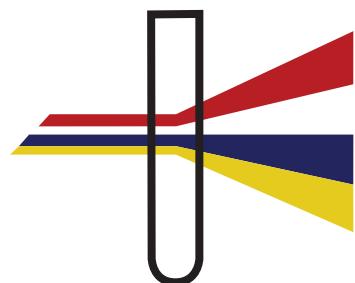


# Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 3, vol. 18, 2006

Framtida rekrytering och utbildning.....	4
<i>Anders Larsson</i>	
Nytt från NFKK.....	6
<i>Jarkko Ihälainen</i>	
XXX Nordic Congress in Clinical Chemistry 2006.....	8
<i>Redaktionen m. fl.</i>	
Peptider og klinisk biokemisk forskning i Danmark .....	14
<i>Jens F. Rehfeld</i>	
Faste – hvad er det? Betydning for analyseresultatet .....	26
<i>Mads Nybo</i>	
Cystatin C – markör för tidig upptäckt av försämrad njurfunktion .....	34
<i>Elise Wasén</i>	
IFCC NEWS.....	38
<i>Päivi Laitinen</i>	
SKUP: ACCU-CHEK Glucose, Summary of three evaluations organised by SKUP.....	40
<i>Grete Monsen</i>	
The 8th Baltic Congress of Laboratory Medicine – Vilnius 2006 .....	44
<i>Elvar Theodorsson og Palle Wang</i>	

Forsiden: Organisationskomiteen for den XXX Nordiske Kongres i København 2006: Børge G. Nordestgaard, Ruth Frikkie-Schmidt, Niels Fogh-Andersen og Stig E. Bojesen

Klinisk Biokemi i Norden er medlemsblad for Nordisk Forening for Klinisk Kemi

# Automation that fits your lab.



## Introducing AutoMate™ 800.

When it comes to flexibility, versatility and ease of use, AutoMate 800 puts the power of automation to work in your lab like no other system. For chemistry, immunoassay, haematology or coagulation, AutoMate 800 manages samples from the moment they arrive to the minute results are delivered. To complement your UniCel® system, AutoMate 800 helps deliver the highest-quality results in less time – with less variability – than ever before.

AutoMate 800's open architecture sorts and manages all common tube types. Dynamic rack configurations allow different rack positions as the workflow changes.



General Chemistry   Immunodiagnostics   Centrifugation   Molecular Diagnostics   Haematology  
Disease Management   Information Systems   Lab Automation   Flow Cytometry



AutoMate 800's intuitive process control software provides complete sample management (from login/receipt through storage condition and time, including sample volume for add-ons) plus stat prioritization and notification. And, our Remisol 2000 Data Manager provides advanced capabilities for data improvement.

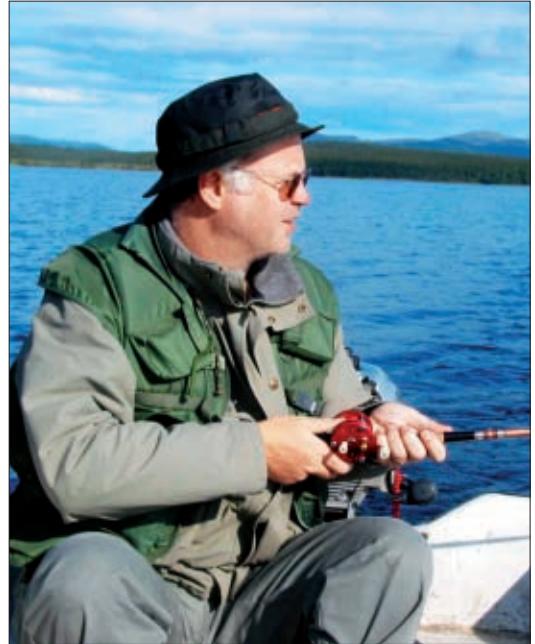
Easy operation. Faster turnaround. Increased productivity. Plus, lower operating and maintenance costs. It's automation that fits your lab – in a compact footprint.

To learn more, contact your local representative or visit us at [www.beckmancoulter.com/automate800\\_eu](http://www.beckmancoulter.com/automate800_eu).



## Framtida rekrytering och utbildning

*Anders Larsson*



Det är ju alltid svårt att sia om vad som kommer att häcka i framtiden, men det är ändå viktigt att fundera över den. Under de närmaste åren sker det stora pensionsavgångar på de svenska laboratorierna vilket kommer resultera i ett ökat behov av att rekrytera ny kvalificerad personal. Situationen verkar vara liknande i stort sett hela Europa och gäller såväl biomedicinska analytiker som läkare, kemister och laboratorieingenjörer. När vi ser de svenska prognoserna fram till 2020 vad gäller pensionsavgångar och nyexaminerade biomedicinska analytiker så kommer det saknas en tredjedel av nuvarande personale om 10-15 år. Samtidigt vet vi att analysvolymerna under de senaste åren har ökat med 5-7% per år och det finns ingen anledning att tro att denna utveckling inte kommer att fortsätta. Det gör att jag tror att det kommer att bli stora brister i framtiden. De orter som inte har en egen utbildning kommer att bli särskilt drabbade efter-

som många nyutbildade givetvis vill stanna kvar på utbildningsorten om det finns lediga arbeten på orten. Det gör att de orter som har utbildning kommer att ha lättare att täcka sitt behov än de orter som saknar utbildning.

Det är lite intressant att höra vissa företrädere för universitetsorterna förespråka en koncentrering av utbildningen med motivet att utbildningen är bredare och bättre på en stor universitetsort. Det gäller både läkare och biomedicinska analytiker. Samtidigt som man säger detta så skrä universitetsorterna ner på utbildningen. Lund upphörde nyligen med sin utbildning av biomedicinska analytiker och generellt så tillsätter man numera färre ST-block på universitetsorterna än tidigare. I regel beror detta på kostnadsbesparingar och på att man inte får tillsätta fler block för sjukhusledningarna. I praktiken så utbildar idag de svenska universitetslaboratorierna i stort sett bara så många ST-läkare som behövs för att täcka det egna behovet. Samtidigt talar sjukhusledningarna om vikten av att knyta närmare band med länssjukhusen och att man skall utveckla samarbetet.

Om jag var ansvarig för ett länssjukhus så skulle jag konstatera att detta inte går ihop. Om universitetsklinikerna enbart utbildar för eget behov innebär att det inte blir något över för länssjukhusen eller enbart de som universitetsklinikerna efter avslutad ST-tjänst, av en eller annan anledning, inte vill ha. Är det då någon som jag skulle vilja rekrytera? Det är då logiskt att länssjukhusen kommer att se om sitt eget hus och tillsätta egna ST-block. I dag har Uppsala regionen dubbelt så många ST-block i klinisk kemi på länssjukhus som på universitetskliniken. Som jag ser det är detta en konsekvens av utvecklingen. Det är meningslöst att klaga över utvecklingen om man inte kan göra något åt den. Det gäller istället att se hur vi kan göra det bästa av situationen. Det är givetvis svårare för en ensam laboratorieläkare på ett länssjukhus att täcka alla delar av specialiteten än vad det är för ett universitetssjukhus med 5-10 läkare. Det innebär att

universitetsklinikerna måste stötta utbildningen på länssjukhusen. Det innebär att vi måste öka utbudet av utbildningar för ST-läkarna. Problemet är att om skall vi samla alla individer så innebär det en hel del resor vilket kostar både tid och pengar. Jag tror att vi kommer se en utveckling mot ST-läkarutbildningsdagar på universitetsorterna cirka 1 dag per månad. Oftare blir sannolikt för dyrt. Jag tror också att vi måste börja se på Internet som en utbildningsresurs. I dag erbjuder klinisk kemi och farmakologi i Uppsala en web-baserad, 2 veckors kurs/20 föreläsningsstimmor, i statistik. Den kurser är riktad mot kliniska prövningsledare och läkemedelsbolag, men vi har även använt den för D-kurser inom biomedicinsk laboratorievetenskap vilket är huvudämnet för biomedicinska analytiker.

