ignacio Lucas:** Investigation, Writing - original draft. **Roser Granero:** Formal analysis, Methodology, Software. **Fernando Fernández-Aranda:** Funding acquisition, Supervision, Writing - review and editing. **Sulay Tovar:** Formal analysis, Investigation, Resources, Writing - review and editing. **Neus Solé-Morata:** Writing - review and editing. **Mónica Gómez-Peña:** Data curation, Resources, Writing - review and editing. **Laura Moragas:** Data curation, Resources, Writing - review and

editing. **Amparo del Pino-Gutiérrez:** Data curation, Resources, Writing - review and editing. **Javier Tapia:** Writing - review and editing. **Carlos Diéguez:** Formal analysis, Resources, Writing - review and editing. **Anna E. Goudriaan:** Supervision, Writing - review and editing. **Susana Jiménez-Murcia:** Funding acquisition, Project administration, Supervision, Writing - review and editing.

Fundings and Acknowledgements

We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for guarantee institutional support. This manuscript and research were supported by grants from the Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2021I031), Plan Nacional sobre Drogas Convocatoria de subvenciones para proyectos de investigación financiados con fondos europeos 2022 (EXP2022/008847), Ministerio de Ciencia e Innovación (PDI2021-124887OB-I00 supported by MCIN/AEI /10.13039/501100011033 and FEDER "Una manera de hacer Europa"), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (FIS PI20/00132 and cofounded by FEDER funds/European Regional Development Fund (ERDF), a way to build Europe). CIBERObs is an initiative of ISCIII. Additional funding was received by AGAUR-Generalitat de Catalunya (2021-SGR-00824) and European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under Grant agreement no. 847879 (PRIME/H2020, Prevention and Remediation of Insulin Multimorbidity in Europe) and no. 101080219 (eprObes). This study has also been funded by Instituto de Salud Carlos III through the grant CM21/00172 (cofounded by European Social Fund. ESF investing in your future) (IB). RG is supported by the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA-Academia, 2021-Programme). IL was supported by the Ministerio de Ciencia e Innovación (Juan de la Cierva-Formación program, FJC2021-046494-I). The funders had no role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declaration of Competing Interest

Fernando Fernández-Aranda and Susana Jiménez-Murcia received consultancy honoraria from Novo Nordisk.

Data availability

The datasets generated for this study will not be made publicly available because the data used in this study is part of the hospital database, and it is restricted to protect patients' confidentiality.

References

- [1] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric association (APA); 2013.
- [2] The World Health Organisation. WHO | International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). *Int Classif Dis* 11th Revis 2019.
- [3] The Lancet. Problem gambling is a public health concern. *Lancet* 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32333-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32333-4).
- [4] Calado F, Griffiths MD. Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *J Behav Addict* 2016;5:592-613. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.073>.
- [5] Potenza MN, Balodis IM, Devereaux J, Grant JE, Petry NM, Verdejo-Garcia A, et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:51. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0099-7>.
- [6] Clark L, Boileau I, Zack M. Neuroimaging of reward mechanisms in Gambling disorder: an integrative review 2019;24. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0230-2>.
- [7] Linnert J. The anticipatory dopamine response in addiction: A common neurobiological underpinning of gambling disorder and substance use disorder? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109802>.
- [8] Mallorquí-Bagué N, Fagundo AB, Jiménez-Murcia S, De La Torre R, Baños RM, Botella C, et al. Decision making impairment: A shared vulnerability in obesity, gambling disorder and substance use disorders? *PloS One* 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163901>.
- [9] Solé-Morata N, Baenas I, Etxandi M, Granero R, Forcales SV, Gené M, et al. The role of neurotrophin genes involved in the vulnerability to gambling disorder. *Sci Rep* 2022;1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10391-w>.
- [10] Álvarez-Moya EM, Jiménez-Murcia S, Aymamí MN, Gómez-Peña M, Granero R, Santamaría J, et al. Subtyping study of a pathological gamblers sample. *Can J Psychiatry* 2010;55:498-506. <https://doi.org/10.1177/070674371005500804>.
- [11] Ledgerwood DM, Petry NM. Subtyping pathological gamblers based on impulsivity, depression, and anxiety. *Psychol Addict Behav* 2010;24:680-8. <https://doi.org/10.1037/a0019906>.
- [12] Nower L, Blaszczynski A, Anthony WL. Clarifying gambling subtypes: the revised pathways model of problem gambling. *Addiction* 2022. <https://doi.org/10.1111/add.15745>.
- [13] Lara-Huallipe ML, Granero R, Fernández-Aranda F, Gómez-Peña M, Moragas L, del Pino-Gutiérrez A, et al. Clustering treatment outcomes in women with gambling disorder. *J Gambl Stud* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10899-021-10092-5>.
- [14] Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, Van Den Brink W. The role of self-reported impulsivity and reward sensitivity versus neurocognitive measures of disinhibition and decision-making in the prediction of relapse in pathological gamblers. *Psychol Med* 2008. <https://doi.org/10.1017/S0033291707000694>.
- [15] Jiménez-Murcia S, Granero R, Giménez M, del Pino-Gutiérrez A, Mestre-Bach G, Mena-Moreno T, et al. Moderator effect of sex in the clustering of treatment-seeking patients with gambling problems. *Neuropsychiatry* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40211-020-00341-1>.
- [16] Brevers D, Cleeremans A, Goudriaan AE, Bechara A, Kornreich C, Verbanck P, et al. Decision making under ambiguity but not under risk is related to problem gambling severity. *Psychiatry Res* 2012;200:568-74. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.053>.
- [17] Jiménez-Murcia S, Granero R, Stinchfield R, Fernández-Aranda F, Penelo E, Savvidou LG, et al. Typologies of young pathological gamblers based on sociodemographic and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.05.017>.
- [18] Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Stinchfield R, Tremblay J, Steward T, et al. Phenotypes in gambling disorder using sociodemographic and clinical clustering analysis: An unidentified new subtype? *Front Psych* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00173>.
- [19] Challet-Bouju G, Hardouin J-BB, Renard N, Legauffre C, Valleur M, Magalon D, et al. A gamblers clustering based on their favorite gambling activity. *J Gambl Stud* 2014;31:1767-88. <https://doi.org/10.1007/s10899-014-9496-8>.
- [20] Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, Van Den Brink W. Decision making in pathological gambling: A comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Cogn Brain Res* 2005. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.017>.
- [21] Granero R, Jiménez-Murcia S, del Pino-Gutiérrez A, Mora B, Mendoza-Valeciano E, Baenas-Soto I, et al. Gambling Phenotypes in Online Sports Betting. *Front Psych* 2020;11:1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00482>.
- [22] Granero R, León-Vargas D, Martín-Romera V, Fernández-Aranda F, Mena-Moreno T, del Pino-Gutiérrez A, et al. Clustering gambling disorder patients with lotteries as a preferred form of gambling. *J Gambl Stud* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10899-020-09940-7>.
- [23] Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Menchón JM. Comparison of gambling profiles based on strategic versus non-strategic preferences. *Curr Opin Behav Sci* 2020;31:13-20. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.09.001>.
- [24] Navas JF, Billieux J, Perandres-Gómez A, López-Torreillas F, Cándido A, Perales JC. Impulsivity traits and gambling cognitions associated with gambling preferences and clinical status. *Int Gambl Stud* 2017. <https://doi.org/10.1080/14459795.2016.1275739>.
- [25] Sharpe L. A reformulated cognitive-behavioral model of problem gambling. *Clin Psychol Rev* 2002;22:1-25. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(00\)00087-8](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(00)00087-8).
- [26] Lesieur HR. *Cluster analysis of types of inpatient pathological gamblers*. 2001.
- [27] Aragay N, Barrios M, Ramírez-Gendreau I, García-Caballero A, Garrido G, Ramos-Grille I, et al. Impulsivity profiles in pathological slot machine gamblers. *Compr Psychiatry* 2018;83:79-83. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2018.03.008>.
- [28] Blaszczynski A, Nower L. A pathways model of problem and pathological gambling 2002;97. <https://doi.org/10.1046/j.1360-0443.2002.00015.x>.
- [29] Granero R, Fernández-Aranda F, Aymamí N, Gómez-Peña M, Fagundo AB, Sauchelli S, et al. Subtypes of pathological gambling with concurrent illegal behaviors. *J Gambl Stud* 2014. <https://doi.org/10.1007/s10899-014-9499-5>.
- [30] Granero R, Fernández-Aranda F, Mestre-Bach G, Steward T, García-Caro B, Prever F, et al. Clustering of treatment-seeking women with gambling disorder. *J Behav Addict* 2018;7:770-80. <https://doi.org/10.1556/2006.7.2018.93>.
- [31] Granero R, Jiménez-Murcia S, del Pino-Gutiérrez A, Mena-Moreno T, Mestre-Bach G, Gómez-Peña M, et al. Gambling phenotypes in older adults. *J Gambl Stud* 2020;36:809-28. <https://doi.org/10.1007/s10899-019-09922-4>.
- [32] Romild U, Svensson J, Volberg R. A gender perspective on gambling clusters in Sweden using longitudinal data. *NAD Nord Stud Alcoh Drugs* 2016. <https://doi.org/10.1515/nsad-2016-0004>.
- [33] Lucas I, Granero R, Fernández-Aranda F, Solé-Morata N, Demetrovics Z, Baenas I, et al. Gambling disorder duration and cognitive behavioural therapy outcome considering gambling preference and sex. *J Psychiatr Res* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.12.031>.
- [34] Valero-Solís S, Granero R, Fernández-Aranda F, Steward T, Mestre-Bach G, Mallorquí-Bagué N, et al. The contribution of sex, personality traits, age of onset and disorder duration to behavioral addictions. *Front Psych* 2018. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00497>.

- [35] Grant JE, Odlaug BL, Mooney ME. Telescoping phenomenon in pathological gambling: Association with gender and comorbidities. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:996–8. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182718a4d>.
- [36] Jiménez-Murcia S, Álvarez-Moya EM, Stinchfield R, Fernández-Aranda F, Granero R, Aymamí N, et al. Age of onset in pathological gambling: Clinical, therapeutic and personality correlates. *J Gambl Stud* 2010;26:235–48. <https://doi.org/10.1007/s10899-009-9175-3>.
- [37] Granero R, Penelo E, Stinchfield R, Fernandez-Aranda F, Savvidou LG, Fröberg F, et al. Is Pathological Gambling Moderated by Age? *J Gambl Stud* 2014;30:475–92. <https://doi.org/10.1007/s10899-013-9369-6>.
- [38] Sharman S, Murphy R, Turner J, Roberts A. Psychosocial correlates in treatment seeking gamblers: Differences in early age onset gamblers vs later age onset gamblers. *Addict Behav* 2019;97:20–6. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2019.05.013>.
- [39] Valenciano-Mendoza E, Mora-Maltas B, Mestre-Bach G, Munguía L, Richard J, Derevensky JL, et al. Clinical Correlates of Sports Betting: A Systematic Review. Springer US; 2023. <https://doi.org/10.1007/s10899-023-10196-0>.
- [40] Khambaty T, Stewart JC, Muldoon MF, Kamarck TW. Depressive symptom clusters as predictors of 6-year increases in insulin resistance: Data from the Pittsburgh healthy heart project. *Psychosom Med* 2014. <https://doi.org/10.1097/PSY.000000000000063>.
- [41] Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber LRN, Odlaug BL. Gender-related clinical and neurocognitive differences in individuals seeking treatment for pathological gambling. *J Psychiatr Res* 2012;46:1206–11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychres.2012.05.013>.
- [42] Merkouris SS, Thomas SA, Browning CJ, Dowling NA. Predictors of outcomes of psychological treatments for disordered gambling: A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.06.004>.
- [43] Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: Towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci* 2012;16:81–91. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.009>.
- [44] Albein-Urios N, Martínez-González JM, Lozano Óscar Clark L, Verdejo-García A. Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug Alcohol Depend* 2012;126:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.03.008>.
- [45] Mallorquí-Bagué N, Tolosa-Sola I, Fernández-Aranda F, Granero R, Fagundo AB, Lozano-Madrid M, et al. Cognitive Deficits in Executive Functions and Decision-Making Impairments Cluster Gambling Disorder Sub-types. *J Gambl Stud* 2018;34:209–23. <https://doi.org/10.1007/s10899-017-9724-0>.
- [46] Verdejo-García A, Clark L, Verdejo-Román J, Albein-Urios N, Martínez-González JM, Gutiérrez B, et al. Neural substrates of cognitive flexibility in cocaine and gambling addictions. *Br J Psychiatry* 2015. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152223>.
- [47] Etzandi M, Baenas I, Mora-Maltas B, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, et al. Are signals regulating energy homeostasis related to neuropsychological and clinical features of gambling disorder? A case-control study. *Nutrients* 2022;14. <https://doi.org/10.3390/nu14235084>.
- [48] Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neural and psychological underpinnings of gambling disorder: A review. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2016;65:188–93. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.10.007>.
- [49] Yücel M, Carter A, Allen AR, Balleine B, Clark L, Dowling NA, et al. Neuroscience in gambling policy and treatment: an interdisciplinary perspective. *Lancet Psychiatry* 2017. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30369-8).
- [50] Mallorquí-Bagué N, Mestre-Bach G, Lozano-Madrid M, Fernandez-Aranda F, Granero R, Vitró-Alcazaz C, et al. Trait impulsivity and cognitive domains involving impulsivity and compulsivity as predictors of gambling disorder treatment response. *Addict Behav* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.07.006>.
- [51] Verdejo-García A, Alcázar-Córcoles MA, Albein-Urios N. Neuropsychological interventions for decision-making in addiction: a systematic review. *Neuropsychol Rev* 2019;29:79–92. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9384-6>.
- [52] McDonnell MG, Srebnik D, Angelo F, McPherson S, Lowe JM, Sugar A, et al. Randomized controlled trial of contingency management for stimulant use in community mental health patients with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2013;170:94–101. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11121831>.
- [53] Geisel O, Panneck P, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Res* 2015;226:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.078>.
- [54] Pedram P, Zhai G, Gulliver W, Zhang H, Sun G. Two novel candidate genes identified in adults from the Newfoundland population with addictive tendencies towards food. *Appetite* 2017;115:71–9. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.01.004>.
- [55] Pettorruso M, Zoratto F, Miuli A, De Risio L, Santorelli M, Pierotti A, et al. Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. *Neurosci Biobehav Rev* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.09.034>.
- [56] Ge X, Yang H, Bednarek MA, Galon-Tilleman H, Chen P, Chen M, et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab* 2018;27:461–469. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.016>.
- [57] Geisel O, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder. *Psychiatry Res* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.042>.
- [58] Ralevski E, Horvath TL, Shanabrough M, Hayden R, Newcomb J, Petrakis I. Ghrelin is suppressed by intravenous alcohol and is related to stimulant and sedative effects of alcohol. *Alcohol Alcohol* 2017;52:431–8. <https://doi.org/10.1093/alc/alx022>.
- [59] Shevchouk OT, Tufvesson-Alm M, Jerlhag E. An Overview of Appetite-Regulatory Peptides in Addiction Processes: From Bench to Bed Side. *Front Neurosci* 2021. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.774050>.
- [60] Stievenard A, Méquinion M, Andrews ZB, Destée A, Chartier-Harlin MC, Viltart O, et al. Is there a role for ghrelin in central dopaminergic systems? Focus on nigrostriatal and mesocorticolimbic pathways. *Neurosci Biobehav Rev* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.11.021>.
- [61] Hellström PM, Geliebter A, Näslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 2004;92:S47–57. <https://doi.org/10.1079/bjn20041142>.
- [62] Sutin AR, Zonderman AB, Uda M, Deiana B, Taub DD, Longo DL, et al. Personality traits and leptin. *Psychosom Med* 2013;75:505–9. <https://doi.org/10.1097/PSY.0B013E3182919FF4>.
- [63] Menzies JRW, Skibicka KP, Leng G, Dickson SL. Ghrelin, reward and motivation. *Endocr Dev* 2013. <https://doi.org/10.1159/000346058>.
- [64] Velázquez-Sánchez C, Ferragud A, Moore CF, Everitt BJ, Sabino V, Cottone P. High trait impulsivity predicts food addiction-like behavior in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2014. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.98>.
- [65] Micioni Di Bonaventura E, Botticelli L, Del Bello F, Giorgioni G, Piergentili A, Quaglia W, et al. Assessing the role of ghrelin and the enzyme ghrelin O-acyltransferase (GOAT) system in food reward, food motivation, and binge eating behavior. *Pharmacol Res* 2021;172:105847. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105847>.
- [66] Yu Y, Fernandez ID, Meng Y, Zhao W, Groth SW. Gut hormones, adipokines, and pro- and anti-inflammatory cytokines/markers in loss of control eating: A scoping review. *Appetite* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105442>.
- [67] Vengeliene V. The role of ghrelin in drug and natural reward. *Addict Biol* 2013. <https://doi.org/10.1111/adb.12114>.
- [68] Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt H, et al. The Stomach-Derived Hormone Ghrelin Increases Impulsive Behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.297>.
- [69] Skibicka KP, Dickson SL. Ghrelin and food reward: The story of potential underlying substrates. *Peptides* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.05.016>.
- [70] Hansson C, Shirazi RH, Näslund J, Vogel H, Neuber C, Holm G, et al. Ghrelin influences novelty seeking behavior in rodents and men. *PLoS One* 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050409>.
- [71] Tessari M, Catalano A, Pellitteri M, Di Francesco C, Marini F, Gerrard PA, et al. Correlation between serum ghrelin levels and cocaine-seeking behaviour triggered by cocaine-associated conditioned stimuli in rats. *Addict Biol* 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2007.00052.x>.
- [72] Addolorato G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N, et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res* 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00238.x>.
- [73] Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Nesci A, Miceli A, Malandrino N, et al. Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: Role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addict Biol* 2012;17:452–64. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00308.x>.
- [74] Zallar LJ, Beurmann S, Tunstall BJ, Fraser CM, Koob GF, Vendruscolo LF, et al. Ghrelin receptor deletion reduces binge-like alcohol drinking in rats. *J Neuroendocrinol* 2019. <https://doi.org/10.1111/jne.12663>.
- [75] Ralevski E, Shanabrough M, Newcomb J, Gandelman E, Hayden R, Horvath TL, et al. Ghrelin is related to personality differences in reward sensitivity and impulsivity. *Alcohol Alcohol* 2018. <https://doi.org/10.1093/alc/alx082>.
- [76] Engel JA, Jerlhag E. Role of appetite-regulating peptides in the pathophysiology of addiction: Implications for pharmacotherapy. *CNS Drugs* 2014. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0178-y>.
- [77] Sztainert T, Hay R, Wohl MJA, Abizaid A. Hungry to gamble? Ghrelin as a predictor of persistent gambling in the face of loss. *Biol Psychol* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.10.011>.
- [78] Lugalde J, Casado S, Beiroa D, Cuñarro J, García-Lavandera M, Álvarez CV, et al. LEAP-2 Counteracts Ghrelin-Induced Food Intake in a NutrientGrowth Hormone and Age Independent Manner. *Cells* 2022;11:1–11. <https://doi.org/10.3390/cells11030324>.
- [79] Voigt K, Giddens E, Stark R, Frisch E, Moskovsky N, Kakoschke N, et al. The hunger games: Homeostatic state-dependent fluctuations in disinhibition measured with a novel gamified test battery. *Nutrients* 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13062001>.
- [80] Edvardsson CE, Vestlund J, Jerlhag E. A ghrelin receptor antagonist reduces the ability of ghrelin, alcohol or amphetamine to induce a dopamine release in the ventral tegmental area and in nucleus accumbens shell in rats. *Eur J Pharmacol* 2021;899. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2021.174039>.
- [81] Suchankova P, Steensland P, Fredriksson I, Engel JA, Jerlhag E. Ghrelin Receptor (GHS-R1A) Antagonism Suppresses Both Alcohol Consumption and the Alcohol Deprivation Effect in Rats following Long-Term Voluntary Alcohol Consumption. *PLoS One* 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071284>.
- [82] Farokhnia M, Lee MR, Farinelli LA, Ramchandani AV, Akhlaghi F, Leggio L. Pharmacological manipulation of the ghrelin system and alcohol hangover symptoms in heavy drinking individuals: Is there a link? *Pharmacol Biochem Behav* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.07.004>.

- [83] Farokhnia M, Grodin EN, Lee MR, Oot EN, Blackburn AN, Stangl BL, et al. Exogenous ghrelin administration increases alcohol self-administration and modulates brain functional activity in heavy-drinking alcohol-dependent individuals. *Mol Psychiatry* 2018;23:2029–38. <https://doi.org/10.1038/MP.2017.226>.
- [84] Hommel JD, Trinko R, Sears RM, Georgescu D, Liu ZW, Gao XB, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron* 2006. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.023>.
- [85] von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: A link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology* 2010. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.09.005>.
- [86] Cao B, Chen Y, Brietzke E, Cha D, Shaikat A, Pan Z, et al. Leptin and adiponectin levels in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.008>.
- [87] Miller BJ, Buckley PF, McEvoy JP. Inflammation, substance use, psychopathology, and cognition in phase 1 of the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study. *Schizophr Res* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.027>.
- [88] Baenas I, Miranda-Olivos R, Solé-Morata N, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological factors in binge eating disorder: A narrative review. *Psychoneuroendocrinology* 2023;150. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106030>.
- [89] Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Baber R, Wirkner K, Schroeter ML, et al. Leptin, but not ghrelin, is associated with food addiction scores in a population-based subject sample. *Front Psych* 2023;14:1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1200021>.
- [90] Bach P, Koopmann A, Kiefer F. The impact of appetite-regulating neuropeptide leptin on alcohol use, alcohol craving and addictive behavior: a systematic review of preclinical and clinical data. *Alcohol Alcohol* 2021. <https://doi.org/10.1093/alcal/agaa044>.
- [91] Hillemecher T, Kraus T, Rauh J, Weiß J, Schanze A, Frieling H, et al. Role of appetite-regulating peptides in alcohol craving: An analysis in respect to subtypes and different consumption patterns in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00388.x>.
- [92] Bach P, Bumb JM, Schuster R, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, Rietschel M, et al. Effects of leptin and ghrelin on neural cue-reactivity in alcohol addiction: Two streams merge to one river? *Psychoneuroendocrinology* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.026>.
- [93] Escobar M, Scherer JN, Ornell F, Bristot G, Soares CM, Guimarães LSP, et al. Leptin levels and its correlation with crack-cocaine use severity: A preliminary study. *Neurosci Lett* 2018;671:56–9. <https://doi.org/10.1016/J.NEULET.2018.02.009>.
- [94] Haass-Koffler CL, Aoun EG, Swift RM, De La Monte SM, Kenna GA, Leggio L. Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl Psychiatry* 2015. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.140>.
- [95] Mehta S, Baruah A, Das S, Avinash P, Chetia D, Gupta D. Leptin levels in alcohol dependent patients and their relationship with withdrawal and craving. *Asian J Psychiatr* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101967>.
- [96] Martinotti G, Montemitto C, Baroni G, Andreoli S, Alimonti F, Di Nicola M, et al. Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.004>.
- [97] Hillemecher T, Bleich S, Frieling H, Schanze A, Wilhelm J, Sperling W, et al. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2007. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.09.013>.
- [98] Kiefer F, Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K, Kiefer F. Leptin as a possible modulator of craving for alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 2001. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.509>.
- [99] Kiefer F, Jahn H, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K. Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res* 2005. <https://doi.org/10.1016/j.jpsyres.2004.11.005>.
- [100] Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D, et al. Leptin: A modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry* 2001. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01081-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01081-2).
- [101] Kraus T, Reulbach U, Bayerlein K, Mugele B, Hillemecher T, Sperling W, et al. Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict Biol* 2004. <https://doi.org/10.1080/13556210412331292541>.
- [102] Lenz B, Frieling H, Jacob C, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, et al. The modulating effect of the androgen receptor on craving in alcohol withdrawal of men is partially mediated by leptin. *Pharm J* 2010. <https://doi.org/10.1038/tbj.2009.56>.
- [103] Shahouzehi B, Shokoohi M, Najafipour H. The effect of opium addiction on serum adiponectin and leptin levels in male subjects: A case control study from Kerman Coronary Artery disease risk factors study (KERCARDS). *EXCLI J* 2013;12: 916–23.
- [104] Hillemecher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, et al. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence-possible link to craving. *Drug Alcohol Depend* 2009. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2008.07.019>.
- [105] Etxandi M, Baenas I, Mora-Maltas B, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, et al. Plasma Concentration of Leptin is Related to Food Addiction in Gambling Disorder: Clinical and Neuropsychological Implications. *J Behav Addict* 2023. Online available: doi: 10.1556/2006.2023.00051.
- [106] First M, Williams J, Karg R, Spitzer R. Structured clinical interview for DSM-5—Research version (SCID-5 for DSM-5, research version; SCID-5-RV). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2015.
- [107] Jiménez-Murcia S, Aymamí-Sanromá NM, Gómez-Peña M, Álvarez-Moya EM, Vallejo J. *Protocolos de tractament cognitiu-conductual pel joc patològic i d'altres addiccions no tòxiques*. Barcelona, Spain: Hospital Universitari de Bellvitge; 2006.
- [108] Hollingshead AB. Four factor index of social status. *Yale J Sociol* 1911;8:21–51.
- [109] Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3).
- [110] Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189>.
- [111] Grant DA, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 1948. <https://doi.org/10.1037/h0059831>.
- [112] Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>.
- [113] Golden CJ. *Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses*. Chicago: Stoelting; 1978.
- [114] Wechsler D. *Wechsler Memory Scale- (Third Ed.)*. The Psychological Corporation; 1997.
- [115] Wechsler D. *WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition [Book in Spanish]*. Madrid: TEA Ediciones SA; 1999.
- [116] De Oliveira MO, Nitri R, Yassuda MS, Brucki SMD. Vocabulary is an appropriate measure of premorbid intelligence in a sample with heterogeneous educational level in Brazil. *Behav Neurol* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/875960>.
- [117] Barja-Fernández S, Lúgilde J, Castela C, Vázquez-Cobela R, Seoane LM, Diéguez C, et al. Circulating LEAP-2 is associated with puberty in girls. *Int J Obes (Lond)* 2021. <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00703-3>.
- [118] Mani BK, Puzifferri N, He Z, Rodríguez JA, Osborne-Lawrence S, Metzger NP, et al. LEAP-2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *J Clin Invest* 2019. <https://doi.org/10.1172/JCI125332>.
- [119] Pena-Bello L, Pertega-Díaz S, Outeiriño-Blanco E, García-Buela J, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S, et al. Effect of oral glucose administration on rebound growth hormone release in normal and obese women: The role of adiposity, insulin sensitivity and ghrelin. *PLoS One* 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121087>.
- [120] Stinchfield R. Reliability, Validity, and Classification Accuracy of a Measure of DSM-IV Diagnostic Criteria for Pathological Gambling. *Am J Psychiatry* 2003; 160:180–2. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.180>.
- [121] Jiménez-Murcia S, Stinchfield R, Álvarez-Moya E, Jaurieta N, Bueno B, Granero R, et al. Reliability, validity, and classification accuracy of a Spanish translation of a measure of DSM-IV diagnostic criteria for pathological gambling. *J Gambl Stud* 2009;25:93–104. <https://doi.org/10.1007/s10899-008-9104-x>.
- [122] American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric association (APA); 2000.
- [123] Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of Pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1184–8. <https://doi.org/10.1176/ajp.144.9.1184>.
- [124] Echeburúa E, Báez C, Fernández-Montalvo J, Páez D, Baez C, Fernández-Montalvo J, et al. Cuestionario de Juego Patológico de South Oaks (SOGS): validación española. *Análisis y Modif La Conduct* 1994;20:769–91.
- [125] Derogatis LR. *SCL-90-R: Symptom Checklist-90-R. Administration, Scoring and Procedures Manual—II for the Revised Version*. Towson, MD, USA: Clinical Psychometric Research; 1994.
- [126] Derogatis LR. *SCL-90-R. Cuestionario de 90 Síntomas-Manual*. Madrid, Spain. 2002.
- [127] Whiteside SP, Lynam DR, Miller JD, Reynolds SK, Whiteside SP, Lynam DR, et al. Validation of the UPPS impulsive behaviour scale: A four-factor model of impulsivity. *Eur J Pers* 2005;19. <https://doi.org/10.1002/per.556>.
- [128] Verdejo-García A, Lozano Ó, Moya M, Alcázar MÁ, Pérez-García M. Psychometric properties of a Spanish version of the UPPS-P impulsive behavior scale: Reliability, validity and association with trait and cognitive impulsivity. *J Pers Assess* 2010;92:70–7. <https://doi.org/10.1080/00223890903382369>.
- [129] Dyrsgaard KL, Roemer L. Multidimensional Assessment of Emotion Regulation and Dysregulation: Development, Factor Structure, and Initial Validation of the Difficulties in Emotion Regulation Scale. *J Psychopathol Behav Assess* 2004;26: 41–54. <https://doi.org/10.1023/B:JOBA.0000007455.08539.94>.
- [130] Wolz I, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Gratz KL, Menchón JM, et al. Emotion regulation in disordered eating: Psychometric properties of the difficulties in emotion regulation scale among Spanish adults and its interrelations with personality and clinical severity. *Front Psychol* 2015;6:907. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00907>.
- [131] Cloninger CR. *The Temperament and Character Inventory—Revised*. St Louis, MO, USA: Center for Psychobiology of Personality, Washington University; 1999.
- [132] Gutiérrez-Zotes JA, Bayón C, Montserrat C, Valero J, Labad A, Cloninger CR, et al. *Inventario del Temperamento y el Carácter-Revisado (TCI-R)*. *Actas Esp Psiquiatr: Baremación y datos normativos en una muestra de población general*; 2004.

- [133] Gearhardt A, Corbin W, Brownell K. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.030. *Psychol Addict Behav*; 2016. p. 113–21. <https://doi.org/10.1037/adb0000136>.
- [134] Granero R, Jiménez-Murcia S, Gerhardt AN, Agüera Z, Aymamí N, Gómez-Peña M, et al. Validation of the Spanish version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and clinical correlates in a sample of eating disorder, gambling disorder, and healthy control participants. *Front Psych* 2018;9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00208>.
- [135] Armonk NIC. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. 2016.
- [136] Rousseeuw PJ. Silhouettes: A graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J Comput Appl Math* 1987;20:53–65. [https://doi.org/10.1016/0377-0427\(87\)90125-7](https://doi.org/10.1016/0377-0427(87)90125-7).
- [137] Kelley K, Preacher KJ. On effect size. *Psychol Methods* 2012;17:137–52. <https://doi.org/10.1037/a0028086>.
- [138] Finner H, Roters M. On the false discovery rate and expected type I errors. *Biom J* 2001;88:920–3. [https://doi.org/10.1002/1521-4036\(200112\)43:8<985::AID-BIMJ985>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1521-4036(200112)43:8<985::AID-BIMJ985>3.0.CO;2-4).
- [139] Gainsbury S. Internet Gambling1. Boston, MA: Springer US; 2012. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3390-3>.
- [140] Navas JF, Billieux J, Verdejo-García A, Perales JC. Neurocognitive components of gambling disorder: Implications for assessment, treatment and policy. *Harm Reduct Gamb A Public Heal Approach* 2019;54–67.
- [141] Lorains FK, Dowling NA, Enticott PG, Bradshaw JL, Trueblood JS, Stout JC. Strategic and non-strategic problem gamblers differ on decision-making under risk and ambiguity. *Addiction* 2014;109:1128–37. <https://doi.org/10.1111/add.12494>.
- [142] Vachon DD, Bagby RM. Pathological Gambling Subtypes. *Psychol Assess* 2009. <https://doi.org/10.1037/a0016846>.
- [143] Mallorquí-Bagué N, Fernández-Aranda F, Lozano-Madrid M, Granero R, Mestre-Bach G, Baño M, et al. Internet gaming disorder and online gambling disorder: Clinical and personality correlates. *J Behav Addict* 2017. <https://doi.org/10.1556/2006.6.2017.078>.
- [144] Melville KM, Casey LM, Kavanagh DJ. Psychological treatment dropout among pathological gamblers. *Clin Psychol Rev* 2007;27:944–58. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.02.004>.
- [145] Dodig D. Assessment challenges and determinants of adolescents' adverse psychosocial consequences of gambling. *Kriminologija i Soc Integr* 2013;21:1–29.
- [146] Brevers D, Bechara A, Cleeremans A, Noël X. Iowa Gambling Task (IGT): Twenty years after - gambling disorder and IGT. *Front Psychol* 2013. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00665>.
- [147] Brevers D, Cleeremans A, Verbruggen F, Bechara A, Kornreich C, Verbanck P, et al. Impulsive Action but Not Impulsive Choice Determines Problem Gambling Severity. *PLoS One* 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050647>.
- [148] Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW, Schreiber LRN, Grant JE. A neurocognitive comparison of cognitive flexibility and response inhibition in gamblers with varying degrees of clinical severity. *Psychol Med* 2011. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000316>.
- [149] Mestre-Bach G, Steward T, Granero R, Fernández-Aranda F, Mena-Moreno T, Vintró-Alcaraz C, et al. Dimensions of impulsivity in gambling disorder. *Sci Rep* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57117-z>.
- [150] Holley SR, Ewing ST, Stiver JT, Bloch L. The relationship between emotion regulation, executive functioning, and aggressive behaviors. *J Interpers Violence* 2017. <https://doi.org/10.1177/0886260515592619>.
- [151] Loeffler LAK, Satterthwaite TD, Habel U, Schneider F, Radke S, Derntl B. Attention control and its emotion-specific association with cognitive emotion regulation in depression. *Brain Imaging Behav* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00174-9>.
- [152] Feng C, Becker B, Huang W, Wu X, Eickhoff SB, Chen T. Neural substrates of the emotion-word and emotional counting Stroop tasks in healthy and clinical populations: A meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroimage* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.02.023>.
- [153] Compton RJ, Arnstein D, Freedman G, Dainer-Best J, Liss A, Robinson MD. Neural and behavioral measures of error-related cognitive control predict daily coping with stress. *Emotion* 2011. <https://doi.org/10.1037/a0021776>.
- [154] Schweitzer S, Samimi Z, Hasani J, Moradi A, Mirdoraghi F, Khaleghi M. Improving cognitive control in adolescents with post-traumatic stress disorder (PTSD). *Behav Res Ther* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.03.017>.
- [155] du Toit SA, Kade SA, Danielson CT, Schweitzer S, Han J, Torok M, et al. The effect of emotional working memory training on emotional and cognitive outcomes in individuals with elevated social anxiety. *J Affect Disord* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.085>.
- [156] Basharpour S, Zakibakhsh Mohammadi N, Heidari F, Azarkolah A, Vicario CM, Salehinejad MA. Emotional working memory training improves cognitive inhibitory abilities in individuals with borderline personality trait: A randomized parallel-group trial. *J Affect Disord* 2022;319:181–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.089>.
- [157] Jauregui P, Estévez A, Urbiola I. Pathological gambling and associated drug and alcohol abuse, emotion regulation, and anxious-depressive symptomatology. *J Behav Addict* 2016;5:251–60. <https://doi.org/10.1556/2006.5.2016.038>.
- [158] Sancho M, de Gracia M, Granero R, González-Simarro S, Sánchez I, Fernández-Aranda F, et al. Differences in Emotion Regulation Considering Gender, Age, and Gambling Preferences in a Sample of Gambling Disorder Patients. *Front Psych* 2019. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00625>.
- [159] Vintró-Alcaraz C, Munguía L, Granero R, Gaspar-Pérez A, Solé-Morata N, Sánchez I, et al. Emotion regulation as a transdiagnostic factor in eating disorders and gambling disorder: Treatment outcome implications. *J Behav Addict* 2022; 11:140–6. <https://doi.org/10.1556/2006.2022.00004>.
- [160] Mestre-Bach G, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Potenza MN. Emotional regulation in gambling disorder. *Curr Opin Behav Sci* 2020;31:102–8. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2020.03.004>.
- [161] Mitchell MR, Potenza MN. Addictions and Personality Traits: Impulsivity and Related Constructs. *Curr Behav Neurosci Rep* 2014. <https://doi.org/10.1007/s40473-013-0001-y>.
- [162] Jiménez-Murcia S, Granero R, Wolz I, Baño M, Mestre-Bach G, Steward T, et al. Food addiction in gambling disorder: Frequency and clinical outcomes. *Front Psychol* 2017;8:1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00473>.
- [163] Etxandi M, Baenas I, Munguía L, Mestre-Bach G, Granero R, Gómez-Peña M, et al. Clinical Features of Gambling Disorder Patients with and Without Food Addiction: Gender-Related Considerations. *J Gamb Stud* 2021. <https://doi.org/10.1007/s10899-021-10071-w>.
- [164] Lister JJ, Milosevic A, Ledgerwood DM. Psychological characteristics of problem gamblers with and without mood disorder. *Can J Psychiatry* 2015. <https://doi.org/10.1177/070674371506000806>.
- [165] Boog M, Höppner P, Ben BJM, Goudriaan AE, Boog MC, Franken IHA. Cognitive inflexibility in gamblers is primarily present in reward-related decision making. *Front Hum Neurosci* 2014. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00569>.
- [166] van Timmeren T, Daams JG, van Holst RJ, Goudriaan AE. Compulsivity-related neurocognitive performance deficits in gambling disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;84:204–17. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.022>.
- [167] Marazziti D, Catena Dell'Osso M, Conversano C, Consoli G, Vivarelli L, Mungai F, et al. Executive function abnormalities in pathological gamblers. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2008. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-4-7>.
- [168] Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 2010;35: 591–604. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.185>.
- [169] Leppink EW, Redden SA, Chamberlain SR, Grant JE. Cognitive flexibility correlates with gambling severity in young adults. *J Psychiatr Res* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.010>.
- [170] Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obes Rev* 2007;8: 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>.
- [171] Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al. The Metabolic Significance of Leptin in Humans: Gender-Based Differences in Relationship to Adiposity, Insulin Sensitivity, and Energy Expenditure*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.4.3859>.
- [172] Römer SS, Bliokas V, Teo JT, Thomas SJ. Food addiction, hormones and blood biomarkers in humans: A systematic literature review. *Appetite* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2023.106475>.
- [173] Heo M, Faith MS, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999–2004. *Am J Clin Nutr* 2012. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025171>.
- [174] Murray S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.91>.
- [175] Ouerghi N, Ben Fradj MK, Talbi E, Bezrati I, Feki M, Bouassida A. Association of selected adipokines with metabolic syndrome and cardio-metabolic risk factors in young males. *Cytokine* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155170>.
- [176] Rodríguez Rodríguez A, Cruz Ortiz M, Ríos Lugo MJ, del Pérez Rodríguez MC, Hernández Morales P, Algara Suárez P. Relación entre composición corporal y concentración de leptina sérica en mujeres estudiantes de nivel superior. *Arch Latinoam Nutr*; 2018.
- [177] Benchebra L, Alexandre JM, Dubernet J, Fatséas M, Auriacombe M. Gambling and Gaming disorders and physical health of players: A critical review of the literature. *Press Medicale* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.014>.
- [178] Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity* 2006;14:1832–8. <https://doi.org/10.1038/oby.2006.211>.
- [179] Grillo CA, Piroli GG, Kaigler KF, Wilson SP, Wilson MA, Reagan LP. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav Brain Res* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.052>.
- [180] Licio J, Negro AB, Wong ML. Plasma leptin concentrations are highly correlated to emotional states throughout the day. *Transl Psychiatry* 2014. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.115>.
- [181] Liu J, Guo M, Lu XY. Leptin/LepRb in the ventral tegmental area mediates anxiety-related behaviors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19:1–11. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv115>.
- [182] Wollenhaupt C, Wilke L, Erim Y, Rauh M, Steins-Loeber S, Paslakis G. The association of leptin secretion with cognitive performance in patients with eating disorders. *Psychiatry Res* 2019;276:269–77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.001>.
- [183] Wen HJ, Tsai CL. Neurocognitive inhibitory control ability performance and correlations with biochemical markers in obese women. *Int J Environ Res Public Health* 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082726>.
- [184] Heber D, Carpenter CL. Addictive genes and the relationship to obesity and inflammation. *Mol Neurobiol* 2011. <https://doi.org/10.1007/s12035-011-8180-6>.
- [185] Montalvo-Martínez L, Maldonado-Ruiz R, Cárdenas-Tueme M, Reséndez-Pérez D, Camacho A. Maternal overnutrition programs central inflammation and

- addiction-like behavior in offspring. *Biomed Res Int* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8061389>.
- [186] Jiménez-Murcia S, Granero R, Giménez M, del Pino-Gutiérrez A, Mestre-Bach G, Mena-Moreno T, et al. Contribution of sex on the underlying mechanism of the gambling disorder severity. *Sci Rep* 2020;10. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73806-6>.
- [187] Ribeiro EO, Afonso NH, Morgado P. Non-pharmacological treatment of gambling disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Psychiatry* 2021. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03097-2>.
- [188] Di Nicola M, De Crescenzo F, D'Alò GL, Remondi C, Panaccione I, Moccia L, et al. Pharmacological and psychosocial treatment of adults with gambling disorder: a meta-review. *J Addict Med* 2020. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000574>.
- [189] Gainsbury S, Wood R, Russell A, Hing N, Blaszczynski A. A digital revolution: Comparison of demographic profiles, attitudes and gambling behavior of Internet and non-Internet gamblers. *Comput Hum Behav* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2012.02.024>.
- [190] Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, Mallorquí-Bagué N, Sánchez-González J, Trujols J, et al. Mindfulness-based interventions for the treatment of substance and behavioral addictions: A systematic review. *Front Psych* 2018. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00095>.
- [191] Challet-Bouju G, Bruneau M, Victorri-Vigneau C, Grall-Bronnec M. Cognitive remediation interventions for gambling disorder: A systematic review. *Front Psychol* 2017. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01961>.
- [192] Anderson AC, Youssef GJ, Robinson AH, Lubman DI, Verdejo-Garcia A. Cognitive boosting interventions for impulsivity in addiction: a systematic review and meta-analysis of cognitive training, remediation and pharmacological enhancement. *Addiction* 2021;116:3304–19. <https://doi.org/10.1111/add.15469>.
- [193] Cardi V, Meregalli V, Di Rosa E, Derrigo R, Faustini C, Keeler JL, et al. A community-based feasibility randomized controlled study to test food-specific inhibitory control training in people with disinhibited eating during COVID-19 in Italy. *Eat Weight Disord* 2022. <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01411-9>.
- [194] Keeler JL, Chami R, Cardi V, Hodsoll J, Bonin E, MacDonald P, et al. App-based food-specific inhibitory control training as an adjunct to treatment as usual in binge-type eating disorders: A feasibility trial. *Appetite* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105788>.
- [195] Moccia L, Pettorruso M, De Crescenzo F, De Risio L, di Nuzzo L, Martinotti G, et al. Neural correlates of cognitive control in gambling disorder: a systematic review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;78:104–16. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.025>.
- [196] Soyata AZ, Aksu S, Woods AJ, İşçen P, Saçar KT, Karamürsel S. Effect of transcranial direct current stimulation on decision making and cognitive flexibility in gambling disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0948-5>.
- [197] Zucchella C, Mantovani E, Federico A, Lugoboni F, Tamburin S. Non-invasive Brain Stimulation for Gambling Disorder: A Systematic Review. *Front Neurosci* 2020. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00729>.

V | DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral se ha centrado en el estudio de aspectos neurobiológicos en poblaciones clínicas con TJ y TCA. Los factores explorados abarcan distintas esferas neurobiológicas, como son los sustratos genéticos, neuroendocrinos y neuropsicológicos. Un aspecto que confiere dimensionalidad a este trabajo queda reflejado en el estudio de algunos de estos factores en población con obesidad, como parte del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación junto con los TCA (ver Figura 5). Desde una perspectiva biopsicosocial, la inclusión de variables clínicas, psicosociales y antropométricas y la evaluación de su vínculo con las variables neurobiológicas ha permitido profundizar en la compleja patoplastia de los diferentes trastornos a la hora de delimitar aspectos como el riesgo de desarrollarlos, su gravedad y heterogeneidad. Con el fin de contrastar las hipótesis planteadas y desarrollar los objetivos propuestos, se han llevado a cabo diferentes estudios cuyos resultados contribuyen a fortalecer y complementar la literatura existente en lo tocante a la neurobiología de las diferentes condiciones clínicas. De ellos se derivan una serie de implicaciones clínicas, sociales e investigadoras, a la par que la formulación de nuevas hipótesis de trabajo que pueden dar continuidad a futuras líneas de investigación.

Enfocando la salud desde una aproximación biopsicosocial integradora

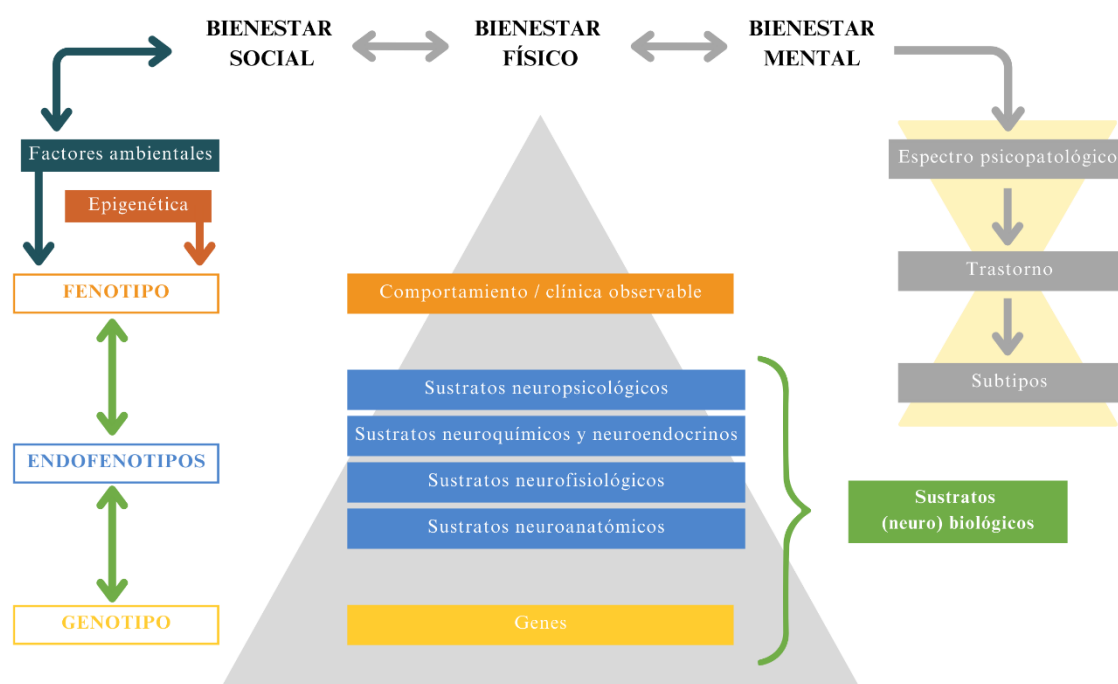


Figura 7. Esquema conceptual. Elaboración propia.

«La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades» (1040). Vigente e inalterada desde 1948, esta definición acuñada por la OMS hace hincapié en la complejidad y la multidimensionalidad que entraña el estado de salud de la persona, gobernado por un triunvirato en el que las fortalezas y fragilidades de cada una de sus partes contribuyen y comprometen el “equilibrio” asociado tanto a la tenencia, como a la privación de un estado de bienestar global. Así, la preocupación por alcanzar y mantener un estado saludable que contempla el plano mental y lo asocia de una manera interdependiente a las esferas física y social, lleva a cuestionarse la salud mental desde un prisma biopsicosocial integrador que permita transitar hacia un enfoque holístico, multidisciplinar y personalizado de la patología mental, potencialmente asociada a la pérdida del bienestar mental, físico y social de la persona (ver Figura 7) (Estudios I al V).

En este sentido, la mirada introspectiva hacia las raíces neurobiológicas que podrían estar subyaciendo y modulando, en parte, la conducta visible contribuye a una mejor definición y filiación de aspectos clínicos y psicológicos asociados a la patología mental (Estudios I al V). A pesar de que los resultados arrojados en los diferentes estudios que componen esta tesis dan muestra de la potencial asociación de los sustratos neurobiológicos con la presencia (Estudio I), la gravedad (Estudios II al IV) y la identificación de subtipos clínicos (Estudio V) de acuerdo con las hipótesis iniciales planteadas, se hace hincapié en que el estudio neurobiológico debe asumir el reto conceptual de distinguir la patología de aquello que no lo es y no representar simplemente un desplazamiento vacuo y reduccionista del foco clínico al plano biológico. Así, el enfoque biopsicosocial de los diferentes estudios también permitió corroborar la existencia de asociaciones entre los sustratos neurobiológicos estudiados y otros factores consabidamente ligados a estos trastornos, como la estructura de personalidad (Estudios II, III y V), la impulsividad como constructo dimensional (Estudios III al V), la regulación emocional (Estudios IV y V) y el malestar psicológico (Estudios II, IV y V) a la hora de definir distintos patrones de gravedad (Estudios II al IV) e identificar la existencia de subtipos neurobiopsicosociales (Estudio V).

Todo ello conduce a la formulación de varios planteamientos entre los que figura la limitación que podría suponer la valoración de la gravedad de la patología mental basada

exclusivamente en los criterios clínicos y los puntos de corte arbitrarios contemplados en los principales manuales diagnósticos, frente a una conceptualización más integradora, que se ajuste de una forma más fidedigna a la complejidad, la multifactorialidad y la heterogeneidad que la caracterizan (ver Figura 7) (Estudio V). En esta línea, también se pone de manifiesto que la heterogeneidad clínica atribuida a un mismo trastorno podría ser trasladable al plano neurobiológico (Estudios II al V) y, específicamente, a sustratos que podrían estar funcionalmente involucrados en procesos psicobiológicos con un reconocido carácter transdiagnóstico, como la impulsividad, la regulación emocional y el manejo del estrés (Estudios III y IV). Este hecho vendría a respaldar la concepción del TJ y los TCA dentro del marco teórico del espectro impulsivo-compulsivo (ver Figura 7). Este constructo psicopatológico de naturaleza dimensional, que abarca trastornos mentales caracterizados por el predominio de aspectos relacionados con la impulsividad y la compulsividad, distingue entre trastornos de predominio impulsivo (p.e., trastornos de personalidad límite y antisocial), compulsivo (p.e., trastorno obsesivo compulsivo y AN) e impulsivo-compulsivo (TJ, TUS, BN y TA) (470,895,985,1041–1048). En el contexto de una mayor proximidad clínica entre el TJ y los BSD, se propone la existencia de potenciales similitudes neurobiológicas entre estos trastornos, que también podrían guardar relación con la obesidad (Estudios III y IV). La evaluación de esta entidad como parte del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación ha posibilitado la identificación de un perfil psicopatológico semejante entre personas con obesidad que tienen un TCA y aquellas sin TCA, pero con FA (Estudio IV). Este hallazgo, que contribuye a incidir en el carácter heterogéneo de la obesidad (883,1049), podría sugerir la asociación de este perfil disfuncional con una mayor vulnerabilidad para desarrollar un TCA, así como otros trastornos mentales, sobre todo, los relacionados con la esfera afectiva y la adicción. Precisamente, la similitud de este perfil con el subtipo de TJ “*comorbid vulnerable seeker*”, identificado principalmente en base a indicadores neuropsicológicos (Estudio V), podría subrayar un peso determinante del funcionamiento cognitivo y, especialmente, del control inhibitorio en la identificación de un perfil transdiagnóstico caracterizado por un peor control cognitivo, un mayor malestar emocional y la presencia de comorbilidad somática (p.e., obesidad) y psiquiátrica (p.e., conductas adictivas). En este sentido, se plantea la utilidad de reconsiderar conceptualmente el espectro impulsivo-compulsivo mediante la inclusión de patologías fuera del campo de la salud mental, pero con las que guardan una elevada semejanza

fenotípica, relativa a potenciales endofenotipos y una no infrecuente presentación comórbida. Esta demarcación dimensional podría contribuir a concebir el estado de salud desde una perspectiva más ajustada e integradora de los tres ejes que lo vertebran, así como a sensibilizar de manera interdisciplinaria a los diferentes profesionales de la salud, mitigando la polarización existente entre la dedicación al “cuerpo” o a la “mente” de las personas.

Ciertamente, el reconocimiento de las principales limitaciones presentes en los actuales modelos de clasificación clínica conlleva la necesidad de una mayor solidez empírica en la nosología psiquiátrica. En este sentido, la investigación contemporánea de las bases neurobiológicas en salud mental podría estar cuestionando la validez del enfoque categorial, encaminándose hacia la consolidación de un enfoque dimensional (Estudios III al V). Precisamente, el proyecto *Research Domain Criteria* (RDoC), una iniciativa del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos puesta en marcha en 2009, representa un buen ejemplo del cambio en el paradigma de la investigación en salud mental considerando una aproximación basada en la neurociencia (73). La contribución al desarrollo de este tipo de modelos nosológicos, encuadrados de manera preliminar en el contexto investigador, aprovechando los enormes avances que ha experimentado la investigación neurobiológica desde que la OMS emitiera su archiconocida definición de salud (ver Figura 1) podría contar con un potencial impacto en los sistemas de clasificación actual, abriendo las puertas al estudio de posibles biomarcadores transdiagnósticos y nuevas dianas terapéuticas de naturaleza biológica.

Alteraciones genéticas

Aun cuando la observación conductual ha permitido la caracterización clínica y la distinción de subtipos de un determinado trastorno mental, la traducción interna de lo que, en última instancia, constituye una manifestación fenotípica a nivel de la conducta envuelve la (des)articulación de una compleja maquinaria neurobiológica. En este sentido, tanto en la condición de salud como de enfermedad podría imperar la hipótesis de que “lo visible” representa una mínima parte de “todo lo que está ocurriendo” en el organismo. Con esta premisa, el estudio de aspectos genéticos constituye un punto de partida básico y relevante en el ámbito de la salud, por la susceptibilidad que pueden conferir algunos de nuestros rasgos genotípicos a la expresión de determinados rasgos

fenotípicos y al desarrollo de condiciones patológicas como el TJ (genotipos de riesgo) (ver Figura 7).

En esta línea, en el primero de los objetivos de esta tesis se planteó el estudio comparativo de la frecuencia alélica de SNP en genes de la familia de las NTF entre personas con TJ y un grupo control que permitió corroborar la hipótesis de que algunos SNP estuvieran potencialmente asociados con la presencia del trastorno (Estudio I). A pesar de que estos hallazgos resultan interesantes a la par que novedosos, en las enfermedades comunes como el TJ se ha de tener en cuenta que el genotipo en sí mismo no va a resultar determinista, dado que existe una influencia de diversos factores ambientales y mecanismos de regulación dinámicos asociados a la interacción gen-ambiente (epigenética) que van a modular el desarrollo del trastorno (ver Figura 7). Al igual que ocurre en otras enfermedades de herencia compleja, los resultados evidenciados sugieren la implicación de aspectos genéticos en el TJ basada en pequeñas contribuciones aditivas de múltiples variantes genómicas (genotipos de riesgo), en interacción con eventos ambientales complejos. Dado que algunos SNP de riesgo en genes como el *NTF3*, el *NTRK1* y el *NTRK2* se han asociado potencialmente a otros trastornos mentales (1050–1053), estos sustratos podrían representar factores de vulnerabilidad genética compartidos por diferentes entidades clínicas como el TJ, el TUS, el TDAH y los TCA, subyacentes al compromiso de ciertos procesos cerebrales comunes e, incluso, de ciertas manifestaciones clínicas.

Precisamente, en el TJ, el estudio de asociación entre los SNP de riesgo y otras variables clínicas y psicológicas a la hora de definir la gravedad del trastorno secundó la existencia de patrones asociativos entre el gen *NTRK2* y rasgos de personalidad y niveles de psicopatología general ligados a una mayor gravedad clínica del TJ (Estudio II). Si bien estos hallazgos carecen de atribución causal, podrían sugerir a la familia de las NTF y, especialmente, al binomio BDNF-TrkB como una posible diana genética de procesos psicobiológicos implicados en la patogenia del TJ (ver Tabla 2). Asimismo, los hallazgos relacionados con el receptor del CNTF cuestionan la participación de otros factores neurotróficos que no forman parte de la familia de las NTF, pero que están emparentados funcionalmente con ella, en la patoplastia del TJ (Estudios I y II).

La mayoría de las variantes de riesgo que intervinieron en los patrones asociativos estaban formando bloques de haplotipos (Estudios I y II), es decir, que eran variantes genéticas con una tendencia no aleatoria a heredarse conjuntamente (con un elevado desequilibrio de ligamiento)(105). El estudio de haplotipos resulta interesante ya que se considera que más de la mitad del genoma humano estaría contenido en ellos, existiendo un número limitado de haplotipos, en los que además se encuentran un elevado número de SNP (1054). En este sentido, la identificación de algunos SNP potencialmente asociados al TJ ha permitido, a su vez, vincular ciertos haplotipos con un mayor riesgo de manifestar determinados rasgos y perfiles fenotípicos. Adicionalmente, la identificación funcional de solapamientos entre algunos SNP de riesgo y elementos reguladores de la expresión génica (potenciadores, promotores o sitios de unión de factores transcripcionales) podría ayudar a comprender los mecanismos por los que estas variantes, que resultaron ser no codificantes, podrían conferir vulnerabilidad frente al TJ. Asimismo, la inclusión de técnicas que investigan la estructura tridimensional de la cromatina en el interior del núcleo podría contribuir a profundizar en el conocimiento sobre los efectos de la organización espacial del ADN en la expresión génica (1055) y, por ende, en la expresión fenotípica del TJ. No obstante, esta interacción va a estar sujeta a la especificidad tisular y es dinámica, lo que refuerza la importancia de considerar la potencial influencia de mecanismos epigenéticos reguladores de la expresión génica (1056) (ver Figura 7).

Más allá de proponer la existencia de genotipos de riesgo, la disfunción de distintos sustratos neurobiológicos podría ser tributaria de representar una característica endofenotípica de riesgo asociada a un determinado fenotipo clínico (ver Figura 7). A pesar de que la definición de endofenotipo ha suscitado varias acepciones, globalmente se identifican como endofenotipos o “fenotipos intermedios” aquellos sustratos neurobiológicos distintos de los genéticos que tienen capacidad de influenciar el fenotipo y guardan un correlato genotípico (81). La impulsividad, la compulsividad, el procesamiento emocional y el perfil neurocognitivo constituyen potenciales endofenotipos de vulnerabilidad propuestos por la psiquiatría biológica (1057–1059). Asimismo, la identificación de posibles biomarcadores circulantes está en boga, pudiendo ser de utilidad en la identificación temprana de rasgos o condiciones patológicas, así como en la identificación de subtipos.

Alteraciones neuroendocrinas

Los resultados derivados del análisis de eCBs circulantes en el TJ (Estudio III) y el *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (Estudio IV) podrían contribuir a respaldar la hipótesis de un sistema eCB disfuncional en estos trastornos. Las elevadas concentraciones de AEA sugerirían una posible hiperactividad del sistema eCB subyacente a la patoplastia del TJ, en línea con la noción que se sostiene en la adicción. En el caso del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, los mismos resultados en los grupos de obesidad (con y sin TCA) podrían estar evidenciando un nexo neuroendocrino común entre los BSD y la obesidad. En este punto, es importante destacar que, a diferencia del TA, en la BN que no se han observado previamente diferencias significativas en las concentraciones de eCBs respecto a controles sanos (1004), pudiendo las conductas compensatorias de purga marcar una diferencia entre el TA y la BN (988). Si bien sería interesante evaluar este aspecto de cara a futuros estudios, los resultados arrojados desde la perspectiva dimensional del *espectro de trastornos relacionados con la conducta del atracón* podrían subrayar un vínculo entre los episodios de atracón y la hiperactividad del sistema eCB.

Siguiendo con este enfoque, las similitudes evidenciadas entre el TJ y algunas condiciones clínicas extremas de peso y alimentación cuestionan si el sistema eCB podría ser un sustrato neuroendocrino ligado a los procesos de impulsividad y compulsividad, constituyendo su disfunción una diana biológica común a varios trastornos relacionados con estos procesos. En este sentido, las alteraciones evidenciadas podrían apuntar un papel destacado de la AEA en la conducta de juego, así como en el patrón de ingesta alimentaria relacionado con la conducta de atracón y el control del peso corporal. A nivel central, la implicación funcional del sistema eCB en el circuito mesocorticolímbico de la recompensa podría representar un punto de encuentro neurobiológico en la patoplastia de estos trastornos. Tomando como referencia la teoría de la saliencia del incentivo como un modelo teórico generalmente aceptado y empleado en la actualidad (490), la implicación de la AEA en la respuesta hedónica psicobiológica de *wanting* y *liking* (219,494,1060) podría convertirla en un sustrato clave del sistema eCB a la hora de perpetuar la conducta de búsqueda (*wanting*), con independencia y más allá del placer que proporcionan (*liking*).

Los sistemas neurotransmisores y neuroendocrinos reguladores de la homeostasis energética representan un papel muy ligado evolutivamente al mantenimiento de la supervivencia y, particularmente, el sistema eCB desempeña un amplio papel como modulador neuroquímico. Esto hace plantearse si las alteraciones evidenciadas podrían responder a la hipótesis de un sistema de la recompensa hipoactivo en trastornos como el TJ, el TA y la obesidad. Este planteamiento enlaza con la teoría alostática (494) y con hallazgos de neuroimagen que han descrito una hiperactividad ante la exposición a estímulos en todos estos trastornos, frente a una hipoactividad basal. La asociación de la AEA con el componente psicobiológico de *wanting* (más implicado evolutivamente con la supervivencia frente al componente de *liking*) sumado a su papel como agonista parcial del CB1R y su mayor afinidad receptorial, podrían conferirle una capacidad moduladora privilegiada a la hora de activar el circuito de la recompensa. En cualquier caso, el incremento de la AEA podría mediar la reducción del umbral de sensibilidad a recompensas como el juego y los alimentos altamente palatables.

Una de las reflexiones que surgen habitualmente asociadas a la investigación neurobiológica está relacionada con el hecho de si las disfunciones neurobiológicas preceden o suceden a una determinada condición patológica, haciendo que la vulnerabilidad biológica sea una cuestión compleja de abordar y sobre la que aspectos como la coexistencia de otros múltiples factores y las limitaciones metodológicas pueden interferir. Con la premisa de que el organismo vivo tiende de forma evolutiva a tratar de alcanzar un estado homeostático desde el punto de vista biológico, aunque este sea en un contexto de patología, los hallazgos evidenciados también deben contemplarse como posibles mecanismos “de adaptación biológica” en el contexto de una condición patológica. Este hecho implicaría que puedan existir alteraciones en los sustratos neurobiológicos que precedan y sucedan a un determinado rasgo o fenotipo de enfermedad. En esta línea, si se presupone la existencia de un sistema eCB hiperactivo en el TJ y la obesidad (con y sin TCA), las concentraciones circulantes de eCBs observadas podrían responder a una regulación a la baja del sistema mediada por la desensitización receptorial. En este punto, la evaluación conjunta de ligandos y actividad receptorial podría resultar crucial para explorar el entresijo de los mecanismos de compensación y contrastar este planteamiento.

Contrariamente a estos trastornos, una de las posibles explicaciones a los resultados observados en la AN (Estudio IV) también enlaza con la existencia de un mecanismo compensatorio intrínseco en el que la AEA tendría un papel principal en el estado de restricción calórica, dado su papel como promotor de la ingesta (1000). Esta posibilidad sostendría la hipótesis inicial acerca de la existencia de un sistema eCB hipoactivo en este trastorno. No obstante, también se debe tener en cuenta que la hiperactividad física de estas personas podría jugar un papel relevante sobre las concentraciones circulantes de eCBs. Alternativamente, se plantea la posibilidad de que, a pesar de la ausencia de diferencias significativas en las concentraciones circulantes de la AEA respecto del grupo control, el elemento gratificante que se refuerce a nivel biológico sea la actividad física y/o la restricción, frente a la ingesta calórica.

El diferente perfil de AEA y 2-AG, a nivel circulante y en su asociación con otras variables (Estudios III y IV), podría ser sugestivo de la existencia de diferencias funcionales entre ambos eCBs en línea con la hipótesis planteada. Una implicación del 2-AG más restringida a la respuesta psicobiológica del *liking* (1061) podría mediar una menor movilización de este ligando ante la ausencia de exposición a estímulos gratificantes (Estudios III y IV). No obstante, no se puede descartar la influencia de una mayor sensibilidad de este ligando a las condiciones preanalíticas. Asimismo, la actuación en diferentes vías neuroquímicas podría subyacer a la observación de los distintos patrones asociativos de AEA y 2-AG con el mismo rasgo o variable psicológica. Todo ello resulta sugestivo de una implicación distintiva de la AEA y el 2-AG en la patogenia de trastornos como el TJ y las condiciones clínicas extremas de peso y alimentación. En esta línea, la asociación de la AEA y el IMC (Estudio IV) podría sugerir el papel de este sustrato como un potencial indicador de valores de IMC más extremos a lo largo del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación. En estas personas, el incremento de la AEA podría estar jugando un papel en el refuerzo negativo asociado a la ingesta mediante una acción múltiple sobre la vía homeostática y distintos mecanismos no homeostáticos de regulación de la ingesta, como la respuesta emocional y la motivacional. Precisamente, la asociación de la AEA con una mayor impulsividad de rasgo (Estudio III) y mayores puntuaciones en FA (Estudio IV) podrían reforzar una potencial implicación de la AEA en la motivación de la conducta de búsqueda de recompensas como el juego y los alimentos altamente palatables.

A pesar de que el análisis genético del sistema eCB no ha formado parte de los objetivos de esta tesis, podría contribuir a dilucidar varios aspectos como posibles mecanismos comunes a nivel genético, subyacentes a los hallazgos evidenciados en las concentraciones circulantes de eCB. Asimismo, podría contribuir a esclarecerse si representan un rasgo endofenotípico en estos trastornos y su potencial carácter transdiagnóstico. En esta línea, podría resultar interesante el estudio genético de la maquinaria enzimática del sistema eCB, ya que se han descrito algunos SNP asociados a una pérdida de función en enzimas como la FAAH, que repercutirían en las concentraciones de los eCB, en el TJ y en las condiciones clínicas extremas de peso y alimentación. Estos polimorfismos han sido asociados a aspectos como el *craving*, llegando a ser esta enzima propuesta como un potencial biomarcador de los episodios de atracón (1062). En este punto, también sería interesante contemplar la conducta de juego, el patrón de ingesta y la situación ponderal como potenciales inductores de modificaciones epigenéticas en este sistema.

De acuerdo con la última hipótesis planteada en esta tesis, la inclusión de sustratos neurobiológicos en los procesos de agrupación permitió identificar tres subtipos del TJ empíricos y mutuamente excluyentes (Estudio V). Comparativamente a los sustratos neuropsicológicos, los sustratos neuroendocrinos tendrían una menor capacidad discriminativa de la heterogeneidad del trastorno, si bien la leptina sería un indicador de mayor utilidad que otras hormonas reguladoras de la homeostasis energética (greлина, LEAP-2 y adiponectina). Curiosamente, esta capacidad sería similar a la de variables ampliamente usadas en los procedimientos de agrupación, como son el sexo y la edad. A nivel fisiopatológico, las mayores concentraciones de leptina evidenciadas en el subtipo “*comorbid vulnerable seeker*” podrían estar relacionadas con una hiperactivación del eje HPA, en un perfil ligado a un elevado malestar emocional y a mayores dificultades en la regulación emocional, además de a otros factores como el IMC (Estudio V). Precisamente, el estrés contribuye a una elevación mantenida de la leptina, pudiendo derivar en una situación de resistencia central con el tiempo, asociada a la obesidad. En este punto, la leptina podría representar un sustrato neuroendocrino potencialmente asociado al control cognitivo. Asimismo, se plantea la posibilidad de que pudiera existir un cierto solapamiento y/o sinergia funcional entre la leptina y el LEAP-2 en el compromiso del componente de impulsividad motora, teniendo en cuenta aspectos como

su papel antagónico de la grelina, la asociación previa de sus concentraciones circulantes con la impulsividad y el hecho de que estas sean marcadamente superiores en el subtipo “*comorbid vulnerable seeker*”.

Frente a las señales con un perfil anorexigénico (leptina y LEAP-2), la grelina parece no ser un buen indicador discriminativo de la heterogeneidad del TJ (Estudio V). En este sentido, la hipótesis acerca de la asociación entre un estado de hiperactivación grelinérgica y la adicción (160) podría contribuir a explicar dicho resultado, constituyéndose como una posible alteración homogénea en el trastorno. La disfunción hipotetizada en la grelina recuerda, en cierto modo, a la que se ha propuesto en relación con el sistema eCB (Estudio III), siendo sustratos sinérgicos. Precisamente, el antagonismo funcional con hormonas como la leptina y el LEAP-2 (233) podría llevar a intuir una implicación diferencial entre la señalización orexigénica y anorexigénica en este trastorno. Siguiendo esta línea, hasta la fecha, no se han evidenciado concentraciones de leptina significativamente distintas entre las personas con TJ y controles sanos; y en el caso del LEAP-2, fueron unas menores concentraciones de esta hormona las que distinguieron al grupo clínico, siendo predictoras de la presencia del trastorno (160). Todo ello lleva a sugerir una posible implicación funcional de la señalización orexigénica – anorexigénica que iría más allá de su acción sobre la ingesta alimentaria en el TJ. Así, podría intuirse una hiperactivación de la señalización orexigénica potencialmente asociada a la función de estos sustratos como promotores de la respuesta psicobiológica de *wanting*, contribuyendo a explicar su potencial asociación con el *craving* y el mantenimiento de un patrón conductual disfuncional de búsqueda de recompensas. Este hecho también podría guardar relación con las atribuciones evolutivas asociadas previamente a la respuesta de *wanting* y, de una manera distintiva, a sustratos neuroendocrinos como la grelina (280). Nuevamente, podría ponerse de relieve la potencial implicación de ciertos mecanismos neurobiológicos asociados con una preponderancia evolutiva, cuya perversión funcional en un marco contextual inadecuado mediaría su participación en la fisiopatología de trastornos como el TJ. Del otro lado, la señalización anorexigénica podría estar desregulada por defecto en estos pacientes, lo que iría en la línea de los hallazgos evidenciados en LEAP-2 y de una dificultad funcional para antagonizar a un sistema grelinérgico viciado. Paralelamente, también podrían representar una vía de vulnerabilidad en determinadas personas con el trastorno, que

secundaría el poder discriminativo de la leptina a la hora de identificar subtipos de TJ (Estudio V). En esta línea, algunos autores han propuesto la existencia de un estado de hiperleptinemia asociado a conductas como el FA (162), lo que a mayor escala, podría traducir una alteración del umbral anorexigénico y mediar una potencial dificultad para ejercer como “freno de regulación” sobre la respuesta hedónica, emocional y la desinhibición conductual asociada a la búsqueda de recompensas. Precisamente, la alteración del umbral anorexigénico asociado a una hiperactividad orexigénica se ha propuesto con anterioridad como un posible mecanismo mediador de la conducta de atracón en el TA y la obesidad (139). Todo ello garantiza la necesidad de estudiar sus potenciales implicaciones en aspectos como los sustratos neuropsicológicos.

Alteraciones neuropsicológicas

Varios de los estudios que forman parte de esta tesis han integrado la evaluación de aspectos neuropsicológicos relacionados con la impulsividad y la compulsividad, como la toma de decisiones, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio, la atención y la memoria de trabajo (Estudios III y V). Sumado a su implicación a la hora de definir la gravedad del TJ (Estudios III), las funciones ejecutivas han demostrado un peso determinante para identificar subtipos de TJ, subrayando su importancia sobre otras variables neurobiológicas (Estudio V). Este hecho sugiere que uno de los aspectos neurobiológicos en los que las personas con TJ presentan mayor heterogeneidad es precisamente en el perfil neuropsicológico, siendo este planteamiento relevante ya que se trata de un hallazgo en muestra clínica representativa de personas con TJ que se encuentran en búsqueda activa de tratamiento especializado para el trastorno. Asimismo, resulta interesante que la capacidad discriminativa de estos sustratos supere a variables sociodemográficas como el sexo y la edad, que ya están siendo tenidas en cuenta a la hora de elaborar los protocolos de tratamiento para el TJ. En este sentido, se podría pensar que el sexo y la edad no representarían variables tan deterministas a la hora de diferenciar clínicamente a las personas con TJ, como lo resultaría su perfil neurocognitivo. Sin embargo, no se puede obviar que este perfil va a estar influido por la edad, además de por otros factores como el nivel educativo y la capacidad intelectual, la regulación emocional o la presencia de psicopatología afectiva. Así, la interferencia de estos factores con el rendimiento neuropsicológico debería ser tomada en cuenta para garantizar una evaluación

menos sesgada, ya que podría ser un factor condicionante clave de la adherencia, el abandono y la respuesta al tratamiento. Asimismo, el perfil neurocognitivo revierte importancia por su potencial identificación como un fenotipo intermedio en el TJ (812,1063). En esta línea y dada su relevancia en la identificación de subtipos (Estudio V), se plantea si la flexibilidad cognitiva y la inhibición motora podrían constituir endofenotipos asociados al TJ y específicamente, en función del subtipo. A la hora de indagar en su posible correlato a nivel genético, resultados previos han relevado interesantes asociaciones entre el SNP rs6265 del gen BDNF (Val66Met) y el funcionamiento ejecutivo (1064,1065), habiendo sido identificado como un SNP potencialmente asociado a numerosos trastornos neuropsiquiátricos y al perfil neurocognitivo, incluyendo la adicción a sustancias (1066,1067). A pesar de que este SNP no fue preseleccionado en el caso del TJ (Estudio I), la familia genética de las NTF se perfila como una interesante diana de estudio a la hora de filiar la naturaleza endofenotípica de los sustratos neuropsicológicos en el TJ.

Resulta relevante que el empleo de indicadores neurobiológicos haya permitido distinguir perfiles biopsicosociales que se aproximan a las trayectorias de desarrollo de la conducta de juego descritas en uno de los modelos biopsicosociales de referencia en el planteamiento de subtipos (331,340) (ver Figura 3); además, existe un cierto solapamiento con otras propuestas realizadas en base a factores como el tipo de juego (353), el perfil psicopatológico y las características sociodemográficas (355) o el rendimiento cognitivo (444). Salvando la enorme distancia con el concepto antes referido del haplotipo, pero tomando la licencia de usarlo por su poder como ejemplo conceptual, la “tendencia no aleatoria” de diferentes factores (p.e., edad, los rasgos de personalidad, el tipo de juego, el perfil neuropsicológico, etc.) a asociarse en la conformación de perfiles biopsicosociales podría reflejar distintas imágenes caleidoscópicas de la gravedad del trastorno. No obstante, el mapa mental que se desprende de cada uno de los clústeres identificados y de su comparativa sugiere posibles mecanismos de vulnerabilidad que de una manera predominante podrían estar implicados en su caracterización clínica.

A nivel neuropsicológico, los resultados evidenciados sugieren que estos mecanismos podrían ser marcadamente distintos entre personas con un peor rendimiento cognitivo, proponiéndose la existencia de un perfil neurocognitivo más impulsivo, asociado a una

afectación destacada del control inhibitorio (“*comorbid vulnerable seeker*”), frente a otro perfil más compulsivo (“*cognitive inflexible*”) (Estudio V). En esta línea, el aprendizaje de hábitos podría ser un mecanismo particularmente comprometido en el subtipo “*cognitive inflexible*” frente al “*comorbid vulnerable seeker*”. Esta distinción reviste importancia porque, globalmente, el subtipo “*cognitive inflexible*” se caracterizó por un rendimiento neuropsicológico más pobre, situando a la inflexibilidad cognitiva como un componente relevante a la hora de definir la gravedad del trastorno, especialmente en este subtipo.

Por otro lado, un rendimiento neuropsicológico menos disfuncional no debería llevar a la creencia de una asociación con una menor gravedad del TJ. Precisamente, en el subtipo “*younger reward seeker*” podría influir sobre factores como la dualidad del juego estratégico-online, destacando una prevalencia significativamente mayor que en los otros subtipos y estando asociada a la gravedad del trastorno. Ciertamente, el subtipo “*younger reward seeker*” es ilustrativo de un cambio en el perfil prototípico de juego, pudiendo reflejar cómo el uso desadaptativo de herramientas relacionadas con el bienestar social del individuo (como Internet y los dispositivos tecnológicos) contribuiría a desestabilizar el bienestar mental (p.e., adicción, psicopatología afectiva, etc.), físico (p.e., sedentarismo, peores hábitos alimentarios, etc.) y retroalimentar la pérdida del bienestar social de la persona (p.e., aislamiento social, absentismo, empeoramiento del rendimiento académico, etc.), especialmente entre los más jóvenes.

Implicaciones clínicas, sociales e investigadoras

Los estudios que componen la presente tesis doctoral contribuyen a profundizar en el conocimiento sobre aspectos neurobiológicos en poblaciones clínicas con TJ y TCA. De sus hallazgos se desprenden una serie de implicaciones a nivel clínico, social y de investigación.

Desde la perspectiva genética, la identificación de variantes genéticas potencialmente asociadas a la presencia del TJ contribuye a reforzar la implicación de un componente genético en la patoplastia del trastorno (305). Más allá de los genes candidatos tradicionalmente explotados en el TJ (305,520), poner el foco en nuevas dianas genéticas amplía el campo de exploración futura de potenciales biomarcadores genéticos en el

ámbito de la adicción. En este sentido, la familia NTF desempeña una amplia gama de funciones en el sistema nervioso y la existencia de anomalías genéticas y neuroendocrinas han sido estudiadas previamente en otros trastornos psiquiátricos, incluida la adicción a sustancias (116,117,125). La inclusión del estudio de haplotipos, de solapamientos con regiones reguladoras y de la estructura tridimensional de la cromatina podrían resultar de utilidad para contextualizar entre otros aspectos, las posibles implicaciones de variantes genéticas no codificantes. Asimismo, los hallazgos encontrados aportan información adicional para la evaluación de la idoneidad de incluir aspectos genéticos en el diseño de instrumentos de detección precoz de personas con una mayor vulnerabilidad gen-ambiente para desarrollar un TJ.

La utilización de estrategias analíticas alternativas como el análisis de *pathways* ayuda a identificar componentes neurobiológicos (variantes genéticas en genes *NTF* y *eCBs*) que podrían subyacer a la fenomenología clínica del TJ y de los TCA (cognición, regulación emocional, impulsividad, etc.) y los relaciona con medidas clínicamente relevantes como la gravedad de dichas entidades psiquiátricas. Estos resultados pueden ser útiles a la hora de identificar factores predictores biológicos y patrones biopsicosociales asociados a un curso clínico más desfavorable.

