

# Biomarkører for anorexia nervosa

Jan Magnus Sjøgren<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center  
Ballerup  
2) Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,  
Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2017;179:V09160660

Anorexia nervosa (AN) er en alvorlig, ofte langvarig psykiatrisk lidelse, som er karakteriseret ved en vægtreduktion som følge af sultepisoder. Endvidere ses en abnorm kropsoptagelse, optagethed af træning og fobi for fedende fødevarer. Livstidsprævalensen af AN er ca. 0,9% blandt kvinder og 0,3% blandt mænd [1]. Ca. 50% udvikler kroniske forløb, og mortaliteten ved AN er højere end ved andre psykiske sygdomme [2].

På trods af, at AN har været en velkendt diagnose i mange år, er ætiologien fortsat ukendt [3]. En række risikofaktorer, genetiske såvel som psykosociale, spiller en rolle i ætiologien [3]. Af biomarkører, der spejler patofysiologien ved AN, kendes kun undervægt, og vi mangler i dag biomarkører til hjælp ved diagnostik, prognostisk vurdering og valg af behandling.

## BIOMARKØRER

*Trait*-biomarkører er et mål for sygdomstræk, f.eks. en genetisk mutation, der kan anvendes til forudsigelse af sandsynligheden for, at en sygdom udvikles. En *trait*-biomarkør kan også angive modtagelighed for sygdomme, f.eks. hyperkolesterolemie og hjertesygdomme.

*State*-biomarkører er et mål for sygdomstilstanden og er i det væsentligste en diagnostisk biomarkør. F.eks. er niveauet af tau forhøjet i cerebrospinalvæsken hos patienter med Alzheimers sygdom, hvilket er blevet foreslået som en diagnostisk biomarkør. En diagnostisk biomarkør bør have høj sensitivitet og specificitet (ideelt 90% eller mere) for at have indflydelse på klinisk praksis.

Ratebiomarkører er et mål for sygdomskontrolrate/ændring og kan bruges til at spore progressionen af sygdommens patofysiologi eller påvise virkningerne af en terapeutisk intervention.

Det er teoretisk muligt, at en enkelt biomarkør kan

opfylde alle roller: måle tendens, tilstand og progression for en bestemt sygdom.

## SYGDOMSMODEL FOR ANOREKSI

Ætiologien ved anoreksi er kompleks, og der er sandsynligvis flere forskellige grunde til, at anoreksi udvikles. Anoreksi kan ses som et resultat af en indre ubalance, psykisk, fysisk/biologisk eller begge dele. Anoreksi kan udvikles sekundært ved autisme, skizofreni, Aspergers syndrom, hyperkinesisk forstyrrelse, affektive tilstande, obsessiv-kompulsiv tilstand og andre angstsyndromer. Når anoreksien debuterer og dominerer sygdomsudviklingen, ses der hyppigt komorbiditet(er) og/eller forskellige endofænotyper [4]. Dette taler for, at en kompleks biologi ligger til grund for den anorektiske tilstand. Ved AN ses der ofte typiske symptomer som svært forstyrret kropsbillede, svær fobi for at tage på i vægt, kognitiv forstyrrelse og forstyrret belønningsopfattelse, hvor det at undlade at spise giver en positiv tilbagemelding/indre følelse. Endvidere ses vægttab samt optagethed af mad, kalorier og motion, og man inddeler AN efter dominerende adfærd i en restriktiv type med baggrund i manglende indtagelse af mad, og en *binge-/purge*-type, hvor man også har anfald af overspisning og kompenserende adfærd med opkastninger og/eller brug af laksantia. Disse symptomer har ligget til grund for biologisk forskning, især inden for *reward*-mekanismer, men også for appetit- og metabolismerelaterede mekanismer og genetik. Nedenfor præsenteres en kort oversigt over den seneste forskning i biologiske mekanismer ved anoreksi.