Utvecklingen för biomedicinska analytiker liknar mycket utvecklingen för ST-läkarna. Det finns universitetsrepresentanter som ser en utveckling mot att man enbart utbildar biomedicinska analytiker på fyra till fem orter i Sverige. Här gäller samma som för läkare, dvs finns det arbete på utbildningsorten så är man ej så benägen att flytta. Med en utbildning som klart understiger pensionsavgångarna kan man då säga att de orter som inte har en egen utbildning har "otur". Vad skall de då göra? Som jag ser det så är konsekvensen av att enbart utbilda på ett fåtal orter att vi inte kommer att ha tillräckligt med biomedicinska analytiker på många länssjukhus och de kommer att tvingas att rekrytera andra personalgrupper eller lägga ner verksamheten. Ett alternativ är det som man prövar i Södermanland där man ersätter biomedicinska analytiker med snabbutbildade undersköterskor som får sex veckors utbildning. Det finns en hel del åsikter om detta försök. Det minst negativa som jag hört är att det är oprövat och det kan man ju instämma i. Det är inte en utveckling som vi vill tvingas in i. Även här har flera länssjukhus uppmarksammat riskerna och börjat agera för att säkra sin försörjning av biomedicinska analytiker i framtiden. Biomedicinska analytikerprogrammet i Uppsala har redan påbör-

jat en utbildning tillsammans med Dalarna och vi planerar att starta en liknande utbildning med Mitthögskolan (Sundsvall) från 2007. Studenterna rekryteras lokalt i Dalarna och alla utbildning som går att ge lokalt sker också lokalt i Dalarna. Det innebär att större delen av utbildningen sker lokalt, inklusive all den praktik som avslutar utbildningen. I dag är mellan en och två terminer av utbildningen förlagd till Uppsala. Vi håller för närvarande att se över vilka föreläsningar som kan spelas in och sändas över Internet. På så sätt kan vi minska antalet resdagar ytterligare = mindre bortfall från utbildningen. Genom att en stor del av utbildningen inklusive den sista terminen sker i Dalarna så är det en god chans att de som utbildas verkligen blir kvar i Dalarna. Antalet studenter är också anpassat till sjukvårdens behov i Dalarna. Praktiskt så kan vi se att de studenter som söker till Uppsala-Dala utbildningen ej skulle ha sökt till Uppsala.

Det finns givetvis de som uttrycker farhågor om att de som utbildas på detta sätt får sämre kunskaper än de som utbildas på en stor universitetsort. Jag kan bara göra samma konstaterande som för läkarutbildningen. Universitetsorterna måste bistå länssjukhusen så att studenterna får en så bra utbildning som möjligt. Alternativet är att länssjukhusen tvingas sköta utbildningen på egen hand eller att man får lägga ner verksamheten eller ersätta nuvarande personalkategorier med andra. Enligt min uppfattning finns det bara ett alternativ: Vi måste tillsammans göra så bra utbildningar som möjligt och vi måste börja utnyttja Internet i högre grad för att effektivisera utbildningen och hålla nere kostnaderna. Jag tror att web-baserad utbildning ger många nya möjligheter och de utvärderingar som gjorts har visat att utbildningen är minst lika effektiv som den traditionella.

Den som är intresserad av att lära sig mer om web-baserad utbildning kan gå in på [www.cddeducation.com](http://www.cddeducation.com) för att själva få en uppfattning om fördelarna med web-baserad utbildning. Där har man möjlighet att prova på en föreläsning i statistik.

## Nytt från NFKK

Jarkko Ihalainen



### NFKK and the Nordic clinical chemistry

The 2005 NFKK sailing course of clinical communication was one of the good ideas of Per Simonsson. Per has given a very big and valuable input to the Nordic collaboration during his chairmanship. Tack till Dig, Per. Väl gjort!

I have spent some of the hot summer of 2006 sitting in a kayak and thinking about the past and future of the Association. My term began at the closure of the excellent Nordic congress in Copenhagen in June. Almost simultaneously, Finland began it's period as a Presidency for the EU. The Nordic model of welfare society was being discussed by our fellow Europeans as an example to follow. We do not share a common organisation for social and health services but most of our key values as professionals are identical.

The NFKK celebrates it's 60 years this year. The history has been documented in SJCLI Suppl 1, 1997 and it can be accessed via the website of NFKK. It is interesting to learn about the happy skiing laboratorians in the middle of snow who were the founders of the Nordic organisation - well ahead of most of our national associations.

Thus, NFKK is not only result but more the reason for the common nordic ideas in laboratory medicine. These ideas have given the Nordic countries a visible place in the world history of clinical laboratory science. I feel very humble when I look at the list of previous chairpersons to NFKK.

NFKK stands in front of new challenges. The clinical laboratory professionals all over the world are discussing their future position in healthcare. The European Union has given birth to new European co-operation and we need to balance the international activities.

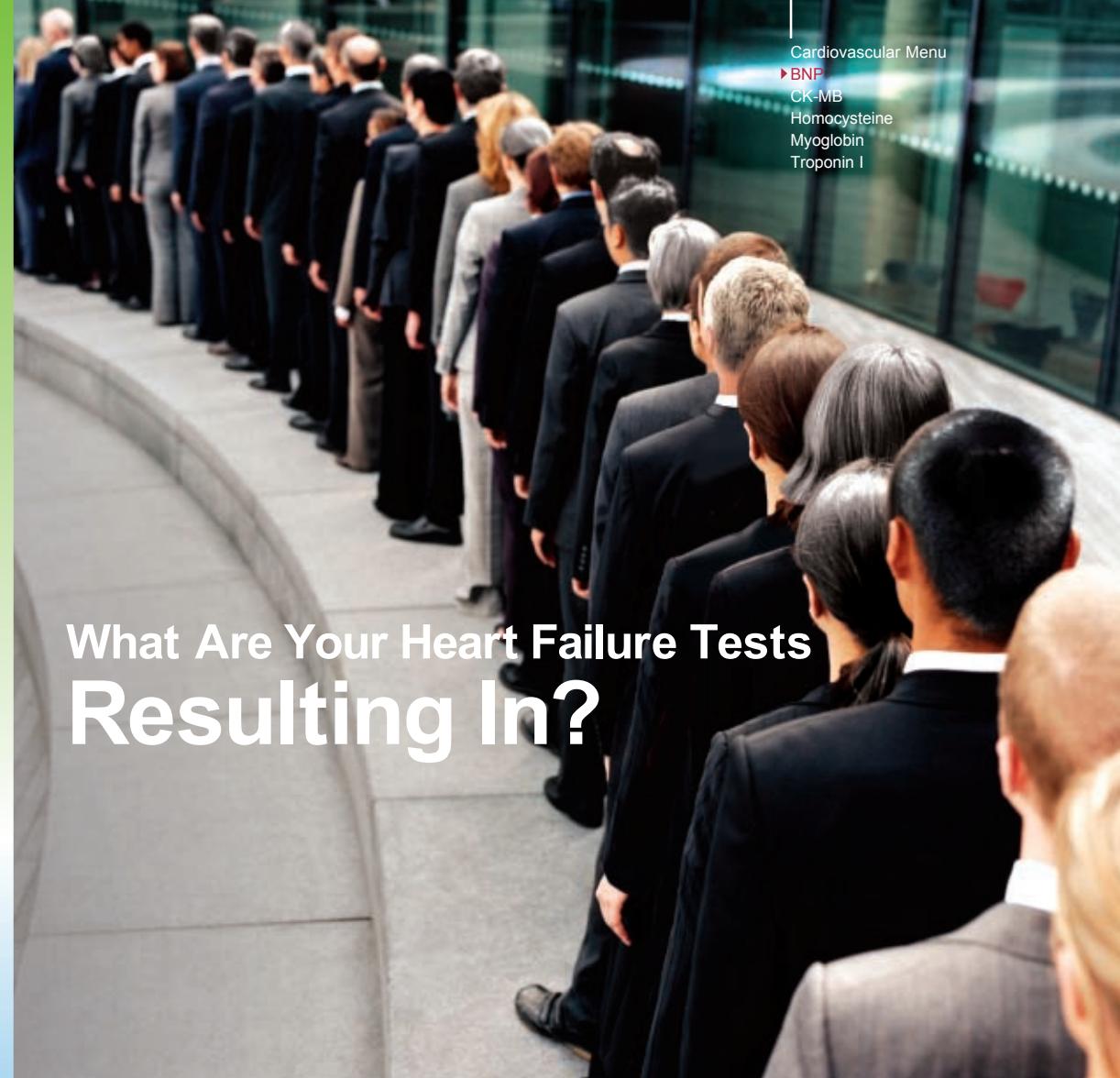
In order to understand and change our trajectory in space-time it is not enough to know where we are. We also need to look back and see where we are coming from. Where we will be in the future is the dependend variable.