A pesar de que la obesidad no es un trastorno mental, la inclusión de individuos con obesidad en uno de los estudios posibilita la exploración de sustratos neuroendocrinos desde una perspectiva dimensional, a lo largo del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación. Este enfoque no sólo refuerza la existencia de diferencias fenotípicas entre personas con condiciones clínicas de peso y alimentación antagónicas, como son la AN y la obesidad, sino a nivel de sustratos neuroendocrinos como los *eCBs*. En los individuos con obesidad, estos hallazgos contribuyen a su caracterización en función de si tienen o no un TCA comórbido desde un enfoque biopsicosocial y respaldan la existencia de subtipos de obesidad. Este hecho subraya la complejidad de la obesidad más allá del plano metabólico y de su repercusión sobre la salud física, haciendo hincapié en la existencia de alteraciones del comportamiento alimentario con un correlato neuropsicobiológico y en la necesidad de contemplar el impacto en el funcionamiento psicosocial de la persona que la padece.

Precisamente, una comprensión más integradora de las diferentes entidades clínicas desde esta perspectiva biopsicosocial podría ayudar, entre otros aspectos, a reducir el estigma y la resistencia a la búsqueda de tratamiento asociadas a algunos colectivos, como las mujeres con TJ (72). Este hecho tendría una repercusión en la mejora de la calidad de vida, pudiendo contribuir a promover aspectos tan importantes de la salud como el bienestar social.

Asimismo, los resultados derivados de la identificación de subtipos de individuos con TJ refuerzan la compleja heterogeneidad de esta condición, no sólo al analizar características fenotípicas, sino también en cuanto a aspectos neuropsicológicos y neuroendocrinos. En este punto, se han identificado perfiles de individuos con TJ con aspectos diferenciales desde lo neurobiológico a lo clínico. Los resultados encontrados también inciden en el potencial beneficio de incluir pruebas neuropsicológicas como parte de la evaluación integral de individuos con TJ, especialmente, flexibilidad cognitiva (por ejemplo, a través del *Wisconsin Card Sorting Test*) y control inhibitorio (por ejemplo, a través del *Stroop Color and Word Test*). Aunque la leptina ha demostrado tener un mayor impacto en la distinción de subtipos frente a otras hormonas reguladoras de la homeostasis energética, su efecto ha sido modesto. Sumado a la limitada evidencia existente hasta el momento acerca del rol de estos sustratos en el TJ, no se puede extrapolar a estas variables neuroendocrinas la recomendación de cuantificarlas sistemáticamente en individuos con TJ con un fin distinto del propósito investigador.

Otra potencial implicación de la investigación neurobiológica en el TJ podría estar relacionada con una mejor comprensión de los factores que relacionan al TJ con otras enfermedades psiquiátricas, neurológicas y médicas. Dicho esto, el estudio de hormonas reguladoras de la homeostasis energética ha contribuido a caracterizar el perfil metabólico en la población clínica con TJ que, al igual que ocurre con el perfil fenotípico, se ha revelado heterogéneo. En este contexto, algunos resultados relativos a estos sustratos neuroendocrinos enfatizan la importancia de monitorizar la salud física en el ámbito de la salud mental, describiéndose un potencial vínculo entre sus concentraciones circulantes y un mayor IMC. Este hecho también se ha observado en los individuos con obesidad, con y sin TCA. Precisamente, el TJ y los TCA se han asociado con un aumento del riesgo metabólico, existiendo una mayor prevalencia de entidades metabólicas comórbidas

como la obesidad (868,1068). Así, se pone de manifiesto la necesidad de incidir en la promoción del bienestar físico en estos individuos, por ejemplo, mediante el empleo de intervenciones psicoeducativas. También se requiere el diseño de programas preventivos encaminados al cribado sistemático del riesgo metabólico, garantizando un abordaje terapéutico integral y multidisciplinar.

Si bien la influencia de la neurociencia sobre las políticas de salud mental sigue siendo un objetivo en desarrollo en el caso del juego de apuesta y del TJ, algunas líneas específicas de investigación están teniendo implicaciones políticas directas, como la relacionada con mantener actitudes más restrictivas hacia el juego de apuesta, la regulación del juego online y de la publicidad relativa al juego de apuesta. En este sentido, la introducción de indicadores neurobiológicos también ha posibilitado la distinción de perfiles fenotípicos de juego. Particularmente, la identificación de un perfil de individuos con preferencia por el juego online se solapa con las características fenotípicas sugeridas recientemente por otros autores en la literatura (388,390), reforzando la necesidad de intensificar las estrategias de prevención poblacional desde los propios organismos gubernamentales al ser un perfil especialmente prevalente entre la población más joven. Adicionalmente, la diferenciación de este perfil a partir de la inclusión de indicadores neurobiológicos contribuye a plantear cuestiones sobre la existencia de una potencial heterogeneidad de base biológica. Este hecho abre la puerta de estudio a nuevas aristas que, sin duda, habrán de tenerse en cuenta a la hora de planificar estrategias de prevención y en las políticas de salud mental.

El estudio de las bases biológicas de estos trastornos y su contribución a la caracterización de perfiles también puede tener un impacto en la comprensión de los mecanismos subyacentes a las terapias existentes de primera línea y conducir a terapias mejoradas o mejor dirigidas. Ciertamente, algunos de los resultados derivados del estudio de clústeres en población clínica con TJ refuerzan la necesidad de adaptar el esquema de tratamiento psicoterapéutico tradicional. La inclusión de estrategias terapéuticas destinadas a abordar específicamente ciertos déficits psicológicos y neuropsicológicos, en función del perfil del paciente, podría contribuir a implementar aspectos como la adherencia y la respuesta al tratamiento. Este hecho podría tener un impacto en el diseño de modelos animales que profundicen en las bases biológicas de los distintos fenotipos, así como ensayos clínicos

en los que se incluyan pacientes con especificidad fenotípica, contribuyendo a la elección de intervenciones basadas en la neurobiología específica del fenotipo clínico asociado.

Asimismo, los hallazgos descritos en estos estudios pueden ayudar en la identificación de potenciales dianas terapéuticas biológicas que tengan un impacto en el diseño de estrategias de tratamiento psicofarmacológico. Este hecho es importante si se tiene en cuenta que, actualmente, no existe ningún fármaco aprobado oficialmente para el tratamiento específico del TJ y que la investigación sobre dianas biológicas en este trastorno se encuentra en sus albores, por lo que disponer de un mayor conocimiento sobre la neurobiología del TJ podría contribuir a este esfuerzo investigador (305). Cabe recordar que algunos estudios han propuesto al sistema eCB como una potencial diana de tratamiento de los TCA y la obesidad (1069–1072), describiéndose efectos adversos psiquiátricos asociados al bloqueo central del CB1R, que han conllevado la retirada del fármaco rimonabant, usado en obesidad y ensayado en obesidad con TA (1073,1074). Así, el estudio del funcionamiento periférico del sistema eCB puede contribuir a sentar las bases sobre la investigación de sus potenciales implicaciones terapéuticas (1075) en estas entidades clínicas y en el TJ, permitiendo amortiguar posibles efectos deletéreos de la acción central (1076).

Fortalezas

Los estudios que componen la presente tesis doctoral cuentan con algunas fortalezas que se destacan a continuación.

En primer lugar, constituyen trabajos de investigación pioneros en la exploración de la familia NTF en el TJ (Estudios I y II); el sistema eCB en el TJ (Estudio III) y en el conjunto del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (Estudio IV); así como en la inclusión de variables neuroendocrinas en la identificación de subtipos diferenciados, en el caso del TJ (Estudio V). Todos ellos cuentan con la colaboración de otros centros de investigación y autores nacionales e internacionales con una extensa trayectoria y dilatada experiencia en el estudio de estos trastornos y de sus aspectos neurobiológicos.

Otra fortaleza de estos trabajos radica en la inclusión de muestra clínica con un diagnóstico clínico formal de TJ (Estudios I, II, III y V) o condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (Estudio IV). La frecuencia de mujeres en los estudios relativos al TJ concuerda con las estimaciones de prevalencia en muestras clínicas de individuos que buscan tratamiento para el trastorno y su inclusión en los estudios aumenta la validez ecológica de los mismos (Estudios I, II, III y V). También cabe destacar la presencia de un grupo control en algunos de los trabajos, que refuerza la capacidad discriminativa de los hallazgos entre población clínica y general (Estudios I, III, IV).

Los participantes de los distintos estudios se encuentran ampliamente caracterizados desde una perspectiva multifacética, que garantiza la evaluación de un amplio abanico de variables sociodemográficas, clínicas y psicológicas. En esta línea, la inclusión de evaluaciones fenotípicas minuciosas (diagnósticas, conductuales y autorreportadas) pueden ser útiles para entender cómo las diferencias individuales pueden relacionarse con las medidas biológicas subyacentes a una entidad clínica. Desde la perspectiva genética, también se ha incluido un extenso análisis genético de variantes de genes de la familia NTF (Estudios I). Resulta importante mencionar el tamaño relativamente grande de la muestra en los estudios relativos a variables neuroendocrinas (Estudios III al V). Particularmente, resulta significativa la adecuación del tamaño muestral para los tres subgrupos latentes identificados en el análisis de clústeres, sugestivo de que los conglomerados cubren adecuadamente la varianza de las diferencias individuales que se producen de forma natural. Esto favorece que la probabilidad de que se formen pequeños grupos extremos se reduzca al mínimo (Estudio V).

En la evaluación de los participantes, se ha empleado una batería de cuestionarios estandarizados, ampliamente utilizados y que presentan buenas propiedades psicométricas, tanto en sus versiones originales como en la adaptada al español, así como en la muestra explorada en cada uno de los estudios que componen esta tesis doctoral (Estudios I al V). La recogida de las variables neuropsicológicas se ha llevado a cabo mediante una exploración neuropsicológica protocolizada, conformada por instrumentos de medida validados, supervisada por un neuropsicólogo y con una duración media de 50-60 minutos, equivalente a una exploración neuropsicológica estándar. Esta evaluación precede a la extracción de la muestra biológica para el análisis de variables

neuroendocrinas, con el fin de minimizar un posible efecto sobre sus concentraciones circulantes. La administración de las distintas pruebas tiene un orden preestablecido, de tal manera que se realizan primero las que requieren una mayor atención, con el fin de atenuar el posible sesgo causado por el efecto de la fatiga a lo largo de la evaluación (Estudios III y V). Asimismo, la recogida de muestras sanguíneas para el análisis de variables neuroendocrinas se ha realizado de manera protocolizada por personal de enfermería, garantizando condiciones de ayuno (tras ayuno nocturno de entre 8-12 horas) en todos los participantes incluidos. La medicación de estas variables se ha realizado de acuerdo con métodos validados de medida (Estudios III al V).

De acuerdo con las hipótesis y objetivos propuestos, resulta interesante destacar la incorporación de dos tipos de análisis estadísticos. Por un lado, el análisis mediante modelos de ecuaciones estructurales, que constituye una poderosa herramienta para modelar interacciones complejas entre factores de riesgo y considerar los vínculos directos e indirectos entre un amplio conjunto de variables biopsicosociales (Estudios II al IV). Por otro lado, el análisis de conglomerados cuyo procedimiento de agrupación para identificar grupos empíricos latentes se basó en un relativamente amplio conjunto de predictores. Este análisis no requiere supuestos *a priori* sobre los perfiles subyacentes en la muestra y, por tanto, permite identificar empíricamente la covariación sistemática de múltiples variables que contribuyen a la varianza interindividual en la conducta de juego (Estudio V). Por último, en el análisis de resultados se contemplaron variables de ajuste con el fin de controlar potenciales factores de confusión como la edad, el sexo y el IMC, incluyendo el nivel educativo en el caso de variables neuropsicológicas (Estudios III al V).

Limitaciones

A pesar de las fortalezas anteriormente descritas, deben tenerse en cuenta una serie de limitaciones a la hora de interpretar los resultados de los trabajos de investigación incluidos.

Si bien los hallazgos de estos trabajos tienen un carácter novedoso, la ausencia de estudios previos y la naturaleza exploratoria de estas investigaciones aportan resultados preliminares que deben interpretarse con cautela y que precisan ser replicados en estudios

futuros (Estudios I al V). En esta línea, un modesto tamaño muestral, sobre todo, en lo que concierne a la exploración de aspectos genéticos puede limitar la potencia obtenida en algunas comparaciones y, por ende, dificultar el hallazgo de efectos que tengan relevancia desde el punto de vista de la práctica clínica (Estudio I).

La muestra clínica de los distintos estudios está conformada por participantes en búsqueda activa de tratamiento que consultan en una unidad especializada, lo que puede limitar la representatividad y generalización de los resultados (Estudios I al V). Esta limitación también se ve reflejada en la inclusión de muestras exclusivamente conformadas por mujeres en la exploración del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (Estudio IV) o en una sobrerrepresentación de varones en los trabajos realizados en el TJ (Estudios I, II, III y V).

Otra limitación que se debe mencionar es la potencial presencia de sesgos interpretativos y de memoria asociados a una exploración psicométrica autorreportada (Estudios I al V). Asimismo, la cuantificación de las variables neuroendocrinas ocurre en condiciones basales sin exposición a estímulos, lo que podría limitar la exploración de la variabilidad en las concentraciones de estos sustratos ante distintas condiciones (Estudios III y IV).

Un diseño de estudio transversal también puede limitar una exploración más ajustada del funcionamiento de estos sustratos, así como de potenciales relaciones causales y del impacto sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento (Estudios I al V). Asimismo, si bien algunos componentes del sistema eCB se han explorado en algunos de los trastornos del espectro impulsivo-compulsivo (Estudios III y IV), la ausencia de una inclusión de muestra clínica de TJ y de condiciones clínicas extremas de peso en un mismo estudio limita la exploración del comportamiento de sustratos neuroendocrinos como los eCBs desde una perspectiva dimensional.

Aunque el análisis de factores neuroendocrinos a nivel periférico (circulante o plasmático) apunta posibles alteraciones en el funcionamiento de los sistemas neuroendocrinos explorados, ciertamente, no se puede establecer con exactitud el correlato funcional de estos hallazgos a nivel cerebral ni en otros tejidos distintos del hematopoyético (Estudios III al V).

Por último, los resultados de estos estudios adolecen de una falta de control de potenciales factores de confusión adicionales como la toma de medicación, la ritmicidad circadiana (1077), el efecto de las hormonas sexuales (1078), el consumo de algunas sustancias, etc. (Estudios III y IV). Particularmente, en el estudio dedicado al *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación, tampoco se exploró el efecto de las conductas de purga o la hiperactividad física sobre las concentraciones de endocannabinoides (1033,1034,1079) (Estudio IV).

Futuras líneas de investigación

Las potenciales implicaciones que se derivan de los hallazgos descritos en el compendio de artículos que conforman la presente tesis doctoral, sumadas a la no menos importante identificación de limitaciones existentes, ponen de manifiesto la necesidad de plantear una serie de perspectivas de investigación futuras.

Desde el punto de vista de aspectos genéticos, se precisan estudios longitudinales y de mayor tamaño muestral, que incorporen análisis funcionales adicionales incluyendo una amplia gama de variantes genéticas, con el fin de tener una mejor comprensión del impacto biológico que los genes *NTF* puedan tener sobre la presencia y gravedad del TJ. Aunque varios estudios apuntan una contribución de los factores genéticos a los fenotipos relacionados con la adicción, la realidad es que se han identificado pocos genes significativamente asociados a los trastornos adictivos. Por lo tanto, también es necesario considerar alteraciones adicionales que expliquen estas asociaciones genéticas. Una posibilidad podrían ser las alteraciones epigenéticas que reflejan la influencia de cambios ambientales sobre el mapa genético del individuo. A diferencia de los SNP, las marcas epigenéticas son susceptibles de modificarse. Por ello, conocer los factores que intervienen en modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y la regulación por microARN puede ser determinante para la prevención y el tratamiento de un trastorno (1056). En el campo de la adicción, los cambios epigenéticos han sido explorados, sobre todo, en genes candidatos empujando modelos animales (1080) y muy escasamente en relación con el TJ (1081–1083).

Desde la perspectiva neuroendocrina, se requieren futuros estudios en humanos con un diseño longitudinal que repliquen los resultados descritos en estos estudios pioneros, pero

preliminares, relativos a eCBs, hormonas gástricas y adipocitoquinas. Estos estudios podrían contribuir a la identificación de atribuciones causales y posibles factores de riesgo dentro de las agrupaciones empíricas, obteniéndose pruebas de su validez predictiva relativas al pronóstico y tratamiento en el TJ y a lo largo del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación.

En esta línea, nuevos estudios deberán profundizar en la exploración de la asociación entre estos sustratos genéticos y neuroendocrinos y distintas variables sociodemográficas, clínicas, psicológicas y neuropsicológicas a la hora de definir patrones de interacción asociados a la presencia y gravedad de las distintas condiciones clínicas. A modo de ejemplo, uno de los factores asociados a la presencia y gravedad del TJ es la existencia de eventos traumáticos estresores, cuya confluencia con el trastorno se ha visto influida por factores genéticos y ambientales (1084), siendo además un factor que podría participar en los cambios epigenéticos (1085). Asimismo, una investigación futura que incluya variables adicionales (por ejemplo, psicológicas) como parte de análisis de conglomerados junto con variables endocrinas aumentaría la validez interna del estudio a la hora de definir subtipos de TJ, permitiendo además comparar el peso de las diferentes variables neurobiológicas y fenotípicas en la discriminación de estos.

Sin duda, también se debe hacer énfasis en la exploración del correlato funcional cerebral de los hallazgos descritos en los sustratos neuroendocrinos a nivel periférico, existiendo una falta de estudios tanto en modelos animales como humanos (632). La integración de la información procedente del estudio de factores neuroendocrinos y los resultados clínicos con ámbitos como la neuroimagen funcional se encuentra en fases incipientes en estos trastornos. Sin embargo, la incorporación de técnicas como la RMN y la PET en estudios humanos han arrojado resultados prometedores y permiten vislumbrar futuras líneas de investigación (439,1037,1086). En este sentido, profundizar en el estudio del eje gastro-vago-cerebral puede arrojar nuevos indicios acerca de la modulación sobre funciones centrales superiores que intervienen en la patoplastia del TJ y del *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación (243).

En el caso del sistema eCB, resultaría particularmente interesante examinar el potencial papel de receptores cannabinoides como CB2R, debido a sus altas concentraciones en tejidos periféricos incluido el sistema hematológico y a su participación en la

permeabilidad de la barrera hematoencefálica (147,1018). Asimismo, la ampliación del estudio a otros ligandos del sistema eCB (p.e., OEA y PEA), dianas receptoriales no cannabinoides (p.e., TRPV₁ y PPAR) y vías metabólicas alternativas (p.e., vía COX-2) podría facilitar la comprensión de las implicaciones del sistema eCB en el contexto del eje gastro-vago-cerebral, así como del endocannabinoidoma en condiciones fisiológicas y patológicas. De hecho, el uso de componentes como el PEA se han barajado como una posible estrategia terapéutica en trastornos como la AN (1075).

La inclusión de un diseño experimental que incorpore la exposición a estímulos, la exploración del comportamiento de estos sustratos en diferentes condiciones (como ayuno y estado postprandial), la homogenización de métodos de medida, así como el control sobre las condiciones analíticas y potenciales variables de confusión, como la ritmicidad circadiana o las hormonas sexuales, debe garantizarse en futuros estudios (439,588,1077,1087).

Finalmente, la investigación en población general y aquellos estudios que incluyan muestras clínicas de diferentes condiciones patológicas sería muy interesante para profundizar en la transversalidad de la caracterización neurobiológica, identificar sustratos neurobiológicos compartidos que puedan subyacer a aspectos clínicos transdiagnósticos y, por ende, constituir potenciales dianas biológicas de tratamiento comunes a varias entidades clínicas. En esta línea, sería necesario potenciar la investigación traslacional en trastornos como el TJ y en el *continuum* de condiciones clínicas extremas de peso y alimentación con el fin de vehicular los hallazgos de la investigación básica y clínica relativos a la familia NTF, al sistema eCB, al sistema grelinérgico y a las adipocitoquinas en la práctica clínica (299,439). En la misma línea, profundizar en el conocimiento integrado de los mecanismos neuroquímicos, anatómico-funcionales y procesuales subyacentes a la implicación funcional de los distintos sustratos neurobiológicos en una o varias condiciones clínicas podría guiar la investigación neurofarmacológica.

VI CONCLUSIONES

The following conclusions can be drawn from the results presented in this thesis:

- 1) From a genetic perspective, the allelic frequency of genetic variants in the neurotrophin family's genes differs between individuals with and without gambling disorder, being some of these variants potentially associated with the presence of the disorder. This fact may reinforce the involvement of genetics in the pathogenesis of gambling disorder, further suggesting the existence of underlying alterations in the crosstalk signalling pathways of this family.
- 2) The complex interactions between some genetic variants within the neurotrophin family's genes and clinical variables contribute to define patterns linked to increased likelihood of more severe gambling disorder, thus providing some additional insight into the potential biopsychosocial mechanisms involved in the severity of the disorder.
- 3) From a neuroendocrine perspective, individuals with and without gambling disorder also show differences in baseline circulating endocannabinoid concentrations, which could suggest the existence of peripheral anomalies in the functioning of the endocannabinoid system in gambling disorder.
- 4) Higher baseline anandamide concentrations appear to differentiate between individuals with and without the disorder, which might point to functional differences between anandamide and 2-araquidonoylglycerol.
- 5) The association between increased anandamide, but decreased 2-araquidonoylglycerol concentrations, and higher novelty-seeking conforms a pathway linked to increased likelihood of more severe gambling disorder, which may shed light on other possible neurobiological mechanisms contributing to the severity of the disorder.
- 6) Peripheral endocannabinoids appear to be altered in the context of eating and weight-disturbed conditions, further reinforcing the notion of functional differences between both endocannabinoids.
- 7) Higher baseline anandamide concentrations distinguish individuals with obesity, with and without an eating disorder, from those with anorexia nervosa or in normal weight without an eating disorder. This suggests the existence of a hyperactive endocannabinoid system in the former conditions.

- 8) Among individuals with obesity, some differential associations between anandamide and clinical variables lead to identify individuals with and without an eating disorder. Nonetheless, increased anandamide levels in the latter delineate a biopsychological pathway more similar to that found in individuals with both clinical conditions.
- 9) A common associative pathway between increased anandamide and higher emotion dysregulation and general psychopathology may not only reinforce a role for this endocannabinoid in emotional and affective regulation, but also the existence of shared vulnerability patterns between eating disorders and obesity.
- 10) Anandamide is predominantly associated with more extreme body mass index among individuals with eating disorders and obesity (i.e., lower body mass index in anorexia nervosa, but higher in obesity with and without an eating disorder), which could denote a link with the severity of these clinical conditions.
- 11) The interplay between increased 2-araquidonoylglycerol, higher general psychopathology, and lower body mass index could involve an alternative severity pathway, particularly, among those individuals with anorexia nervosa.
- 12) Neuroendocrine factors regulating energy homeostasis allow the identification of distinct subtypes in gambling disorder, together with some neuropsychological and sociodemographic variables. These data confirm the heterogeneous nature of the disorder and underline the role of neurobiological traits in distinguishing clinical profiles.
- 13) Neuropsychological variables seem to be highly discriminative of these profiles, confirming the existence of two distinctive subtypes among individuals with a high cognitive impairment: those with a poorer cognitive flexibility and others with a predominant poor inhibitory control. Likewise, findings support a match between the large subtype with low cognitive impairment and the more recently identified online gambling profile.
- 14) Leptin has a modest effect on differentiating subgroups in gambling disorder, although it is stronger than ghrelin, liver expressed antimicrobial peptide-2 and adiponectin. The identification of a profile characterised by the poorest inhibitory control and the highest leptin concentrations, with a higher prevalence of food addiction, additionally to high emotion dysregulation, general psychopathology, and body mass index leads to speculate whether leptin may play a role as a common neurobiological

substrate behind some phenomenological core features and metabolic risk in gambling disorder.

15) The results derived from this thesis contribute to a deeper and more comprehensive biopsychosocial characterisation of gambling and eating disorders based on neurobiological features. Although these insights must be interpreted with caution due to their preliminary and exploratory nature, and further research is needed, they could ultimately inform diagnostic, preventive, and therapeutic approaches.



VII BIBLIOGRAFÍA

1. Skipper JL. A voice without a mouth no more: The neurobiology of language and consciousness. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Sep;140:104772.
2. Grogans SE, Bliss-Moreau E, Buss KA, Clark LA, Fox AS, Keltner D, et al. The nature and neurobiology of fear and anxiety: State of the science and opportunities for accelerating discovery. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023 Aug;151:105237.
3. Feldman R. The Neurobiology of Human Attachments. *Trends Cogn Sci.* 2017 Feb;21(2):80–99.
4. Helmy M, Zhang J, Wang H. Neurobiology and Neural Circuits of Aggression. In: Hao Wang, editor. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Singapore: Springer; 2020. p. 9–22.
5. Deshmukh V. Consciousness, awareness, and presence: A neurobiological perspective. *Int J Yoga.* 2022;15(2):144.
6. Tuominen L, Salo J, Hirvonen J, Nägren K, Laine P, Melartin T, et al. Temperament, character and serotonin activity in the human brain: a positron emission tomography study based on a general population cohort. *Psychol Med.* 2013 Apr;43(4):881–94.
7. Bauer EP. Sex differences in fear responses: Neural circuits. *Neuropharmacology.* 2023 Jan;222:109298.
8. Harrison BJ, Davey CG, Savage HS, Jamieson AJ, Leonards CA, Moffat BA, et al. Dynamic subcortical modulators of human default mode network function. *Cereb Cortex.* 2022 Sep;32(19):4345–55.
9. Sollars PJ, Pickard GE. The Neurobiology of Circadian Rhythms. *Psychiatr Clin North Am.* 2015 Dec;38(4):645–65.
10. Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WL da C, Rescia VC, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol.* 2019 May;851:99–121.
11. Liberzon I, Abelson JL. Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron.* 2016 Oct;92(1):14–30.
12. Giotakos O. Neurobiology of emotional trauma. *Psychiatriki.* 2020 Jul;31(2):162–71.
13. Miranda-Olivos R, Steward T, Martínez-Zalacaín I, Mestre-Bach G, Juaneda-Seguí A, Jiménez-Murcia S, et al. The neural correlates of delay discounting in obesity and binge eating disorder. *J Behav Addict.* 2021 Oct 5;10(3):498–507.
14. Braams BR, Krabbendam L. Adolescent development: From neurobiology to psychopathology. *Curr Opin Psychol.* 2022 Dec;48:101490.
15. Quadt L, Critchley HD, Garfinkel SN. The neurobiology of interoception in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Sep;1428(1):112–28.
16. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian J Psychiatry.* 2020 Oct;42(5):536–51.
17. Iorfino F, Hickie IB, Lee RSC, Lagopoulos J, Hermens DF. The underlying neurobiology of key functional domains in young people with mood and anxiety disorders: a systematic review. *BMC Psychiatry.* 2016 Dec;16(1):156.
18. Rubinow DR, Schmidt PJ. Sex differences and the neurobiology of affective disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jan;44(1):111–28.
19. Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. *Trends Neurosci.* 2017 Feb;40(2):106–20.
20. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO, et

- al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Apr 8;14(4):e23959.
21. Kouter K, Šalamon Arčan I, Videtič Paska A. Epigenetics in psychiatry: Beyond DNA methylation. *World J Psychiatry*. 2023 Jun;13(6):319–30.
22. Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel Schetter C. Biological and Psychosocial Predictors of Postpartum Depression: Systematic Review and Call for Integration. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015 Mar 28;11(1):99–137.
23. Ngounou Wetie AG, Sokolowska I, Wormwood K, Beglinger K, Michel TM, Thome J, et al. Mass spectrometry for the detection of potential psychiatric biomarkers. *J Mol Psychiatry*. 2013 Dec;1(1):8.
24. Bailey DL, Pichler BJ, Gückel B, Barthel H, Beer AJ, Botnar R, et al. Combined PET/MRI: from Status Quo to Status Go. Summary Report of the Fifth International Workshop on PET/MR Imaging; February 15–19, 2016; Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol*. 2016 Oct;18(5):637–50.
25. Ren J, Zhao G, Sun X, Liu H, Jiang P, Chen J, et al. Identification of plasma biomarkers for distinguishing bipolar depression from major depressive disorder by iTRAQ-coupled LC–MS/MS and bioinformatics analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Dec;86:17–24.
26. Javadpour A, Mohammadi A. Improving Brain Magnetic Resonance Image (MRI) Segmentation via a Novel Algorithm based on Genetic and Regional Growth. *J Biomed Phys Eng*. 2016 Jun;6(2):95–108.
27. Corniquel MB, Koenigsberg HW, Likhtik E. Toward an animal model of borderline personality disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Aug;236(8):2485–500.
28. Stevens HE, Vaccarino FM. How Animal Models Inform Child and Adolescent Psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 May;54(5):352–9.
29. Herzog DP, Beckmann H, Lieb K, Ryu S, Müller MB. Understanding and Predicting Antidepressant Response: Using Animal Models to Move Toward Precision Psychiatry. *Front Psychiatry*. 2018 Oct;9.
30. Bliss-Moreau E, Rudebeck PH. Animal models of human mood. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jan;120:574–82.
31. Mooney-Leber SM, Caruso MJ, Gould TJ, Cavigelli SA, Kamens HM. The impact of adolescent stress on nicotine use and affective disorders in rodent models. *Eur J Neurosci*. 2022 May;55(9–10):2196–215.
32. Gumusoglu SB, Stevens HE. Maternal Inflammation and Neurodevelopmental Programming: A Review of Preclinical Outcomes and Implications for Translational Psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2019 Jan;85(2):107–21.
33. Robinson ESJ. Translational new approaches for investigating mood disorders in rodents and what they may reveal about the underlying neurobiology of major depressive disorder. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2018 Mar;373(1742):20170036.
34. Zhang TY, Labonté B, Wen XL, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic Mechanisms for the Early Environmental Regulation of Hippocampal Glucocorticoid Receptor Gene Expression in Rodents and Humans. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jan 12;38(1):111–23.
35. Daskalakis NP, Cohen H, Nievergelt CM, Baker DG, Buxbaum JD, Russo SJ, et al. New translational perspectives for blood-based biomarkers of PTSD: From glucocorticoid to immune mediators of stress susceptibility. *Exp Neurol*. 2016 Oct;284:133–40.
36. Maletic V, Raison C. Integrated Neurobiology of Bipolar Disorder. *Front Psychiatry*. 2014 Aug 25;5.
37. Katahira K, Yamashita Y. A Theoretical Framework for Evaluating Psychiatric Research Strategies. *Comput Psychiatry*. 2017 Dec;1:184.
38. Lozupone M, La Montagna M, D’Urso F,

- Daniele A, Greco A, Seripa D, et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol*. 2019;135–62.
39. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Mar;69(3):89–95.
 40. Boksa P. A way forward for research on biomarkers for psychiatric disorders. *J Psychiatry Neurosci*. 2013 Mar;38(2):75–55.
 41. Sagar R, Pattanayak R. Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res*. 2017;145(1):7.
 42. Garrison KA, Potenza MN. Neuroimaging and Biomarkers in Addiction Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2014 Dec;16(12):513.
 43. Quevedo J, Yatham LN. Biomarkers in mood disorders: Are we there yet? *J Affect Disord*. 2018 Jun;233:1–2.
 44. Scarr E, Millan MJ, Bahn S, Bertolino A, Turck CW, Kapur S, et al. Biomarkers for Psychiatry: The Journey from Fantasy to Fact, a Report of the 2013 CINP Think Tank: Figure 1. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015 Sep;18(10):pyv042.
 45. Himmerich H, Treasure J. Anorexia nervosa: diagnostic, therapeutic, and risk biomarkers in clinical practice. *Trends Mol Med*. 2024 Apr;30(4):350–60.
 46. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2009 Feb;113(1–2):1–20.
 47. Li C, Tao H, Yang X, Zhang X, Liu Y, Tang Y, et al. Assessment of a combination of Serum Proteins as potential biomarkers to clinically predict Schizophrenia. *Int J Med Sci*. 2018;15(9):900–6.
 48. Horne R, Foster JA. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Oct;9.
 49. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, Boocock J, Stahl EA, Pavlides JMW, et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*. 2018 Jun;173(7):1705–1715.e16.
 50. Endres D, Perlov E, Baumgartner A, Hottenrott T, Dersch R, Stich O, et al. Immunological findings in psychotic syndromes: a tertiary care hospital's CSF sample of 180 patients. *Front Hum Neurosci*. 2015 Sep;9.
 51. Houenou J, Boisgontier J, Henrion A, D'Albis M-A, Dumaine A, Linke J, et al. A Multilevel Functional Study of a SNAP25 At-Risk Variant for Bipolar Disorder and Schizophrenia. *J Neurosci*. 2017 Oct;37(43):10389–97.
 52. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*. 2017 Jan;23(1):28–38.
 53. The Lancet Psychiatry. Blood biomarkers in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*. 2016 Aug;3(8):693.
 54. Pinto JV, Moulin TC, Amaral OB. On the transdiagnostic nature of peripheral biomarkers in major psychiatric disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:97–108.
 55. Lozupone M, Seripa D, Stella E, La Montagna M, Solfrizzi V, Quaranta N, et al. Innovative biomarkers in psychiatric disorders: a major clinical challenge in psychiatry. *Expert Rev Proteomics*. 2017 Sep;14(9):809–24.
 56. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, Amminger P, Allott K, Berk M, et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry*. 2014 Oct;13(3):211–23.
 57. Dawson G. Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol*. 2008 Jul;20(3):775–803.

58. Goff DC, Zeng B, Ardekani BA, Diminich ED, Tang Y, Fan X, et al. Association of Hippocampal Atrophy With Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr;75(4):370.
59. Nichles A, Zmicerevska N, Song YJC, Wilson C, McHugh C, Hamilton B, et al. Neurobiology Youth Follow-up Study: protocol to establish a longitudinal and prospective research database using multimodal assessments for current and past mental health treatment-seeking young people within an early intervention service. *BMJ Open*. 2021 Jun;11(6):e044731.
60. Tansey KE, Guipponi M, Perroud N, Bondolfi G, Domenici E, Evans D, et al. Genetic Predictors of Response to Serotonergic and Noradrenergic Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Genome-Wide Analysis of Individual-Level Data and a Meta-Analysis. Hay PJ, editor. *PLoS Med*. 2012 Oct;9(10):e1001326.
61. Han K-M, Kim Y-K. Promising neural diagnostic biomarkers and predictors of treatment outcomes for psychiatric disorders: Novel neuroimaging approaches. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2019 Apr;91:1–3.
62. Fu CHY, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis*. 2013 Apr;52:75–83.
63. Jones C, Nemeroff CB. Precision Psychiatry: Biomarker-Guided Tailored Therapy for Effective Treatment and Prevention in Major Depression. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021. p. 535–63.
64. Rogers J, Renoir T, Hannan AJ. Gene-environment interactions informing therapeutic approaches to cognitive and affective disorders. *Neuropharmacology*. 2019 Feb;145:37–48.
65. Haggarty SJ, Karmacharya R, Perlis RH. Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):168–85.
66. Lin H, Lin H, Lin W, Huang AC. Effects of stress, depression, and their interaction on heart rate, skin conductance, finger temperature, and respiratory rate: sympathetic-parasympathetic hypothesis of stress and depression. *J Clin Psychol*. 2011 Oct;67(10):1080–91.
67. Li L, Ji E, Han X, Tang F, Bai Y, Peng D, et al. Cortical thickness and subcortical volumes alterations in euthymic bipolar I patients treated with different mood stabilizers. *Brain Imaging Behav*. 2019 Oct;13(5):1255–64.
68. Kam H, Jeong H. Pharmacogenomic Biomarkers and Their Applications in Psychiatry. *Genes (Basel)*. 2020 Nov;11(12):1445.
69. Haaf M, Leicht G, Curic S, Mülert C. Glutamatergic Deficits in Schizophrenia – Biomarkers and Pharmacological Interventions within the Ketamine Model. *Curr Pharm Biotechnol*. 2018 Jul;19(4):293–307.
70. Rozek LS, Dolinoy DC, Sartor MA, Omenn GS. Epigenetics: Relevance and Implications for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2014 Mar;35(1):105–22.
71. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012 Aug;488(7410):178–84.
72. Quigley L. Gambling Disorder and Stigma: Opportunities for Treatment and Prevention. *Curr Addict Reports*. 2022 Sep;9(4):410–9.
73. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, Quinn K, et al. Research Domain Criteria (RDoC): Toward a New Classification Framework for Research on Mental Disorders. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):748–51.
74. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J*

- Gastroenterol. 2017;23(30):5486.
75. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* (80-). 2016 Apr 29;352(6285):565–9.
 76. Yan J, Kuzhiumparambil U, Bhandodkar S, Dale RC, Fu S. Cerebrospinal fluid metabolomics: detection of neuroinflammation in human central nervous system disease. *Clin Transl Immunol*. 2021 Jan 6;10(8).
 77. Kouter K, Videtic Paska A. ‘Omics’ of suicidal behaviour: A path to personalised psychiatry. *World J Psychiatry*. 2021 Oct;11(10):774–90.
 78. Mokhtari A, Porte B, Belzeaux R, Etain B, Ibrahim EC, Marie-Claire C, et al. The molecular pathophysiology of mood disorders: From the analysis of single molecular layers to multi-omic integration. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2022 Jun;116:110520.
 79. May M, Barlow D, Ibrahim R, Houseknecht KL. Mechanisms Underlying Antipsychotic-Induced NAFLD and Iron Dysregulation: A Multi-Omic Approach. *Biomedicines*. 2022 May;10(6):1225.
 80. Wakefield JC. Wittgenstein’s nightmare: why the RDoC grid needs a conceptual dimension. *World Psychiatry*. 2014 Feb;13(1):38–40.
 81. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):636–45.
 82. Nascimento JM, Martins-de-Souza D. The proteome of schizophrenia. *npj Schizophr*. 2015 Mar;1(1):14003.
 83. MacDonald K, Krishnan A, Cervenka E, Hu G, Guadagno E, Trakadis Y. Biomarkers for major depressive and bipolar disorders using metabolomics: A systematic review. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2019 Mar;180(2):122–37.
 84. Hagenbeek FA, Kluft C, Hankemeier T, Bartels M, Draisma HHM, Middeldorp CM, et al. Discovery of biochemical biomarkers for aggression: A role for metabolomics in psychiatry. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2016 Jul;171(5):719–32.
 85. Monteleone AM, Troisi J, Fasano A, Dalle Grave R, Marciello F, Serena G, et al. Multi-omics data integration in anorexia nervosa patients before and after weight regain: A microbiome-metabolomics investigation. *Clin Nutr*. 2021;40(3):1137–46.
 86. Sokolowska I, Ngounou Wetie AG, Wormwood K, Thome J, Darie CC, Woods AG. The potential of biomarkers in psychiatry: focus on proteomics. *J Neural Transm*. 2015 Aug;122(S1):9–18.
 87. Amare AT, Schubert KO, Baune BT. Pharmacogenomics in the treatment of mood disorders: Strategies and Opportunities for personalized psychiatry. *EPMA J*. 2017 Sep;8(3):211–27.
 88. Parziale A, Mascalzoni D. Digital Biomarkers in Psychiatric Research: Data Protection Qualifications in a Complex Ecosystem. *Front Psychiatry*. 2022 Jun;13.
 89. Dunn LB. Biomarkers in Psychiatry: Ethical Issues. *Focus (Madison)*. 2018 Apr;16(2):179–82.
 90. Appelbaum PS, Benston S. Anticipating the Ethical Challenges of Psychiatric Genetic Testing. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jul;19(7):39.
 91. Rockwell KL. Direct-to-Consumer Medical Testing in the Era of Value-Based Care. *JAMA*. 2017 Jun;317(24):2485.
 92. Lo W-S, Harano M, Gawlik M, Yu Z, Chen J, Pun FW, et al. GABRB2 Association with Schizophrenia: Commonalities and Differences Between Ethnic Groups and Clinical Subtypes. *Biol Psychiatry*. 2007 Mar;61(5):653–60.
 93. Pratt J, Hall J. Biomarkers in Neuropsychiatry: A Prospect for the Twenty-First Century? In: *Current Topics*

- in Behavioral Neurosciences. 2018. p. 3–10.
94. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med*. 2015 Feb;372(9):793–5.
 95. Posner J, Biezonski D, Pieper S, Duarte CS. Genetic Studies of Mental Illness: Are Children Being Left Behind? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021 Jun;60(6):672–4.
 96. Hyland K. Inherited Disorders Affecting Dopamine and Serotonin: Critical Neurotransmitters Derived from Aromatic Amino Acids. *J Nutr*. 2007 Jun;137(6):1568S–1572S.
 97. Belmont JW, Boudreau A, Leal SM, Hardenbol P, Pasternak S, Wheeler DA, et al. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005 Oct;437(7063):1299–320.
 98. Sullivan PF, Geschwind DH. Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. *Cell*. 2019 Mar;177(1):162–83.
 99. Horwitz T, Lam K, Chen Y, Xia Y, Liu C. A decade in psychiatric GWAS research. *Mol Psychiatry*. 2019 Mar 25;24(3):378–89.
 100. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *Am J Psychiatry*. 2018 Jan;175(1):15–27.
 101. Polderman TJC, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet*. 2015 Jul;47(7):702–9.
 102. Peay HL. Genetic Risk Assessment in Psychiatry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Dec;10(12):a036616.
 103. Jukic M, Milosavljević F, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics in treatment of depression and psychosis: an update. *Trends Pharmacol Sci*. 2022 Dec;43(12):1055–69.
 104. Jobling M, Edward H, Matthew H, Toomas K, Chris T-S. *Human Evolutionary Genetics*. Second Ed. The American Journal of Human Genetics. 2014.
 105. Genome.gov. Bethesda: National Human Genome Research Institute; 2024.
 106. Wang DG, Fan J-B, Siao C-J, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-Scale Identification, Mapping, and Genotyping of Single-Nucleotide Polymorphisms in the Human Genome. *Science* (80-). 1998 May;280(5366):1077–82.
 107. Chakravarti A. Population genetics—making sense out of sequence. *Nat Genet*. 1999 Jan;21(S1):56–60.
 108. Chial H. Polygenic Inheritance and Gene Mapping. *Nat Educ*. 2008;1(1):17.
 109. Zhang K, Qin ZS, Liu JS, Chen T, Waterman MS, Sun F. Haplotype Block Partitioning and Tag SNP Selection Using Genotype Data and Their Applications to Association Studies. *Genome Res*. 2004 May;14(5):908–16.
 110. Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. G72/G30 in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2006 Jul;60(2):106–14.
 111. Burmester V, Nicholls D, Buckle A, Stanojevic B, Crous-Bou M. Review of eating disorders and oxytocin receptor polymorphisms. *J Eat Disord*. 2021 Dec;9(1):85.
 112. Alemany-Navarro M, Cruz R, Real E, Segalàs C, Bertolín S, Baenas I, et al. Exploring genetic variants in obsessive compulsive disorder severity: A GWAS approach. *J Affect Disord*. 2020 Apr;267:23–32.
 113. Prohaska A, Racimo F, Schork AJ, Sikora M, Stern AJ, Ilardo M, et al. Human Disease Variation in the Light of Population Genomics. *Cell*. 2019 Mar;177(1):115–31.
 114. Prata DP, Costa-Neves B, Cosme G, Vassos E. Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *J Psychiatr Res*. 2019 Jul;114:178–207.