## BIOLOGISKE FUND VED ANOREXIA NERVOSA

### Genetik

Baseret på epidemiologiske studier og tvillingestudier er det påvist, at genetiske faktorer kan være forklaring på mindst 58% af arvelighed for AN og mindst 55% for bulimia nervosa (BN) [5]. Den resterende risiko kan sandsynligvis forklares ved individspecifikke miljøfaktorer, idet man ikke har kunnet påvise en tilstrækkelig betydning af fælles miljøfaktorer.

Da man har fundet fælles genetiske faktorer og fænotypiske karakteristika ved særligt AN og BN samt et betydeligt klinisk overlap mellem AN og BN [5], er det blevet foreslået, at de beskrives sammen. Endvidere har man i et nyligt publiceret studie påvist, at størstedelen af den genetiske indflydelse på en forstyrret spi-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Anorexia nervosa (AN) har været en kendt diagnose i mange år, men vi ved stadig meget lidt om ætiologien, og vi mangler biomarkører koblet til patofysiologien.
- ▶ Genetiske faktorer er associeret med AN. Et mål er at finde en samlet genetisk score, der kan bruges som *trait*-biomarkør for AN, hvilket kunne muliggøre tidligere indsats og mere effektiv behandling.
- ▶ Det findes potentiale i at bruge appetitregulerende biomarkører, især leptin som ratebiomarkører for at vurdere ernærings- og helbredsstatus hos patienter med AN.

seadfærd ikke er relateret til *body mass index* (BMI), dvs. at risikogener påvirker sygdomsmekanismer, der ikke er vægtrelaterede, blandt kvinder såvel som mænd [6]. På trods af disse fund mangler vi stadig specifikke *trait*-biomarkører for AN.

### Neurobiomarkører ved anorexia nervosa

Forstyrret kropsbillede pga. perceptionsforstyrrelser, kognitionsforstyrrelser sammen med svær fobi for vægtøgning og det hyppigt langvarige kliniske forløb taler for en neurobiologisk patofysiologi ved AN. *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) tilhører en familie af neurotrofiner og udtrykkes mange steder i centralnervesystemet; BDNF er af betydning for den neurale plasticitet [7]. Genetiske studier har vist, at BDNF-genet er stærkt impliceret i reguleringen af BMI [8], og andre studier har vist, at BDNF indgår neurokemisk i belønningsmekanismer [9]. I en metaanalyse fra 2011 fandt man syv studier, hvor serum-BDNF blev målt hos patienter med AN (n = 155) og sammenlignet med serum-BDNF hos raske kontrolpersoner (n = 174). Metaanalysen viste, at serum-BDNF-koncentrationen var nedsat hos patienter med AN [10]. Ved vægtnormalisering normaliseres også BDNF-koncentrationen, hvilket er blevet tolket som, at BDNF-niveauet i plasma primært er relateret til ernæringsstatus. BDNF er derfor en *state*-biomarkør, om end uspecifik, ved AN.

### Appetitregulerende hormoner og anorexia nervosa

Der er tiltagende evidens for, at patienter med AN har en dysregulering af de appetitregulerende hormoner. En udbredt opfattelse er, at det kan skyldes de ernæringsmæssige ændringer, som forekommer i forbindelse med lav vægt. Selvom denne opfattelse er delvis korrekt, har de appetitregulerende hormoner også andre effekter, der i sig selv kan forklare den abnorme spiseadfærd og/eller andre symptomatiske træk ved AN [11]. Ud over deres homøostatiske funktion har appetitregulerende hormoner indvirkning på ikkehomøostatiske komponenter f.eks. kognitive og emotionelle komponenter samt belønningskomponenter ved fødeindtagelse og ved ikkeføderelateret belønning, og de kan derfor være særlig vigtige for sygdomsudviklingen ved AN og BN [11]. Mange appetitregulatorer må antages at være *rate*biomarkører og samtidig vedligeholdende faktorer for sygdommen.