As stressed by Per Simonsson in his last "Nytt från NFKK", personal relationships between laboratory professionals are the glue which keeps the NFKK growing together.

### Aktuellt från projektet av NFKK

- Meeting about prenatal screening was held in Copenhagen.
- Pediatriska referensintervall: ett symposium tog plats i NFKK kongress i Köpenhamn. Vi lärde mycket om internationella projekt på samma område. Arbetsgruppen fortsätter sin aktivitet.
- Kritiska värden: jag förebereder ett enkäte till nationella föreningar. Vi hade en bra, delvis kritisk diskussion i symposiet i Köpenhamn. Behöver vi telefon när vi har EDI?
- GFR diskuterades också i Köpenhamn och arbetsgruppen fortsätter.

Vi har också andra projekt på gång och föreningens nya registrerade status i Danmark är också en spänande nyhet till ledarskapen. Jag återkommer till de här temor i fortsättningen.

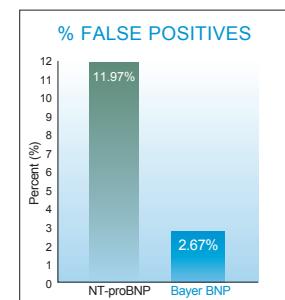


## What Are Your Heart Failure Tests Resulting In?

**There is nothing positive about false positives - just more testing, more time, more worry.**

Fortunately, BNP testing can assist in ruling out heart failure in symptomatic patients, with fewer false positives than NT-proBNP.<sup>1,2</sup> Bayer's BNP assay uses widely accepted, very specific antibodies for a high clinical specificity that correctly excludes CHF >97% of the time.<sup>1</sup> This means getting the patient out of the line and onto the correct treatment pathway faster, with less additional diagnostic testing. Backed by Bayer's family of Immunoassay analyzers, you get fast turnaround time delivering hundreds of tests per hour to rule out more patients-positively.

Fewer false positives. More confidence. That's innovation in the real world, only from Bayer HealthCare.



On average, assays measuring NT-proBNP result in 9.3% more false positives than Bayer's BNP assays.<sup>2</sup>

1. ADVIA Centaur Assay Manual BNP - part # 06300497 Rev C June 2003, Bayer HealthCare LLC, Diagnostics Division, Tarrytown, NY.

2. Based on a comparison of the data presented for the reference populations, as stated in the manufacturers' instructions for use. Clinical specificity is calculated from the percentage of patients below the diagnostic cutpoints presented for each assay.



# The XXX Nordic Congress Copenhagen 2006

## ASTRUP-PRISEN 2006

Astrup prisen ble opprettet i 1979 av Radiometer som en anerkjennelse av Poul Astrups innsats for utvikling innen medisinsk biokjemi, ikke minst innen syre-base området. Astrup-prisen har i alle år vært en viktig del av Nordisk kongress i klinisk kjemi. På bakgrunn av anonymisert innsendte bidrag velges det ut et antall bidragsytere som får anledning til å presentere sitt arbeide muntlig på kongressen, og til påfølgende presentasjon i SJCLI. Prisen ble i år delt ut for 16. gang. Til årets konkurranse kom det 16 bidrag som alle var av høy vitenskapelig kvalitet. Bedømmelseskomiteen bestående av leder Ebba Nexøe og en representant fra henholdsvis Danmark (Linda Hilsted), Finland (Ulf-Haakan Stenman), Sverige (Johan Stenflo) og Norge (Tor-Arne Hagve) hadde en vanskelig oppgave med å velge ut de tre kandidatene som skulle få muligheten til å presentere sitt forskningsarbeide muntlig. Valget ble så vanskelig at det ble besluttet å velge ut fire arbeider. Det var heller ikke enkelt å rangere de utvalgte foredrag. Resultatet ble at 1. prisen ble tildelt Asfaque Memon og 2. prisen gikk til Lennart Friis-Hansen.



Foto: Leifur Franzson

Nedenfor er en kort oppsummering av de fire arbeider i den rekkefølge de ble presentert på kongressen. Alle fire arbeidene publiseres i SJCLI, sannsynligvis hefte 7/06.

### Achlorhydria is associated to gastric microbial overgrowth and development of cancer.

*Lennart Friis-Hansen*

Nedsatt produksjon av gastrin og protonpumpe-hemming resulterer i aklorhydri som igjen er vist å predisponere for sykdom. Mekanismene for dette er imidlertid ikke kjent. Lennart Friis-Hansen har brukt mus med nedsatt gastrin produksjon og nedsatt gastrin-reseptor funksjon for å studere gastrins rolle i regulering av syreproduksjon. Han har også sett på sammenhengen mellom magesekkens mikroflora og konsekvensene av langvarig aklorhydri. Konklusjonen er at aklorhydri predisponerer for sykdom uavhengig av gastrin. Gastrin beskytter mot sykdom hovedsakelig ved å regulere syreproduksjonen via parietalceller og ECL celler, men også ved å påvirke ekspressjonen av ulike gener i magesekken som har betydning for syreproduksjonen. Gastrin KO-mus vil være en nyttig modell for å studere utvikling av cancer i magesekken.

### Focused gene-expression analysis by genome-controlled RT-PCR

*Jakob Stenman*

Genekspressjons-profiler begynner å bli viktig i klassifisering av tumores og premaligne tilstander og det er viktig at metodene som brukes har den reproducerbarhet som er nødvendig for sikker diagnostikk.

Jacob Stenman har i dette arbeidet utviklet en ny metode som baserer seg på at det med sekvens-modifiserende primere lages cDNA kopier som gir

etterfølgende (56-64 bp korte) PCR-produkter med (4-5 °C) høyere smeltepunkt enn tilsvarende PCR-produkter fra samtidig, kompetitivt koamplifisert genomisk DNA som fungerer som intern standard. De relative mengdene amplifisert cDNA og genomisk DNA kvantifiseres vha. smeltekurveanalyse. Konklusjonen er at den nye teknikken gir tilstrekkelig analytisk kvalitet for mRNA ekspressjon i dyrkede celler og i biopsier og kan også brukes på parafin-fiksert vev.