115. Cichon S, Craddock N, Daly M, Faraone S V., Gejman P V., Kelsoe J, et al. Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):540–56.
116. Yilmaz R, Öztop DB, Sener EF, Cikili-Uytun M, Dal F, Yildiz E, et al. BDNF gene expression association with suicide and psychiatric disorders in children and adolescents. *Behav Brain Res*. 2021 Jul;410:113350.
117. Koskela M, Bäck S, Võikar V, Richie CT, Domanskyi A, Harvey BK, et al. Update of neurotrophic factors in neurobiology of addiction and future directions. *Neurobiol Dis*. 2017 Jan;97:189–200.
118. Camuso S, La Rosa P, Fiorenza MT, Canterini S. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Dis*. 2022 Feb;163:105606.
119. Heitz U, Papmeyer M, Studerus E, Egloff L, Ittig S, Andreou C, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Aug;20(7):545–54.
120. He Y, Yuan L, Li Z, Zhou Y, Ma X, Ouyang L, et al. Plasma protein levels of brain-derived neurotrophic factor pathways and their association with cognitive performance in patients with clinical high risk for psychosis and first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:460–1.
121. Al-Qudah MA, Al-Dwairi A. Mechanisms and regulation of neurotrophin synthesis and secretion. *Neurosciences*. 2016 Oct;21(4):306–13.
122. Rafieva LM, Gasanov E V. Neurotrophin Propeptides: Biological Functions and Molecular Mechanisms. *Curr Protein Pept Sci*. 2016;17(4):298–305.
123. Deinhardt K, Chao M V. Trk Receptors. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014. p. 103–19.
124. Meeker R, Williams K. The p75 neurotrophin receptor: at the crossroad of neural repair and death. *Neural Regen Res*. 2015;10(5):721.
125. Castrén E. Neurotrophins and Psychiatric Disorders. Lewin GR, Carter BD, editors. *Handb Exp Pharmacol*. 2014;220:461–79.
126. Skaper SD. The Neurotrophin Family of Neurotrophic Factors: An Overview. In: Skaper SD, editor. *Methods in Molecular Biology*. Padova: Humana Press; 2012. p. 1–12.
127. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018 Apr;38(3):579–93.
128. Li Y, Li F, Qin D, Chen H, Wang J, Wang J, et al. The role of brain derived neurotrophic factor in central nervous system. *Front Aging Neurosci*. 2022 Sep;14.
129. Rothman SM, Mattson MP. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience*. 2013 Jun;239:228–40.
130. Grider JR, Piland BE, Gulick MA, Qiao LY. Brain-Derived Neurotrophic Factor Augments Peristalsis by Augmenting 5-HT and Calcitonin Gene-Related Peptide Release. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):771–80.
131. Emanuelli C, Meloni M, Hasan W, Habecker BA. The Biology of Neurotrophins: Cardiovascular Function. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014. p. 309–28.
132. Choi JG, Jeong M, Joo BR, Ahn J-H, Woo J-H, Kim D-H, et al. Reduced Levels of Intestinal Neuropeptides and Neurotrophins in Neurotoxin-Induced Parkinson Disease Mouse Models. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2021 Jan;80(1):15–20.
133. Lam A, Fuller F, Miller J, Kloss J, Manthorpe M, Varon S, et al. Sequence

- and structural organization of the human gene encoding ciliary neurotrophic factor. *Gene*. 1991 Jun;102(2):271–6.
134. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hjarunguru A, et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proc Natl Acad Sci*. 2001 Apr;98(8):4652–7.
 135. McGregor NE, Poulton IJ, Walker EC, Pompolo S, Quinn JMW, Martin TJ, et al. Ciliary Neurotrophic Factor Inhibits Bone Formation and Plays a Sex-Specific Role in Bone Growth and Remodeling. *Calcif Tissue Int*. 2010 Mar;86(3):261–70.
 136. Duval F, Mokrani M-C, Crocq M-A. What future for neuroendocrinology in psychiatry? *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Aug;38(8):1213–9.
 137. Barbosa IG, Ferreira GC, Andrade Júnior DF, Januário CR, Belisário AR, Bauer ME, et al. The Renin Angiotensin System and Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Protein Pept Lett*. 2020 Jun;27(6):520–8.
 138. Misiak B, Kowalski K, Stańczykiewicz B, Bartoli F, Carrà G, Samochowiec J, et al. Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol*. 2022 Oct;67:101013.
 139. Baenas I, Miranda-Olivos R, Solé-Morata N, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological factors in binge eating disorder: A narrative review. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Apr 1;150:106030.
 140. Affinati AH, Myers MG. *Neuroendocrine Control of Body Energy Homeostasis*. Endotext. South Dartmouth: Endotext; 2000.
 141. Pradhan G, Samson SL, Sun Y. Ghrelin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 Nov;16(6):619–24.
 142. Ramos-Lobo AM, Donato J. The role of leptin in health and disease. *Temperature*. 2017 Jul;4(3):258–91.
 143. Lu H-C, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 Jun;6(6):607–15.
 144. Koliaki C, Liatis S, Dalamaga M, Kokkinos A. The Implication of Gut Hormones in the Regulation of Energy Homeostasis and Their Role in the Pathophysiology of Obesity. *Curr Obes Rep*. 2020 Sep;9(3):255–71.
 145. Lee B, Shao J. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2014 Jun;15(2):149–56.
 146. Liu Z, Xiao T, Liu H. Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. *Front Neurosci*. 2023 Oct 31;17:1–13.
 147. Cristino L, Becker T, Di Marzo V. Endocannabinoids and energy homeostasis: An update. *BioFactors*. 2014 Jul;40(4):389–97.
 148. Castro DC, Cole SL, Berridge KC. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci*. 2015 Jun 15;9(June).
 149. Stanton LM, Price AJ, Manning EE. Hypothalamic corticotrophin releasing hormone neurons in stress-induced psychopathology: Revaluation of synaptic contributions. *J Neuroendocrinol*. 2023 Apr;35(4).
 150. Leal H, Carvalhas-Almeida C, Álvaro AR, Cavadas C. Modeling hypothalamic pathophysiology in vitro for metabolic, circadian, and sleep disorders. *Trends Endocrinol Metab*. 2024 Jun;35(6):505–17.
 151. Adamantidis AR, de Lecea L. Sleep and the hypothalamus. *Science* (80-). 2023 Oct;382(6669):405–12.
 152. Fauth-Bühler M, Mann K, Potenza MN. Pathological gambling: a review of the neurobiological evidence relevant for its classification as an addictive disorder. *Addict Biol*. 2017 Jul;22(4):885–97.
 153. Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med*.

- 2010;3(1):24.
154. Antons S, Brand M, Potenza MN. Neurobiology of cue-reactivity, craving, and inhibitory control in non-substance addictive behaviors. *J Neurol Sci.* 2020 Aug;415:116952.
 155. Pettorruso M, Zoratto F, Miuli A, De Risio L, Santorelli M, Pierotti A, et al. Exploring dopaminergic transmission in gambling addiction: A systematic translational review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Dec;119:481–511.
 156. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell.* 2015 Aug;162(4):712–25.
 157. Blum K, Gondre-Lewis M, Steinberg B, Elman I, Baron D, J Modestino E, et al. Our evolved unique pleasure circuit makes humans different from apes: Reconsideration of data derived from animal studies. *J Syst Integr Neurosci.* 2018;4(1).
 158. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Feb;9(1):65–73.
 159. Wittekind DA, Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders – A review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015 Feb;52:176–94.
 160. Etxandi M, Baenas I, Mora-Maltas B, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, et al. Are Signals Regulating Energy Homeostasis Related to Neuropsychological and Clinical Features of Gambling Disorder? A Case–Control Study. *Nutrients.* 2022 Nov;14(23):5084.
 161. Navarro D, Gasparyan A, Navarrete F, Torregrosa AB, Rubio G, Marín-Mayor M, et al. Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr;23(9):4764.
 162. Etxandi M, Baenas I, Mora-Maltas B, Granero R, Fernández-Aranda F, Tovar S, et al. Plasma concentration of leptin is related to food addiction in gambling disorder: Clinical and neuropsychological implications. *J Behav Addict.* 2023 Dec;12(4):1019–31.
 163. Prisinzano TE. Natural Products as Tools for Neuroscience: Discovery and Development of Novel Agents to Treat Drug Abuse. *J Nat Prod.* 2009 Mar;72(3):581–7.
 164. Katona I, Freund TF. Multiple Functions of Endocannabinoid Signaling in the Brain. *Annu Rev Neurosci.* 2012 Jul;35(1):529–58.
 165. Devane WA, Hanuš L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science (80-).* 1992 Dec;258(5090):1946–9.
 166. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995 Jun;50(1):83–90.
 167. Mechoulam R, Hanuš LO, Pertwee R, Howlett AC. Early phytocannabinoid chemistry to endocannabinoids and beyond. *Nat Rev Neurosci.* 2014 Nov;15(11):757–64.
 168. Grabiec U, Dehghani F. N -Arachidonoyl Dopamine: A Novel Endocannabinoid and Endovanilloid with Widespread Physiological and Pharmacological Activities. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017 Jan;2(1):183–96.
 169. Rapoport SI. Arachidonic Acid and the Brain. *J Nutr.* 2008 Dec;138(12):2515–20.
 170. Adermark L, Lovinger DM. Retrograde endocannabinoid signaling at striatal synapses requires a regulated postsynaptic release step. *Proc Natl Acad Sci.* 2007 Dec;104(51):20564–9.
 171. Nicolussi S, Gertsch J. Endocannabinoid transport revisited. *Vitam Horm.* 2015;98:441–85.
 172. Chicca A, Marazzi J, Nicolussi S, Gertsch J. Evidence for Bidirectional Endocannabinoid Transport across Cell Membranes. *J Biol Chem.* 2012 Oct;287(41):34660–82.
 173. Huang W-J, Chen W-W, Zhang X.

- Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep.* 2016 Oct;14(4):2899–903.
174. Nomura DK, Hudak CSS, Ward AM, Burston JJ, Issa RS, Fisher KJ, et al. Monoacylglycerol lipase regulates 2-arachidonoylglycerol action and arachidonic acid levels. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008 Nov;18(22):5875–8.
 175. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB 1 and CB 2. *Pharmacol Rev.* 2010 Dec;62(4):588–631.
 176. Cuddihey H, MacNaughton WK, Sharkey KA. Role of the Endocannabinoid System in the Regulation of Intestinal Homeostasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;14(4):947–63.
 177. Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A, et al. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol.* 2003 Nov;163(3):463–8.
 178. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz J-C, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature.* 1994 Dec;372(6507):686–91.
 179. Nyilas R, Dudok B, Urbán GM, Mackie K, Watanabe M, Cravatt BF, et al. Enzymatic Machinery for Endocannabinoid Biosynthesis Associated with Calcium Stores in Glutamatergic Axon Terminals. *J Neurosci.* 2008 Jan;28(5):1058–63.
 180. Ludányi A, Hu SS-J, Yamazaki M, Tanimura A, Piomelli D, Watanabe M, et al. Complementary synaptic distribution of enzymes responsible for synthesis and inactivation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol in the human hippocampus. *Neuroscience.* 2011 Feb;174:50–63.
 181. Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF. A Comprehensive Profile of Brain Enzymes that Hydrolyze the Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Chem Biol.* 2007 Dec;14(12):1347–56.
 182. Marrs WR, Blankman JL, Horne EA, Thomazeau A, Lin YH, Coy J, et al. The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors. *Nat Neurosci.* 2010 Aug;13(8):951–7.
 183. Maccarrone M, Rossi S, Bari M, De Chiara V, Fezza F, Musella A, et al. Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. *Nat Neurosci.* 2008 Feb;11(2):152–9.
 184. Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG, et al. Endocannabinoid Hydrolysis Generates Brain Prostaglandins That Promote Neuroinflammation. *Science (80-).* 2011 Nov;334(6057):809–13.
 185. Urquhart P, Nicolaou A, Woodward DF. Endocannabinoids and their oxygenation by cyclo-oxygenases, lipoxygenases and other oxygenases. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids.* 2015 Apr;1851(4):366–76.
 186. Kudalkar SN, Kingsley PJ, Marnett LJ. Assay of Endocannabinoid Oxidation by Cyclooxygenase-2. *Methods Mol Biol.* 2016;1412:205–15.
 187. Chen J-K, Chen J, Imig JD, Wei S, Hachey DL, Guthi JS, et al. Identification of Novel Endogenous Cytochrome P450 Arachidonate Metabolites with High Affinity for Cannabinoid Receptors. *J Biol Chem.* 2008 Sep;283(36):24514–24.
 188. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990 Aug;346(6284):561–4.
 189. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993 Sep;365(6441):61–5.
 190. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR. In silico patent searching reveals a new

- cannabinoid receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 2006 Jan;27(1):1–4.
191. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson N, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol.* 2007 Dec;152(7):1092–101.
 192. Howlett AC. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev.* 2002 Jun;54(2):161–202.
 193. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 13;19(3):833.
 194. Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: A signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res.* 2018 Jul;71:1–17.
 195. Maccarrone M. Metabolism of the Endocannabinoid Anandamide: Open Questions after 25 Years. *Front Mol Neurosci.* 2017 May 29;10.
 196. Hillard CJ. The Endocannabinoid Signaling System in the CNS: A Primer. *Int Rev Neurobiol.* 2015;125:1–47.
 197. Hu SS-J, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:59–93.
 198. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids Mediate Neuron-Astrocyte Communication. *Neuron.* 2008 Mar;57(6):883–93.
 199. Cabral GA, Ferreira GA, Jamerson MJ. Endocannabinoids and the Immune System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:185–211.
 200. Chen D, Gao M, Gao F, Su Q, Wu J. Brain cannabinoid receptor 2: expression, function and modulation. *Acta Pharmacol Sin.* 2017 Mar;38(3):312–6.
 201. Stella N. Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes, and astrocytomas. *Glia.* 2010 Jul;58(9):1017–30.
 202. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;103:103–31.
 203. Di Marzo V, De Petrocellis L. Why do cannabinoid receptors have more than one endogenous ligand? *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2012 Dec;367(1607):3216–28.
 204. Zygmunt PM, Ermund A, Movahed P, Andersson DA, Simonsen C, Jönsson BAG, et al. Monoacylglycerols Activate TRPV1 – A Link between Phospholipase C and TRPV1. Romanovsky AA, editor. *PLoS One.* 2013 Dec 2;8(12):e81618.
 205. Gibson HE, Edwards JG, Page RS, Van Hook MJ, Kauer JA. TRPV1 Channels Mediate Long-Term Depression at Synapses on Hippocampal Interneurons. *Neuron.* 2008 Mar;57(5):746–59.
 206. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 2014 Dec;29:1–8.
 207. Wilson RI, Nicoll RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature.* 2001 Mar;410(6828):588–92.
 208. Regehr WG, Carey MR, Best AR. Activity-Dependent Regulation of Synapses by Retrograde Messengers. *Neuron.* 2009 Jul;63(2):154–70.
 209. Araque A, Castillo PE, Manzoni OJ, Tonini R. Synaptic functions of endocannabinoid signaling in health and disease. *Neuropharmacology.* 2017 Sep;124:13–24.
 210. Navarrete M, Araque A. Endocannabinoids Potentiate Synaptic Transmission through Stimulation of Astrocytes. *Neuron.* 2010 Oct;68(1):113–26.
 211. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron.* 2012 Oct;76(1):70–81.
 212. Grueter BA, Brasnjo G, Malenka RC. Postsynaptic TRPV1 triggers cell type-specific long-term depression in the

- nucleus accumbens. *Nat Neurosci.* 2010 Dec;13(12):1519–25.
213. Chávez AE, Chiu CQ, Castillo PE. TRPV1 activation by endogenous anandamide triggers postsynaptic long-term depression in dentate gyrus. *Nat Neurosci.* 2010 Dec;13(12):1511–8.
 214. Marinelli S, Pacioni S, Bisogno T, Di Marzo V, Prince DA, Huguenard JR, et al. The Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol Is Responsible for the Slow Self-Inhibition in Neocortical Interneurons. *J Neurosci.* 2008 Dec;28(50):13532–41.
 215. Kreitzer AC, Carter AG, Regehr WG. Inhibition of Interneuron Firing Extends the Spread of Endocannabinoid Signaling in the Cerebellum. *Neuron.* 2002 May;34(5):787–96.
 216. De Petrocellis L, Nabissi M, Santoni G, Ligresti A. Actions and Regulation of Ionotropic Cannabinoid Receptors. *Adv Pharmacol.* 2017;80:249–89.
 217. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Jan;18(1):27–37.
 218. Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003 Aug;112(3):423–31.
 219. Gatta-Cherifi B. Neurobiology of food intake. *Med des Mal Metab.* 2012;6(2):115–9.
 220. Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC. Endocannabinoid System: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Pharmaceuticals.* 2023 Jan;16(2):148.
 221. Moreno E, Cavic M, Canela EI. Functional Fine-Tuning of Metabolic Pathways by the Endocannabinoid System—Implications for Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr;22(7):3661.
 222. Laezza C, Pagano C, Navarra G, Pastorino O, Proto MC, Fiore D, et al. The Endocannabinoid System: A Target for Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan;21(3):747.
 223. Bhatia-Dey N, Heinbockel T. Endocannabinoid-Mediated Neuromodulation in the Olfactory Bulb: Functional and Therapeutic Significance. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr;21(8):2850.
 224. Maroso M, Szabo GG, Kim HK, Alexander A, Bui AD, Lee S-H, et al. Cannabinoid Control of Learning and Memory through HCN Channels. *Neuron.* 2016 Mar;89(5):1059–73.
 225. Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, et al. Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci.* 2012 Apr;15(4):558–64.
 226. Shah MM. Cortical HCN channels: function, trafficking and plasticity. *J Physiol.* 2014 Jul;592(13):2711–9.
 227. Harkany T, Guzmán M, Galve-Roperh I, Berghuis P, Devi LA, Mackie K. The emerging functions of endocannabinoid signaling during CNS development. *Trends Pharmacol Sci.* 2007 Feb;28(2):83–92.
 228. D’Addario C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, Romano A, Gaetani S, Ciccocioppo R, et al. Endocannabinoid signaling and food addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Nov;47:203–24.
 229. Solinas M, Yasar S, Goldberg SR. Endocannabinoid system involvement in brain reward processes related to drug abuse. *Pharmacol Res.* 2007 Nov;56(5):393–405.
 230. van Hell HH, Jager G, Bossong MG, Brouwer A, Jansma JM, Zuurman L, et al. Involvement of the endocannabinoid system in reward processing in the human brain. *Psychopharmacology (Berl).* 2012 Feb;219(4):981–90.
 231. Xi Z-X, Peng X-Q, Li X, Song R, Zhang H-Y, Liu Q-R, et al. Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine’s actions in mice. *Nat Neurosci.* 2011 Sep 24;14(9):1160–6.
 232. Vlachou S, Panagis G. Regulation of Brain Reward by the Endocannabinoid

- System: A Critical Review of Behavioral Studies in Animals. *Curr Pharm Des*. 2014 May;20(13):2072–88.
233. Simon V, Cota D. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endocannabinoids and metabolism: past, present and future. *Eur J Endocrinol*. 2017 Jun;176(6):R309–24.
 234. de Fonseca FR, del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005 Jan 1;40(1):2–14.
 235. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020 Sep;22(3):241–50.
 236. Fitzgerald ML, Shobin E, Pickel VM. Cannabinoid modulation of the dopaminergic circuitry: Implications for limbic and striatal output. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2012 Jul;38(1):21–9.
 237. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Oct;16(10):579–94.
 238. Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, Cheer JF, Lovinger DM. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology*. 2017 Sep;124:52–61.
 239. Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: Emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005 Jun;81(2):263–84.
 240. Berridge KC, Robinson TE. Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *Am Psychol*. 2016 Nov;71(8):670–9.
 241. Jager G, Witkamp RF. The endocannabinoid system and appetite: relevance for food reward. *Nutr Res Rev*. 2014 Jun;27(1):172–85.
 242. Verty ANA, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE. Evidence for an Interaction between CB1 Cannabinoid and Melanocortin MCR-4 Receptors in Regulating Food Intake. *Endocrinology*. 2004 Jul;145(7):3224–31.
 243. Berland C, Castel J, Terrasi R, Montalban E, Foppen E, Martin C, et al. Identification of an endocannabinoid gut-brain vagal mechanism controlling food reward and energy homeostasis. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr;27(4):2340–54.
 244. Clemmensen C, Müller TD, Woods SC, Berthoud H-R, Seeley RJ, Tschöp MH. Gut-Brain Cross-Talk in Metabolic Control. *Cell*. 2017 Feb;168(5):758–74.
 245. Forte N, Fernández-Rilo AC, Palomba L, Di Marzo V, Cristino L. Obesity Affects the Microbiota–Gut–Brain Axis and the Regulation Thereof by Endocannabinoids and Related Mediators. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb;21(5):1554.
 246. Silvestri C, Ligresti A, Di Marzo V. Peripheral effects of the endocannabinoid system in energy homeostasis: Adipose tissue, liver and skeletal muscle. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Sep;12(3):153–62.
 247. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, et al. Regulation, Function, and Dysregulation of Endocannabinoids in Models of Adipose and β -Pancreatic Cells and in Obesity and Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3171–80.
 248. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological Interactions Between Stress and the Endocannabinoid System. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;41(1):80–102.
 249. Riebe CJ, Wotjak CT. Endocannabinoids and stress. *Stress*. 2011 Jul;14(4):384–97.
 250. Hill MN, McLaughlin RJ, Pan B, Fitzgerald ML, Roberts CJ, Lee TT-Y, et al. Recruitment of Prefrontal Cortical Endocannabinoid Signaling by Glucocorticoids Contributes to Termination of the Stress Response. *J Neurosci*. 2011 Jul;31(29):10506–15.
 251. Wyrofsky RR, Reyes BAS, Zhang X-Y, Bhatnagar S, Kirby LG, Van Bockstaele EJ. Endocannabinoids, stress signaling, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Neurobiol Stress*. 2019

- Nov;11:100176.
252. Hill MN, Haney M, Hillard CJ, Karhson DS, Vecchiarelli HA. The endocannabinoid system as a putative target for the development of novel drugs for the treatment of psychiatric illnesses. *Psychol Med*. 2023 Nov;53(15):7006–24.
 253. Gallego-Landin I, García-Baos A, Castro-Zavala A, Valverde O. Reviewing the Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Depression. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 6;12.
 254. Di Marzo V, Silvestri C. Lifestyle and Metabolic Syndrome: Contribution of the Endocannabinoidome. *Nutrients*. 2019 Aug;11(8).
 255. Morris G, Walder K, Kloiber S, Amminger P, Berk M, Bortolasci CC, et al. The endocannabinoidome in neuropsychiatry: Opportunities and potential risks. *Pharmacol Res*. 2021 Aug;170:105729.
 256. Grill M, Högenauer C, Blesl A, Haybaeck J, Golob-Schwarzl N, Ferreirós N, et al. Members of the endocannabinoid system are distinctly regulated in inflammatory bowel disease and colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Feb;9(1):2358.
 257. Argenziano M, Tortora C, Bellini G, Di Paola A, Punzo F, Rossi F. The Endocannabinoid System in Pediatric Inflammatory and Immune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov;20(23).
 258. Schwarz R, Ramer R, Hinz B. Targeting the endocannabinoid system as a potential anticancer approach. *Drug Metab Rev*. 2018 Feb;50(1):26–53.
 259. Ganesh S, Cortes-Briones J, Ranganathan M, Radhakrishnan R, Skosnik PD, D'Souza DC. Psychosis-Relevant Effects of Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol: A Mega Analysis of Individual Participant-Data from Human Laboratory Studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Dec;23(9):559–70.
 260. Starowicz K, Di Marzo V. Non-psychotropic analgesic drugs from the endocannabinoid system: “magic bullet” or “multiple-target” strategies? *Eur J Pharmacol*. 2013 Sep;716(1–3):41–53.
 261. Yu Y, Fernandez ID, Meng Y, Zhao W, Groth SW. Gut hormones, adipokines, and pro- and anti-inflammatory cytokines/markers in loss of control eating: A scoping review. *Appetite*. 2021 Nov;166:105442.
 262. Giel KE, Bulik CM, Fernandez-Aranda F, Hay P, Keski-Rahkonen A, Schag K, et al. Binge eating disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2022 Mar;8(1):16.
 263. Hellström PM, Geliebter A, Näslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, et al. Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr*. 2004 Aug;92 Suppl 1:S47–57.
 264. Iwakura H, Ensho T, Ueda Y. Desacyl-ghrelin, not just an inactive form of ghrelin? A review of current knowledge on the biological actions of desacyl-ghrelin. *Peptides*. 2023 Sep;167:171050.
 265. Ge X, Yang H, Bednarek MA, Galon-Tilleman H, Chen P, Chen M, et al. LEAP2 Is an Endogenous Antagonist of the Ghrelin Receptor. *Cell Metab*. 2018 Feb;27(2):461–469.e6.
 266. Lugilde J, Casado S, Beiroa D, Cuñarro J, Garcia-Lavandeira M, Álvarez C V., et al. LEAP-2 Counteracts Ghrelin-Induced Food Intake in a Nutrient, Growth Hormone and Age Independent Manner. *Cells*. 2022 Jan;11(3).
 267. Wilkinson M, Brown R, Imran SA, Ur E. Adipokine gene expression in brain and pituitary gland. *Neuroendocrinology*. 2007;86(3):191–209.
 268. Geliebter A, Ochner CN, Aviram-Friedman R. Appetite-Related Gut Peptides in Obesity and Binge Eating Disorder. *Am J Lifestyle Med*. 2008 Jul;2(4):305–14.
 269. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb;21(4).
 270. Diep Nguyen T. Adiponectin: Role in physiology and pathophysiology. *Int J Prev Med*. 2020;11(1):136.

271. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE, et al. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Sep;80:457–75.
272. Cuesto G, Everaerts C, León LG, Acebes A. Molecular bases of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge eating disorder: shedding light on the darkness. *J Neurogenet*. 2017 Dec;31(4):266–87.
273. Guzmán A, Hernández-Coronado CG, Rosales-Torres AM, Hernández-Medrano JH. Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019 Feb;80(1):38–46.
274. Schulz C, Vezzani C, Kroemer NB. How gut hormones shape reward: A systematic review of the role of ghrelin and GLP-1 in human fMRI. *Physiol Behav*. 2023 May;263:114111.
275. Al Massadi O, López M, Tschöp M, Diéguez C, Nogueiras R. Current Understanding of the Hypothalamic Ghrelin Pathways Inducing Appetite and Adiposity. *Trends Neurosci*. 2017 Mar;40(3):167–80.
276. Perello M, Sakata I, Birnbaum S, Chuang J-C, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, et al. Ghrelin increases the rewarding value of high-fat diet in an orexin-dependent manner. *Biol Psychiatry*. 2010 May;67(9):880–6.
277. Martelli D, Brooks VL. Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(3).
278. Dos-Santos RC, Reis LC, Perello M, Ferguson A V., Mecawi AS. The actions of ghrelin in the paraventricular nucleus: energy balance and neuroendocrine implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Nov;1455(1):81–97.
279. Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev*. 2021 Jan;42(1):1–28.
280. Mani BK, Zigman JM. Ghrelin as a Survival Hormone. *Trends Endocrinol Metab*. 2017 Dec;28(12):843–54.
281. Hornsby AKE, Buntwal L, Carisi MC, Santos V V., Johnston F, Roberts LD, et al. Unacylated-Ghrelin Impairs Hippocampal Neurogenesis and Memory in Mice and Is Altered in Parkinson's Dementia in Humans. *Cell reports Med*. 2020 Oct;1(7):100120.
282. Buntwal L, Sassi M, Morgan AH, Andrews ZB, Davies JS. Ghrelin-Mediated Hippocampal Neurogenesis: Implications for Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2019 Nov;30(11):844–59.
283. Perelló M, Zigman JM. The role of ghrelin in reward-based eating. *Biol Psychiatry*. 2012 Sep;72(5):347–53.
284. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. Vol. 7, *Frontiers in Neuroscience*. Frontiers; 2013. p. 177.
285. Lambert E, Lambert G, Ika-Sari C, Dawood T, Lee K, Chopra R, et al. Ghrelin modulates sympathetic nervous system activity and stress response in lean and overweight men. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2011 Jul;58(1):43–50.
286. Hagemann CA, Zhang C, Hansen HH, Jorsal T, Rigbolt KT, Madsen MR, et al. Identification and Metabolic Profiling of a Novel Human Gut-derived LEAP2 Fragment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan;106(2):e966–81.
287. Mani BK, Puzziferri N, He Z, Rodriguez JA, Osborne-Lawrence S, Metzger NP, et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *J Clin Invest*. 2019 Sep;129(9):3909–23.
288. Yau SY, Li A, Hoo RLC, Ching YP, Christie BR, Lee TMC, et al. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Nov 4;111(44):15810–5.
289. Liu J, Guo M, Zhang D, Cheng S-Y, Liu M, Ding J, et al. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive

- behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jul;109(30):12248–53.
290. Raylu N, Oei TP. Role of culture in gambling and problem gambling. *Clin Psychol Rev*. 2004 Jan;23(8):1087–114.
 291. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.); DSM-5. Washington D.C.: American Psychiatric association; 2013.
 292. Jiménez-Murcia S, Aymamí M. Trastornos del control de los impulsos: Juego patológico. In: Vallejo J E, editor. *Introducción a la Psicopatología y a la Psiquiatría*. 8th ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2015. p. 433–53.
 293. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed.); DSM-III. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1980.
 294. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed. reviewed): DSM-5-TR. Washington, DC: American Psychiatric association; 2023.
 295. The World Health Organisation (WHO). *International Classification of Diseases* (11th revision); ICD-11. The World Health Organisation; 2019.
 296. Rash C, Petry N. Psychological treatments for gambling disorder. *Psychol Res Behav Manag*. 2014 Oct;285.
 297. Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Sauvaget A, Fransson A, Hakansson A, et al. A Comparison of DSM-IV-TR and DSM-5 Diagnostic Criteria for Gambling Disorder in a Large Clinical Sample. *Front Psychol*. 2019 Apr;10.
 298. Blum AW, Grant JE. Behavioral Addictions and Criminal Responsibility. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2017 Dec;45(4):464–71.
 299. Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Apr;1394(1):106–27.
 300. Dowling NA, Merkouris SS, Greenwood CJ, Oldenhof E, Toumbourou JW, Youssef GJ. Early risk and protective factors for problem gambling: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev*. 2017 Feb;51:109–24.
 301. Adolphe A, Khatib L, van Golde C, Gainsbury SM, Blaszczynski A. Crime and Gambling Disorders: A Systematic Review. *J Gambl Stud*. 2019 Jun;35(2):395–414.
 302. Mestre-Bach G, Steward T, Granero R, Fernández-Aranda F, Talón-Navarro MT, Cuquerella À, et al. Gambling and Impulsivity Traits: A Recipe for Criminal Behavior? *Front Psychiatry*. 2018 Jan;9.
 303. Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Menchón JM. Comparison of gambling profiles based on strategic versus non-strategic preferences. *Curr Opin Behav Sci*. 2020 Feb;31:13–20.
 304. Mathieu S, Barrault S, Brunault P, Varescon I. The role of gambling type on gambling motives, cognitive distortions, and gambling severity in gamblers recruited online. *PLoS One*. 2020;15(10):e0238978.
 305. Potenza MN, Balodis IM, Derevensky J, Grant JE, Petry NM, Verdejo-Garcia A, et al. Gambling disorder. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Jul;5(1):51.
 306. Calado F, Griffiths MD. Problem gambling worldwide: An update and systematic review of empirical research (2000-2015). *J Behav Addict*. 2016 Dec;5(4):592–613.
 307. Ordenacionjuego.es [Internet]. Dirección General de Ordenación del Juego. Estudio de prevalencia de juego 2022-2023. Resumen ejecutivo; 2023. <https://www.consumo.gob.es/es/consumo/reclamaciones>.
 308. Black DW, Shaw M. The Epidemiology of Gambling Disorder. In: *Gambling Disorder*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 29–48.
 309. Chóliz M, Marcos M, Lázaro-Mateo J. The Risk of Online Gambling: a Study of

- Gambling Disorder Prevalence Rates in Spain. *Int J Ment Health Addict*. 2021 Apr;19(2):404–17.
310. Di Nicola M, Ferri VR, Moccia L, Panaccione I, Strangio AM, Tedeschi D, et al. Gender Differences and Psychopathological Features Associated With Addictive Behaviors in Adolescents. *Front Psychiatry*. 2017 Dec;8.
 311. van den Bos R, Davies W, Dellu-Hagedorn F, Goudriaan AE, Granon S, Homberg J, et al. Cross-species approaches to pathological gambling: a review targeting sex differences, adolescent vulnerability and ecological validity of research tools. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Dec;37(10 Pt 2):2454–71.
 312. Calado F, Alexandre J, Griffiths MD. Prevalence of Adolescent Problem Gambling: A Systematic Review of Recent Research. *J Gambl Stud*. 2017 Jun;33(2):397–424.
 313. Montiel I, Ortega-Barón J, Basterra-González A, González-Cabrera J, Machimbarrena JM. Problematic online gambling among adolescents: A systematic review about prevalence and related measurement issues. *J Behav Addict*. 2021 Sep;10(3):566–86.
 314. Real Decreto 176/2023, de 14 de marzo, por el que se desarrollan entornos más seguros de juego. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 63, (15-03-2023).
 315. Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, Granero R, Menchón JM. Gambling in Spain: Update on experience, research and policy. *Addiction*. 2014 Oct 29;109(10):1595–601.
 316. Hing N, Russell AMT, Vitartas P, Lamont M. Demographic, Behavioural and Normative Risk Factors for Gambling Problems Amongst Sports Bettors. *J Gambl Stud*. 2016 Jun 5;32(2):625–41.
 317. Clemens F, Hanewinkel R, Morgenstern M. Exposure to Gambling Advertisements and Gambling Behavior in Young People. *J Gambl Stud*. 2017 Mar;33(1):1–13.
 318. Lopez-Gonzalez H, Guerrero-Solé F, Estévez A, Griffiths M. Betting is Loving and Bettors are Predators: A Conceptual Metaphor Approach to Online Sports Betting Advertising. *J Gambl Stud*. 2018 Sep;34(3):709–26.
 319. Castrén S, Basnet S, Salonen AH, Pankakoski M, Ronkainen J-E, Alho H, et al. Factors associated with disordered gambling in Finland. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2013 Jul;8:24.
 320. Estévez A, Rodríguez R, Díaz N, Granero R, Mestre-Bach G, Steward T, et al. How do online sports gambling disorder patients compare with land-based patients? *J Behav Addict*. 2017 Dec;6(4):639–47.
 321. Slutske WS, Deutsch AR, Statham DJ, Martin NG. Local area disadvantage and gambling involvement and disorder: Evidence for gene-environment correlation and interaction. *J Abnorm Psychol*. 2015 Aug;124(3):606–22.
 322. Stefanovics EA, Potenza MN. Update on Gambling Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2022 Sep;45(3):483–502.
 323. Mora-Salgueiro J, García-Estela A, Hogg B, Angarita-Osorio N, Amann BL, Carlbring P, et al. The Prevalence and Clinical and Sociodemographic Factors of Problem Online Gambling: A Systematic Review. *J Gambl Stud*. 2021 Sep;37(3):899–926.
 324. Montiel I, Basterra-González A, Machimbarrena JM, Ortega-Barón J, González-Cabrera J. Loot box engagement: A scoping review of primary studies on prevalence and association with problematic gaming and gambling. *PLoS One*. 2022;17(1):e0263177.
 325. Sauvaget A, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, Fagundo AB, Moragas L, Wolz I, et al. Unexpected online gambling disorder in late-life: A case report. *Front Psychol*. 2015 May 27;6(MAY).
 326. Braun B, Ludwig M, Slecicka P, Bühringer G, Kraus L. Gamblers seeking treatment: Who does and who doesn't? *J Behav Addict*. 2014 Sep;3(3):189–98.