### Anoreksigene regulatorer

Det anoreksigene hormon, leptin, som blandt andet udskilles af adipocytter efter et måltid, informerer hjernen om den mængde energi, der er lagret i fedtvævet, og fungerer som et salthæmmende signal. Leptinniveauet i både plasma og cerebrospinalvæsken er lavere hos patienter med AN end hos raske kontrolpersoner og normaliseres, hvis vægten normaliseres [12]. Herudover er



Patofysiologiske biomarkører i blod for anorexia nervosa.

de cirkadiske ændringer i leptinsekretionen også abnorme med en reduceret natlig stigning hos patienter med AN [13]. Et studie viste, at vægtnormaliserede patienter, der havde AN og dårligt *outcome* 12 måneder efter udskrivelse fra behandling, havde et højere leptin-niveau ved udskrivelsen end vægtnormaliserede patienter, der havde AN og en god prognose, hvilket kan tyde på, at et relativt højere leptinniveau efter behandling giver en øget risiko for tilbagefald [14]. Interessant er det også, at leptin direkte indgår i belønningsmekanismerne med direkte indvirkning på dopaminerge neuroner i de ventrale tegmentale områder og nucleus accumbens [15].

Obestatin, et ghrelingenprodukt, som hæmmer appetitten og den gastriske motilitet, er også fundet forhøjet hos voksne med AN [16].

En anden sekretorisk regulator er det anoreksigene hormon, peptid YY, der dannes i tarmen. I flere studier har man fundet unormale niveauer, både forhøjede [17] og reducerede [18], hos patienter med AN og man har fundet, at niveauerne ikke normaliseredes efter behandling [19]. En potentiel konfounder er anvendelsen af forskellige *assays* for peptid YY.

Alfa-melanocytstimulerende hormon (MSH) er et endogent peptidhormon og neuropeptid af melanokortin (MC)-familien og en nonselektiv agonist af MC-receptoren. Den nedsætter appetitten og regulerer metabolisme og seksuel adfærd igennem MC3- og MC4-receptorerne. I et studie fandt man, at der var signifikant lavere plasma-alfa-MSH-niveau gennem hele dagen hos patienter med AN end hos raske kontrolpersoner [20]. I et andet studie fandt man dog ikke denne forskel [21]. Autoantistoffer rettet mod alfa-MSH spiller muligvis en rolle i AN's patofysiologi [22].

### Oreksigene regulatorer

Ghrelin er et oreksigent hormon, som udskilles af parietalcellerne i ventriklen [23]. Umiddelbart inden et måltid stiger ghrelinniveauet for siden at falde ved spising. Den laveste koncentration nås hos raske personer ca. 30 minutter efter fødeindtagelse [23]. Hos patienter med AN har man i studier påvist øgede ghrelinniveauer ved faste og om natten [24, 25], hvilket er negativt korreleret med BMI, fedtmasse og insulin-niveau.

Den restriktive type og *binge-/purge*-typen af AN adskilles klinisk, og i et studie er der fundet en forskel i ghrelinniveauet, med forhøjet niveau i den restriktive type og reduceret niveau i *binge-/purge*-typen hos patienter med AN sammenlignet med hos raske personer [18]. Meget lavt ghrelinniveau i plasma afspejler muligvis nedsat eller øget adaptation til lav ernæringsstatus.

Neuropeptid Y (NPY) fungerer som neurotransmitter og findes i høje niveauer i hypothalamus, amygdala og cortex. Produktionen og frigivelsen af NPY i hypothalamus stimuleres af ghrelin, og relationen til plasma-niveauer er ikke afklaret, men i flere studier har man fundet, at øgede niveauer af NPY afspejler en forøget sympatikusaktivitet som reaktion på stress. NPY signalerer sult til hjernen, hvilket medfører øget appetit, og niveauet er fundet normalt [20] eller reduceret i plasma hos patienter med AN [26].

Leptin, ghrelin og obestatin er som appetitrelaterede biomarkører potentielle ratebiomarkører for AN.