### The Epidermal Growth Factor family plays a dual role in the fate of cancer cells

*Asfaque Memon*

Tidligere studier har vist at ekspressjonen av "epidermal growth factor" (EGF) reseptorene HER1 og HER2 er knyttet til dårlig prognose og HER3 og HER4 til god prognose ved utvikling av cancer. Asfaque Memon har i sitt arbeide studert hvordan ulike kombinasjoner av disse reseptorene påvirker overlevelse ved blære cancer. Ekspressjonen av alle fire reseptorene ble målt i biopsier fra pasienter med blærecancer og overlevelse fulgt opp i median 38,5 mnd. Det var ingen sammenheng mellom overlevelse og ekspressjon av HER1 og HER2 når disse reseptorene ble vurdert alene. Derimot var det klart bedre prognose ved høy ekspressjon av HER1 med samtidig høy ekspressjon av HER3 og HER4, sammenlignet med høy ekspressjon av HER1 og lav ekspressjon av HER3 og HER4. Konklusjonen er at prognose for pasienter med høy HER1 avhenger av samtidig ekspressjon av HER3 og HER4. Det er spennende å se hvilke behandlingsmessige konsekvenser dette kan få.

### Apolipoprotein M: Studies of a novel apolipoprotein in human plasma and transgenic mice

*Christina Christoffersen*

Apo M er et nytt lipoproteinen med ukjent funksjon. I dette aktuelle arbeidet har Christina Christoffersen etablert metode for å isolere lipoproteiner som inneholder apo M, samt studert effekten av apo M på HDLs funksjon. Lipoproteiner med apo M ble isolert fra plasma med immunaffinitetskromatografi

og sammenlignet med lipoproteiner som mangler Apo M. Ca. 5% av HDL inneholder apo M, og denne HDL-fraksjonen inneholder mer kolesterol enn HDL uten apo M. Det ble også vist at HDL med apo M hemmer oksydasjon av LDL og stimulerer effluks av kolesterol fra skum-cellene enn det HDL uten apo M gjør. Vi ser frem til avklaring om hvilke funksjoner apo M har i lipidmetabolismen og i hvilken grad den på linje med andre apolipoproteiner kan bli en nyttig parameter i vurdering av risiko for eksempelvis koronar hjertesykdom.

*Tor-Arne Hagve*

## SYMPOSIER

### Diagnostikk, differensiering og utredning av anemier

*Lothar Thomas*

Lothar Thomas gav en oversikt over reguleringen av erytropoiesen med spesielt fokus på mekanismer for hvordan inflamatoriske cytokiner kan inhibere erytropoiese og jernomsetning, spesielt ved anemi ved kronisk sykdom. Han skiller mellom funksjonell jernmangel der forsyningen av jern til beinmargen

(Fortsætter side 10)



Grønland. Foto: Henrik Alftan

(Fortsat fra side 9)

ikke er stor nok til å gi normal hemoglobinsyntese og total jernmangel der kroppens jernlagre er tomme.

"Thomas plotet" ble presentert: Diagnostisk plot som deler anemiske pasienter inn i fire grupper. Hemoglobininnhold i retikulocyter (CHr/Ret-He) definerer tilgjengelighet av jern i beinmargen for erytrocitt produksjon (Y-aksen), mens løselig transferrin reseptor/log ferritin indeks (ferritin indeks) definerer størrelse på jernlagre (X-aksen). Referansegrens for Ret-He og ferritin index gir inndelingen i fire kvadranter. Plotet er utviklet spesielt med tanke på bedre å kunne differensiere mellom tilstander av jernmangel ved anemi ved kronisk sykdom og Thomas anbefaler plotet brukt til å skille mellom hvilke pasienter som kun trenger jerntilskudd, hvem som kan forsøke behandling med r-HuEPO og hvem som trenger tilførsel av både jern og r-HuEPO.

*Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. Lab Hematol. 2005;11(1):14-23. Review.*

Kristin Lilleholt

## Coagulation factor XII and thrombosis

*Thomas Renné (Würzburg, Germany)*

Thomas Renné fra Würzburg Universitet innledet fredag morgen et symposium om koagulasjon, hemostase og vaskulær biologi med et interessant innlegg om koagulasjonsfaktor XII (FXII) og trombose. Koagulasjonen initieres normalt av Tissue factor og FVIIa i det ytre koagulasjonssystem. FXII-aktivering ved kontakt med negativt ladede overflater *in vitro* starter det indre koagulasjonssystem, men FXII-mangel hos mennesker er ikke knyttet til noen økt blødningssfare.

Renné rapporterte fra eksperimenter med FXII knock-out mus. Som hos mennesker var det ingen økt blødningstendens hos musene. Imidlertid var musene beskyttet mot skadeindusert trombedannelse i arterier. Dannelsen og stabilitet av plate-

rike tromber var sterkt redusert. Dette ble didaktisk visualisert ved *in vivo* mikroskopi med fluorescensmerkede plater. Renné viste også at mus uten FXII var delvis beskyttet mot iskemisk hjerneskade etter forbigående okklusjon av arteria cerebri media, betinget i redusert fibrindannelse i det avstengte karet. Likevel var musene ikke utsatt for økt infarktassosiert blødning. Funnene kunne reproduceres ved farmakologisk FXII-hemming og reverseres ved å gi musene humant FXII.

Rennés funn åpner kanskje muligheter for sikrere tromboseprofylakse og utfordrer dagens forståelse av koagulasjonssystemet.

Olav Klingenberg

## Glomerular filtration rate: Measurement and filtration quality

*Anders Grubb, Malmö*

I symposium 7, *Current trends in diagnosis of renal diseases*, gav Anders Grubb's innlegg *Glomerular filtration rate: Measurement and filtration quality* en fin oversikt. GFR (volum filtrat per tidsenhet) kan ikke måles, men plasma-clearance av iothexol, inulin og lignende brukes som gullstandarder. Som GFR-markør sa Grubb at flertallet av mer enn 1000 sammenligninger konkluderte med at cystatin C er bedre enn kreatinin. For vurdering av nyrefunksjon, anbefalte han å bestemme GFR, urin-protein (bedre for tubulær skade), plasma-erytropoietin (for renal anemi) og glomerulær filtrasjonskvalitet. Kreatinin, cystatin C,  $\beta_2$ -mikroglobulin og  $\beta$ -trace har ulik størrelse og ladning og vil filtreres ulikt gjennom de ulike porestørrelsene og derved gi et bilde av filtreringskvaliteten. Grubb konkluderte med at man burde bruke mer enn en markør for GFR, at man burde benytte algoritmer for estimering av GFR (MDRD for kreatinin eller en tilsvarende for cystatin C) og at glomerulær filtrasjonskvalitet bør benyttes diagnostisk.

Helge Rootwelt

## Lite minnesbilder

Ännu ett välordnat nordiskt möte i klinisk kemi har arrangerats av våra danska kollegor. Det var det trettionde i ordningen och som alltid var det ett intressant och givande möte. Köpenhamn är ju också en trevlig stad att besöka. Tivoli m.m. är ju väl värd ett besök för dem som fick någon tid över från alla föreläsningar.

Jag tycker att det fanns en väldig massa nya intressanta föreläsningar. Ofta var det flera parallella föreläsningar som man var tvängd att välja mellan. Det började första dagen med apolipoproteiner och andra nya hjärtmarkörer. Det finns nu ett stort antal studier som visar att apoB/apoA1 är överläget våra traditionella HDL- och LDL-kolesterol som prognostiska markörer. Den största av dessa studier är AMORIS som bygger på mer än 150000 svenskar och som helt klart visar på apolipoproteinernas överlägsenhet. Det är därför dags att ersätta HDL- och LDL-kolesterol med apolipoprotein mätningar. Jag förväntar mig att vi inom några år kommer att ha ersatt HDL- och LDL-kolesterol med apolipoproteiner. Ett problem är att vi saknar nationella riktlinjer för apolipoproteiner på samma sätt som för kolesterol. Trots att vi har en internationell kalibrator för apolipoproteiner så är det en för hög interlaboratorieskillnad. Det finns därför en del arbete kvar att göra för att underlätta övergången.