327. Hing N, Nuske E, Gainsbury SM, Russell AMT. Perceived stigma and self-stigma of problem gambling: perspectives of people with gambling problems. *Int Gambl Stud*. 2016 Jan;16(1):31–48.
328. Dąbrowska K, Wieczorek Ł. Patients' and professionals' beliefs about the impact of social stigmatization on treatment of gambling-related disorders. *Psychiatr Pol*. 2021 Feb;55(1):181–96.
329. McCarthy S, Thomas S, Marko S, Pitt H, Randle M, Cowlshaw S. Women's perceptions of strategies to address the normalisation of gambling and gambling-related harm. *Aust N Z J Public Health*. 2022 Dec;46(6):821–8.
330. Abbott M, Romild U, Volberg R. The prevalence, incidence, and gender and age-specific incidence of problem gambling: results of the Swedish longitudinal gambling study (Swelogs). *Addiction*. 2018 Apr;113(4):699–707.
331. Nower L, Blaszczynski A, Anthony WL. Clarifying gambling subtypes: the revised pathways model of problem gambling. *Addiction*. 2022 Jul;117(7):2000–8.
332. Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Arcelus J, Aymamí MN, Gómez-Peña M, et al. Predictors of Outcome among Pathological Gamblers Receiving Cognitive Behavioral Group Therapy. *Eur Addict Res*. 2015;21(4):169–78.
333. Mestre-Bach G, Potenza MN. Features Linked to Treatment Outcomes in Behavioral Addictions and Related Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb;20(4).
334. Vink JM. Genetics of Addiction: Future Focus on Gene × Environment Interaction? *J Stud Alcohol Drugs*. 2016 Sep;77(5):684–7.
335. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neural and psychological underpinnings of gambling disorder: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016 Feb;65:188–93.
336. Steel Z, Blaszczynski A. The factorial structure of pathological gambling. *J Gambl Stud*. 1996 Mar;12(1):3–20.
337. Lesieur HR, Rosenthal RJ. Pathological gambling: A review of the literature (prepared for the American Psychiatric Association task force on DSM-IV committee on disorders of impulse control not elsewhere classified). *J Gambl Stud*. 1991;7(1):5–39.
338. Sharpe L, Tarrier N. Towards a cognitive-behavioural theory of problem gambling. *Br J Psychiatry*. 1993 Mar;162:407–12.
339. Sharpe L. A reformulated cognitive-behavioral model of problem gambling. A biopsychosocial perspective. *Clin Psychol Rev*. 2002 Feb;22(1):1–25.
340. Blaszczynski A, Nower L. A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction*. 2002 May;97(5):487–99.
341. Milosevic A, Ledgerwood DM. The subtyping of pathological gambling: a comprehensive review. *Clin Psychol Rev*. 2010 Dec;30(8):988–98.
342. Alvarez-Moya EM, Jiménez-Murcia S, Aymamí MN, Gómez-Peña M, Granero R, Santamaría J, et al. Subtyping study of a pathological gamblers sample. *Can J Psychiatry*. 2010 Aug;55(8):498–506.
343. Ledgerwood DM, Petry NM. Subtyping pathological gamblers based on impulsivity, depression, and anxiety. *Psychol Addict Behav*. 2010 Dec;24(4):680–8.
344. Lara-Huallipe ML, Granero R, Fernández-Aranda F, Gómez-Peña M, Moragas L, Del Pino-Gutierrez A, et al. Clustering Treatment Outcomes in Women with Gambling Disorder. *J Gambl Stud*. 2022 Dec;38(4):1469–91.
345. González Ibáñez À, Jiménez S, Aymamí MN. Evaluación y tratamiento cognitivo-conductual de jugadores patológicos de máquinas recreativas con premio = Evaluation and cognitive-behavioral treatment of pathological slot machine gamblers. *Anu Psicol*. 1999;30(4):111–25.
346. Lesieur HR. Cluster analysis of types of inpatient pathological gamblers. *Diss Abstr Int Sect B Sci Eng*. 2001;62:2065.

347. Aragay N, Barrios M, Ramirez-Gendrau I, Garcia-Caballero A, Garrido G, Ramos-Grille I, et al. Impulsivity profiles in pathological slot machine gamblers. *Compr Psychiatry*. 2018 May;83:79–83.
348. Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Aymamí N, Gómez-Peña M, Mestre-Bach G, et al. Developmental trajectories of gambling severity after cognitive-behavioral therapy. *Eur Psychiatry*. 2019 Aug;60:28–40.
349. Granero R, León-Vargas D, Martín-Romera V, Fernández-Aranda F, Mena-Moreno T, Del Pino-Gutiérrez A, et al. Clustering Gambling Disorder Patients with Lotteries as a Preferred Form of Gambling. *J Gambl Stud*. 2020 Sep;36(3):999–1011.
350. Granero R, Jiménez-Murcia S, Del Pino-Gutiérrez A, Mena-Moreno T, Mestre-Bach G, Gómez-Peña M, et al. Gambling Phenotypes in Older Adults. *J Gambl Stud*. 2020 Sep;36(3):809–28.
351. Granero R, Fernández-Aranda F, Mestre-Bach G, Steward T, García-Caro B, Prever F, et al. Clustering of treatment-seeking women with gambling disorder. *J Behav Addict*. 2018 Sep;7(3):770–80.
352. Granero R, Jiménez-Murcia S, del Pino-Gutiérrez A, Mora B, Mendoza-Valenciano E, Baenas-Soto I, et al. Gambling Phenotypes in Online Sports Betting. *Front Psychiatry*. 2020 May;11.
353. Navas JF, Billieux J, Perandrés-Gómez A, López-Torrecillas F, Cándido A, Perales JC. Impulsivity traits and gambling cognitions associated with gambling preferences and clinical status. *Int Gambl Stud*. 2017 Jan;17(1):102–24.
354. Jiménez-Murcia S, Granero R, Stinchfield R, Fernández-Aranda F, Penelo E, Savvidou LG, et al. Typologies of young pathological gamblers based on sociodemographic and clinical characteristics. *Compr Psychiatry*. 2013 Nov;54(8):1153–60.
355. Jiménez-Murcia S, Granero R, Fernández-Aranda F, Stinchfield R, Tremblay J, Steward T, et al. Phenotypes in Gambling Disorder Using Sociodemographic and Clinical Clustering Analysis: An Unidentified New Subtype? *Front Psychiatry*. 2019 Mar;10.
356. Challet-Bouju G, Hardouin J-B, Renard N, Legauffre C, Valleur M, Magalon D, et al. A Gamblers Clustering Based on Their Favorite Gambling Activity. *J Gambl Stud*. 2015 Dec;31(4):1767–88.
357. Moragas L, Granero R, Stinchfield R, Fernández-Aranda F, Fröberg F, Aymamí N, et al. Comparative analysis of distinct phenotypes in gambling disorder based on gambling preferences. *BMC Psychiatry*. 2015 Apr;15:86.
358. Granero R, Fernández-Aranda F, Aymamí N, Gómez-Peña M, Fagundo AB, Sauchelli S, et al. Subtypes of Pathological Gambling with Concurrent Illegal Behaviors. *J Gambl Stud*. 2015 Dec;31(4):1161–78.
359. Valero-Solís S, Granero R, Fernández-Aranda F, Steward T, Mestre-Bach G, Mallorquí-Bagué N, et al. The Contribution of Sex, Personality Traits, Age of Onset and Disorder Duration to Behavioral Addictions. *Front Psychiatry*. 2018 Oct;9.
360. Lucas I, Granero R, Fernández-Aranda F, Solé-Morata N, Demetrovics Z, Baenas I, et al. Gambling disorder duration and cognitive behavioural therapy outcome considering gambling preference and sex. *J Psychiatr Res*. 2023 Feb;158:341–9.
361. Jiménez-Murcia S, Granero R, Giménez M, del Pino-Gutiérrez A, Mestre-Bach G, Mena-Moreno T, et al. Moderator effect of sex in the clustering of treatment-seeking patients with gambling problems. *neuropsychiatrie*. 2020 Sep 3;34(3):116–29.
362. Romild U, Svensson J, Volberg R. A gender perspective on gambling clusters in Sweden using longitudinal data. *Nord Stud Alcohol Drugs*. 2016 Feb;33(1):43–60.
363. Sharman S, Murphy R, Turner J, Roberts A. Psychosocial correlates in treatment seeking gamblers: Differences in early age onset gamblers vs later age onset gamblers. *Addict Behav*. 2019

- Oct;97:20–6.
364. Granero R, Fernández-Aranda F, Lara-Huallipe ML, Gómez-Peña M, Moragas L, Baenas I, et al. Latent Classes for the Treatment Outcomes in Women with Gambling Disorder and Buying/Shopping Disorder. *J Clin Med*. 2022 Jul;11(13):3917.
 365. Granero R, Valero-Solis S, Fernández-Aranda F, Gómez-Peña M, Moragas L, Mena-Moreno T, et al. Response trajectories of gambling severity after cognitive behavioral therapy in young-adult pathological gamblers. *J Behav Addict*. 2020 Apr;9(1):140–52.
 366. Jiménez-Murcia S, Granero R, Tárrega S, Angulo A, Fernández-Aranda F, Arcelus J, et al. Mediation Role of Age of Onset in Gambling Disorder, a Path Modeling Analysis. *J Gambl Stud*. 2016 Mar;32(1):327–40.
 367. Goudriaan AE, YÃ¼cel M, van Holst RJ. Getting a grip on problem gambling: what can neuroscience tell us? *Front Behav Neurosci*. 2014 May;8.
 368. Dodig D. Assessment Challenges and Determinants of Adolescents' Adverse Psychosocial Consequences of Gambling. *Kriminologija i Soc Integr*. 2013;21(2):15–29.
 369. Subramaniam M, Wang P, Soh P, Vaingankar JA, Chong SA, Browning CJ, et al. Prevalence and determinants of gambling disorder among older adults: a systematic review. *Addict Behav*. 2015 Feb;41:199–209.
 370. Black DW, Shaw M, Coryell W, Crowe R, McCormick B, Allen J. Age at onset of DSM-IV pathological gambling in a non-treatment sample: Early- versus later-onset. *Compr Psychiatry*. 2015 Jul;60:40–6.
 371. Granero R, Penelo E, Stinchfield R, Fernandez-Aranda F, Savvidou LG, Fröberg F, et al. Is pathological gambling moderated by age? *J Gambl Stud*. 2014 Jun;30(2):475–92.
 372. Jiménez-Murcia S, Alvarez-Moya EM, Stinchfield R, Fernández-Aranda F, Granero R, Aymamí N, et al. Age of onset in pathological gambling: clinical, therapeutic and personality correlates. *J Gambl Stud*. 2010 Jun;26(2):235–48.
 373. Jiménez-Murcia S, Granero R, Giménez M, Del Pino-Gutiérrez A, Mestre-Bach G, Mena-Moreno T, et al. Contribution of sex on the underlying mechanism of the gambling disorder severity. *Sci Rep*. 2020 Oct;10(1):18722.
 374. Abbott MW, McKenna BG. Gambling and problem gambling among recently sentenced women in new zealand prisons. *J Gambl Stud*. 2005;21(4):559–81.
 375. Potenza MN, Steinberg MA, McLaughlin SD, Rounsaville BJ, O'Malley SS. Illegal behaviors in problem gambling: analysis of data from a gambling helpline. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2000;28(4):389–403.
 376. Grant JE, Odlaug BL, Mooney ME. Telescoping phenomenon in pathological gambling: association with gender and comorbidities. *J Nerv Ment Dis*. 2012 Nov;200(11):996–8.
 377. Zakiniaez Y, Cosgrove KP, Mazure CM, Potenza MN. Does Telescoping Exist in Male and Female Gamblers? Does It Matter? *Front Psychol*. 2017 Sep 5;8.
 378. Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber LRN, Odlaug BL. Gender-related clinical and neurocognitive differences in individuals seeking treatment for pathological gambling. *J Psychiatr Res*. 2012 Sep;46(9):1206–11.
 379. Valenciano-Mendoza E, Mora-Maltas B, Mestre-Bach G, Munguía L, Richard J, Derevensky JL, et al. Clinical Correlates of Sports Betting: A Systematic Review. *J Gambl Stud*. 2023 Jun;39(2):579–624.
 380. Leino T, Torsheim T, Blaszczyński A, Griffiths M, Mentzoni R, Pallesen S, et al. The Relationship Between Structural Game Characteristics and Gambling Behavior: A Population-Level Study. *J Gambl Stud*. 2015 Dec;31(4):1297–315.
 381. Pettorruso M, Testa G, Granero R, Martinotti G, D'Andrea G, di Giannantonio M, et al. The transition time to gambling disorder: The roles that age, gambling preference and personality traits

- play. *Addict Behav.* 2021 May;116:106813.
382. Bonnaire C, Barrault S, Aïte A, Cassotti M, Moutier S, Varescon I. Relationship between pathological gambling, alexithymia, and gambling type. *Am J Addict.* 2017 Mar;26(2):152–60.
 383. Navas JF, Billieux J, Verdejo-García A, Perales JC. Neurocognitive components of gambling disorder: Implications for assessment, treatment and policy. *Harm Reduct Gambl A Public Heal Approach.* 2019;(November):54–67.
 384. Murch WS, Clark L. Games in the Brain: Neural Substrates of Gambling Addiction. *Neuroscientist.* 2016 Oct;22(5):534–45.
 385. Myrseth H, Brunborg GS, Eidem M. Differences in cognitive distortions between pathological and non-pathological gamblers with preferences for chance or skill games. *J Gambl Stud.* 2010 Dec;26(4):561–9.
 386. Mallorquí-Bagué N, Vintró-Alcaraz C, Verdejo-García A, Granero R, Fernández-Aranda F, Magaña P, et al. Impulsivity and cognitive distortions in different clinical phenotypes of gambling disorder: Profiles and longitudinal prediction of treatment outcomes. *Eur Psychiatry.* 2019 Sep;61:9–16.
 387. Allami Y, Hodgins DC, Young M, Brunelle N, Currie S, Dufour M, et al. A meta-analysis of problem gambling risk factors in the general adult population. *Addiction.* 2021 Nov;116(11):2968–77.
 388. Gainsbury S. *Internet Gambling.* Boston, MA, MA: Springer US; 2012. (SpringerBriefs in Behavioral Medicine; vol. 1).
 389. Díaz A, Pérez L. Online Gambling-Related Harm: Findings from the Study on the Prevalence, Behavior and Characteristics of Gamblers in Spain. *J Gambl Stud.* 2021 Jun;37(2):599–607.
 390. Mallorquí-Bagué N, Fernández-Aranda F, Lozano-Madrid M, Granero R, Mestre-Bach G, Baño M, et al. Internet gaming disorder and online gambling disorder: Clinical and personality correlates. *J Behav Addict.* 2017 Dec;6(4):669–77.
 391. Okuda M, Liu W, Cisewski JA, Segura L, Storr CL, Martins SS. Gambling Disorder and Minority Populations: Prevalence and Risk Factors. *Curr Addict Reports.* 2016 Sep;3(3):280–92.
 392. Subramaniam M, Chong SA, Satghare P, Browning CJ, Thomas S. Gambling and family: A two-way relationship. *J Behav Addict.* 2017 Dec;6(4):689–98.
 393. Martins SS, Wall MM, Eisenberg R, Blanco C, Santaella J, Ramos-Olazagasti M, et al. Trajectories of Sensation Seeking Among Puerto Rican Children and Youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Dec;54(12):1042–50.
 394. Maclaren V V, Fugelsang JA, Harrigan KA, Dixon MJ. The personality of pathological gamblers: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2011 Aug;31(6):1057–67.
 395. Echeburúa E, González-Ortega I, de Corral P, Polo-López R. Clinical gender differences among adult pathological gamblers seeking treatment. *J Gambl Stud.* 2011 Jun;27(2):215–27.
 396. Harris N, Newby J, Klein RG. Competitiveness facets and sensation seeking as predictors of problem gambling among a sample of university student gamblers. *J Gambl Stud.* 2015 Jun;31(2):385–96.
 397. Smith D, Battersby M, Harvey P. Does gender moderate the subjective measurement and structural paths in behavioural and cognitive aspects of gambling disorder in treatment-seeking adults? *Addict Behav.* 2015 Sep;48:12–8.
 398. Navas JF, Contreras-Rodríguez O, Verdejo-Román J, Perandrés-Gómez A, Albein-Urios N, Verdejo-García A, et al. Trait and neurobiological underpinnings of negative emotion regulation in gambling disorder. *Addiction.* 2017 Jun;112(6):1086–94.
 399. Williams AD, Grisham JR, Erskine A, Cassidy E. Deficits in emotion regulation associated with pathological gambling. *Br J Clin Psychol.* 2012 Jun;51(2):223–38.

400. Rogier G, Velotti P. Conceptualizing gambling disorder with the process model of emotion regulation. *J Behav Addict*. 2018 Jun;7(2):239–51.
401. Di Trani M, Renzi A, Vari C, Zavattini GC, Solano L. Gambling Disorder and Affect Regulation: The Role of Alexithymia and Attachment Style. *J Gambl Stud*. 2017 Jun;33(2):649–59.
402. Munguía L, Jiménez-Murcia S, Granero R, Baenas I, Agüera Z, Sánchez I, et al. Emotional regulation in eating disorders and gambling disorder: A transdiagnostic approach. *J Behav Addict*. 2021 Mar;10(3):508–23.
403. Mestre-Bach G, Granero R, Fernández-Aranda F, Potenza MN, Jiménez-Murcia S. Roles for Alexithymia, Emotion Dysregulation and Personality Features in Gambling Disorder: A Network Analysis. *J Gambl Stud*. 2023 Sep;39(3):1207–23.
404. Orlowski S, Bischof A, Besser B, Bischof G, Rumpf H-J. Deficits in emotion regulation strategies among problematic and pathological gamblers in a sample of vocational school students. *J Behav Addict*. 2019 Mar;8(1):94–102.
405. Jauregui P, Estévez A, Urbiola I. Pathological Gambling and Associated Drug and Alcohol Abuse, Emotion Regulation, and Anxious-Depressive Symptomatology. *J Behav Addict*. 2016 Jun;5(2):251–60.
406. Velotti P, Rogier G, Beomonte Zobel S, Billieux J. Association between gambling disorder and emotion (dys)regulation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2021 Jul;87:102037.
407. Mestre-Bach G, Steward T, Potenza MN, Granero R, Fernández-Aranda F, Mena-Moreno T, et al. The Role of ADHD Symptomatology and Emotion Dysregulation in Gambling Disorder. *J Atten Disord*. 2021 Jul;25(9):1230–9.
408. Marchica LA, Keough MT, Montreuil TC, Derevensky JL. Emotion regulation interacts with gambling motives to predict problem gambling among emerging adults. *Addict Behav*. 2020 Jul;106:106378.
409. Sancho M, de Gracia M, Granero R, González-Simarro S, Sánchez I, Fernández-Aranda F, et al. Differences in Emotion Regulation Considering Gender, Age, and Gambling Preferences in a Sample of Gambling Disorder Patients. *Front Psychiatry*. 2019 Sep;10.
410. Khanbhai Y, Smith D, Battersby M. Gender by Preferred Gambling Activity in Treatment Seeking Problem Gamblers: A Comparison of Subgroup Characteristics and Treatment Outcomes. *J Gambl Stud*. 2017 Mar;33(1):99–113.
411. Ronzitti S, Lutri V, Smith N, Clerici M, Bowden-Jones H. Gender Differences in Treatment-Seeking British Pathological Gamblers. *J Behav Addict*. 2016 Jun;5(2):231–8.
412. Weatherly JN, Cookman ML. Investigating Several Factors Potentially Related to Endorsing Gambling as an Escape. *Curr Psychol*. 2014 Sep;33(3):422–33.
413. Wang C, Cunningham-Erdogdu P, Steers M-LN, Weinstein AP, Neighbors C. Stressful life events and gambling: The roles of coping and impulsivity among college students. *Addict Behav*. 2020 Aug;107:106386.
414. Calado F, Alexandre J, Griffiths MD. How coping styles, cognitive distortions, and attachment predict problem gambling among adolescents and young adults. *J Behav Addict*. 2017 Dec;6(4):648–57.
415. Sundqvist K, Rosendahl I. Problem Gambling and Psychiatric Comorbidity-Risk and Temporal Sequencing Among Women and Men: Results from the Swelogs Case-Control Study. *J Gambl Stud*. 2019 Sep;35(3):757–71.
416. Mestre-Bach G, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Potenza MN. Emotional regulation in gambling disorder. *Curr Opin Behav Sci*. 2020 Feb;31:102–8.
417. Lorains FK, Cowlshaw S, Thomas SA. Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction*. 2011 Mar;106(3):490–8.

418. Mann K, Lemenager T, Zois E, Hoffmann S, Nakovics H, Beutel M, et al. Comorbidity, family history and personality traits in pathological gamblers compared with healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2017 May;42:120–8.
419. Dowling NA, Cowlishaw S, Jackson AC, Merkouris SS, Francis KL, Christensen DR. Prevalence of psychiatric comorbidity in treatment-seeking problem gamblers: A systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015 Jun;49(6):519–39.
420. Rash C, Weinstock J, Van Patten R. A review of gambling disorder and substance use disorders. *Subst Abuse Rehabil*. 2016 Mar;3.
421. Grant JE, Chamberlain SR. Gambling and substance use: Comorbidity and treatment implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Apr;99:109852.
422. Jiménez-Murcia S, Giménez M, Granero R, Masuet-Aumatell C, Ramón JM, Agüero F, et al. Gambling disorder seeking treatment patients and tobacco use in relation to clinical profiles. *Addict Behav*. 2021 Mar;114:106723.
423. Valenciano-Mendoza E, Fernández-Aranda F, Granero R, Gómez-Peña M, Moragas L, Pino-Gutiérrez A del, et al. Suicidal behavior in patients with gambling disorder and their response to psychological treatment: The roles of gender and gambling preference. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov 1;143:317–26.
424. Moghaddam JF, Yoon G, Dickerson DL, Kim SW, Westermeyer J. Suicidal ideation and suicide attempts in five groups with different severities of gambling: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Am J Addict*. 2015 Jun;24(4):292–8.
425. Karlsson A, Håkansson A. Gambling disorder, increased mortality, suicidality, and associated comorbidity: A longitudinal nationwide register study. *J Behav Addict*. 2018 Dec;7(4):1091–9.
426. Håkansson A, Karlsson A. Suicide Attempt in Patients With Gambling Disorder—Associations With Comorbidity Including Substance Use Disorders. *Front Psychiatry*. 2020 Nov;11.
427. Guerrero-Vaca D, Granero R, Fernández-Aranda F, González-Doña J, Müller A, Brand M, et al. Underlying Mechanism of the Comorbid Presence of Buying Disorder with Gambling Disorder: A Pathways Analysis. *J Gambl Stud*. 2019 Mar;35(1):261–73.
428. Ford M, Håkansson A. Problem gambling, associations with comorbid health conditions, substance use, and behavioural addictions: Opportunities for pathways to treatment. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227644.
429. Dowling NA, Merkouris SS, Lorains FK. Interventions for comorbid problem gambling and psychiatric disorders: Advancing a developing field of research. *Addict Behav*. 2016 Jul;58:21–30.
430. Ayala-Rojas RE, Granero R, Mora-Maltas B, Rivas S, Fernández-Aranda F, Gómez-Peña M, et al. Factors related to the dual condition of gambling and gaming disorders: A path analysis model. *J Psychiatr Res*. 2021 Dec;145:148–58.
431. Yau YHC, Potenza MN. Gambling Disorder and Other Behavioral Addictions. *Harv Rev Psychiatry*. 2015 Mar;23(2):134–46.
432. Tang KTY, Kim HS, Hodgins DC, McGrath DS, Tavares H. Gambling disorder and comorbid behavioral addictions: Demographic, clinical, and personality correlates. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112763.
433. Jiménez-Murcia S, Granero R, Wolz I, Baño M, Mestre-Bach G, Steward T, et al. Food Addiction in Gambling Disorder: Frequency and Clinical Outcomes. *Front Psychol*. 2017 Apr;8.
434. Del Pino-Gutiérrez A, Fernández-Aranda F, Granero R, Tárrega S, Valdepérez A, Agüera Z, et al. Impact of alcohol consumption on clinical aspects of gambling disorder. *Int J Ment Health Nurs*. 2017 Apr;26(2):121–8.
435. Jiménez-Murcia S, Del Pino-Gutiérrez A,

- Fernández-Aranda F, Granero R, Hakansson A, Tárrega S, et al. Treatment Outcome in Male Gambling Disorder Patients Associated with Alcohol Use. *Front Psychol*. 2016 Mar 31;7.
436. Goodie AS, Fortune EE. Measuring cognitive distortions in pathological gambling: review and meta-analyses. *Psychol Addict Behav*. 2013 Sep;27(3):730–43.
 437. Granero R, Fernández-Aranda F, Valero-Solís S, Del Pinogutiérrez A, Mestre-Bach G, Baenas I, et al. The influence of chronological age on cognitive biases and impulsivity levels in male patients with gambling disorder. *J Behav Addict*. 2020 Jun 1;9(2):383–400.
 438. Orlowski S, Tietjen E, Bischof A, Brandt D, Schulte L, Bischof G, et al. The association of cognitive distortions and the type of gambling in problematic and disordered gambling. *Addict Behav*. 2020 Sep;108:106445.
 439. Potenza MN. The neural bases of cognitive processes in gambling disorder. *Trends Cogn Sci*. 2014 Aug;18(8):429–38.
 440. Raylu N, Oei TPS, Loo JMY, Tsai J-S. Testing the Validity of a Cognitive Behavioral Model for Gambling Behavior. *J Gambl Stud*. 2016 Jun;32(2):773–88.
 441. Nicholson R, Graves C, Ellery M, Afifi TO. The Temporal Relationship Between Faulty Gambling Cognitions and Gambling Severity in Young Adults. *J Gambl Stud*. 2016 Dec;32(4):1215–29.
 442. Labrador M, Labrador FJ, Crespo M, Echeburúa E, Becoña E. Cognitive Distortions in Gamblers and Non-gamblers of a Representative Spanish Sample. *J Gambl Stud*. 2020 Mar;36(1):207–22.
 443. Ciccarelli M, Griffiths MD, Nigro G, Cosenza M. Decision making, cognitive distortions and emotional distress: A comparison between pathological gamblers and healthy controls. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2017 Mar;54:204–10.
 444. Mallorquí-Bagué N, Tolosa-Sola I, Fernández-Aranda F, Granero R, Fagundo AB, Lozano-Madrid M, et al. Cognitive Deficits in Executive Functions and Decision-Making Impairments Cluster Gambling Disorder Sub-types. *J Gambl Stud*. 2018 Mar;34(1):209–23.
 445. Yakovenko I, Hodgins DC, El-Guebaly N, Casey DM, Currie SR, Smith GJ, et al. Cognitive distortions predict future gambling involvement. *Int Gambl Stud*. 2016 May 3;16(2):175–92.
 446. Yang Y, Zhong X, Wu D, Li H, Li M. Positive association between trait impulsivity and high gambling-related cognitive biases among college students. *Psychiatry Res*. 2016 Sep;243:71–4.
 447. Del Prete F, Steward T, Navas JF, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Oei TPS, et al. The role of affect-driven impulsivity in gambling cognitions: A convenience-sample study with a Spanish version of the Gambling-Related Cognitions Scale. *J Behav Addict*. 2017 Mar;6(1):51–63.
 448. Mestre-Bach G, Steward T, Granero R, Fernández-Aranda F, Mena-Moreno T, Vintró-Alcaraz C, et al. Dimensions of Impulsivity in Gambling Disorder. *Sci Rep*. 2020 Jan;10(1):397.
 449. Kräplin A, Bühringer G, Oosterlaan J, van den Brink W, Goshke T, Goudriaan AE. Dimensions and disorder specificity of impulsivity in pathological gambling. *Addict Behav*. 2014 Nov;39(11):1646–51.
 450. Mallorquí-Bagué N, Mestre-Bach G, Lozano-Madrid M, Fernandez-Aranda F, Granero R, Vintró Alcaraz C, et al. Trait impulsivity and cognitive domains involving impulsivity and compulsivity as predictors of gambling disorder treatment response. *Addict Behav*. 2018 Dec;87:169–76.
 451. Ioannidis K, Hook R, Wickham K, Grant JE, Chamberlain SR. Impulsivity in Gambling Disorder and problem gambling: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jul;44(8):1354–61.
 452. Koob GF. The dark side of emotion: the

- addiction perspective. *Eur J Pharmacol*. 2015 Apr;753:73–87.
453. Cosenza M, Nigro G. Wagering the future: Cognitive distortions, impulsivity, delay discounting, and time perspective in adolescent gambling. *J Adolesc*. 2015 Dec;45:56–66.
 454. Jara-Rizzo MF, Navas JF, Steward T, López-Gómez M, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, et al. Impulsivity and problem awareness predict therapy compliance and dropout from treatment for gambling disorder. *Adicciones*. 2019 Apr;31(2):147–59.
 455. Del Pino-Gutiérrez A, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F, Agüera Z, Granero R, Hakansson A, et al. The relevance of personality traits in impulsivity-related disorders: From substance use disorders and gambling disorder to bulimia nervosa. *J Behav Addict*. 2017;6(3):396–405.
 456. Rogier G, Beomonte Zobel S, Velotti P. Pathological personality facets and emotion (dys)regulation in gambling disorder. *Scand J Psychol*. 2020 Apr;61(2):262–70.
 457. Savvidou LG, Fagundo AB, Fernández-Aranda F, Granero R, Claes L, Mallorquí-Bagué N, et al. Is gambling disorder associated with impulsivity traits measured by the UPPS-P and is this association moderated by sex and age? *Compr Psychiatry*. 2017 Jan;72:106–13.
 458. Kim HS, Poole JC, Hodgins DC, McGrath DS, Dobson KS. Betting to deal: coping motives mediate the relationship between urgency and Problem gambling severity. *Addict Res Theory*. 2019 Mar;27(2):95–103.
 459. Rogier G, Colombi F, Velotti P. A brief report on dysregulation of positive emotions and impulsivity: Their roles in gambling disorder. *Curr Psychol*. 2022 Apr;41(4):1835–41.
 460. Vintró-Alcaraz C, Mestre-Bach G, Granero R, Gómez-Peña M, Moragas L, Fernández-Aranda F, et al. Do emotion regulation and impulsivity differ according to gambling preferences in clinical samples of gamblers? *Addict Behav*. 2022 Mar 1;126.
 461. Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol*. 2013 Sep;108:44–79.
 462. Steward T, Mestre-Bach G, Fernández-Aranda F, Granero R, Perales JC, Navas JF, et al. Delay discounting and impulsivity traits in young and older gambling disorder patients. *Addict Behav*. 2017 Aug;71:96–103.
 463. Volkow ND, Baler RD. NOW vs LATER brain circuits: implications for obesity and addiction. *Trends Neurosci*. 2015 Jun;38(6):345–52.
 464. Wiehler A, Peters J. Reward-based decision making in pathological gambling: the roles of risk and delay. *Neurosci Res*. 2015 Jan;90:3–14.
 465. Brevers D, Bechara A, Cleeremans A, Noël X. Iowa Gambling Task (IGT): Twenty years after - gambling disorder and IGT. *Frontiers in Psychology*. 2013.
 466. Mallorquí-Bagué N, Fagundo AB, Jimenez-Murcia S, de la Torre R, Baños RM, Botella C, et al. Decision Making Impairment: A Shared Vulnerability in Obesity, Gambling Disorder and Substance Use Disorders? Weinstein AM, editor. *PLoS One*. 2016 Sep;11(9):e0163901.
 467. López-Torres I, León-Quismondo L, Ibáñez A. Impulsivity, Lack of Premeditation, and Debts in Online Gambling Disorder. *Front psychiatry*. 2020;11:618148.
 468. Ochoa C, Alvarez-Moya EM, Penelo E, Aymami MN, Gómez-Peña M, Fernández-Aranda F, et al. Decision-making deficits in pathological gambling: the role of executive functions, explicit knowledge and impulsivity in relation to decisions made under ambiguity and risk. *Am J Addict*. 2013;22(5):492–9.
 469. van Timmeren T, Daams JG, van Holst RJ, Goudriaan AE. Compulsivity-related neurocognitive performance deficits in gambling disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jan;84:204–17.
 470. Bottesi G, Ghisi M, Ouimet AJ, Tira MD,

- Sanavio E. Compulsivity and Impulsivity in Pathological Gambling: Does a Dimensional-Transdiagnostic Approach Add Clinical Utility to DSM-5 Classification? *J Gambl Stud.* 2015 Sep;31(3):825–47.
471. Scherrer JF, Xian H, Slutske WS, Eisen SA, Potenza MN. Associations between obsessive-compulsive classes and pathological gambling in a national cohort of male twins. *JAMA psychiatry.* 2015 Apr;72(4):342–9.
472. Mallorquí-Bagué N, Mestre-Bach G, Lozano-Madrid M, Granero R, Vintró-Alcaraz C, Fernández-Aranda F, et al. Gender and gambling disorder: Differences in compulsivity-related neurocognitive domains. *Addict Behav.* 2021 Feb;113:106683.
473. Mestre-Bach G, Steward T, Balodis IM, DeVito EE, Yip SW, George TP, et al. Discrete Roles for Impulsivity and Compulsivity in Gambling Disorder. *Front Psychiatry.* 2021 Dec;12.
474. Muela I, Navas JF, Barrada JR, López-Guerrero J, Rivero FJ, Brevers D, et al. Operationalization and measurement of compulsivity across video gaming and gambling behavioral domains. *BMC Psychol.* 2023 Nov;11(1):407.
475. Mestre-Bach G, Granero R, Fernández-Aranda F, Potenza MN, Jiménez-Murcia S. Obsessive-compulsive, harm-avoidance and persistence tendencies in patients with gambling, gaming, compulsive sexual behavior and compulsive buying-shopping disorders/concerns. *Addict Behav.* 2023 Apr;139:107591.
476. Bey K, Weinhold L, Grützmann R, Heinzl S, Kaufmann C, Klawohn J, et al. The polygenic risk for obsessive-compulsive disorder is associated with the personality trait harm avoidance. *Acta Psychiatr Scand.* 2020 Oct;142(4):326–36.
477. Billieux J, Van der Linden M, Khazaal Y, Zullino D, Clark L. Trait gambling cognitions predict near-miss experiences and persistence in laboratory slot machine gambling. *Br J Psychol.* 2012 Aug;103(3):412–27.
478. Choi S-W, Kim HS, Kim G-Y, Jeon Y, Park SM, Lee J-Y, et al. Similarities and differences among Internet gaming disorder, gambling disorder and alcohol use disorder: a focus on impulsivity and compulsivity. *J Behav Addict.* 2014 Dec;3(4):246–53.
479. Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Feb;35(3):591–604.
480. Marazziti D, Catena Dell'osso M, Conversano C, Consoli G, Vivarelli L, Mungai F, et al. Executive function abnormalities in pathological gamblers. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2008 Mar;4:7.
481. Perales JC, King DL, Navas JF, Schimmenti A, Sescousse G, Starcevic V, et al. Learning to lose control: A process-based account of behavioral addiction. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020 Jan;108:771–80.
482. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005 Apr;23(1):137–51.
483. Blanco C, Potenza MN, Kim SW, Ibáñez A, Zaninelli R, Saiz-Ruiz J, et al. A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Res.* 2009 May;167(1–2):161–8.
484. Moccia L, Pettorruso M, De Crescenzo F, De Risio L, di Nuzzo L, Martinotti G, et al. Neural correlates of cognitive control in gambling disorder: a systematic review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Jul;78:104–16.
485. Raimo S, Cropano M, Trojano L, Santangelo G. The neural basis of gambling disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jan;120:279–302.
486. Brevers D, Noël X, He Q, Melrose JA,

- Bechara A. Increased ventral-striatal activity during monetary decision making is a marker of problem poker gambling severity. *Addict Biol.* 2016 May;21(3):688–99.
487. Clark L, Boileau I, Zack M. Neuroimaging of reward mechanisms in Gambling disorder: an integrative review. *Mol Psychiatry.* 2019 May;24(5):674–93.
488. Koehler S, Ovadia-Caro S, van der Meer E, Villringer A, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N, et al. Increased functional connectivity between prefrontal cortex and reward system in pathological gambling. *PLoS One.* 2013;8(12):e84565.
489. Gelskov S V., Madsen KH, Ramsøy TZ, Siebner HR. Aberrant neural signatures of decision-making: Pathological gamblers display cortico-striatal hypersensitivity to extreme gambles. *Neuroimage.* 2016 Mar;128:342–52.
490. Robinson TE, Berridge KC. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev.* 1993;18(3):247–91.
491. Blum K, Gardner E, Oscar-Berman M, Gold M. “Liking” and “wanting” linked to Reward Deficiency Syndrome (RDS): hypothesizing differential responsivity in brain reward circuitry. *Curr Pharm Des.* 2012 Jan;18(1):113–8.
492. Comings DE, Blum K. Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res.* 2000;126:325–41.
493. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev.* 1998 Dec;28(3):309–69.
494. Robinson MJF, Fischer AM, Ahuja A, Lesser EN, Maniates H. Roles of “Wanting” and “Liking” in Motivating Behavior: Gambling, Food, and Drug Addictions. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;27:105–36.
495. Clark L, Studer B, Bruss J, Tranel D, Bechara A. Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Apr;111(16):6098–103.
496. Blum K, Gondre-lewis M, Steinberg B, Elman I, Baron D, Modestino EJ, et al. U . S . Department of Veterans Affairs. 2019;4(1):1–16.
497. Slutske WS, Piasecki TM, Ellingson JM, Martin NG. The family history method in disordered gambling research: a comparison of reports obtained from discordant twin pairs. *Twin Res Hum Genet.* 2010 Aug;13(4):340–6.
498. Potenza MN, Xian H, Shah K, Scherrer JF, Eisen SA. Shared genetic contributions to pathological gambling and major depression in men. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Sep;62(9):1015–21.
499. Shah KR, Eisen SA, Xian H, Potenza MN. Genetic studies of pathological gambling: a review of methodology and analyses of data from the Vietnam Era Twin Registry. *J Gambl Stud.* 2005;21(2):179–203.
500. Slutske WS, Eisen S, Xian H, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol.* 2001 May;110(2):297–308.
501. Eisen SA, Slutske WS, Lyons MJ, Lassman J, Xian H, Toomey R, et al. The genetics of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2001 Jul;6(3):195–204.
502. Slutske WS, Richmond-Rakerd LS. A closer look at the evidence for sex differences in the genetic and environmental influences on gambling in the national longitudinal study of adolescent health: from disordered to ordered gambling. *Addiction.* 2014 Jan;109(1):120–7.
503. Lind PA, Zhu G, Montgomery GW, Madden PAF, Heath AC, Martin NG, et al. Genome-wide association study of a quantitative disordered gambling trait. *Addict Biol.* 2013 May;18(3):511–22.
504. Slutske WS, Ellingson JM, Richmond-Rakerd LS, Zhu G, Martin NG. Shared genetic vulnerability for disordered gambling and alcohol use disorder in men and women: evidence from a national