#### Inflammation ved anorexia nervosa

I enkelte studier har man rapporteret, at betændelsesbiomarkører er på patologiske niveauer ved AN. I en nyligt publiceret metaanalyse fandt man forhøjede niveauer af tumornekrosefaktor (TNF)-alfa, interleukin-1 beta, interleukin-6, og TNF-receptor-II hos patienter med AN [27].

For et af inflammationsgenerne, TNF-alfa -308 G til A-polymorfisme, forøges transkriptionen af TNF-alfa in vitro, og det er forbundet med forøgede serumniveauer af TNF-alfa. TNF-alfa-genpromoterpolymorfi ved position -308 kan prædisponere for AN [28]. Tilfælde af behandling med anti-TNF-lægemidler (f.eks. infliximab) ved AN og komorbid Crohns sygdom eller juvenil idiopatisk arthritis [29] har givet patienterne en vægtøgning. Disse fund underbygger teorien om inflammation som en faktor, der påvirker forløbet af sygdommen og potentielt prognosen, samt peger på behovet for flere undersøgelser af sammenhængen mellem inflammation og vægtændringer hos patienter med AN. Betændelsesbiomarkører kan måske fremover bruges som enten *state*- eller ratebiomarkører.

#### Oxytocin og vasopressin ved anorexia nervosa

Der er udført fire studier på blodniveauet af vasopressin og fire studier på oxytocin ved AN. En nyligt publiceret metaanalyse viser, at oxytocin er reduceret i serum ved AN, men forfatterne konkluderer, at pålidelighed er lav pga. indvirkning af underernæring, lavt væskniveau, lavt natriumniveau og øget stressaktivering ved AN. Endvidere normaliseres niveauerne ved vægtrestitution. Samlet vurderer forfatterne, at betydningen af disse hormoner som biomarkører er begrænset [30].

#### KONKLUSION

Der er lavet få konkluderende genetiske studier, men *genome-wide association*-undersøgelser med større populationer af patienter med AN indikerer, at genetiske faktorer har betydning for udviklingen af AN og således er risikofaktorer. Endvidere forekommer størstedelen af den genetiske indflydelse på en forstyrret spiseadfærd ved AN uden at indvirke via BMI og dermed vægtrelaterede mekanismer. Endnu er der ikke fundet nogen *trait*-biomarkør for AN.

I forhold til de appetitregulerende hormoner er det mest konsekvente fund en reduktion i leptinniveauet. Efter et måltid øges leptinniveauet i plasma normalt lidt, men hos patienter med AN er leptinniveauet nedsat pga. den lave fedtprocent. Leptinniveauet normaliseres ved vægtrestitution. Andre fund i plasma hos patienter med AN er øgede niveauer af ghrelin og obestatin. Der er modstridende fund vedrørende biomarkører som NPY og alfa-MSH, og der er også lavet temmelig få studier med disse appetitregulerende hormoner. Især leptin, men muligvis også ghrelin, er ratebiomarkører for AN.

BDNF er fundet lavt ved AN, og der ses en forhøjet inflammatorisk aktivitet. Begge disse biomarkører kan fungere som *trait*-biomarkører. Pga. få udførte studier er der brug for mere forskning, og i fremtidige studier må man verificere disse præliminære antagelser.

Der er flere potentielt begrænsende faktorer i de publicerede studier; mest betydende er det lille antal studier, men også få inkluderede patienter i studierne. Andre faktorer er brugen af forskellige assays, ikkestandardiserede prøveindsamlingsprocedurer, aldersforskelle og forskellige BMI-intervaller hos inkluderede patienter. Den samlede viden om biomarkører for AN er stigende, men der er et stort behov for flere fremtidige studier, især pga. den høje mortalitet.

#### SUMMARY

Jan Magnus Sjøgren:  
Biomarkers for anorexia nervosa  
Ugeskr Læger 2017;179:V09160660

Biomarkers for anorexia nervosa (AN) which reflect the pathophysiology and relate to the aetiology of the disease, are warranted and could bring us one step closer to targeted treatment of AN. Some leads may be found in the biochemistry which often is found disturbed in AN, although normalization in many aspects is seen at recovery from undernutrition. Recent genome-wide association studies support that genetic factors play a role in the pathophysiology of AN, of which some are independent of BMI-related mechanisms. In this review, an update on blood-based biomarkers of AN is presented.