Ett annat viktigt ämne är preanalytisk. Ulrik Gerdes ledde en session om hur vi skall förbättra den preanalytiska fasen. Preanalytiska faktorer är sannolikt den viktigaste orsaken till felaktiga analysresultat. Variation på grund av preanalytiska faktorer är i dag mycket större än variationen i själva analysen. Det är därför viktigt att vi försöker utveckla och förbättra den preanalytiska fasen.

Ett annat viktigt ämne som behandlades under kongressen är diagnostik av njursjukdomar och särskilt glomerulär filtration. Tyvärr är vi inte så bra på att mäta glomerulär filtration som vi och våra kliniska kollegor tror och skulle önska. Anders Grubb inledde sessionen med en översiktsföreläsning om olika sätt att mäta glomerulär filtration. Sedan presenterade Erland Erlandsen data som visade på bristerna med kreatinin som glomerulär filtrationsmarkör framförallt hos patienter med nedslatt muskelmassa och att diagnostiken kan förbätta-

ras genom att man ersätter kreatinin mätningarna med cystatin C mätningar. Efter detta visade Jan Tencer hur man kunde förbättra njurdiagnosken genom att kombinera mätningar av specifika urinproteiner med olika molekylvikter. Det visar klart att det finns en hel del ytterligare att hämta vad gäller njurdiagnosik genom att utveckla diagnostiken av urinproteiner.

Det här var ett litet axplock av alla de intressanta föreläsningar som presenterades på kongressen. Jag kan bara beklaga de som inte hade möjlighet att delta.

Anders Larsson

## Masser af genetik!

Molekylärgenetik har af gode grunde fyldt meget på alle videnskabelige kongresser i mange år, og næsten en fjerdedel af alle præsentationerne på denne kongres fokuserede også på en problemstilling indenfor området. Der sker meget interessant, og jeg hæftede mig især ved tre ting.

Teknikkerne til kortlægning af genomisk variabilitet er ved at være højt udviklede og yderst effektive. Når de anvendes i prospektive studier med titusinder (eller flere) deltagere, så begynder man for alvor at kunne kortlægge de naturlige sammenspil mellem genomske faktorer og eksterne (miljømæssige) påvirkninger for opståen af forskellige sygdomstilstande. Nemt er det dog ikke, uanset mængden og kvaliteten af data. Tværtimod. Der fås i sagens natur mange 'hits' hvis man studerer associationer mellem mange forskellige polymorfier og mange forskellige fænotypiske træk hos mange mennesker. Hvad betyder sådanne fund? Forskerne render ofte ind i det problem, at det er svært at kommunikere finurlighederne i fortolkningen af fx en alderskorrigering, betinget relativ risiko for udvikling af en given sygdom hos personer med en given genotype. Det medfører, at man i dagspressen ofte ser resultater af genetiske epidemiologiske studier reduceret til "Genfejl medfører cancer/hjertesygdom/demens/knogleskørhed".

Indenfor farmakogenetik har man i mange år haft

(Fortsætter side 12)

(Fortsat fra side 11)

den forventning, at de velkendte, og ofte ganske betydelige interindividuelle forskelle i omsætningen og virkningen af farmaka vil kunne forklares af genomisk variation, fx i cytokrom P450 (CYP) enzymsystemet. Og at man efter en passende genotyping af en patient kan skräddersy en farmakologisk behandling. Det har vist sig at være vanskeligt, af især to grunde: (1) Mange farmaka metaboliseres af enzymsystemer, som ikke er genetisk polymorfe, men hvis aktivitet reguleres af eksterne påvirkninger (fx alkoholindtagelse) og derfor udviser store interindividuelle variationer. (2) Patienter behandles ofte samtidigt med flere farmaka, hvilket kan medføre både farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner, hvis effekter selvsagt ikke kan prædikteres ud fra genomske undersøgelser.

Confounding er et velkendt problem i observationelle epidemiologiske studier af associationer mellem modifiserbare ekspositioner og risiko for udvikling af sygdom. Fænomenet skyldes faktorer der både er knyttet til de studerede ekspositioner og sygdomme, og kan som et skjult snoretræk få tingene til at se ud som om de hænger sammen, selvom det ikke er tilfældet (eller omvendt for den sags skyld). Det kan være svært at udelukke confounding men det er måske muligt, i hvert fald i

nogle sammenhænge, at eliminere confounding ved at bruge genetisk epidemiologiske studier til såkaldt Mendeliansk randomisering. *Shah Ibrahim*, som er en af ophavsmændene til idéen, holdt et inspirerende foredrag om emnet: Det centrale er, at man ved at bruge genomske polymorfier, som er knyttet til variationer i ekspositionsmonstre (herunder fx også koncentrationer i blodet af forskellige stoffer), kan få hvad der svarer til en randomisering i et interventionsstudium, dvs. en ensartet fordeling af mulige confoundere i grupperne af forskelligt eksponerede (læs eventuelt Davey Smith & Ebrahim. BMJ 2005; 330: 1076-9).

#### Om kvaliteten af foredragene

Der var mange udmærkede foredrag, især af de yngre deltagere, men jeg måtte desværre også genemleve en del præsentationer, som var elendige. Vi taler om kvalitetsudvikling i alle mulige andre sammenhænge, og præsentationsteknik, som har en vigtig funktion i mange sammenhænge, bør vel ikke undtages? Der findes meget litteratur om emnet, en masse god information på Internettet og mange gode kurser.

*Ulrik Gerdes*



Grønland. Foto: Henrik Alftan



## EliA™ on ImmunoCAP™ 250

*Automation and quality both in allergy  
and autoimmunity testing*

*State of the arts analytes  
EliA™ CCP and EliA™ Celikey*

**Phadia**

Phadia AB  
Marknadsbolag Sverige  
Box 6460  
SE-751 37 Uppsala

Phadia AS  
Nydalsveien 33  
Postboks 4814, Nydalen  
NO-0422 Oslo

Phadia OY  
Rajatorpantie 41 C  
FIN-01640 Vantaa

Phadia Aps  
Gydevang 33  
DK-3450 Allerød

# Peptider og klinisk biokemisk forskning i Danmark

Jens F. Rehfeld

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet

E-post: jens.f.rehfeld@rh.hosp.dk

*Professor Jens F. Rehfeld fik den 15. marts 2006 overrakt Lundbeck-fondens Nordiske Forskerpris på 1,5 mio. kr. for sin indsats i peptidforskningen. Jens F. Rehfelds største indsats har ligget i udforskningen af gastrin og cholecystokinin, men den grundlæggende metodeudvikling og senere arbejder har medført en betydelig udvidelse af vores viden om en række andre biologiske peptider.*

*Det er tanken, at denne artikel skal være den første i en serie, hvor væsentlige nordiske bidrag til biokemisk forskning med klinisk relevans vil blive beskrevet.*



## Peptider, organismens sprog

Cellen er livets enhed. Uanset om cellen lever for sig selv blandt andre encellede organismer i kolonier eller integreret og specialiseret i flercellede organismer er kommunikation nødvendig. Celler taler sammen, og sproget består i vidt

omfang af peptider. Peptider frisættes på given foranledning fra én celle og bindes til cellemembranen hos andre med specifikke receptorer for peptiden. Det udløser reaktioner i målcellen. På den måde koordinerer organismer deres funktioner.

Som centrale budbringere er peptider nødvendige for livets opretholdelse. Det vides ikke, hvor mange, der har eksisteret gennem tiderne; men kloden har kendt peptider i tre milliarder år og biologisk aktive peptider i måske et par milliarder år. For få år siden troede man, at enkelte peptider var særligt nødvendige (fx insulin), mens andre i nogen grad kunne undværes. Men langtidstudier af genetisk modifiserede dyr viser nu, at de fleste biologisk aktive peptider er livsnødvendige. Mangel på eller øget produktion af et peptidsystem medfører før eller

senere svær og ofte dødelig sygdom. Den lægelige motivation for at studere biologisk aktive peptider er derfor umiddelbar.