- community-based Australian Twin Study. *Twin Res Hum Genet.* 2013 Apr;16(2):525–34.
505. Slutske WS, Meier MH, Zhu G, Statham DJ, Blaszczyński A, Martin NG. The Australian Twin Study of Gambling (OZ-GAM): rationale, sample description, predictors of participation, and a first look at sources of individual differences in gambling involvement. *Twin Res Hum Genet.* 2009 Feb;12(1):63–78.
 506. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Jun;67(6):624–30.
 507. Giddens JL, Xian H, Scherrer JF, Eisen SA, Potenza MN. Shared genetic contributions to anxiety disorders and pathological gambling in a male population. *J Affect Disord.* 2011 Aug;132(3):406–12.
 508. Xian H, Scherrer JF, Slutske WS, Shah KR, Volberg R, Eisen SA. Genetic and Environmental Contributions to Pathological Gambling Symptoms in a 10-Year Follow-Up. *Twin Res Hum Genet.* 2007 Feb 1;10(1):174–9.
 509. Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *Lancet (London, England).* 2011 Nov;378(9806):1874–84.
 510. Leeman RF, Potenza MN. A targeted review of the neurobiology and genetics of behavioural addictions: an emerging area of research. *Can J Psychiatry.* 2013 May;58(5):260–73.
 511. Black DW, Monahan PO, Temkit M, Shaw M. A family study of pathological gambling. *Psychiatry Res.* 2006 Mar;141(3):295–303.
 512. Lobo DSS, Kennedy JL. Genetic aspects of pathological gambling: a complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addiction.* 2009 Sep;104(9):1454–65.
 513. Blanco C, Myers J, Kendler KS. Gambling, disordered gambling and their association with major depression and substance use: a web-based cohort and twin-sibling study. *Psychol Med.* 2012 Mar;42(3):497–508.
 514. Beaver KM, Hoffman T, Shields RT, Vaughn MG, DeLisi M, Wright JP. Gender differences in genetic and environmental influences on gambling: results from a sample of twins from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Addiction.* 2010 Mar;105(3):536–42.
 515. Slutske WS. Has the Genetic Contribution to the Propensity to Gamble Increased? Evidence From National Twin Studies Conducted in 1962 and 2002. *Twin Res Hum Genet.* 2018 Apr;21(2):119–25.
 516. Xuan Y-H, Li S, Tao R, Chen J, Rao L-L, Wang XT, et al. Genetic and Environmental Influences on Gambling: A Meta-Analysis of Twin Studies. *Front Psychol.* 2017 Dec 5;8.
 517. Davis CN, Slutske WS, Martin NG, Agrawal A, Lynskey MT. Genetic and environmental influences on gambling disorder liability: a replication and combined analysis of two twin studies. *Psychol Med.* 2019 Jul;49(10):1705–12.
 518. Richmond-Rakerd LS, Slutske WS, Heath AC, Martin NG. Genetic and environmental influences on the ages of drinking and gambling initiation: evidence for distinct aetiologies and sex differences. *Addiction.* 2014 Feb;109(2):323–31.
 519. Slutske WS, Cho S Bin, Piasecki TM, Martin NG. Genetic overlap between personality and risk for disordered gambling: Evidence from a national community-based Australian twin study. *J Abnorm Psychol.* 2013 Feb;122(1):250–5.
 520. Gorwood P, Le Strat Y, Ramoz N, Dubertret C, Moalic J-M, Simonneau M. Genetics of dopamine receptors and drug addiction. *Hum Genet.* 2012 Jun;131(6):803–22.
 521. Lobo DSS, Kennedy JL. The genetics of gambling and behavioral addictions. *CNS Spectr.* 2006 Dec;11(12):931–9.
 522. Xian H, Giddens JL, Scherrer JF, Eisen SA, Potenza MN. Environmental factors selectively impact co-occurrence of

- problem/pathological gambling with specific drug-use disorders in male twins. *Addiction*. 2014 Apr 12;109(4):635–44.
523. Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jul;57(7):666–73.
 524. Lobo DSS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, et al. Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambl Stud*. 2007 Dec;23(4):421–33.
 525. Lobo DSS, Souza RP, Tong RP, Casey DM, Hodgins DC, Smith GJ, et al. Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biol Psychol*. 2010 Sep;85(1):33–7.
 526. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C, et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet*. 2001 Aug;60(2):107–16.
 527. Lim S, Ha J, Choi S-W, Kang S-G, Shin Y-C. Association study on pathological gambling and polymorphisms of dopamine D1, D2, D3, and D4 receptor genes in a Korean population. *J Gambl Stud*. 2012 Sep;28(3):481–91.
 528. Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al. Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry*. 1997 Jan;2(1):44–56.
 529. Verdejo-García A, Clark L, Verdejo-Román J, Albein-Urios N, Martínez-Gonzalez JM, Gutierrez B, et al. Neural substrates of cognitive flexibility in cocaine and gambling addictions. *Br J Psychiatry*. 2015 Aug;207(2):158–64.
 530. Fagundo AB, Fernández-Aranda F, de la Torre R, Verdejo-García A, Granero R, Penelo E, et al. Dopamine DRD2/ANKK1 Taq1A and DAT1 VNTR polymorphisms are associated with a cognitive flexibility profile in pathological gamblers. *J Psychopharmacol*. 2014 Dec;28(12):1170–7.
 531. Ibáñez A, Blanco C, Donahue E, Lesieur HR, Pérez de Castro I, Fernández-Piqueras J, et al. Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry*. 2001 Oct;158(10):1733–5.
 532. Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*. 1996 Jun;6(3):223–34.
 533. Joutsa J, Hirvonen MM, Arponen E, Hietala J, Kaasinen V. DRD2-related Taq1A genotype is associated with dopamine release during a gambling task. *J Addict Med*. 2014;8(4):294–5.
 534. Lobo DSS, Aleksandrova L, Knight J, Casey DM, El-Guebaly N, Nobrega JN, et al. Addiction-related genes in gambling disorders: new insights from parallel human and pre-clinical models. *Mol Psychiatry*. 2015 Aug;20(8):1002–10.
 535. Gray JC, MacKillop J. Genetic basis of delay discounting in frequent gamblers: examination of a priori candidates and exploration of a panel of dopamine-related loci. *Brain Behav*. 2014;4(6):812–21.
 536. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999 Aug;88(4):358–68.
 537. Dreber A, Rand DG, Wernerfelt N, García JR, Vilar MG, Lum JK, et al. Dopamine and risk choices in different domains: Findings among serious tournament bridge players. *J Risk Uncertain*. 2011 Aug;43(1):19–38.
 538. Eisenegger C, Knoch D, Ebstein RP, Gianotti LRR, Sándor PS, Fehr E. Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior. *Biol Psychiatry*. 2010 Apr;67(8):702–6.

539. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Saiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic contribution to pathological gambling: possible association between a functional DNA polymorphism at the serotonin transporter gene (5-HTT) and affected men. *Pharmacogenetics*. 1999 Jun;9(3):397–400.
540. Kim KM, Choi S-W, Kim D, Lee J, Kim JW. Associations among the opioid receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism, psychiatric symptoms, and quantitative EEG in Korean males with gambling disorder: A pilot study. *J Behav Addict*. 2019 Sep;8(3):463–70.
541. Wilson D, da Silva Lobo DS, Tavares H, Gentil V, Vallada H. Family-based association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene. *J Mol Neurosci*. 2013 Mar;49(3):550–3.
542. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Saiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):927–8.
543. Yang B-Z, Balodis IM, Lacadie CM, Xu J, Potenza MN. A Preliminary Study of DBH (Encoding Dopamine Beta-Hydroxylase) Genetic Variation and Neural Correlates of Emotional and Motivational Processing in Individuals With and Without Pathological Gambling. *J Behav Addict*. 2016 May 19;5(2):282–92.
544. Grant JE, Leppink EW, Redden SA, Odlaug BL, Chamberlain SR. COMT genotype, gambling activity, and cognition. *J Psychiatr Res*. 2015 Sep;68:371–6.
545. Guillot CR, Fanning JR, Liang T, Berman ME. COMT Associations with Disordered Gambling and Drinking Measures. *J Gambl Stud*. 2015 Jun;31(2):513–24.
546. Ibáñez A, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Blanco C, Saiz-Ruiz J. Pathological gambling and DNA polymorphic markers at MAO-A and MAO-B genes. *Mol Psychiatry*. 2000 Jan;5(1):105–9.
547. Pérez de Castro I, Ibáñez A, Torres P, Sáiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J. Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics*. 1997 Oct;7(5):345–8.
548. Ibáñez A, Blanco C, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Sáiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gambl Stud*. 2003;19(1):11–22.
549. American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. reviewed): DSM-4-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
550. Lesieur HR, Blume SB. The South Oaks Gambling Screen (SOGS): A new instrument for the identification of Pathological gamblers. *Am J Psychiatry*. 1987 Sep;144(9):1184–8.
551. Li C-Y, Mao X, Wei L. Genes and (common) pathways underlying drug addiction. *PLoS Comput Biol*. 2008 Jan;4(1):e2.
552. Czibere L, Baur LA, Wittmann A, Gemmeke K, Steiner A, Weber P, et al. Profiling trait anxiety: transcriptome analysis reveals cathepsin B (Ctsb) as a novel candidate gene for emotionality in mice. *PLoS One*. 2011;6(8):e23604.
553. Suzuki K, Nakamura K, Iwata Y, Sekine Y, Kawai M, Sugihara G, et al. Decreased expression of reelin receptor VLDLR in peripheral lymphocytes of drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res*. 2008 Jan;98(1–3):148–56.
554. Barr AM, Fish KN, Markou A. The reelin receptors VLDLR and ApoER2 regulate sensorimotor gating in mice. *Neuropharmacology*. 2007 Mar;52(4):1114–23.
555. Zoghbi HY, Orr HT. Pathogenic Mechanisms of a Polyglutamine-mediated Neurodegenerative Disease, Spinocerebellar Ataxia Type 1. *J Biol Chem*. 2009 Mar;284(12):7425–9.

556. Lang M, Leménager T, Streit F, Fauth-Bühler M, Frank J, Juraeva D, et al. Genome-wide association study of pathological gambling. *Eur Psychiatry*. 2016 Aug;36:38–46.
557. Geisel O, Panneck P, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with pathological gambling and internet use disorder. *Psychiatry Res*. 2015 Mar;226(1):97–102.
558. Li X, Wolf ME. Multiple faces of BDNF in cocaine addiction. *Behav Brain Res*. 2015 Feb;279:240–54.
559. Linnet J. The anticipatory dopamine response in addiction: A common neurobiological underpinning of gambling disorder and substance use disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar;98:109802.
560. Koo JW, Mazei-Robison MS, Chaudhury D, Juarez B, LaPlant Q, Ferguson D, et al. BDNF Is a Negative Modulator of Morphine Action. *Science* (80-). 2012 Oct 5;338(6103):124–8.
561. Russo SJ, Mazei-Robison MS, Ables JL, Nestler EJ. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology*. 2009;56 Suppl 1(Suppl 1):73–82.
562. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. *Nature*. 2001 May;411(6833):86–9.
563. Nikulina EM, Johnston CE, Wang J, Hammer RP. Neurotrophins in the ventral tegmental area: Role in social stress, mood disorders and drug abuse. *Neuroscience*. 2014 Dec;282:122–38.
564. Bardeen JR, Daniel TA, Gratz KL, Vallender EJ, Garrett MR, Tull MT. The BDNF Val66Met Polymorphism Moderates the Relationship Between Posttraumatic Stress Disorder and Trauma Script-evoked Attentional Bias to Cocaine Cues Among Patients with Cocaine Dependence. *J Anxiety Disord*. 2020 May;72:102223.
565. Berton O, McClung CA, Dileone RJ, Krishnan V, Renthal W, Russo SJ, et al. Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*. 2006 Feb;311(5762):864–8.
566. Barker JM, Taylor JR, De Vries TJ, Peters J. Brain-derived neurotrophic factor and addiction: Pathological versus therapeutic effects on drug seeking. *Brain Res*. 2015 Dec;1628(Pt A):68–81.
567. Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, van Dyck CH, Charney DS, et al. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2006 Jun 5;141B(4):387–93.
568. Guerin AA, Nestler EJ, Berk M, Lawrence AJ, Rossell SL, Kim JH. Genetics of methamphetamine use disorder: A systematic review and meta-analyses of gene association studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Jan;120:48–74.
569. Angelucci F, Martinotti G, Gelfo F, Righino E, Conte G, Caltagirone C, et al. Enhanced BDNF serum levels in patients with severe pathological gambling. *Addict Biol*. 2013 Jul;18(4):749–51.
570. Geisel O, Banas R, Hellweg R, Müller CA. Altered serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with pathological gambling. *Eur Addict Res*. 2012;18(6):297–301.
571. Choi S-W, Shin Y-C, Mok JY, Kim D-J, Choi J-S, Suk-Hyun Hwang S. Serum BDNF levels in patients with gambling disorder are associated with the severity of gambling disorder and Iowa Gambling Task indices. *J Behav Addict*. 2016 Mar;5(1):135–9.
572. Kim KMIN, Choi S-W, Lee J, Kim JW. EEG correlates associated with the severity of gambling disorder and serum BDNF levels in patients with gambling disorder. *J Behav Addict*. 2018 Jun;7(2):331–8.
573. Leyton M, Vezina P. Dopamine ups and downs in vulnerability to addictions: a

- neurodevelopmental model. *Trends Pharmacol Sci.* 2014 Jun;35(6):268–76.
574. Winstanley CA, Clark L. Translational Models of Gambling-Related Decision-Making. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016;28:93–120.
 575. Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PRA. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci.* 2015 May;16(5):305–12.
 576. Potenza MN. How central is dopamine to pathological gambling or gambling disorder? *Front Behav Neurosci.* 2013;7.
 577. Potenza MN. Searching for Replicable Dopamine-Related Findings in Gambling Disorder. *Biol Psychiatry.* 2018 Jun;83(12):984–6.
 578. Potenza MN. Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008 Oct;363(1507):3181–9.
 579. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The lancet Psychiatry.* 2016 Aug;3(8):760–73.
 580. Miuli A, Pettorruso M, Romanelli E, Stigliano G, Di Giuda D, De-Giorgio F, et al. Does DRD2 Taq1A Mediate Aripiprazole-Induced Gambling Disorder? A Pharmacogenetic Hypothesis. *Front Psychiatry.* 2020 Apr;11.
 581. Zack M, Poulos CX. Amphetamine Primes Motivation to Gamble and Gambling-Related Semantic Networks in Problem Gamblers. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Jan 1;29(1):195–207.
 582. Zack M, Poulos CX. A D2 Antagonist Enhances the Rewarding and Priming Effects of a Gambling Episode in Pathological Gamblers. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Aug 3;32(8):1678–86.
 583. Fong T, Kalechstein A, Bernhard B, Rosenthal R, Rugle L. A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine for the treatment of video poker pathological gamblers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008 May;89(3):298–303.
 584. McElroy SL, Nelson EB, Welge JA, Kaehler L, Keck PE. Olanzapine in the treatment of pathological gambling: a negative randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008 Mar;69(3):433–40.
 585. Pettorruso M, Di Carlo F, Romeo VM, Jimenez-Murcia S, Grant JE, Martinotti G, et al. The pharmacological management of gambling disorder: if, when, and how. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Mar;24(4):419–23.
 586. Roy A, Adinoff B, Roehrich L, Lamparski D, Custer R, Lorenz V, et al. Pathological gambling. A psychobiological study. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Apr;45(4):369–73.
 587. Roy A, De Jong J, Linnoila M. Extraversion in pathological gamblers. Correlates with indexes of noradrenergic function. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Aug;46(8):679–81.
 588. Meyer G, Schwertfeger J, Exton MS, Janssen OE, Knapp W, Stadler MA, et al. Neuroendocrine response to casino gambling in problem gamblers. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 Nov;29(10):1272–80.
 589. Pallanti S, Bernardi S, Allen A, Chaplin W, Watner D, DeCaria CM, et al. Noradrenergic function in pathological gambling: blunted growth hormone response to clonidine. *J Psychopharmacol.* 2010 Jun;24(6):847–53.
 590. Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2009 Aug;10(8):561–72.
 591. Kalivas PW, Volkow ND. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. *Mol Psychiatry.* 2011 Oct;16(10):974–86.
 592. Nussbaum D, Honarmand K, Govoni R, Kalahani-Bargis M, Bass S, Ni X, et al. An eight component decision-making model for problem gambling: a systems approach to stimulate integrative research. *J Gambl Stud.* 2011 Dec;27(4):523–63.

593. Nordin C, Gupta RC, Sjödin I. Cerebrospinal fluid amino acids in pathological gamblers and healthy controls. *Neuropsychobiology*. 2007;56(2–3):152–8.
594. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Potenza MN, Schreiber LRN, Donahue CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine plus imaginal desensitization for nicotine-dependent pathological gamblers. *J Clin Psychiatry*. 2014 Jan;75(1):39–45.
595. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 Mar;36(2):78–86.
596. Goslar M, Leibetseder M, Muench HM, Hofmann SG, Laireiter A-R. Pharmacological Treatments for Disordered Gambling: A Meta-analysis. *J Gambl Stud*. 2019 Jun;35(2):415–45.
597. Kraus SW, Etuk R, Potenza MN. Current pharmacotherapy for gambling disorder: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb;21(3):287–96.
598. Di Nicola M, De Crescenzo F, D'Alò GL, Remondi C, Panaccione I, Moccia L, et al. Pharmacological and Psychosocial Treatment of Adults With Gambling Disorder: A Meta-Review. *J Addict Med*. 2020;14(4):e15–23.
599. Dowling N, Merkouris S, Lubman D, Thomas S, Bowden-Jones H, Cowlishaw S. Pharmacological interventions for the treatment of disordered and problem gambling. *Cochrane database Syst Rev*. 2022 Sep;9(9):CD008936.
600. Grant JE, Chamberlain SR, Odlaug BL, Potenza MN, Kim SW. Memantine shows promise in reducing gambling severity and cognitive inflexibility in pathological gambling: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Dec;212(4):603–12.
601. Vinson GP, Brennan CH. Addiction and the adrenal cortex. *Endocr Connect*. 2013 Sep;2(3):R1–14.
602. Potenza MN. Neurobiology of gambling behaviors. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Aug;23(4):660–7.
603. Solinas M, Goldberg SR, Piomelli D. The endocannabinoid system in brain reward processes. *Br J Pharmacol*. 2008 May 29;154(2):369–83.
604. Panagis G, Mackey B, Vlachou S. Cannabinoid Regulation of Brain Reward Processing with an Emphasis on the Role of CB1 Receptors: A Step Back into the Future. *Front psychiatry*. 2014;5:92.
605. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Navarro D, López-Picón F, Morcuende Á, et al. Biomarkers of the Endocannabinoid System in Substance Use Disorders. *Biomolecules*. 2022 Mar;12(3).
606. Kruk-Slomka M, Michalak A, Biala G. Antidepressant-like effects of the cannabinoid receptor ligands in the forced swimming test in mice: mechanism of action and possible interactions with cholinergic system. *Behav Brain Res*. 2015 May;284:24–36.
607. Lee TTY, Gorzalka BB. Evidence for a Role of Adolescent Endocannabinoid Signaling in Regulating HPA Axis Stress Responsivity and Emotional Behavior Development. *Int Rev Neurobiol*. 2015;125:49–84.
608. Aliczki M, Zelena D, Mikics E, Varga ZK, Pinter O, Bakos NV, et al. Monoacylglycerol lipase inhibition-induced changes in plasma corticosterone levels, anxiety and locomotor activity in male CD1 mice. *Horm Behav*. 2013 May;63(5):752–8.
609. Khakpai F, Ebrahimi-Ghiri M, Alijanpour S, Zarrindast M-R. Ketamine-induced antidepressant like effects in mice: A possible involvement of cannabinoid system. *Biomed Pharmacother*. 2019 Apr;112:108717.
610. Hill MN, Ho W-SV, Sinopoli KJ, Viau V, Hillard CJ, Gorzalka BB. Involvement of the endocannabinoid system in the ability of long-term tricyclic antidepressant treatment to suppress stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychopharmacology*. 2006 Dec;31(12):2591–9.

611. Ostadhadhi S, Haj-Mirzaian A, Nikoui V, Kordjazy N, Dehpour A-R. Involvement of opioid system in antidepressant-like effect of the cannabinoid CB1 receptor inverse agonist AM-251 after physical stress in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016 Feb;43(2):203–12.
612. Maldonado R, Robledo P, Berrendero F. Endocannabinoid system and drug addiction: new insights from mutant mice approaches. *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Aug;23(4):480–6.
613. Fattore L, Melis M, Fadda P, Pistis M, Fratta W. The endocannabinoid system and nondrug rewarding behaviours. *Exp Neurol*. 2010 Jul;224(1):23–36.
614. De Vries TJ, Schoffelmeer ANM. Cannabinoid CB1 receptors control conditioned drug seeking. *Trends Pharmacol Sci*. 2005 Aug;26(8):420–6.
615. Laksmidewi AAAP, Soejitno A. Endocannabinoid and dopaminergic system: the pas de deux underlying human motivation and behaviors. *J Neural Transm*. 2021 May;128(5):615–30.
616. Filbey FM, Beaton D, Prashad S. The contributions of the endocannabinoid system and stress on the neural processing of reward stimuli. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar;106:110183.
617. Ceccarini J, Hompes T, Verhaeghen A, Casteels C, Peuskens H, Bormans G, et al. Changes in cerebral CB1 receptor availability after acute and chronic alcohol abuse and monitored abstinence. *J Neurosci*. 2014 Feb;34(8):2822–31.
618. Ceccarini J, Casteels C, Koole M, Bormans G, Van Laere K. Transient changes in the endocannabinoid system after acute and chronic ethanol exposure and abstinence in the rat: a combined PET and microdialysis study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Oct;40(10):1582–94.
619. Li H, Chen R, Zhou Y, Wang H, Sun L, Yang Z, et al. Endocannabinoids regulate cocaine-associated memory through brain AEA-CB1R signalling activation. *Mol Metab*. 2022 Nov;65:101597.
620. Lavanco G, Castelli V, Brancato A, Tringali G, Plescia F, Cannizzaro C. The endocannabinoid-alcohol crosstalk: Recent advances on a bi-faceted target. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Sep;45(9):889–96.
621. Asth L, Santos AC, Moreira FA. The endocannabinoid system and drug-associated contextual memories. *Behav Pharmacol*. 2022 Apr;33(2&3):90–104.
622. Moreira FA, Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addict Biol*. 2008 Jun;13(2):196–212.
623. Hilário MRF. Endocannabinoid signaling is critical for habit formation. *Front Integr Neurosci*. 2007;1.
624. Gremel CM, Chancey JH, Atwood BK, Luo G, Neve R, Ramakrishnan C, et al. Endocannabinoid Modulation of Orbitostriatal Circuits Gates Habit Formation. *Neuron*. 2016 Jun;90(6):1312–24.
625. Tanigami H, Yoneda M, Tabata Y, Echigo R, Kikuchi Y, Yamazaki M, et al. Endocannabinoid Signaling from 2-Arachidonoylglycerol to CB1 Cannabinoid Receptor Facilitates Reward-based Learning of Motor Sequence. *Neuroscience*. 2019 Nov;421:1–16.
626. Gianessi CA, Groman SM, Taylor JR. Bi-directional modulation of food habit expression by the endocannabinoid system. *Eur J Neurosci*. 2019 Jun;49(12):1610–22.
627. Cagni P, Barros M. Cannabinoid type 1 receptor ligands WIN 55,212-2 and AM 251 alter anxiety-like behaviors of marmoset monkeys in an open-field test. *Behav Brain Res*. 2013 Mar;240:91–4.
628. Bhattacharyya S, Egerton A, Kim E, Rosso L, Riano Barros D, Hammers A, et al. Acute induction of anxiety in humans by delta-9-tetrahydrocannabinol related to amygdalar cannabinoid-1 (CB1) receptors. *Sci Rep*. 2017 Nov;7(1):15025.
629. Hindocha C, Freeman TP, Schafer G, Gardener C, Das RK, Morgan CJA, et al. Acute effects of delta-9-

- tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in cannabis users. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 Mar;25(3):325–34.
630. Boero G, Pisu MG, Biggio F, Muredda L, Carta G, Banni S, et al. Impaired glucocorticoid-mediated HPA axis negative feedback induced by juvenile social isolation in male rats. *Neuropharmacology.* 2018 May;133:242–53.
631. Marco EM, Echeverry-Alzate V, López-Moreno JA, Giné E, Peñasco S, Viveros MP. Consequences of early life stress on the expression of endocannabinoid-related genes in the rat brain. *Behav Pharmacol.* 2014 Sep;25(5–6):547–56.
632. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Jurado-Barba R, Rubio G, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, et al. Endocannabinoid System Components as Potential Biomarkers in Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2020 Apr;11.
633. Adamczyk P, Gołda A, McCreary AC, Filip M, Przeglasiński E. Activation of endocannabinoid transmission induces antidepressant-like effects in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2008 Jun;59(2):217–28.
634. Elbatsh MM, Moklas MAA, Marsden CA, Kendall DA. Antidepressant-like effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and rimonabant in the olfactory bulbectomised rat model of depression. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012 Aug;102(2):357–65.
635. Haj-Mirzaian A, Amini-Khoei H, Haj-Mirzaian A, Amiri S, Ghesmati M, Zahir M, et al. Activation of cannabinoid receptors elicits antidepressant-like effects in a mouse model of social isolation stress. *Brain Res Bull.* 2017 Apr;130:200–10.
636. Segev A, Rubin AS, Abush H, Richter-Levin G, Akirav I. Cannabinoid receptor activation prevents the effects of chronic mild stress on emotional learning and LTP in a rat model of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2014 Mar;39(4):919–33.
637. Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Jun;81(2):331–42.
638. Komaki A, Hashemi-Firouzi N, Shojaei S, Soury Z, Heidari S, Shahidi S. Study the Effect of Endocannabinoid System on Rat Behavior in Elevated Plus-Maze. *Basic Clin Neurosci.* 2015 Jul;6(3):147–53.
639. Rey AA, Purrio M, Viveros M-P, Lutz B. Biphasic effects of cannabinoids in anxiety responses: CB1 and GABA(B) receptors in the balance of GABAergic and glutamatergic neurotransmission. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Nov;37(12):2624–34.
640. Sink KS, Segovia KN, Sink J, Randall PA, Collins LE, Correa M, et al. Potential anxiogenic effects of cannabinoid CB1 receptor antagonists/inverse agonists in rats: Comparisons between AM4113, AM251, and the benzodiazepine inverse agonist FG-7142. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;
641. Rodgers RJ, Evans PM, Murphy A. Anxiogenic profile of AM-251, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in plus-maze-naïve and plus-maze-experienced mice. *Behav Pharmacol.* 2005 Sep;16(5–6):405–13.
642. Hill MN, Gorzalka BB. Enhancement of anxiety-like responsiveness to the cannabinoid CB(1) receptor agonist HU-210 following chronic stress. *Eur J Pharmacol.* 2004 Sep;499(3):291–5.
643. Genn RF, Tucci S, Marco EM, Viveros MP, File SE. Unconditioned and conditioned anxiogenic effects of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004 Mar;77(3):567–73.
644. Degroot A, Nomikos GG. Genetic deletion and pharmacological blockade of CB1 receptors modulates anxiety in the shock-probe burying test. *Eur J Neurosci.* 2004 Aug;20(4):1059–64.
645. Navarro M, Hernández E, Muñoz RM, del Arco I, Villanúa MA, Carrera MR, et al. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses

- in the rat. *Neuroreport*. 1997 Jan;8(2):491–6.
646. Arévalo C, de Miguel R, Hernández-Tristán R. Cannabinoid effects on anxiety-related behaviours and hypothalamic neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001 Sep;70(1):123–31.
 647. Haller J, Bakos N, Szirmay M, Ledent C, Freund TF. The effects of genetic and pharmacological blockade of the CB1 cannabinoid receptor on anxiety. *Eur J Neurosci*. 2002 Oct;16(7):1395–8.
 648. Hill MN, Carrier EJ, McLaughlin RJ, Morrish AC, Meier SE, Hillard CJ, et al. Regional alterations in the endocannabinoid system in an animal model of depression: effects of concurrent antidepressant treatment. *J Neurochem*. 2008 Sep;106(6):2322–36.
 649. Aso E, Ozaita A, Serra M-À, Maldonado R. Genes differentially expressed in CB1 knockout mice: involvement in the depressive-like phenotype. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Jan;21(1):11–22.
 650. Litvin Y, Phan A, Hill MN, Pfaff DW, McEwen BS. CB1 receptor signaling regulates social anxiety and memory. *Genes Brain Behav*. 2013 Jul;12(5):479–89.
 651. Thiemann G, Watt CA, Ledent C, Molleman A, Hasenöhrl RU. Modulation of anxiety by acute blockade and genetic deletion of the CB(1) cannabinoid receptor in mice together with biogenic amine changes in the forebrain. *Behav Brain Res*. 2009 Jun;200(1):60–7.
 652. Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Involvement of CB1 cannabinoid receptors in emotional behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002 Feb;159(4):379–87.
 653. Haller J, Varga B, Ledent C, Freund TF. CB1 cannabinoid receptors mediate anxiolytic effects: convergent genetic and pharmacological evidence with CB1-specific agents. *Behav Pharmacol*. 2004 Jul;15(4):299–304.
 654. Haller J, Varga B, Ledent C, Barna I, Freund TF. Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *Eur J Neurosci*. 2004 Apr;19(7):1906–12.
 655. Moreira FA, Kaiser N, Monory K, Lutz B. Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. *Neuropharmacology*. 2008 Jan;54(1):141–50.
 656. Rossi S, De Chiara V, Musella A, Sacchetti L, Cantarella C, Castelli M, et al. Preservation of striatal cannabinoid CB1 receptor function correlates with the antianxiety effects of fatty acid amide hydrolase inhibition. *Mol Pharmacol*. 2010 Aug;78(2):260–8.
 657. Dong B, Shilpa BM, Shah R, Goyal A, Xie S, Bakalian MJ, et al. Dual pharmacological inhibitor of endocannabinoid degrading enzymes reduces depressive-like behavior in female rats. *J Psychiatr Res*. 2020 Jan;120:103–12.
 658. Zhang Z, Wang W, Zhong P, Liu SJ, Long JZ, Zhao L, et al. Blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces antidepressant-like effects and enhances adult hippocampal neurogenesis and synaptic plasticity. *Hippocampus*. 2015 Jan 27;25(1):16–26.
 659. Wang Y, Zhang X. FAAH inhibition produces antidepressant-like effects of mice to acute stress via synaptic long-term depression. *Behav Brain Res*. 2017 May;324:138–45.
 660. Realini N, Vigano' D, Guidali C, Zamberletti E, Rubino T, Parolaro D. Chronic URB597 treatment at adulthood reverted most depressive-like symptoms induced by adolescent exposure to THC in female rats. *Neuropharmacology*. 2011;60(2–3):235–43.
 661. Bortolato M, Mangieri RA, Fu J, Kim JH, Arguello O, Duranti A, et al. Antidepressant-like activity of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 in a rat model of chronic mild stress. *Biol Psychiatry*. 2007 Nov;62(10):1103–10.

662. Mangieri RA, Piomelli D. Enhancement of endocannabinoid signaling and the pharmacotherapy of depression. *Pharmacol Res.* 2007 Nov;56(5):360–6.
663. Vinod KY, Xie S, Psychoyos D, Hungund BL, Cooper TB, Tejani-Butt SM. Dysfunction in fatty acid amide hydrolase is associated with depressive-like behavior in Wistar Kyoto rats. *PLoS One.* 2012;7(5):e36743.
664. Shonesy BC, Bluett RJ, Ramikie TS, Báldi R, Hermanson DJ, Kingsley PJ, et al. Genetic Disruption of 2-Arachidonoylglycerol Synthesis Reveals a Key Role for Endocannabinoid Signaling in Anxiety Modulation. *Cell Rep.* 2014;
665. Jenniches I, Ternes S, Albayram O, Otte DM, Bach K, Bindila L, et al. Anxiety, Stress, and Fear Response in Mice With Reduced Endocannabinoid Levels. *Biol Psychiatry.* 2016 May;79(10):858–68.
666. Zimmermann T, Bartsch JC, Beer A, Lomazzo E, Guggenhuber S, Lange MD, et al. Impaired anandamide/palmitoylethanolamide signaling in hippocampal glutamatergic neurons alters synaptic plasticity, learning, and emotional responses. *Neuropsychopharmacology.* 2019 Jul 15;44(8):1377–88.
667. Hill MN, Miller GE, Ho W-S V, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry.* 2008 Mar;41(2):48–53.
668. Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Sep;34(8):1257–62.
669. Sciolino NR, Zhou W, Hohmann AG. Enhancement of endocannabinoid signaling with JZL184, an inhibitor of the 2-arachidonoylglycerol hydrolyzing enzyme monoacylglycerol lipase, produces anxiolytic effects under conditions of high environmental aversiveness in rats. *Pharmacol Res.* 2011 Sep;64(3):226–34.
670. Almeida-Santos AF, Gobira PH, Rosa LC, Guimaraes FS, Moreira FA, Aguiar DC. Modulation of anxiety-like behavior by the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol (2-AG) in the dorsolateral periaqueductal gray. *Behav Brain Res.* 2013 Sep;252:10–7.
671. Bortolato M, Campolongo P, Mangieri RA, Scattoni ML, Frau R, Trezza V, et al. Anxiolytic-like properties of the anandamide transport inhibitor AM404. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Dec;31(12):2652–9.
672. Aisenberg N, Serova L, Sabban EL, Akirav I. The effects of enhancing endocannabinoid signaling and blocking corticotrophin releasing factor receptor in the amygdala and hippocampus on the consolidation of a stressful event. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Sep;27(9):913–27.
673. Almeida-Santos AF, Moreira FA, Guimaraes FS, Aguiar DC. 2-Arachidonoylglycerol endocannabinoid signaling coupled to metabotropic glutamate receptor type-5 modulates anxiety-like behavior in the rat ventromedial prefrontal cortex. *J Psychopharmacol.* 2017 Jun;31(6):740–9.
674. Scherma M, Medalie J, Fratta W, Vadivel SK, Makriyannis A, Piomelli D, et al. The endogenous cannabinoid anandamide has effects on motivation and anxiety that are revealed by fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition. *Neuropharmacology.* 2008 Jan;54(1):129–40.
675. Marco EM, Rapino C, Caprioli A, Borsini F, Laviola G, Maccarrone M. Potential Therapeutic Value of a Novel FAAH Inhibitor for the Treatment of Anxiety. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137034.
676. Kathuria S, Gaetani S, Fegley D, Valiño F, Duranti A, Tontini A, et al. Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med.* 2003 Jan;9(1):76–81.
677. Griebel G, Stemmelin J, Lopez-Grancha M, Fauchey V, Slowinski F, Pichat P, et al. The selective reversible FAAH

- inhibitor, SSR411298, restores the development of maladaptive behaviors to acute and chronic stress in rodents. *Sci Rep*. 2018 Feb;8(1):2416.
678. El-Alfy AT, Abourashed EA, Patel C, Mazhari N, An H, Jeon A. Phenolic compounds from nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) inhibit the endocannabinoid-modulating enzyme fatty acid amide hydrolase. *J Pharm Pharmacol*. 2019 Dec;71(12):1879–89.
 679. Duan T, Gu N, Wang Y, Wang F, Zhu J, Fang Y, et al. Fatty acid amide hydrolase inhibitors produce rapid anti-anxiety responses through amygdala long-term depression in male rodents. *J Psychiatry Neurosci*. 2017 Jun;42(4):230–41.
 680. Campos AC, Ferreira FR, Guimarães FS, Lemos JJ. Facilitation of endocannabinoid effects in the ventral hippocampus modulates anxiety-like behaviors depending on previous stress experience. *Neuroscience*. 2010 May;167(2):238–46.
 681. Gray JM, Wilson CD, Lee TTY, Pittman QJ, Deussing JM, Hillard CJ, et al. Sustained glucocorticoid exposure recruits cortico-limbic CRH signaling to modulate endocannabinoid function. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Apr;66:151–8.
 682. Liput DJ, Pauly JR, Stinchcomb AL, Nixon K. Binge Alcohol Exposure Transiently Changes the Endocannabinoid System: A Potential Target to Prevent Alcohol-Induced Neurodegeneration. *Brain Sci*. 2017 Nov;7(12).
 683. Hirvonen J, Zanotti-Fregonara P, Umhau JC, George DT, Rallis-Frutos D, Lyoo CH, et al. Reduced cannabinoid CB1 receptor binding in alcohol dependence measured with positron emission tomography. *Mol Psychiatry*. 2013 Aug;18(8):916–21.
 684. Morena M, Aukema RJ, Leidl KD, Rashid AJ, Vecchiarelli HA, Josselyn SA, et al. Upregulation of Anandamide Hydrolysis in the Basolateral Complex of Amygdala Reduces Fear Memory Expression and Indices of Stress and Anxiety. *J Neurosci*. 2019 Feb;39(7):1275–92.
 685. Hill MN, Kumar SA, Filipowski SB, Iverson M, Stuhr KL, Keith JM, et al. Disruption of fatty acid amide hydrolase activity prevents the effects of chronic stress on anxiety and amygdala microstructure. *Mol Psychiatry*. 2013 Oct;18(10):1125–35.
 686. Bluett RJ, Gamble-George JC, Hermanson DJ, Hartley ND, Marnett LJ, Patel S. Central anandamide deficiency predicts stress-induced anxiety: behavioral reversal through endocannabinoid augmentation. *Transl Psychiatry*. 2014 Jul;4(7):e408.
 687. Gray JM, Vecchiarelli HA, Morena M, Lee TTY, Hermanson DJ, Kim AB, et al. Corticotropin-releasing hormone drives anandamide hydrolysis in the amygdala to promote anxiety. *J Neurosci*. 2015 Mar;35(9):3879–92.
 688. Bosch-Bouju C, Larrieu T, Linders L, Manzoni OJ, Layé S. Endocannabinoid-Mediated Plasticity in Nucleus Accumbens Controls Vulnerability to Anxiety after Social Defeat Stress. *Cell Rep*. 2016 Aug;16(5):1237–42.
 689. Romero-Sanchiz P, Nogueira-Arjona R, Pastor A, Araos P, Serrano A, Boronat A, et al. Plasma concentrations of oleoylethanolamide in a primary care sample of depressed patients are increased in those treated with selective serotonin reuptake inhibitor-type antidepressants. *Neuropharmacology*. 2019 May;149(February):212–20.
 690. Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Leweke FM, Janke C, et al. Electroconvulsive therapy enhances endocannabinoids in the cerebrospinal fluid of patients with major depression: a preliminary prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Dec;267(8):781–6.
 691. Hill MN, Barr AM, Ho W-SV, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Electroconvulsive shock treatment differentially modulates cortical and subcortical endocannabinoid activity. *J Neurochem*. 2007 Oct;103(1):47–56.
 692. Xue S, Xue F, Ma Q-R, Wang S, Wang Y, Tan Q-R, et al. Repetitive high-frequency transcranial magnetic stimulation

- reverses depressive-like behaviors and protein expression at hippocampal synapses in chronic unpredictable stress-treated rats by enhancing endocannabinoid signaling. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019 Sep;184(June):172738.
693. Fang G, Wang Y. Effects of rTMS on Hippocampal Endocannabinoids and Depressive-like Behaviors in Adolescent Rats. *Neurochem Res.* 2018 Sep;43(9):1756–65.
 694. Wang H, Wang L, Zhang R, Chen Y, Liu L, Gao F, et al. Anti-depressive mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in rat: the role of the endocannabinoid system. *J Psychiatr Res.* 2014 Apr;51:79–87.
 695. Leffa DT, Ferreira SG, Machado NJ, Souza CM, Rosa F da, de Carvalho C, et al. Caffeine and cannabinoid receptors modulate impulsive behavior in an animal model of attentional deficit and hyperactivity disorder. *Eur J Neurosci.* 2019 Jun;49(12):1673–83.
 696. Ponce G, Hoenicka J, Rubio G, Ampuero I, Jiménez-Arriero MA, Rodríguez-Jiménez R, et al. Association between cannabinoid receptor gene (CNR1) and childhood attention deficit/hyperactivity disorder in Spanish male alcoholic patients. *Mol Psychiatry.* 2003 May;8(5):466–7.
 697. Vintró-Alcaraz C, Mestre-Bach G, Granero R, Gómez-Peña M, Moragas L, Fernández-Aranda F, et al. Do attention-deficit/hyperactivity symptoms influence treatment outcome in gambling disorder? *Compr Psychiatry.* 2024 Jan;128:152433.
 698. Vintró-Alcaraz C, Mestre-Bach G, Granero R, Cuquerella À, Talón-Navarro M-T, Valenciano-Mendoza E, et al. Identifying Associated Factors for Illegal Acts among Patients with Gambling Disorder and ADHD. *J Gambl Stud.* 2022 Dec;38(4):1307–21.
 699. Hill MN, Froese LM, Morrish AC, Sun JC, Floresco SB. Alterations in behavioral flexibility by cannabinoid CB1 receptor agonists and antagonists. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Aug;187(2):245–59.
 700. Klugmann M, Goepfrich A, Friemel CM, Schneider M. AAV-Mediated Overexpression of the CB1 Receptor in the mPFC of Adult Rats Alters Cognitive Flexibility, Social Behavior, and Emotional Reactivity. *Front Behav Neurosci.* 2011;5.
 701. Ferland J-MN, Carr MR, Lee AM, Hoogeland ME, Winstanley CA, Pattij T. Examination of the effects of cannabinoid ligands on decision making in a rat gambling task. *Pharmacol Biochem Behav.* 2018 Jul;170:87–97.
 702. Silveira MM, Adams WK, Morena M, Hill MN, Winstanley CA. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol decreases willingness to exert cognitive effort in male rats. *J Psychiatry Neurosci.* 2017 Mar;42(2):131–8.
 703. Pattij T, Janssen MCW, Schepers I, González-Cuevas G, de Vries TJ, Schoffeleer ANM. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant on distinct measures of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Jul;193(1):85–96.
 704. Egerton A, Brett RR, Pratt JA. Acute delta9-tetrahydrocannabinol-induced deficits in reversal learning: neural correlates of affective inflexibility. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Oct;30(10):1895–905.
 705. Egerton A, Allison C, Brett RR, Pratt JA. Cannabinoids and prefrontal cortical function: insights from preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(5):680–95.
 706. Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, et al. Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Mar;30(3):508–15.
 707. Volkow ND, Gillespie H, Mullani N, Tancredi L, Grant C, Valentine A, et al. Brain glucose metabolism in chronic marijuana users at baseline and during marijuana intoxication. *Psychiatry Res.* 1996 May;67(1):29–38.