**KORRESPONDANCE:** Jan Magnus Sjøgren.  
E-mail: jan.magnus.sjoegren@regionh.dk  
**ANTAGET:** 29. november 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. januar 2017

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Jr. et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348-58.
- Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J et al. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724-31.
- Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:305-12.
- Treasure JL. Getting beneath the phenotype of anorexia nervosa: the search for viable endophenotypes and genotypes. *Can J Psychiatry* 2007;52:212-9.
- Bulik CM, Thornton LM, Root TL et al. Understanding the relation between anorexia nervosa and bulimia nervosa in a Swedish national twin sample. *Biol Psychiatry* 2010;67:71-7.
- Landt R. Genetic determinants of eating disorders, in psychiatry. Universiteit van Leiden, 2011.
- Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. *Mol Cell Neurosci* 2009;42:81-9.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
- Narita M, Aoki K, Takagi M et al. Implication of brain-derived neurotrophic factor in the release of dopamine and dopamine-related behaviors induced by methamphetamine. *Neuroscience* 2003;119:767-75.
- Brandys MK, Kas MJH, van Elburg AA et al. A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:444-54.
- 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.
- Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C et al. The effect of therapeutically induced weight gain on plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2003;37:165-9.
- Stoving RK, Vinten J, Handberg A et al. Diurnal variation of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:761-8.
- Holtkamp K, Hebebrand J, Mika C et al. High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2004;29:791-7.
- Davis JF, Choi DL, Schurdak JD et al. Leptin regulates energy balance and motivation through action at distinct neural circuits. *Biol Psychiatry* 2011;69:668-74.
- Sedlackova D, Kopeckova J, Papezova H et al. Comparison of a high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:52.
- Misra M, Miller KK, Tsai P et al. Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1027-33.
- Germain N, Galusca B, Grouselle D et al. Ghrelin and obestatin circadian levels differentiate bingeing-purging from restrictive anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3057-62.
- Nakahara T, Kojima S, Tanaka M et al. Incomplete restoration of the secretion of ghrelin and PYY compared to insulin after food ingestion following weight gain in anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2007;41:814-20.
- Galusca B, Prevost G, Germain N et al. Neuropeptide Y and alpha-MSH circadian levels in two populations with low body weight: anorexia nervosa and constitutional thinness. *PLoS One* 2015;10:e0122040.
- Moriya J, Takimoto Y, Yoshiuchi K et al. Plasma agouti-related protein levels in women with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1057-61.
- Fetissov SO, Harro J, Jaanisk M et al. Autoantibodies against neuropeptides are associated with psychological traits in eating disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14865-70.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
- Koyama KI, Yasuhara D, Nakahara T et al. Changes in acyl ghrelin, desacyl ghrelin, and ratio of acyl ghrelin to total ghrelin with short-term refeeding in female inpatients with restricting-type anorexia nervosa. *Horm Metab Res* 2010;42:595-8.
- Monteleone P, Serritella C, Martiadis V et al. Plasma obestatin, ghrelin, and ghrelin/obestatin ratio are increased in underweight patients with anorexia nervosa but not in symptomatic patients with bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4418-21.
- Baranowska B, Wolinska-Witort E, Wasilewska-Dziubinska E et al. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 2003;24:431-4.
- Solmi M, Veronese N, Favaro A et al. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:237-52.
- Kanbur N, Mesci L, Derman O et al. Tumor necrosis factor alpha-308 gene polymorphism in patients with anorexia nervosa. *Turk J Pediatr* 2008;50:219-22.
- Barber J, Sheeran T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor treatment in a patient with anorexia nervosa and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:490-1.
- Rutigliano G, Rocchetti M, Paloyelis Y et al. Peripheral oxytocin and vasopressin: biomarkers of psychiatric disorders? *Psychiatry Res* 2016;241:207-20.