For blot fire årtier siden var området overskueligt og indsigtten beskedent. Biologisk aktive peptider var veldefinerede hormoner i begrænset tal. Den mellemliggende tid har radikalt ændret billedet. Der er mange peptider, og mange af dem er generelle cellulære mediatorer. Organismens sprog har med andre ord vist sig særdeles ordrigt og nuanceret.

Vi ved alle, at dybere forståelse af en kultur kræver kendskab til den pågældende kulturs sprog. Det samme gælder den levende natur. Dybere forståelse af organismers natur, herunder menneskets natur og unatur, kræver indsigt i organismens sprog. Dvs. indsigt i biologisk aktive peptiders biologi og patobiologi.

## Generelle egenskaber for biologisk aktive peptider

Peptider er korte kæder af aminosyrer bundet sammen med amidbindinger i længder fra to til halvtreds aminosyrerester. Længere kæder er proteiner. I organismen findes peptider uden biologisk funktion, fx nedbrydningsprodukter af proteiner. I modsætning hertil er de peptider, der skal omtales her biologisk aktive. Undertiden kaldes de med en samlebetegnelse for regulatoriske, hormonale eller

neuroendokrine peptider. Udtrykket neuroendokrin er imidlertid forældet i dag, fordi det ikke kun er endokrine celler og nerveceller, der producerer biologisk aktive peptider. Nu ved vi, at mange slags celler - måske alle - syntetiserer regulatoriske peptider. Det gælder bindevævsceller, endothelceller, fedtceller, muskelceller (både glatte og tværstribede), knoglevævsceller, epithelceller og immunceller m.v.

Peptider er ikke de eneste budbringere mellem celler. Fra nervesystemet i højere organismer ved vi at enkelt-aminoxyrer og monoaminer også er budbringere mellem neuroner, ofte i samspil med peptider. Og i vertebrater som helhed kan både store (proteiner) og små molekyler (steroider, prostaglandiner, thyroniner og NO) fungere som budbringere. Men peptider er grundlæggende. Fx er nervesystemet hos polypdyr (coelenterater) det simpleste og måske tidligste kommunikationssystem i flercellede organismer. Og kommunikationen via polypdys-

neuroner sker med peptider. Her synes hverken aminoxyrer eller monoaminer at spille en rolle.

Biologisk aktive peptider virker som nævnt via specifikke receptorer i målcellernes membraner. Ofte er enkelte aminoxyrer i peptiderne kemisk modificerede på en måde, der øger specificitet og affinitet af receptorbindingen. Regulatoriske peptider har i øvrigt en række generelle egenskaber:

- Peptiderne optræder i familier med strukturel homologi mellem medlemmerne (Tabel 1). Familieskab og homologi skyldes udvikling fra en fælles peptid-forfader gennem genduplikering med efterfølgende mutationer. Der kendes i dag peptider uden slægtninge. Det skyldes formentlig, at diverse slægtninge endnu ikke er fundet. Jævnligt opdages således nye peptider, der viser strukturelt slægtskab med allerede kendte peptider. Evolutionen fra en enkelt forfader til en familie, afspejler det biologiske sprogs diversifikation.

Tabel 1  
Peptidfamilier

Sekretin-familien	Cholecystokinin-familien
Sekretin	CCK (cholecystokinin)
Glukagon, GLP-1 og -2	Gastrin
VIP (vasoaktivt intestinalt polypeptid)	Cerulein
PH1 (peptid histidin isoleucin)	Phyllocreulein
GIP (gastrisk inhibitorisk polypeptid)	Cionin
GHRH (væksthormon releasing hormon)	
PACAP (pituitær adenylat cyklase-aktivierende peptid)	
Insulin-familien	PP-familien
Insulin	PP (pankreatisk polypeptid)
IGF-I (Insulin-like vækstfaktor I)	PYY (peptid tyrosin tyrosin)
IGF-II (Insulin-like vækstfaktor II)	NPY (neuropeptid tyrosin)
Relaxin	
EGF-familien	Tachykinin-familien
EGF (epidermal vækstfaktor)	Substans P
TGF- (transforming vækstfaktor- )	Neurokinin A
Amfiregulin	Neurokinin B
Somatostatin-familien	Ghrelin-familien
Somatostatin	Ghrelin
Corticostatin	Motilin

(Fortsætter side 16)

(Fortsat fra side 15)

- Peptiderne kan optræde i flere molekylære former. For få årtier siden troede man, at ét gen kun kodede for ét biologisk peptid. Insulingenet kodede kun for insulin. Nu ved vi, at et gen kan kode for adskillige beslægtede peptider ved forskellige mekanismer. Den molekylære heterogenitet kan afspejle ufuldstændig modning af propeptider i den peptidproducerende celle, så peptidhormoner med samme virkning, men forskelligt længde produceres fra samme propeptid. Heterogeniteten kan også skyldes alternativ splejsning af det primære RNA transkriptionsprodukt. Endelig kan et propeptid, der indeholder flere beslægtede biologisk aktive fragmenter (tandem-prekursorer) også forklare heterogeniteten.
- Samme peptid kan produceres af forskellige celletyper i forskellige væv. Den vidt spredte syntese af samme peptidsystem er i dag reglen snarere end undtagelsen. Fx kan samme "peptid"-gen udtrykkes i klassiske endokrine celler, i neuroner, i muskelceller, i kønsceller og i immunsystems celler. Organismen kan på den måde bruge samme ord i forskellige sammenhænge, så det giver forskellig mening og udløser forskellige reaktioner.
- Organismen kan som nævnt udtrykke genet for samme peptidsystem i forskellige slags celler, men uden at skabe interferens. Cellerne kan modne forskellige dele af propeptidet, så ikke-homologe eller kun delvist homologe dele af propeptidet produceres. Ligeledes kan kemiske modifikationer af aminosyrererester i peptiderne (acylering, amide-ring, forfrylering, glykosylering, sulfatering etc.) variere mellem forskellige celletyper. Det kaldes **cellespecifik syntese**. Den cellespecifikke syntese differentierer sproget betydeligt.
- Organismen kan også genbruge samme peptidsystem ved at adskille den cellulære sekretion i tid og rum, såkaldt **cellespecifik frisætning**. Celler kan frisætte peptider permanent (konstitutiv eller konstitutiv-lignende sekretion), eller efter stimulation (reguleret sekretion). Nogle peptider frisættes lokalt, andre til hele organismen via blod. Visse peptider frisættes kun i perioder i fosterlivet. Og fx sikrer blodhjernebarrieren, at peptider fra hjernens neuroner ikke interfererer med samme peptider fra muskler eller endokrine celler i perifert væv.

Erkendelsen af hvordan organismen sikrer en hensigtsmæssig og nuanceret kommunikation med samme peptider, er opnået ved udforskning af adskilige peptidsystemer. Et bidrag stammer fra peptidforskning, der blev grundlagt på Klinisk Biokemisk Afdeling på Bispebjerg Hospital i København i slutningen af 1960'erne.



Fig. 1: Nadver i "Sukkertoppen" 1975. Fra venstre mod højre denne artikels forfatter, Jan Fahrenkrug, Jens Juul Holst, Thue W. Schwartz, Peter Hornnes, Claus Kühl og Ove Schaffalitzky de Muckadell. Bemærk kanylerne i arme og håndled, som ikke skyldes misbrug, men en undersøgelse af tidsrelationen i frisætning af mavetarmhormoner under et typisk dansk måltid (hakkebøf med bløde løg, brun sovs, kartofler og sodavand).