708. Mathew RJ, Wilson WH, Chiu NY, Turkington TG, Degrado TR, Coleman RE. Regional cerebral blood flow and depersonalization after tetrahydrocannabinol administration. *Acta Psychiatr Scand.* 1999 Jul;100(1):67–75.
709. Mathew RJ, Wilson WH, Turkington TG, Hawk TC, Coleman RE, DeGrado TR, et al. Time course of tetrahydrocannabinol-induced changes in regional cerebral blood flow measured with positron emission tomography. *Psychiatry Res.* 2002 Dec;116(3):173–85.
710. Eldreth DA, Matochik JA, Cadet JL, Bolla KI. Abnormal brain activity in prefrontal brain regions in abstinent marijuana users. *Neuroimage.* 2004 Nov;23(3):914–20.
711. Borgwardt SJ, Allen P, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Crippa JA, Seal ML, et al. Neural basis of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol: effects during response inhibition. *Biol Psychiatry.* 2008 Dec;64(11):966–73.
712. Ramaekers JG, Kauert G, van Ruitenbeek P, Theunissen EL, Schneider E, Moeller MR. High-potency marijuana impairs executive function and inhibitory motor control. *Neuropsychopharmacology.* 2006 Oct;31(10):2296–303.
713. Lane SD, Cherek DR, Tcheremissine O V., Liewing LM, Pietras CJ. Acute marijuana effects on human risk taking. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Apr;30(4):800–9.
714. McDonald J, Schleifer L, Richards JB, de Wit H. Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Jul;28(7):1356–65.
715. Anderson BM, Rizzo M, Block RI, Pearson GD, O’Leary DS. Sex, drugs, and cognition: effects of marijuana. *J Psychoactive Drugs.* 2010 Dec;42(4):413–24.
716. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study: naturalistic study [corrected]. *Br J Psychiatry.* 2010 Oct;197(4):285–90.
717. Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Pastor A, Casanueva FF, et al. Modulation of the Endocannabinoids N-Arachidonylethanolamine (AEA) and 2-Arachidonoylglycerol (2-AG) on Executive Functions in Humans. *PLoS One.* 2013;8(6):e66387.
718. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 May;64:359–81.
719. Van Laere K, Goffin K, Bormans G, Casteels C, Mortelmans L, de Hoon J, et al. Relationship of type 1 cannabinoid receptor availability in the human brain to novelty-seeking temperament. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Feb;66(2):196–204.
720. Cloninger CR. The temperament and character inventory-revised. St Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality, Washington University. St. Louis, MD: Center for Psychobiology of Personality.; 1999.
721. Lafenêtre P, Chaoulloff F, Marsicano G. Bidirectional regulation of novelty-induced behavioral inhibition by the endocannabinoid system. *Neuropharmacology.* 2009 Dec;57(7–8):715–21.
722. Carli M, Baviera M, Invernizzi RW, Balducci C. Erratum: The Serotonin 5-HT2A Receptors Antagonist M100907 Prevents Impairment in Attentional Performance by NMDA Receptor Blockade in the Rat Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Dec;29(12):2300–2300.
723. Floresco SB, Tse MTL, Ghods-Sharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort- and delay-based decision making. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Jul;33(8):1966–79.
724. Saravia R, Ten-Blanco M, Pereda-Pérez I, Berrendero F. New Insights in the Involvement of the Endocannabinoid System and Natural Cannabinoids in

- Nicotine Dependence. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec;22(24).
725. Martin EL, McRae-Clark AL. Evidence for the Endocannabinoid System as a Therapeutic Target in the Treatment of Cannabis Use Disorder. *Curr Addict reports*. 2020 Dec;7:545–52.
 726. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 2019 Feb;10.
 727. Lupica CR, Riegel AC. Endocannabinoid release from midbrain dopamine neurons: a potential substrate for cannabinoid receptor antagonist treatment of addiction. *Neuropharmacology*. 2005 Jun;48(8):1105–16.
 728. Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, Hurd YL, Le Foll B. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations. *Neuropharmacology*. 2017 Sep;124:73–83.
 729. Cahill K, Ussher MH. Cannabinoid type 1 receptor antagonists for smoking cessation. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Mar 16;2011(3):CD005353.
 730. Menzies JRW, Skibicka KP, Leng G, Dickson SL. Ghrelin, Reward and Motivation. *Endocr Dev*. 2013;101–11.
 731. Perello M, Dickson SL. Ghrelin signalling on food reward: a salient link between the gut and the mesolimbic system. *J Neuroendocrinol*. 2015 Jun;27(6):424–34.
 732. Vengeliene V. The role of ghrelin in drug and natural reward. *Addict Biol*. 2013 Nov;18(6):897–900.
 733. Skibicka KP, Dickson SL. Ghrelin and food reward: The story of potential underlying substrates. *Peptides*. 2011 Nov;32(11):2265–73.
 734. Skibicka KP, Shirazi RH, Hansson C, Dickson SL. Ghrelin interacts with neuropeptide Y Y1 and opioid receptors to increase food reward. *Endocrinology*. 2012 Mar;153(3):1194–205.
 735. Liu S, Borgland SL. Regulation of the mesolimbic dopamine circuit by feeding peptides. *Neuroscience*. 2015 Mar;289:19–42.
 736. Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest*. 2006 Dec;116(12):3229–39.
 737. St-Onge V, Watts A, Abizaid A. Ghrelin enhances cue-induced bar pressing for high fat food. *Horm Behav*. 2016 Feb;78:141–9.
 738. Skibicka KP, Hansson C, Eggecioglu E, Dickson SL. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict Biol*. 2012 Jan;17(1):95–107.
 739. Verhagen LAW, Eggecioglu E, Luijendijk MCM, Hillebrand JJG, Adan RAH, Dickson SL. Acute and chronic suppression of the central ghrelin signaling system reveals a role in food anticipatory activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 May;21(5):384–92.
 740. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(5):269–76.
 741. Cruz MT, Herman MA, Cote DM, Ryabinin AE, Roberto M. Ghrelin increases GABAergic transmission and interacts with ethanol actions in the rat central nucleus of the amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2013 Jan;38(2):364–75.
 742. Eggecioglu E, Jerlhag E, Salomé N, Skibicka KP, Haage D, Bohlooly-Y M, et al. Ghrelin increases intake of rewarding food in rodents. *Addict Biol*. 2010 Jul;15(3):304–11.
 743. Wellman PJ, Clifford PS, Rodriguez JA, Hughes S, Di Francesco C, Melotto S, et al. Brain reinforcement system function is ghrelin dependent: studies in the rat using pharmacological fMRI and intracranial self-stimulation. *Addict Biol*. 2012

- Sep;17(5):908–19.
744. Maric T, Sedki F, Ronfard B, Chafetz D, Shalev U. A limited role for ghrelin in heroin self-administration and food deprivation-induced reinstatement of heroin seeking in rats. *Addict Biol.* 2012 May;17(3):613–22.
 745. Anderberg RH, Hansson C, Fenander M, Richard JE, Dickson SL, Nissbrandt H, et al. The Stomach-Derived Hormone Ghrelin Increases Impulsive Behavior. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Apr;41(5):1199–209.
 746. Hansson C, Shirazi RH, Näslund J, Vogel H, Neuber C, Holm G, et al. Ghrelin influences novelty seeking behavior in rodents and men. *PLoS One.* 2012;7(12):e50409.
 747. Landgren S, Jerlhag E, Zetterberg H, Gonzalez-Quintela A, Campos J, Olofsson U, et al. Association of proghrelin and GHS-R1A gene polymorphisms and haplotypes with heavy alcohol use and body mass. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Dec;32(12):2054–61.
 748. Landgren S, Simms JA, Hyytiä P, Engel JA, Bartlett SE, Jerlhag E. Ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonism suppresses both operant alcohol self-administration and high alcohol consumption in rats. *Addict Biol.* 2012 Jan;17(1):86–94.
 749. al’Absi M, Lemieux A, Nakajima M. Peptide YY and ghrelin predict craving and risk for relapse in abstinent smokers. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;
 750. al’Absi M, Lemieux A, Nakajima M. Peptide YY and ghrelin predict craving and risk for relapse in abstinent smokers. *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Nov;49:253–9.
 751. Leggio L, Zywiak WH, Fricchione SR, Edwards SM, de la Monte SM, Swift RM, et al. Intravenous ghrelin administration increases alcohol craving in alcohol-dependent heavy drinkers: a preliminary investigation. *Biol Psychiatry.* 2014 Nov;76(9):734–41.
 752. Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S, Cummings DE. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Aug;303(3):R259–69.
 753. Ralevski E, Shanabrough M, Newcomb J, Gandelman E, Hayden R, Horvath TL, et al. Ghrelin is Related to Personality Differences in Reward Sensitivity and Impulsivity. *Alcohol Alcohol.* 2018 Jan;53(1):52–6.
 754. Ralevski E, Horvath TL, Shanabrough M, Hayden R, Newcomb J, Petrakis I. Ghrelin is Suppressed by Intravenous Alcohol and is Related to Stimulant and Sedative Effects of Alcohol. *Alcohol Alcohol.* 2017 Jul;52(4):431–8.
 755. Tessari M, Catalano A, Pellitteri M, Di Francesco C, Marini F, Gerrard PA, et al. Correlation between serum ghrelin levels and cocaine-seeking behaviour triggered by cocaine-associated conditioned stimuli in rats. *Addict Biol.* 2007 Mar;12(1):22–9.
 756. Addolorato G, Capristo E, Leggio L, Ferrulli A, Abenavoli L, Malandrino N, et al. Relationship between ghrelin levels, alcohol craving, and nutritional status in current alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006 Nov;30(11):1933–7.
 757. Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Nesci A, Miceli A, Malandrino N, et al. Ghrelin system in alcohol-dependent subjects: role of plasma ghrelin levels in alcohol drinking and craving. *Addict Biol.* 2012 Mar;17(2):452–64.
 758. Zallar LJ, Beurmann S, Tunstall BJ, Fraser CM, Koob GF, Vendruscolo LF, et al. Ghrelin receptor deletion reduces binge-like alcohol drinking in rats. *J Neuroendocrinol.* 2019 Jul 16;31(7):e12663.
 759. Engel JA, Jerlhag E. Role of appetite-regulating peptides in the pathophysiology of addiction: implications for pharmacotherapy. *CNS Drugs.* 2014 Oct;28(10):875–86.
 760. Zimmermann US, Buchmann A, Steffin B, Dieterle C, Uhr M. CLINICAL STUDY: Alcohol administration acutely inhibits ghrelin secretion in an experiment

- involving psychosocial stress. *Addict Biol.* 2007 Mar 6;12(1):17–21.
761. Paslakis G, Buchmann AF, Westphal S, Banaschewski T, Hohm E, Zimmermann US, et al. Intrauterine exposure to cigarette smoke is associated with increased ghrelin concentrations in adulthood. *Neuroendocrinology.* 2014;99(2):123–9.
 762. Sztainert T, Hay R, Wohl MJA, Abizaid A. Hungry to gamble? Ghrelin as a predictor of persistent gambling in the face of loss. *Biol Psychol.* 2018 Nov;139:115–23.
 763. Schüssler P, Kluge M, Yassouridis A, Dresler M, Uhr M, Steiger A. Ghrelin levels increase after pictures showing food. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jun;20(6):1212–7.
 764. Edvardsson CE, Vestlund J, Jerlhag E. A ghrelin receptor antagonist reduces the ability of ghrelin, alcohol or amphetamine to induce a dopamine release in the ventral tegmental area and in nucleus accumbens shell in rats. *Eur J Pharmacol.* 2021 May;899:174039.
 765. Suchankova P, Steensland P, Fredriksson I, Engel JA, Jerlhag E. Ghrelin receptor (GHS-R1A) antagonism suppresses both alcohol consumption and the alcohol deprivation effect in rats following long-term voluntary alcohol consumption. *PLoS One.* 2013;8(8):e71284.
 766. Farokhnia M, Lee MR, Farinelli LA, Ramchandani VA, Akhlaghi F, Leggio L. Pharmacological manipulation of the ghrelin system and alcohol hangover symptoms in heavy drinking individuals: Is there a link? *Pharmacol Biochem Behav.* 2018 Sep;172:39–49.
 767. Farokhnia M, Grodin EN, Lee MR, Oot EN, Blackburn AN, Stangl BL, et al. Exogenous ghrelin administration increases alcohol self-administration and modulates brain functional activity in heavy-drinking alcohol-dependent individuals. *Mol Psychiatry.* 2018 Oct;23(10):2029–38.
 768. Voigt K, Giddens E, Stark R, Frisch E, Moskovsky N, Kakoschke N, et al. The Hunger Games: Homeostatic State-Dependent Fluctuations in Disinhibition Measured with a Novel Gamified Test Battery. *Nutrients.* 2021 Jun;13(6).
 769. Mora-Maltas B, Baenas I, Etxandi M, Lucas I, Granero R, Fernández-Aranda F, et al. Association between endocrine and neuropsychological endophenotypes and gambling disorder severity. *Addict Behav.* 2024 Jun;153(September 2023):107968.
 770. von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: a link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 May;35(4):570–7.
 771. Novelle MG, Diéguez C. Unravelling the role and mechanism of adipokine and gastrointestinal signals in animal models in the nonhomeostatic control of energy homeostasis: Implications for binge eating disorder. *Eur Eat Disord Rev.* 2018 Nov;26(6):551–68.
 772. Leininger GM. Lateral thinking about leptin: a review of leptin action via the lateral hypothalamus. *Physiol Behav.* 2011 Sep;104(4):572–81.
 773. Khanh D V., Choi Y-H, Moh SH, Kinyua AW, Kim KW. Leptin and insulin signaling in dopaminergic neurons: relationship between energy balance and reward system. *Front Psychol.* 2014 Aug;5(AUG):1–7.
 774. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011 Sep;12(3):141–51.
 775. Liu J, Guo M, Lu XY. Leptin/LepRb in the ventral tegmental area mediates anxiety-related behaviors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 Feb;19(2):1–11.
 776. Wollenhaupt C, Wilke L, Erim Y, Rauh M, Steins-Loeber S, Paslakis G. The association of leptin secretion with cognitive performance in patients with eating disorders. *Psychiatry Res.* 2019 Jun;276:269–77.

777. Wen H-J, Tsai C-L. Neurocognitive Inhibitory Control Ability Performance and Correlations with Biochemical Markers in Obese Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr;17(8).
778. Otsuka R, Yatsuya H, Tamakoshi K, Matsushita K, Wada K, Toyoshima H. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Oct;14(10):1832–8.
779. Sutin AR, Zonderman AB, Uda M, Deiana B, Taub DD, Longo DL, et al. Personality Traits and Leptin. *Psychosom Med*. 2013 Jun;75(5):505–9.
780. Wittekind DA, Kratzsch J, Mergl R, Baber R, Wirkner K, Schroeter ML, et al. Leptin, but not ghrelin, is associated with food addiction scores in a population-based subject sample. *Front Psychiatry*. 2023 Jul;14(July):1–11.
781. Bach P, Koopmann A, Kiefer F. The Impact of Appetite-Regulating Neuropeptide Leptin on Alcohol Use, Alcohol Craving and Addictive Behavior: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Data. *Alcohol Alcohol*. 2021 Feb;56(2):149–65.
782. Kraus T, Reulbach U, Bayerlein K, Mugele B, Hillemacher T, Sperling W, et al. Leptin is associated with craving in females with alcoholism. *Addict Biol*. 2004;9(3–4):213–9.
783. Lenz B, Frieling H, Jacob C, Heberlein A, Kornhuber J, Bleich S, et al. The modulating effect of the androgen receptor on craving in alcohol withdrawal of men is partially mediated by leptin. *Pharmacogenomics J*. 2010 Jun;10(3):226–31.
784. Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D, et al. Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*. 2001 May;49(9):782–7.
785. Haass-Koffler CL, Aoun EG, Swift RM, de la Monte SM, Kenna GA, Leggio L. Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl Psychiatry*. 2015 Sep 29;5(9):e646–e646.
786. Hillemacher T, Kraus T, Rauh J, Weiss J, Schanze A, Frieling H, et al. Role of appetite-regulating peptides in alcohol craving: an analysis in respect to subtypes and different consumption patterns in alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jun;31(6):950–4.
787. Bach P, Bumb JM, Schuster R, Vollstädt-Klein S, Reinhard I, Rietschel M, et al. Effects of leptin and ghrelin on neural cue-reactivity in alcohol addiction: Two streams merge to one river? *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:1–9.
788. Escobar M, Scherer JN, Ornell F, Bristot G, Soares CM, Guimarães LSP, et al. Leptin levels and its correlation with crack-cocaine use severity: A preliminary study. *Neurosci Lett*. 2018 Apr;671:56–9.
789. Mehta S, Baruah A, Das S, Avinash P, Chetia D, Gupta D. Leptin levels in alcohol dependent patients and their relationship with withdrawal and craving. *Asian J Psychiatr*. 2020 Jun;51:101967.
790. Martinotti G, Montemitto C, Baroni G, Andreoli S, Alimonti F, Di Nicola M, et al. Relationship between craving and plasma leptin concentrations in patients with cocaine addiction. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Nov;85:35–41.
791. Hillemacher T, Bleich S, Frieling H, Schanze A, Wilhelm J, Sperling W, et al. Evidence of an association of leptin serum levels and craving in alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Jan;32(1):87–90.
792. Jahn H, Kellner M, Naber D, Wiedemann K, Kiefer F. Leptin as a Possible Modulator of Craving for Alcohol. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 May 1;58(5):509.
793. Kiefer F, Jahn H, Otte C, Demiralay C, Wolf K, Wiedemann K. Increasing leptin precedes craving and relapse during pharmacological abstinence maintenance treatment of alcoholism. *J Psychiatr Res*. 2005 Sep;39(5):545–51.
794. Shahouzehi B, Shokoohi M, Najafipour H. The effect of opium addiction on serum adiponectin and leptin levels in male subjects: a case control study from

- Kerman Coronary Artery Disease Risk Factors Study (KERCADRS). *EXCLI J.* 2013;12:916–23.
795. Hillemacher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, Schanze A, Frieling H, et al. Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence--possible link to craving. *Drug Alcohol Depend.* 2009 Jan;99(1–3):333–7.
 796. Geisel O, Hellweg R, Wiedemann K, Müller CA. Plasma levels of leptin in patients with pathological gambling, internet gaming disorder and alcohol use disorder. *Psychiatry Res.* 2018 Oct;268:193–7.
 797. Smith JL, Mattick RP, Jamadar SD, Iredale JM. Deficits in behavioural inhibition in substance abuse and addiction: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Dec;145:1–33.
 798. Brevers D, Cleeremans A, Goudriaan AE, Bechara A, Kornreich C, Verbanck P, et al. Decision making under ambiguity but not under risk is related to problem gambling severity. *Psychiatry Res.* 2012 Dec;200(2–3):568–74.
 799. Albein-Urios N, Martinez-González JM, Lozano O, Clark L, Verdejo-García A. Comparison of impulsivity and working memory in cocaine addiction and pathological gambling: Implications for cocaine-induced neurotoxicity. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Nov;126(1–2):1–6.
 800. Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW, Schreiber LRN, Grant JE. A neurocognitive comparison of cognitive flexibility and response inhibition in gamblers with varying degrees of clinical severity. *Psychol Med.* 2011 Oct;41(10):2111–9.
 801. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction.* 2006 Apr;101(4):534–47.
 802. Boog M, Höppener P, Ben BJM, Goudriaan AE, Boog MC, Franken IHA. Cognitive inflexibility in gamblers is primarily present in reward-related decision making. *Front Hum Neurosci.* 2014 Aug 13;8.
 803. Goudriaan AE, Oosterlaan J, De Beurs E, Van Den Brink W. The role of self-reported impulsivity and reward sensitivity versus neurocognitive measures of disinhibition and decision-making in the prediction of relapse in pathological gamblers. *Psychol Med.* 2008 Jan;38(1):41–50.
 804. Boog M, Goudriaan AE, van de Wetering BJM, Deuss H, Franken IHA. The concepts of rash impulsiveness and reward sensitivity in substance use disorders. *Eur Addict Res.* 2013;19(5):261–8.
 805. Zhou Z, Zhou H, Zhu H. Working memory, executive function and impulsivity in Internet-addictive disorders: a comparison with pathological gambling. *Acta Neuropsychiatr.* 2016 Apr 24;28(2):92–100.
 806. Kovács I, Richman MJ, Janka Z, Maraz A, Andó B. Decision making measured by the Iowa Gambling Task in alcohol use disorder and gambling disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Dec;181:152–61.
 807. Chowdhury NS, Livesey EJ, Blaszczyński A, Harris JA. Pathological Gambling and Motor Impulsivity: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Gambl Stud.* 2017 Dec;33(4):1213–39.
 808. Menchon JM, Mestre-Bach G, Steward T, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S. An overview of gambling disorder: from treatment approaches to risk factors. *F1000Research.* 2018 Apr;7:434.
 809. Holley SR, Ewing ST, Stiver JT, Bloch L. The Relationship Between Emotion Regulation, Executive Functioning, and Aggressive Behaviors. *J Interpers Violence.* 2017 Jun;32(11):1692–707.
 810. Lorains FK, Dowling NA, Enticott PG, Bradshaw JL, Trueblood JS, Stout JC. Strategic and non-strategic problem gamblers differ on decision-making under risk and ambiguity. *Addiction.* 2014 Jul;109(7):1128–37.

811. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Schreiber LRN. Neurocognitive dysfunction in strategic and non-strategic gamblers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 Aug;38(2):336–40.
812. Grant JE, Chamberlain SR, Schreiber LRN, Odlaug BL, Kim SW. Selective decision-making deficits in at-risk gamblers. *Psychiatry Res*. 2011 Aug;189(1):115–20.
813. Yücel M, Carter A, Allen AR, Balleine B, Clark L, Dowling NA, et al. Neuroscience in gambling policy and treatment: an interdisciplinary perspective. *The Lancet Psychiatry*. 2017 Jun;4(6):501–6.
814. Leppink EW, Redden SA, Chamberlain SR, Grant JE. Cognitive flexibility correlates with gambling severity in young adults. *J Psychiatr Res*. 2016 Oct;81:9–15.
815. Álvarez-Moya EM, Ochoa C, Jiménez-Murcia S, Aymamí MN, Gómez-Peña M, Fernández-Aranda F, et al. Effect of executive functioning, decision-making and self-reported impulsivity on the treatment outcome of pathologic gambling. *J Psychiatry Neurosci*. 2011 May;36(3):165–75.
816. Treasure J, Duarte TA, Schmidt U. Eating disorders. *Lancet (London, England)*. 2020 Mar;395(10227):899–911.
817. Baenas I, Etxandi M, Fernández-Aranda F. Medical complications in anorexia and bulimia nervosa. *Med Clin (Barc)*. 2023;
818. Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019 Jun;42(2):263–74.
819. Wassenaar E, Friedman J, Mehler PS. Medical Complications of Binge Eating Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2019 Jun;42(2):275–86.
820. The World Health Organisation (WHO). International Classification of Diseases (9th revision): ICD-9. The World Health Organisation; 1978.
821. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.): DSM-IV. Washinton DC: American Psychiatric association; 1994.
822. The World Health Organisation (WHO). International Classification of Diseases (10th revision): ICD-10. The World Health Organisation; 1992.
823. Mallorquí-Bagué N, Lozano-Madrid M, Granero R, Mestre-Bach G, Vintró-Alcaraz C, Sánchez I, et al. Cognitive and clinical gender-related differences among binge-spectrum eating disorders: Analysis of therapy response predictors. *Eur Eat Disord Rev*. 2023 May;31(3):377–89.
824. Munguía L, Lucas I, Jiménez-Murcia S, Mora-Maltas B, Granero R, Miranda-Olivos R, et al. Executive functions in binge spectrum eating disorders with comorbid compulsive buying. *Eur Eat Disord Rev*. 2021 Nov;29(6):854–67.
825. Silva CM, da Veiga GV, de Moraes CE, Luiz RR, Hay P, Appolinario JC. Relationship between psychopathology and binge size in binge eating spectrum disorders. *Trends Psychiatry Psychother*. 2023 Oct 10.
826. Butler RM, Lampe E, Trainor C, Manasse SM. Fear of weight gain during cognitive behavioral therapy for binge-spectrum eating disorders. *Eat Weight Disord*. 2023 Mar;28(1):29.
827. Kittel R, Brauhardt A, Hilbert A. Cognitive and emotional functioning in binge-eating disorder: A systematic review. *Int J Eat Disord*. 2015 Sep;48(6):535–54.
828. Welch E, Jangmo A, Thornton LM, Norring C, von Hausswolff-Juhlin Y, Herman BK, et al. Treatment-seeking patients with binge-eating disorder in the Swedish national registers: clinical course and psychiatric comorbidity. *BMC Psychiatry*. 2016 May;16:163.
829. The World Health Organisation. International Classification of Disease 11th Revision. 2022.
830. Balantekin KN, Grammer AC, Fitzsimmons-Craft EE, Eichen DE, Graham AK, Monterubio GE, et al. Overweight and obesity are associated

- with increased eating disorder correlates and general psychopathology in university women with eating disorders. *Eat Behav.* 2021 Apr;41:101482.
831. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *Neuropsychiatr.* 2021 Jun;35(2):57–67.
 832. Villarejo C, Fernández-Aranda F, Jiménez-Murcia S, Peñas-Lledó E, Granero R, Penelo E, et al. Lifetime obesity in patients with eating disorders: increasing prevalence, clinical and personality correlates. *Eur Eat Disord Rev.* 2012 May;20(3):250–4.
 833. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, Deitz AC, Hudson JI, Shahly V, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry.* 2013 May;73(9):904–14.
 834. Munkholm A, Olsen EM, Rask CU, Clemmensen L, Rimvall MK, Jeppesen P, et al. Early Predictors of Eating Problems in Preadolescence-A Prospective Birth Cohort Study. *J Adolesc Health.* 2016 May;58(5):533–42.
 835. Duncan AE, Ziobrowski HN, Nicol G. The Prevalence of Past 12-Month and Lifetime DSM-IV Eating Disorders by BMI Category in US Men and Women. *Eur Eat Disord Rev.* 2017 May;25(3):165–71.
 836. Wildes JE, Marcus MD. Incorporating dimensions into the classification of eating disorders: three models and their implications for research and clinical practice. *Int J Eat Disord.* 2013 Jul;46(5):396–403.
 837. Camacho-Barcia L, Giel KE, Jiménez-Murcia S, Álvarez Pitti J, Micali N, Lucas I, et al. Eating disorders and obesity: bridging clinical, neurobiological, and therapeutic perspectives. *Trends Mol Med.* 2024 Apr 1;30(4):361–79.
 838. Ágh T, Kovács G, Supina D, Pawaskar M, Herman BK, Vokó Z, et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2016 Sep;21(3):353–64.
 839. Giel K, Schmidt U, Fernandez-Aranda F, Zipfel S. The neglect of eating disorders. *Lancet (London, England).* 2016 Jul;388(10043):461–2.
 840. Qian J, Wu Y, Liu F, Zhu Y, Jin H, Zhang H, et al. An update on the prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord.* 2022 Mar;27(2):415–28.
 841. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr.* 2019 May;109(5):1402–13.
 842. Silén Y, Keski-Rahkonen A. Worldwide prevalence of DSM-5 eating disorders among young people. *Curr Opin Psychiatry.* 2022 Nov;35(6):362–71.
 843. Agostino H, Burstein B, Moubayed D, Taddeo D, Grady R, Vyver E, et al. Trends in the Incidence of New-Onset Anorexia Nervosa and Atypical Anorexia Nervosa Among Youth During the COVID-19 Pandemic in Canada. *JAMA Netw open.* 2021 Dec;4(12):e2137395.
 844. Qian J, Hu Q, Wan Y, Li T, Wu M, Ren Z, et al. Prevalence of eating disorders in the general population: a systematic review. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2013;25(4):212–23.
 845. van Eeden AE, van Hoeken D, Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Curr Opin Psychiatry.* 2021 Nov;34(6):515–24.
 846. Lindvall Dahlgren C, Wisting L, Rø Ø. Feeding and eating disorders in the DSM-5 era: a systematic review of prevalence rates in non-clinical male and female samples. *J Eat Disord.* 2017 Dec;5(1):56.
 847. Flament MF, Buchholz A, Henderson K, Obeid N, Maras D, Schubert N, et al. Comparative distribution and validity of DSM-IV and DSM-5 diagnoses of eating disorders in adolescents from the community. *Eur Eat Disord Rev.* 2015

- Mar;23(2):100–10.
848. Keski-Rahkonen A, Mustelin L. Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Curr Opin Psychiatry*. 2016 Nov;29(6):340–5.
 849. van Eeden AE, Oldehinkel AJ, van Hoeken D, Hoek HW. Risk factors in preadolescent boys and girls for the development of eating pathology in young adulthood. *Int J Eat Disord*. 2021 Jul;54(7):1147–59.
 850. Steinhausen H-C, Jensen CM. Time trends in lifetime incidence rates of first-time diagnosed anorexia nervosa and bulimia nervosa across 16 years in a Danish nationwide psychiatric registry study. *Int J Eat Disord*. 2015 Nov;48(7):845–50.
 851. Martínez-González L, Fernández-Villa T, Molina AJ, Delgado-Rodríguez M, Martín V. Incidence of Anorexia Nervosa in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May;17(11).
 852. Silén Y, Sipilä PN, Raevuori A, Mustelin L, Marttunen M, Kaprio J, et al. DSM-5 eating disorders among adolescents and young adults in Finland: A public health concern. *Int J Eat Disord*. 2020 May;53(5):520–31.
 853. Erskine HE, Whiteford HA. Epidemiology of binge eating disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Nov;31(6):462–70.
 854. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Aug;14(4):406–14.
 855. Allen KL, Byrne SM, Oddy WH, Crosby RD. DSM-IV-TR and DSM-5 eating disorders in adolescents: prevalence, stability, and psychosocial correlates in a population-based sample of male and female adolescents. *J Abnorm Psychol*. 2013 Aug;122(3):720–32.
 856. Stice E, Marti CN, Rohde P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *J Abnorm Psychol*. 2013 May;122(2):445–57.
 857. Treasure J, Zipfel S, Micali N, Wade T, Stice E, Claudino A, et al. Anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Prim*. 2015 Nov;1(1):15074.
 858. Fernández-Aranda F, Treasure J, Paslakis G, Agüera Z, Giménez M, Granero R, et al. The impact of duration of illness on treatment nonresponse and drop-out: Exploring the relevance of enduring eating disorder concept. *Eur Eat Disord Rev*. 2021 May;29(3):499–513.
 859. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jul;68(7):724–31.
 860. Puckett L, Grayeb D, Khatri V, Cass K, Mehler P. A Comprehensive Review of Complications and New Findings Associated with Anorexia Nervosa. *J Clin Med*. 2021 Jun;10(12):2555.
 861. Vintró-Alcaraz C, Baenas I, Lozano-Madrid M, Granero R, Ruiz-Canela M, Babio N, et al. Psychological and metabolic risk factors in older adults with a previous history of eating disorder: A cross-sectional study from the Predimed-Plus study. *Eur Eat Disord Rev*. 2021 Jul 27;29(4):575–87.
 862. Mitchell NS, Catenacci VA, Wyatt HR, Hill JO. Obesity: overview of an epidemic. *Psychiatr Clin North Am*. 2011 Dec;34(4):717–32.
 863. worldobesity.org. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2023; 2023.
 864. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6–10.
 865. Kitahara CM, Flint AJ, Berrington de Gonzalez A, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20

- prospective studies. *PLoS Med.* 2014 Jul;11(7):e1001673.
866. Weiss F, Barbuti M, Carignani G, Calderone A, Santini F, Maremmi I, et al. Psychiatric Aspects of Obesity: A Narrative Review of Pathophysiology and Psychopathology. *J Clin Med.* 2020 Jul;9(8):2344.
 867. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. Vol. 63, *Journal of Postgraduate Medicine*. Wolters Kluwer - Medknow Publications; 2017. p. 182–90.
 868. Agüera Z, Vintró-Alcaraz C, Baenas I, Granero R, Sánchez I, Sánchez-González J, et al. Lifetime Weight Course as a Phenotypic Marker of Severity and Therapeutic Response in Patients with Eating Disorders. *Nutrients.* 2021 Jun 13;13(6):2034.
 869. McEntee ML, Philip SR, Phelan SM. Dismantling weight stigma in eating disorder treatment: Next steps for the field. *Front Psychiatry.* 2023 Apr 11;14.
 870. Colmsee I-SO, Hank P, Bošnjak M. Low Self-Esteem as a Risk Factor for Eating Disorders. *Z Psychol.* 2021 Jan;229(1):48–69.
 871. Witherspoon D, Latta L, Wang Y, Black MM. Do depression, self-esteem, body-esteem, and eating attitudes vary by BMI among African American adolescents? *J Pediatr Psychol.* 2013 Nov;38(10):1112–20.
 872. Brewis AA. Stigma and the perpetuation of obesity. *Soc Sci Med.* 2014 Oct;118:152–8.
 873. van Geel M, Vedder P, Tanilon J. Are overweight and obese youths more often bullied by their peers? A meta-analysis on the correlation between weight status and bullying. *Int J Obes (Lond).* 2014 Oct;38(10):1263–7.
 874. Hunger JM, Major B. Weight stigma mediates the association between BMI and self-reported health. *Health Psychol.* 2015 Feb;34(2):172–5.
 875. Himmerich H, Bentley J, Kan C, Treasure J. Genetic risk factors for eating disorders: an update and insights into pathophysiology. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019 Jan;9:204512531881473.
 876. Harrist AW, Hubbs-Tait L, Topham GL, Shriver LH, Page MC. Emotion regulation is related to children's emotional and external eating. *J Dev Behav Pediatr.* 2013 Oct;34(8):557–65.
 877. Keel PK, Forney KJ. Psychosocial risk factors for eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2013 Jul;46(5):433–9.
 878. Frank GKW. Advances from neuroimaging studies in eating disorders. *CNS Spectr.* 2015 Aug;20(4):391–400.
 879. Di Lodovico L, Al Tabchi A, Clarke J, Mancusi RL, Messeca D, Duriez P, et al. Trajectories and predictive factors of weight recovery in patients with anorexia nervosa completing treatment. A latent class mixed model approach. *Eur Eat Disord Rev.* 2024 Jul;32(4):758–70.
 880. Munguía L, Gaspar-Pérez A, Jiménez-Murcia S, Granero R, Sánchez I, Vintró-Alcaraz C, et al. Food Addiction in Eating Disorders: A Cluster Analysis Approach and Treatment Outcome. *Nutrients.* 2022 Mar 4;14(5):1084.
 881. Fernández-Aranda F, Granero R, Jiménez-Murcia S. Editorial: Neurological, psychological and endocrine markers of eating disorders and obesity. *Front Nutr.* 2023 Oct;10.
 882. Mayoral LP-C, Andrade GM, Mayoral EP-C, Huerta TH, Canseco SP, Rodal Canales FJ, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. *Indian J Med Res.* 2020 Jan;151(1):11–21.
 883. Camacho-Barcia L, Lucas I, Miranda-Olivos R, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F. Applying psycho-behavioural phenotyping in obesity characterization. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023 Oct 1;24(5):871–83.
 884. Padín PF, González-Rodríguez R, Verde-Diego C, Vázquez-Pérez R. Social media and eating disorder psychopathology: A systematic review. *Cyberpsychology J*