Tabel 2

Doktorafhandlinger i læge- eller naturvidenskab om peptider med udgangspunkt i forskningen på "Sukkertoppen", Klinisk Biokemisk Afdeling på Bispebjerg Hospital, København

Doktorand	Titel	Konferering
Jens F. Rehfeld	Gastrins in serum	1974
Flemming Stadil	Gastrin and insulin hypoglycaemia	1975
Jens Juul Holst	Extrapancreatic glucagons	1978
Jan Fahrenkrug	Vasoactive intestinal polypeptide	1979
Ole Brandsborg	Control of gastrin secretion by catecholamins	1979
Ove Schaffalitzky de Muckadell	Secretin and pancreatic bicarbonate secretion in man	1980
Steen Lindkær Jensen	The isolated, perfused porcine pancreas in incretin research	1983
Keld B. Lauritsen	GIP, incretin and gastrointestinal disease	1983
Thue W. Schwartz	Pancreatic polypeptide. A hormone under vagal control	1983
Hanne Duve	Vertebrate-type gut peptides in the nervous system of the blow-fly Calliphora	1983
Bent S. Ottesen	VIP: a transmitter in the female genital tract	1984
Nandi Majumdar	Gastrin and gastrointestinal mucosal growth	1984
Peter J. Hornnes	On the decrease of glucose tolerance in pregnancy: studies on gastro-enteropancreatic hormones and cortisol	1985
Bent Nyboe Andersen	Measurement and occurrence of sulphated gastrins	1986
Thure Krarup	Immunoreactive gastric inhibitory polypeptide	1988
Franck B. Loud	Glucagon and gastric secretion in man	1989
Jens F. Rehfeld	Progastrin, procholecystokinin and their products in pituitary cells	1989
Per Cantor	Cholecystokinin in plasma	1990
Kristian Stengaard-Pedersen	Opioid peptides and receptors	1990
Kåre Sander-Jensen	Heart and endocrine changes during central hypo-volemia in man	1991
Linda Bardram	Progastrin in pancreas and the Zollinger-Ellison Syndrome	1992
Hans Kofod	Secretin and the endocrine pancreas	1992
Søren P. Sheikh	Neuropeptide Y and Peptide YY: major modulators of gastrointestinal blood flow and function	1992
Ole Olsen	Fat and pancreatic section	1992
Lucio Scopsi	Localization and identification of regulatory peptides by immunocytochemistry: applications, implications and limitations	1992
Furio Baldissera	Differential processing of regulatory peptide precursors in pancreas and gut: studies of proglucagon and pro-somatostatin processing	1993
Linda Hilsted	Glycine-extended gastrin precursors	1993
Wouter van Solinge	Expression and processing of progastrin and pro-cholecystokinin in normal and neoplastic cells	1993
Cathrine Ørskov	Glucagon-like peptide-1: a new product of the glucagon gene	1993
Birgit Schjoldager	The cholecystokinin receptor on the gallbladder	1993

(Fortsætter side 18)

(Fortsat fra side 17)

Henrik Harling	Galanin: A candidate neurotransmitter in the porcine gastrointestinal tract	1993
Jørgen Ch. Jørgensen	Neuropeptide Y in mammalian genital tract	1994
Søren Aggestrup	Some aspects of lower esophageal sphincter physiology and pathophysiology	1994
Jesper Holst Pedersen	Neurotensin, studies on occurrence, release and inhibitory effect upon gastric acid secretion	1995
Anders H. Johnsen	Phylogeny of the cholecystokinin/gastrin family	1998
Carolyn F. Deacon	Glucagon-like Peptide-1: Metabolism and therapeutic potential	1999
André Wettergren	Glucagon-like peptide-1. Gastrointestinal function and possible mechanism of action	2001
Jesper Thulesen	Glucagon-like peptide-2 (GLP-2), an intestinotrophic mediator	2003
Carsten Bjørn Palnæs Hansen	The pharmacokinetics and pharmacodynamics of progastrin-derived peptides	2003
Torben Nørre Rasmussen	Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a potential efferent neurotransmitter in the gastrointestinal tract	2003
Peter Thelin Schmidt	Tachykinins in the gastrointestinal tract	2004
Jens Hannibal	Neurotransmitters of the retinohypothalamic tract	2004
Mai-Britt Toft Nielsen	Studies on the physiology and pathophysiology of glucagon-like peptide-1 in man	2004
Tina Vilsbøll	On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus	2004
Jens Peter Gøtze	ProBNP-derived peptides in plasma: From the endocrine heart to cardiac disease	2005
Lennart Friis-Hansen	Lessons from the gastrin knockout mice	

### Peptidforskning og klinisk biokemi

Internationalt set begyndte peptidforskningen for alvor at accelerere i 1960'erne. Forudsætningen var i første omgang metodologiske gennembrud i protein- og immunkemi. Gennem møjsommeligt oprensningsarbejde lykkedes det op gennem 1950'erne og første del af tresserne at renfremstille og strukturbestemme klassiske peptidhormoner som bl.a. oxytocin og vasopressin; ACTH; insulin og glukagon; parathyreoidahormonet; gastrin og sekretin. Så langt, så godt. Nøglekriteriet for hormoner er imidlertid, at de virker via kredsløbet og at hormonets koncentration i blod bestemmer dets virkning. Med kendskab til strukturen, blev det derfor påtrængende at kunne måle de nyafklarede peptidstrukturer i plasma med specifikke metoder. Det hører med til forståelsen af peptidhormoner, at de er yderst potente og derfor cirkulerer i lave koncentrationer (pico- til femtomolære). Tidligere målemetoder var

næsten alle baseret på (semi)kvantitativ registrering af hormoners biologiske virkning på vævspræparerter. De analyser var uhyre omstændelige, og – ikke mindst – uspecifikke, ufolsomme og unøjagtige. Kun få bioassays kunne trimmes til den følsomhed, præcision og specifitet der er nødvendig for at måle peptidhormoner i plasma. Bioassay'ene havde vist sig uvurderlige ved den præparative identifikation af hormonerne, og var nyttige reference-analyser til nye biokemiske metoder i hormonforskningen. Men tungsindighed og unøjagtighed begrænsede anvendeligheden i analytisk forskning og diagnostik.

I 1960 introducerede Berson og Yalow radioimmunanalysen (RIA) til måling af insulin i plasma. Det var et radikalt gennembrud, hvor isotopmærking muliggjorde nye dimensioner af følsomhed, og hvor antistoffer tilsvarende øgede den strukturelle specifitet. RIA kan måle ikke blot peptidhormoner, men alle molekyler i biologien – bioaktive

eller ej – blot der kan produceres antistoffer med tilstrækkelig affinitet. De første RIA-versioner var metodologisk besværlige. Men potentialet var indlysende. Mod slutningen af 1960'erne havde RIA-teknologien derfor udviklet sig i en grad, der åbnede muligheder for alle peptider.

På det tidspunkt, begyndte et intensivt og muntrert kapitel af dansk peptidforskning på Klinisk biokemisk afdeling på Bispebjerg Hospital. Lederen af afdelingen, Per Lous, og hans medoverlæge, Henrik Olesen, spillede en vigtig rolle for etablering af forskningen. Per Lous var pioner i klinisk biokemi i Danmark. Han var en fremragende administrator og hospitalspolitiker uden særlige videnskabelige ambitioner på egne vegne, men desto større på afdelingens og fagets vegne. Hans generøse støtte til unge lægers forskning var legendarisk. Han krævede kun seriøst engagement, og arbejde med pålidelige metoder. Henrik Olesen supplerede Per Lous optimalt. Henrik Olesen var en engageret vitamin-B12-forsker med stor indsigt i protein- og immunkemi. I 1968 returnerede han til afdelingen efter frugtbare år ved Harvard Universitet. Til Per Lous' støtte med resurser føjede Henrik Olesen uselvsk hjælp med metoder og dybtgående viden i protein- og immunkemi.