- Psychosoc Res Cybersp. 2021 Aug;15(3).
885. Lavender JM, De Young KP, Wonderlich SA. Personality as a Risk Factor for Eating Disorders. In: Linda Smolak MPL, editor. *The Wiley Handbook of Eating Disorders*. Wiley; 2015. p. 418–29.
 886. Murray S, Arosenius A, Avena NM. Neurochemical Components of Undereating and Overeating. In: Linda Smolak MPL, editor. *The Wiley Handbook of Eating Disorders*. Wiley; 2015. p. 394–407.
 887. Fernández-Aranda F, Granero R, Jiménez-Murcia S. Eating Disorders and Addictive Behaviors: Implications for Human Health. Vol. 15, *Nutrients*. 2023. p. 3718.
 888. Quiles Marcos Y, Quiles Sebastián MJ, Pamies Aubalat L, Botella Ausina J, Treasure J. Peer and family influence in eating disorders: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2013 May;28(4):199–206.
 889. Krug I, Fuller-Tyszkiewicz M, Anderluh M, Bellodi L, Bagnoli S, Collier D, et al. A new social-family model for eating disorders: A European multicentre project using a case-control design. *Appetite*. 2015 Dec;95:544–53.
 890. Anastasiadou D, Medina-Pradas C, Sepulveda AR, Treasure J. A systematic review of family caregiving in eating disorders. *Eat Behav*. 2014 Aug;15(3):464–77.
 891. Tasca GA, Balfour L. Attachment and eating disorders: a review of current research. *Int J Eat Disord*. 2014 Nov;47(7):710–7.
 892. Sharpe H, Naumann U, Treasure J, Schmidt U. Is fat talking a causal risk factor for body dissatisfaction? A systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2013 Nov;46(7):643–52.
 893. Smolak L, Levine MP, editors. *The Wiley Handbook of Eating Disorders*. The Wiley Handbook of Eating Disorders. Wiley; 2015.
 894. Farstad SM, McGeown LM, von Ranson KM. Eating disorders and personality, 2004–2016: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Jun;46:91–105.
 895. Lavender JM, Wonderlich SA, Engel SG, Gordon KH, Kaye WH, Mitchell JE. Dimensions of emotion dysregulation in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A conceptual review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev*. 2015 Aug;40:111–22.
 896. Agüera Z, Paslakis G, Munguía L, Sánchez I, Granero R, Sánchez-González J, et al. Gender-Related Patterns of Emotion Regulation among Patients with Eating Disorders. *J Clin Med*. 2019 Feb;8(2).
 897. Villarejo C, Jiménez-Murcia S, Álvarez-Moya E, Granero R, Penelo E, Treasure J, et al. Loss of control over eating: a description of the eating disorder/obesity spectrum in women. *Eur Eat Disord Rev*. 2014 Jan;22(1):25–31.
 898. Gerlach G, Herpertz S, Loeber S. Personality traits and obesity: a systematic review. *Obes Rev*. 2015 Jan;16(1):32–63.
 899. Rodríguez-Cano T, Beato-Fernandez L, Rojo-Moreno L, Vaz-Leal FJ. The role of temperament and character in the outcome of depressive mood in eating disorders. *Compr Psychiatry*. 2014 Jul;55(5):1130–6.
 900. Atiye M, Miettunen J, Raevuori-Helkama A. A meta-analysis of temperament in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Mar;23(2):89–99.
 901. Anderson LK, Claudat K, Cusack A, Brown TA, Trim J, Rockwell R, et al. Differences in emotion regulation difficulties among adults and adolescents across eating disorder diagnoses. *J Clin Psychol*. 2018 Oct;74(10):1867–73.
 902. Mallorquí-Bagué N, Vintró-Alcaraz C, Sánchez I, Riesco N, Agüera Z, Granero R, et al. Emotion Regulation as a Transdiagnostic Feature Among Eating Disorders: Cross-sectional and Longitudinal Approach. *Eur Eat Disord Rev*. 2018 Jan;26(1):53–61.
 903. Caglar-Nazali HP, Corfield F, Cardi V, Ambwani S, Leppanen J, Olabintan O, et

- al. A systematic review and meta-analysis of “Systems for Social Processes” in eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 May;42:55–92.
904. Leppanen J, Brown D, McLinden H, Williams S, Tchanturia K. The Role of Emotion Regulation in Eating Disorders: A Network Meta-Analysis Approach. *Front psychiatry*. 2022;13:793094.
 905. Racine SE, Horvath SA. Emotion dysregulation across the spectrum of pathological eating: Comparisons among women with binge eating, overeating, and loss of control eating. *Eat Disord*. 2018;26(1):13–25.
 906. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion Regulation in Binge Eating Disorder: A Review. *Nutrients*. 2017 Nov;9(11).
 907. Schulte EM, Grilo CM, Gearhardt AN. Shared and unique mechanisms underlying binge eating disorder and addictive disorders. *Clin Psychol Rev*. 2016 Mar;44:125–39.
 908. Racine SE, Wildes JE. Dynamic longitudinal relations between emotion regulation difficulties and anorexia nervosa symptoms over the year following intensive treatment. *J Consult Clin Psychol*. 2015 Aug;83(4):785–95.
 909. Frayn M, Knäuper B. Emotional Eating and Weight in Adults: a Review. *Curr Psychol*. 2018 Dec;37(4):924–33.
 910. Ozier AD, Kendrick OW, Leeper JD, Knol LL, Perko M, Burnham J. Overweight and obesity are associated with emotion- and stress-related eating as measured by the eating and appraisal due to emotions and stress questionnaire. *J Am Diet Assoc*. 2008 Jan;108(1):49–56.
 911. Pisetsky EM, Haynos AF, Lavender JM, Crow SJ, Peterson CB. Associations between emotion regulation difficulties, eating disorder symptoms, non-suicidal self-injury, and suicide attempts in a heterogeneous eating disorder sample. *Compr Psychiatry*. 2017 Feb;73:143–50.
 912. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol*. 2017 Apr;51(2):205–18.
 913. Miranda-Olivos R, Agüera Z, Granero R, Jiménez-Murcia S, Puig-Llobet M, Lluch-Canut MT, et al. The Role of Food Addiction and Lifetime Substance Use on Eating Disorder Treatment Outcomes. *Nutrients*. 2023 Jun;15(13):2919.
 914. Pisetsky EM, Thornton LM, Lichtenstein P, Pedersen NL, Bulik CM. Suicide attempts in women with eating disorders. *J Abnorm Psychol*. 2013 Nov;122(4):1042–56.
 915. Testa G, Baenas I, Vintró-Alcaraz C, Granero R, Agüera Z, Sánchez I, et al. Does ADHD Symptomatology Influence Treatment Outcome and Dropout Risk in Eating Disorders? A longitudinal Study. *J Clin Med*. 2020 Jul;9(7):2305.
 916. Fernández-Aranda F, Pinheiro AP, Thornton LM, Berrettini WH, Crow S, Fichter MM, et al. Impulse control disorders in women with eating disorders. *Psychiatry Res*. 2008 Jan;157(1–3):147–57.
 917. Jiménez-Murcia S, Granero R, Moragas L, Steiger H, Israel M, Aymamí N, et al. Differences and similarities between bulimia nervosa, compulsive buying and gambling disorder. *Eur Eat Disord Rev*. 2015 Mar;23(2):111–8.
 918. Fernández-Aranda F, Agüera Z, Castro R, Jiménez-Murcia S, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. ADHD symptomatology in eating disorders: a secondary psychopathological measure of severity? *BMC Psychiatry*. 2013 Jun;13:166.
 919. Miranda-Olivos R, Agüera Z, Granero R, Vergeer RR, Dieguez C, Jiménez-Murcia S, et al. Food addiction and lifetime alcohol and illicit drugs use in specific eating disorders. *J Behav Addict*. 2022 Mar;11(1):102–15.
 920. Fernández-Aranda F, Steward T, Jimenez-Murcia S. Substance-Related Disorders in Eating Disorders. In: *Encyclopedia of Feeding and Eating Disorders*. Singapore: Springer Singapore; 2016. p. 1–5.
 921. Wolz I, Hilker I, Granero R, Jiménez-Murcia S, Gearhardt AN, Dieguez C, et al.

- “Food Addiction” in Patients with Eating Disorders is Associated with Negative Urgency and Difficulties to Focus on Long-Term Goals. *Front Psychol.* 2016;7(FEB).
922. Wolz I, Granero R, Fernández-Aranda F. A comprehensive model of food addiction in patients with binge-eating symptomatology: The essential role of negative urgency. *Compr Psychiatry.* 2017;74:118–24.
923. Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Paslakis G, Munguia L, Granero R, Sánchez-González J, et al. Food Addiction in Eating Disorders and Obesity: Analysis of Clusters and Implications for Treatment. *Nutrients.* 2019 Nov 3;11(11):2633.
924. Romero X, Agüera Z, Granero R, Sánchez I, Riesco N, Jiménez-Murcia S, et al. Is food addiction a predictor of treatment outcome among patients with eating disorder? *Eur Eat Disord Rev.* 2019 Nov 1;27(6):700–11.
925. Gearhardt AN, Boswell RG, White MA. The association of “food addiction” with disordered eating and body mass index. *Eat Behav.* 2014 Aug;15(3):427–33.
926. Cope EC, Gould E. New Evidence Linking Obesity and Food Addiction. *Biol Psychiatry.* 2017 May;81(9):734–6.
927. Oliveira J, Colombarolli MS, Cordás TA. Prevalence and correlates of food addiction: Systematic review of studies with the YFAS 2.0. *Obes Res Clin Pract.* 2021 May 1;15(3):191–204.
928. Grilo CM. Why no cognitive body image feature such as overvaluation of shape/weight in the binge eating disorder diagnosis? *Int J Eat Disord.* 2013 Apr;46(3):208–11.
929. Klump KL. Puberty as a critical risk period for eating disorders: a review of human and animal studies. *Horm Behav.* 2013 Jul;64(2):399–410.
930. Carr MM, Wiedemann AA, Macdonald-Gagnon G, Potenza MN. Impulsivity and compulsivity in binge eating disorder: A systematic review of behavioral studies. Vol. 110, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Elsevier; 2021. p. 110318.
931. Mallorquí-Bagué N, Testa G, Lozano-Madrid M, Vintró-Alcaraz C, Sánchez I, Riesco N, et al. Emotional and non-emotional facets of impulsivity in eating disorders: From anorexia nervosa to bulimic spectrum disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2020 Jul;28(4):410–22.
932. Waxman SE. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev.* 2009 Nov;17(6):408–25.
933. Aloï M, Rania M, Caroleo M, Bruni A, Palmieri A, Cauteruccio MA, et al. Decision making, central coherence and set-shifting: a comparison between Binge Eating Disorder, Anorexia Nervosa and Healthy Controls. *BMC Psychiatry.* 2015 Jan;15:6.
934. Degortes D, Tenconi E, Santonastaso P, Favaro A. Executive Functioning and Visuospatial Abilities in Bulimia Nervosa with or without a Previous History of Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* 2016 Mar;24(2):139–46.
935. Guillaume S, Gorwood P, Jollant F, Van den Eynde F, Courtet P, Richard-Devantoy S. Impaired decision-making in symptomatic anorexia and bulimia nervosa patients: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2015 Dec;45(16):3377–91.
936. Matsumoto J, Hirano Y, Numata N, Matzuzawa D, Murano S, Yokote K, et al. Comparison in decision-making between bulimia nervosa, anorexia nervosa, and healthy women: influence of mood status and pathological eating concerns. *J Eat Disord.* 2015 Dec;3(1):14.
937. Fagundo AB, de la Torre R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Granero R, Tárrega S, et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. Laks J, editor. *PLoS One.* 2012 Aug;7(8):e43382.
938. Davis C, Patte K, Curtis C, Reid C. Immediate pleasures and future consequences. A neuropsychological study of binge eating and obesity. *Appetite.* 2010 Feb;54(1):208–13.
939. Lavagnino L, Arnone D, Cao B, Soares JC, Selvaraj S. Inhibitory control in

- obesity and binge eating disorder: A systematic review and meta-analysis of neurocognitive and neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Sep;68:714–26.
940. Wu M, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H-C. Inhibitory Control in Bulimic-Type Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. Botbol M, editor. *PLoS One.* 2013 Dec 31;8(12):e83412.
941. Bénard M, Camilleri GM, Etilé F, Méjean C, Bellisle F, Reach G, et al. Association between Impulsivity and Weight Status in a General Population. *Nutrients.* 2017 Mar;9(3):217.
942. Mobbs O, Crépin C, Thiéry C, Golay A, Van der Linden M. Obesity and the four facets of impulsivity. *Patient Educ Couns.* 2010 Jun;79(3):372–7.
943. Sauchelli S, Arcelus J, Granero R, Jiménez-Murcia S, Agüera Z, Del Pino-Gutiérrez A, et al. Dimensions of Compulsive Exercise across Eating Disorder Diagnostic Subtypes and the Validation of the Spanish Version of the Compulsive Exercise Test. *Front Psychol.* 2016 Nov;7.
944. Talbot A, Hay P, Buckett G, Touyz S. Cognitive deficits as an endophenotype for anorexia nervosa: an accepted fact or a need for re-examination? *Int J Eat Disord.* 2015 Jan;48(1):15–25.
945. Bulik CM, Coleman JRI, Hardaway JA, Breithaupt L, Watson HJ, Bryant CD, et al. Genetics and neurobiology of eating disorders. *Nat Neurosci.* 2022 May 6;25(5):543–54.
946. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord.* 2003;33(3):293–8.
947. Lebow J, Sim LA, Kransdorf LN. Prevalence of a history of overweight and obesity in adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health.* 2015 Jan;56(1):19–24.
948. Bulik C, Yilmaz Z, Hardaway A. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet.* 2015 Mar;5:131.
949. Davis C. The epidemiology and genetics of binge eating disorder (BED). *CNS Spectr.* 2015 Dec;20(6):522–9.
950. Baenas I, Camacho-Barcia L, Miranda-Olivos R, Solé-Morata N, Misiolek A, Jiménez-Murcia S, et al. Probiotic and prebiotic interventions in eating disorders: A narrative review. *Eur Eat Disord Rev.* 2024 Jan 31.
951. Yu KB, Hsiao EY. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J Clin Invest.* 2021 May 17;131(10).
952. Reed KK, Abbaspour A, Bulik CM, Carroll IM. The intestinal microbiota and anorexia nervosa: Cause or consequence of nutrient deprivation. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021;19:46–51.
953. Himmerich H, Saedisomeolia A, Krügel U. Editorial: Extreme Eating Behaviours. *Front Psychiatry.* 2021 Jan;11(January):2020–2.
954. Escelsior A, Cogorno L, Sukkar SG, Amerio A, Donini LM, Bellomo M, et al. Anti-hypothalamus autoantibodies in anorexia nervosa: a possible new mechanism in neuro-physiological derangement? *Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes.* 2022 Mar 16;27(7):2481–96.
955. Baenas I, Camacho-Barcia L, Granero R, Razquin C, Corella D, Gómez-Martínez C, et al. Association between type 2 diabetes and depressive symptoms after a 1-year follow-up in an older adult Mediterranean population. *J Endocrinol Invest.* 2024 Jan 13;
956. Frank GKW, Reynolds JR, Shott ME, Jappe L, Yang TT, Tregellas JR, et al. Anorexia nervosa and obesity are associated with opposite brain reward response. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Aug;37(9):2031–46.
957. Wierenga CE, Ely A, Bischoff-Grethe A, Bailer UF, Simmons AN, Kaye WH. Are extremes of consumption in eating disorders related to an altered balance between reward and inhibition? *Front Behav Neurosci.* 2014 Dec

- 9;8(DEC):410.
958. Volkow ND, Wise RA, Baler R. The dopamine motive system: implications for drug and food addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Nov;18(12):741–52.
 959. McClelland J, Dalton B, Kekic M, Bartholdy S, Campbell IC, Schmidt U. A systematic review of temporal discounting in eating disorders and obesity: Behavioural and neuroimaging findings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:506–28.
 960. Steward T, Menchon JM, Jiménez-Murcia S, Soriano-Mas C, Fernandez-Aranda F. Neural Network Alterations Across Eating Disorders: A Narrative Review of fMRI Studies. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2018 Aug;16(8):1150–63.
 961. Fladung A-K, Grön G, Grammer K, Herrnberger B, Schilly E, Grasteit S, et al. A neural signature of anorexia nervosa in the ventral striatal reward system. *Am J Psychiatry*. 2010 Feb;167(2):206–12.
 962. Keating C, Tilbrook AJ, Rossell SL, Enticott PG, Fitzgerald PB. Reward processing in anorexia nervosa. *Neuropsychologia*. 2012 Apr;50(5):567–75.
 963. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. Nothing tastes as good as skinny feels: the neurobiology of anorexia nervosa. *Trends Neurosci*. 2013 Feb;36(2):110–20.
 964. Steward T, Miranda-Olivos R, Soriano-Mas C, Fernández-Aranda F. Neuroendocrinological mechanisms underlying impulsive and compulsive behaviors in obesity: a narrative review of fMRI studies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019 Sep;20(3):263–72.
 965. Sato Y, Saito N, Utsumi A, Aizawa E, Shoji T, Izumiyama M, et al. Neural Basis of Impaired Cognitive Flexibility in Patients with Anorexia Nervosa. Hashimoto K, editor. *PLoS One*. 2013 May;8(5):e61108.
 966. Steward T, Mestre-Bach G, Vintró-Alcaraz C, Agüera Z, Jiménez-Murcia S, Granero R, et al. Delay Discounting of Reward and Impulsivity in Eating Disorders: From Anorexia Nervosa to Binge Eating Disorder. *Eur Eat Disord Rev*. 2017 Nov;25(6):601–6.
 967. Dingemans AE, Visser H, Paul L, van Furth EF. Set-shifting abilities, mood and loss of control over eating in binge eating disorder: An experimental study. *Psychiatry Res*. 2015 Dec;230(2):242–8.
 968. Leehr EJ, Krohmer K, Schag K, Dresler T, Zipfel S, Giel KE. Emotion regulation model in binge eating disorder and obesity--a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Feb;49:125–34.
 969. Voon V. Cognitive biases in binge eating disorder: the hijacking of decision making. *CNS Spectr*. 2015 Dec;20(6):566–73.
 970. Donnelly B, Touyz S, Hay P, Burton A, Russell J, Caterson I. Neuroimaging in bulimia nervosa and binge eating disorder: a systematic review. *J Eat Disord*. 2018 Dec;6(1):3.
 971. Iceta S, Rodrigue C, Legendre M, Daoust J, Flaudias V, Michaud A, et al. Cognitive function in binge eating disorder and food addiction: A systematic review and three-level meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Dec;111:110400.
 972. Kaidesoja M, Cooper Z, Fordham B. Cognitive behavioral therapy for eating disorders: A map of the systematic review evidence base. *Int J Eat Disord*. 2023 Feb;56(2):295–313.
 973. Testa G, Granero R, Misiolek A, Vintró-Alcaraz C, Mallorqui-Bagué N, Lozano-Madrid M, et al. Impact of Impulsivity and Therapy Response in Eating Disorders from a Neurophysiological, Personality and Cognitive Perspective. *Nutrients*. 2022 Dec 1;14(23).
 974. Lucas I, Miranda-Olivos R, Testa G, Granero R, Sánchez I, Sánchez-González J, et al. Neuropsychological learning deficits as predictors of treatment outcome in patients with eating disorders. *Nutrients*. 2021 Jul 1;13(7).
 975. Grant JE, Chamberlain SR. Neurocognitive findings in young adults

- with binge eating disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2020 Mar;24(1):71–6.
976. Perpiñá C, Segura M, Sánchez-Reales S. Cognitive flexibility and decision-making in eating disorders and obesity. *Eat Weight Disord.* 2017 Sep;22(3):435–44.
 977. Wang SB, Gray EK, Coniglio KA, Murray HB, Stone M, Becker KR, et al. Cognitive rigidity and heightened attention to detail occur transdiagnostically in adolescents with eating disorders. *Eat Disord.* 2021;29(4):408–20.
 978. Kanakam N, Krug I, Raoult C, Collier D, Treasure J. Social and emotional processing as a behavioural endophenotype in eating disorders: a pilot investigation in twins. *Eur Eat Disord Rev.* 2013 Jul;21(4):294–307.
 979. Ziauddeen H, Alonso-Alonso M, Hill JO, Kelley M, Khan NA. Obesity and the Neurocognitive Basis of Food Reward and the Control of Intake. *Adv Nutr.* 2015 Jul;6(4):474–86.
 980. Wu M, Brockmeyer T, Hartmann M, Skunde M, Herzog W, Friederich H-C. Set-shifting ability across the spectrum of eating disorders and in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2014 Dec;44(16):3365–85.
 981. Smith KE, Mason TB, Johnson JS, Lavender JM, Wonderlich SA. A systematic review of reviews of neurocognitive functioning in eating disorders: The state-of-the-literature and future directions. *International Journal of Eating Disorders.* 2018.
 982. Brogan A, Hevey D, Pignatti R. Anorexia, bulimia, and obesity: shared decision making deficits on the Iowa Gambling Task (IGT). *J Int Neuropsychol Soc.* 2010 Jul;16(4):711–5.
 983. Spadini S, Ferro M, Lamanna J, Malgaroli A. Activity-based anorexia animal model: a review of the main neurobiological findings. *J Eat Disord.* 2021 Dec;9(1):123.
 984. Rolls ET. Reward Systems in the Brain and Nutrition. *Annu Rev Nutr.* 2016 Jul;36:435–70.
 985. Lozano-Madrid M, Granero R, Lucas I, Sánchez I, Sánchez-González J, Gómez-Peña M, et al. Impulsivity and compulsivity in gambling disorder and bulimic spectrum eating disorders: Analysis of neuropsychological profiles and sex differences. *Eur Psychiatry.* 2023 Oct;66(1):e91.
 986. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Eating Disorders. *Neuropsychobiology.* 2008;57(3):95–115.
 987. Sinha R. Role of addiction and stress neurobiology on food intake and obesity. *Biol Psychol.* 2018 Jan;131:5–13.
 988. Monteleone P, Maj M. Dysfunctions of leptin, ghrelin, BDNF and endocannabinoids in eating disorders: beyond the homeostatic control of food intake. *Psychoneuroendocrinology.* 2013 Mar;38(3):312–30.
 989. Plessow F, Eddy KT, Lawson EA. The Neuropeptide Hormone Oxytocin in Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Sep;20(10):91.
 990. Culbert KM, Racine SE, Klump KL. Hormonal Factors and Disturbances in Eating Disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Jul 25;18(7):65.
 991. Cassioli E, Rossi E, Squecco R, Baccari MC, Maggi M, Vignozzi L, et al. Reward and psychopathological correlates of eating disorders: The explanatory role of leptin. *Psychiatry Res.* 2020 Aug 1;290:113071.
 992. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address: plee0@mgh.harvard.edu, Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Relationships, Novel Loci, and Pleiotropic Mechanisms across Eight Psychiatric Disorders. *Cell.* 2019 Dec;179(7):1469-1482.e11.
 993. Yu Y, Miller R, Groth SW. A literature review of dopamine in binge eating. *J Eat*

- Disord. 2022 Jan 28;10(1):11.
994. Dipatrizio N V, Simansky KJ. Inhibiting parabrachial fatty acid amide hydrolase activity selectively increases the intake of palatable food via cannabinoid CB1 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Nov;295(5):R1409-14.
 995. Cota D, Woods SC. The role of the endocannabinoid system in the regulation of energy homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2005 Oct;12(5):338-51.
 996. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002 Jun;136(4):550-7.
 997. Monteleone P, Piscitelli F, Scognamiglio P, Monteleone AM, Canestrelli B, Di Marzo V, et al. Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):E917-24.
 998. Lau BK, Cota D, Cristino L, Borgland SL. Endocannabinoid modulation of homeostatic and non-homeostatic feeding circuits. *Neuropharmacology*. 2017 Sep;124:38-51.
 999. Monteleone AM, Di Marzo V, Aveta T, Piscitelli F, Dalle Grave R, Scognamiglio P, et al. Deranged endocannabinoid responses to hedonic eating in underweight and recently weight-restored patients with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 2015 Feb;101(2):262-9.
 1000. Gatta-Cherifi B, Matias I, Vallée M, Tabarin A, Marsicano G, Piazza P V., et al. Simultaneous postprandial deregulation of the orexigenic endocannabinoid anandamide and the anorexigenic peptide YY in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2012 Jun;36(6):880-5.
 1001. DiPatrizio N V. Is fat taste ready for primetime? *Physiol Behav*. 2014 Sep;136:145-54.
 1002. Pastor A, Fernández-Aranda F, Fitó M, Jiménez-Murcia S, Botella C, Fernández-Real JM, et al. A Lower Olfactory Capacity Is Related to Higher Circulating Concentrations of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol and Higher Body Mass Index in Women. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148734.
 1003. Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, et al. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nat Neurosci*. 2014 Mar;17(3):407-15.
 1004. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(6):1216-21.
 1005. Pucci M, D'Addario C, Micioni Di Bonaventura E, Mercante F, Annunzi E, Fanti F, et al. Endocannabinoid System Regulation in Female Rats with Recurrent Episodes of Binge Eating. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec;23(23).
 1006. Tam J, Hinden L, Drori A, Udi S, Azar S, Baraghithy S. The therapeutic potential of targeting the peripheral endocannabinoid/CB1 receptor system. *Eur J Intern Med*. 2018 Mar;49:23-9.
 1007. Cota D, Genghini S, Pasquali R, Pagotto U. Antagonizing the cannabinoid receptor type 1: a dual way to fight obesity. *J Endocrinol Invest*. 2003 Oct;26(10):1041-4.
 1008. Marsicano G, Cota D, Stalla G, Pasquali R, Pagotto U, Lutz B. Cannabinoids in Energy Balance and Perspectives in the Therapy of Obesity. *Curr Med Chem Nerv Syst Agents*. 2003 Jun;3(2):81-7.
 1009. Mazier W, Saucisse N, Gatta-Cherifi B, Cota D. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015 Oct;26(10):524-37.
 1010. Côté M, Matias I, Lemieux I, Petrosino S, Alméras N, Després J-P, et al. Circulating endocannabinoid levels, abdominal

- adiposity and related cardiometabolic risk factors in obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Apr;31(4):692–9.
1011. Kunos G, Osei-Hyiaman D, Liu J, Godlewski G, Bátkai S. Endocannabinoids and the control of energy homeostasis. *J Biol Chem*. 2008 Nov;283(48):33021–5.
 1012. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, Godlewski G, Harvey-White J, Jeong W, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest*. 2008 Sep;118(9):3160–9.
 1013. Udi S, Hinden L, Earley B, Drori A, Reuveni N, Hadar R, et al. Proximal Tubular Cannabinoid-1 Receptor Regulates Obesity-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Dec;28(12):3518–32.
 1014. Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, Gorzelniak K, Janke J, Bátkai S, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005 Oct;54(10):2838–43.
 1015. Blüher M, Engeli S, Klötting N, Berndt J, Fasshauer M, Bátkai S, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3053–60.
 1016. Jourdan T, Godlewski G, Cinar R, Bertola A, Szanda G, Liu J, et al. Activation of the Nlrp3 inflammasome in infiltrating macrophages by endocannabinoids mediates beta cell loss in type 2 diabetes. *Nat Med*. 2013 Sep;19(9):1132–40.
 1017. Jourdan T, Djaouti L, Demizieux L, Gresti J, Vergès B, Degrace P. CB1 antagonism exerts specific molecular effects on visceral and subcutaneous fat and reverses liver steatosis in diet-induced obese mice. *Diabetes*. 2010 Apr;59(4):926–34.
 1018. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocr Rev*. 2006 Feb 1;27(1):73–100.
 1019. Quarta C, Bellocchio L, Mancini G, Mazza R, Cervino C, Braulke LJ, et al. CB(1) signaling in forebrain and sympathetic neurons is a key determinant of endocannabinoid actions on energy balance. *Cell Metab*. 2010 Apr;11(4):273–85.
 1020. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Jári Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001 Apr;410(6830):822–5.
 1021. Harrold JA, Elliott JC, King PJ, Widdowson PS, Williams G. Down-regulation of cannabinoid-1 (CB-1) receptors in specific extrahypothalamic regions of rats with dietary obesity: a role for endogenous cannabinoids in driving appetite for palatable food? *Brain Res*. 2002 Oct;952(2):232–8.
 1022. Monteleone AM, Piscitelli F, Dalle Grave R, El Ghoch M, Di Marzo V, Maj M, et al. Peripheral Endocannabinoid Responses to Hedonic Eating in Binge-Eating Disorder. *Nutrients*. 2017 Dec;9(12):1377.
 1023. Scherma M, Fattore L, Castelli MP, Fratta W, Fadda P. The role of the endocannabinoid system in eating disorders: neurochemical and behavioural preclinical evidence. *Curr Pharm Des*. 2014;20(13):2089–99.
 1024. Watkins BA, Kim J. The endocannabinoid system: directing eating behavior and macronutrient metabolism. *Front Psychol*. 2015 Jan;5.
 1025. Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci*. 2005 May 26;8(5):585–9.
 1026. van der Stelt M, Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol*. 2003 Nov;480(1–3):133–50.
 1027. Di Marzo V, Ligresti A, Cristino L. The endocannabinoid system as a link between homeostatic and hedonic pathways involved in energy balance regulation. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Jun;33 Suppl 2:S18–24.

1028. McPartland JM, Guy GW, Di Marzo V. Care and feeding of the endocannabinoid system: a systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. *PLoS One*. 2014;9(3):e89566.
1029. Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discov*. 2008 May;7(5):438–55.
1030. Arias Horcajadas F. Cannabinoids in eating disorders and obesity. *Mol Neurobiol*. 2007 Aug;36(1):113–28.
1031. Hanus L, Avraham Y, Ben-Shushan D, Zolotarev O, Berry EM, Mechoulam R. Short-term fasting and prolonged semistarvation have opposite effects on 2-AG levels in mouse brain. *Brain Res*. 2003 Sep;983(1–2):144–51.
1032. Piccolo M, Claussen MC, Bluemel S, Schumacher S, Cronin A, Fried M, et al. Altered circulating endocannabinoids in anorexia nervosa during acute and weight-restored phases: A pilot study. *Eur Eat Disord Rev*. 2020 Jan;28(1):46–54.
1033. Tantimonaco M, Ceci R, Sabatini S, Catani MV, Rossi A, Gasperi V, et al. Physical activity and the endocannabinoid system: an overview. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Jul;71(14):2681–98.
1034. Heyman E, Gamelin F-X, Goekint M, Piscitelli F, Roelands B, Leclair E, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2012 Jun;37(6):844–51.
1035. Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Rosskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*. 2003 Dec;14(17):2209–11.
1036. Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, Koltyn KF. Endocannabinoid and Mood Responses to Exercise in Adults with Varying Activity Levels. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 Aug;49(8):1688–96.
1037. Miranda-Olivos R, Baenas I, Steward T, Granero R, Pastor A, Sánchez I, et al. Exploring the influence of circulating endocannabinoids and nucleus accumbens functional connectivity on anorexia nervosa severity. *Mol Psychiatry*. 2023 Nov;28(11):4793–800.
1038. Gérard N, Pieters G, Goffin K, Bormans G, Van Laere K. Brain type 1 cannabinoid receptor availability in patients with anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2011 Oct;70(8):777–84.
1039. Collu R, Scherma M, Piscitelli F, Giunti E, Satta V, Castelli MP, et al. Impaired brain endocannabinoid tone in the activity-based model of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2019 Nov;52(11):1251–62.
1040. Who.int [INTERNET]. Ginebra: World Health Organization; 2019 (access: 27/06/2024) Available from: <https://www.who.int/>.
1041. Valenciano-Mendoza E, Fernández-Aranda F, Granero R, Vintró-Alcaraz C, Mora-Maltas B, Valero-Solís S, et al. Common and differential risk factors behind suicidal behavior in patients with impulsivity-related disorders: The case of bulimic spectrum eating disorders and gambling disorder. *J Behav Addict*. 2022 Dec;11(4):963–78.
1042. Berlin GS, Hollander E. Compulsivity, impulsivity, and the DSM-5 process. *CNS Spectr*. 2014 Feb;19(1):62–8.
1043. Hollander E, Wong CM. Body dysmorphic disorder, pathological gambling, and sexual compulsions. *J Clin Psychiatry*. 1995;56 Suppl 4:7–12; discussion 13.
1044. Lavender JM, Goodman EL, Culbert KM, Wonderlich SA, Crosby RD, Engel SG, et al. Facets of Impulsivity and Compulsivity in Women with Anorexia Nervosa. *Eur Eat Disord Rev*. 2017 Jul;25(4):309–13.
1045. Hollander E. Compulsivity and impulsivity-personal reflections: why now and why here? *CNS Spectr*. 2014 Feb;19(1):6–7.
1046. von Ranson KM, Wallace LM, Holub A, Hodgins DC. Eating Disorders, Substance Use Disorders, and Impulsiveness among Disordered Gamblers in a Community

- Sample. *Eur Eat Disord Rev.* 2013 Mar;21(2):148–54.
1047. McElroy SL, Hudson JI, Phillips KA, Keck PE, Pope HG. Clinical and theoretical implications of a possible link between obsessive-compulsive and impulse control disorders. *Depression.* 1993 Jan;1(3):121–32.
 1048. Lesieur HR, Blume SB. Pathological gambling, eating disorders, and the psychoactive substance use disorders. *J Addict Dis.* 1993;12(3):89–102.
 1049. Davis C, Curtis C, Levitan RD, Carter JC, Kaplan AS, Kennedy JL. Evidence that “food addiction” is a valid phenotype of obesity. *Appetite.* 2011 Dec;57(3):711–7.
 1050. Cho S-C, Kim H-W, Kim B-N, Kim J-W, Shin M-S, Cho D-Y, et al. Neurotrophin-3 gene, intelligence, and selective attention deficit in a Korean sample with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010 Aug;34(6):1065–9.
 1051. Otsuki K, Uchida S, Watanuki T, Wakabayashi Y, Fujimoto M, Matsubara T, et al. Altered expression of neurotrophic factors in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2008 Oct;42(14):1145–53.
 1052. Ribases M, Gratacos M, Badia A, Jimenez L, Solano R, Vallejo J, et al. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol Psychiatry.* 2005 Sep;10(9):851–60.
 1053. Zakharyan R, Atshemyan S, Gevorgyan A, Boyajyan A. Nerve growth factor and its receptor in schizophrenia. *BBA Clin.* 2014 Jun;1:24–9.
 1054. International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 2005 Oct;437(7063):1299–320.
 1055. Greenwald WW, Li H, Benaglio P, Jakubosky D, Matsui H, Schmitt A, et al. Subtle changes in chromatin loop contact propensity are associated with differential gene regulation and expression. *Nat Commun.* 2019 Mar;10(1):1054.
 1056. Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics [Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética]. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(9):744–53.
 1057. Panksepp J. Emotional endophenotypes in evolutionary psychiatry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 Jul;30(5):774–84.
 1058. Stoyanov DS. Endophenotypes and Pathway Phenotypes in Neuropsychiatry: Crossdisciplinary Implications for Diagnosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2023 Feb;22(2):150–1.
 1059. Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci.* 2012 Jan;16(1):81–91.
 1060. Berridge KC. “Liking” and “wanting” food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav.* 2009 Jul;97(5):537–50.
 1061. Monteleone AM, Di Marzo V, Monteleone P, Dalle Grave R, Aveta T, Ghoch M El, et al. Responses of peripheral endocannabinoids and endocannabinoid-related compounds to hedonic eating in obesity. *Eur J Nutr.* 2016 Jun;55(4):1799–805.
 1062. Pucci M, Micioni Di Bonaventura MV, Zaplatic E, Bellia F, Maccarrone M, Cifani C, et al. Transcriptional regulation of the endocannabinoid system in a rat model of binge-eating behavior reveals a selective modulation of the hypothalamic fatty acid amide hydrolase gene. *Int J Eat Disord.* 2019 Jan;52(1):51–60.
 1063. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR. Neural and psychological underpinnings of gambling disorder: A review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2016;65:188–93.
 1064. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory

- and hippocampal function. *Cell*. 2003 Jan;112(2):257–69.
1065. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci*. 2003 Jul;23(17):6690–4.
 1066. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A, Kapelski P, Leszczynska-Rodziewicz A, et al. Prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar illness in relation to Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Feb;60(1):70–6.
 1067. Benzerouk F, Gierski F, Gorwood P, Ramoz N, Stefaniak N, Hübsch B, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and its implication in executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands. *Alcohol*. 2013 Jun;47(4):271–4.
 1068. Benchebra L, Alexandre J-M, Dubernet J, Fatséas M, Auriacombe M. [Gambling and Gaming disorders and physical health of players: A critical review of the literature]. *Presse Med*. 2019 Dec;48(12):1551–68.
 1069. Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, Rissanen A, Hanotin C, Golay A. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 Jan;121(1):20–6.
 1070. Andries A, Gram B, Støvring RK. Effect of dronabinol therapy on physical activity in anorexia nervosa: a randomised, controlled trial. *Eat Weight Disord*. 2015 Mar;20(1):13–21.
 1071. Himmerich H, Lewis YD, Conti C, Mutwalli H, Karwautz A, Sjögren JM, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023 Apr;1–64.
 1072. Gross H, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED, et al. A double-blind trial of delta 9-tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa. *J Clin Psychopharmacol*. 1983 Jun;3(3):165–71.
 1073. Sam AH, Salem V, Ghattei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes*. 2011;2011:1–4.
 1074. Blankman JL, Cravatt BF. Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev*. 2013 Apr;65(2):849–71.
 1075. Scolnick B. Treatment of anorexia nervosa with palmitoylethanoamide. *Med Hypotheses*. 2018 Jul;116:54–60.
 1076. Hirsch S, Tam J. Cannabis: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2019 May;11(5).
 1077. Tam FI, Steding J, Steinhäuser JL, Ritschel F, Gao W, Weidner K, et al. Hair endocannabinoid concentrations in individuals with acute and weight-recovered anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Apr;107:110243.
 1078. Krolick KN, Zhu Q, Shi H. Effects of Estrogens on Central Nervous System Neurotransmission: Implications for Sex Differences in Mental Disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2018;160:105–71.
 1079. Fernández-Aranda F, Sauchelli S, Pastor A, Gonzalez ML, De La Torre R, Granero R, et al. Moderate-vigorous physical activity across body mass index in females: Moderating effect of endocannabinoids and temperament. *PLoS One*. 2014;9(8).
 1080. Hayase T. Epigenetic mechanisms associated with addiction-related behavioural effects of nicotine and/or cocaine: implication of the endocannabinoid system. *Behav Pharmacol*. 2017 Oct;28(7):493–511.
 1081. Zoratto F, Romano E, Pascale E, Pucci M, Falconi A, Dell’Osso B, et al. Down-regulation of serotonin and dopamine transporter genes in individual rats expressing a gambling-prone profile: A possible role for epigenetic mechanisms.

- Neuroscience. 2017 Jan;340:101–16.
1082. Hillemacher T, Frieling H, Buchholz V, Hussein R, Bleich S, Meyer C, et al. Alterations in DNA-methylation of the dopamine-receptor 2 gene are associated with abstinence and health care utilization in individuals with a lifetime history of pathologic gambling. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Dec;63:30–4.
 1083. Hillemacher T, Frieling H, Buchholz V, Hussein R, Bleich S, Meyer C, et al. Dopamine-receptor 2 gene-methylation and gambling behavior in relation to impulsivity. *Psychiatry Res*. 2016 May;239:154–5.
 1084. Scherrer JF, Slutske WS, Xian H, Waterman B, Shah KR, Volberg R, et al. Factors associated with pathological gambling at 10-year follow-up in a national sample of middle-aged men. *Addiction*. 2007 Jun;102(6):970–8.
 1085. Isles AR, Wilkinson LS. Epigenetics: what is it and why is it important to mental disease? *Br Med Bull*. 2008;85:35–45.
 1086. Steward T. Endocrinology-informed neuroimaging in eating disorders: GLP1, orexins, and psilocybin. *Trends Mol Med*. 2024 Apr;30(4):321–3.
 1087. Andreazza AC, Laksono I, Fernandes BS, Toben C, Lewczuk P, Riederer P, et al. Guidelines for the standardized collection of blood-based biomarkers in psychiatry: Steps for laboratory validity - a consensus of the Biomarkers Task Force from the WFSBP. *World J Biol Psychiatry*. 2019 Jun;20(5):340–51.