I efteråret 1967 erkendte Per Lous, at klinisk biokemi – herunder hans egen afdeling – nødvendigvis også måtte bemestre RIA-teknologien; i første omgang til måling af insulin. For at få metoden etableret, fulgte Lous en gængs fremgangsmåde: Metoden skulle indgå i et disputatsprojekt, der kunne tilbydes en nybagt læge med lyst til at undersøge insulin-sekretion. Det lykkedes. Projektet blev en undersøgelse af mavetarmhormoners virkning på insulin-sekretionen, et dengang hyperaktivt emne. I første omgang skulle gastrins virkning undersøges. Men for ikke at famle i blinde, måtte der også udvikles et gastrin-RIA til at monitorere gastrin-stimulationerne til fysiologisk og klinisk relevante koncentrationer. Opsætning af gastrin-analysen efter insulin-RIA'et var at komme fra asken i ilden. Insulin-analysen var ligetil og problemfri. Flere insulin-RIA allerede var beskrevet og insulin er et særdeles robust molekyle. I slutningen af tresserne fandtes til gengæld ikke pålidelige analyser for gastrin. Etablering af gastrin-RIA'et blev derfor en flerårig tour-de-force, som på den ene side gav grundlæggende indsigt i immunanalyser og plasmamålinger endeløse faldgruber og finesser, og på den anden side – da det lykkedes – mod til at anvende den opnåede viden i et videre



Grønland. Foto: Henrik Alftan

(Fortsætter side 20)

(Fortsat fra side 19)

perspektiv til opsætning af analyser for andre peptider, i første omgang andre af mavetarmkanalens peptider. Ønsket om mere peptidforskning og flere RIA-analyser blev fremmet af, at Bispebjerg Hospital i 1971 blev et egentligt universitetshospital med nye bevillinger til kliniske/videnskabelige assistenter og en tilbygning ("Sukkertoppen"), der rummede forskningslaboratorier, undersøgelsesrum, bibliotek og kontorer. Navnet "Sukkertoppen" henfører dels til forskningen i insulin-sekretion og dermed sukkersyge, dels til at bygningen (en simpel barak) var placeret nordligt, dvs. i toppen af hospitalscampus'en.

På initiativ af Per Lous blev hospitalets peptidforskning samlet i "Sukkertoppen" i en gruppe der i sin kerne kom til at omfatte to reservelæger, tre videnskabelige assistenter, et par studenter og et antal bioanalytikere (Fig. 1). Flere yngre klinikere blev hen ad vejen også tilknyttet. Blandt forsker-spiserne i "Sukkertoppen" skal her nævnes Jan Fahrenkrug (nu professor i klinisk biokemi (neurokemi) samt Per Lous arvtager på Bispebjerg); Jens Juul Holst (nu professor i medicinsk fysiologi); Ove Schaffalitzky de Muckadell (nu professor i medicinsk gastroenterologi); og Thue W. Schwartz (nu professor i molekylær farmakologi). Lidt enkelt udtrykt fik hver forsker 1) et peptidhormon for hvilket, der skulle udvikles RIA; 2) et projekt, der skulle føre til en disputats; og 3) en dygtig bioanalytiker til at hjælpe med de utallige målinger. Projekterne handlede om at definere det enkelte peptids hormonale funktion i relevant fysiologisk og klinisk sammenhæng; jf.

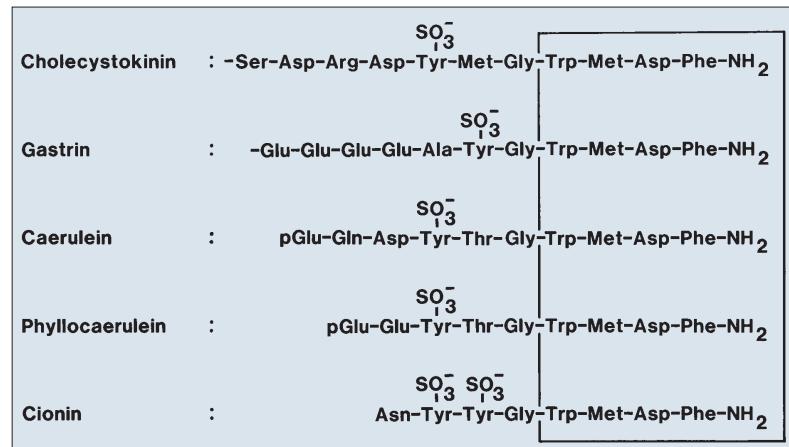


Fig. 2: Den strukturelle homologi af cholecystokininfamiliens medlemmer. Den fælles indrammede sekvens udgør peptidernes aktive "site". Cionin er familiens mulige forfader.

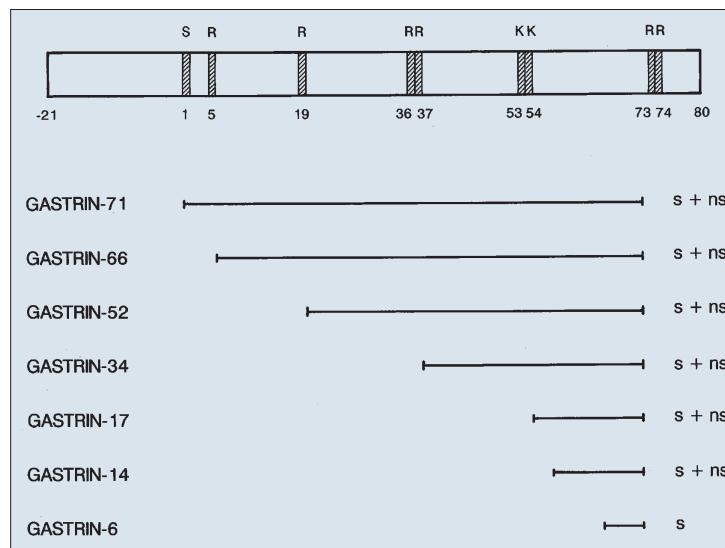


Fig. 3: Den molekulære heterogenitet af biologisk aktive gastriner i relation til præprogastrinstrukturen. De største og mindste gastriner er opdaget af forfatteren og identificeret af Anders Johnsen.

insulin-stimulerende faktor fra mavetarmkanalen. GLP-1-behandling af type-II diabetes er derfor nu introduceret verden over med Jens Holst i en central rolle. Ove Schaffalitzky de Muckadell og medarbejdere har gennem nøjagtige studier fastslået sekretins (det første hormon i historien) helt præcise oscillerende frisætning og rolle i regulationen af pankreas-sekretion. Og Thue Schwartz og medarbejdere har i forlængelse af fysiologiske og biogenetiske studier af PP-familien peptider bevæget sig ind i sofistikeret modifikation af 7TM ("seven transmembrane") receptorer mhp. at finde nye peptidanaloger til klinisk brug. Tabel 2 illustrerer den fortsatte danske peptidforskning udtrykt i forsvarede doktordisputatser med udgangspunkt i "Sukkertop"-forskningen og de herfra udgåede grupper. Det falder i øvrigt udenfor denne artikels rammer at gennemgå, hvad peptidforskningen i de enkelte grupper har ført til i dag. I det følgende beskrives derfor blot hovedtræk af udviklingen i den gastrin-cholecystokininforskning, der grundlagde peptidforskningen i klinisk biokemi på Bispebjerg Hospital for næsten fire årtier siden. Beskrivelsen følger hovedlinjerne af peptiders almene træk, som anført i begyndelsen af artiklen.

#### Gastrin-Cholecystokinin peptider

- I studiet af den strukturelle homologi, er gastrins og cholecystokinins (CCKs) fylogenetisk kortlagt med struktur-identificering af tidlige gastrin- og
- Den celle-specifikke syntese har været et tredje hovedområde. Det har længe været kendt, at

(Fortsætter side 22)

(Fortsat fra side 21)

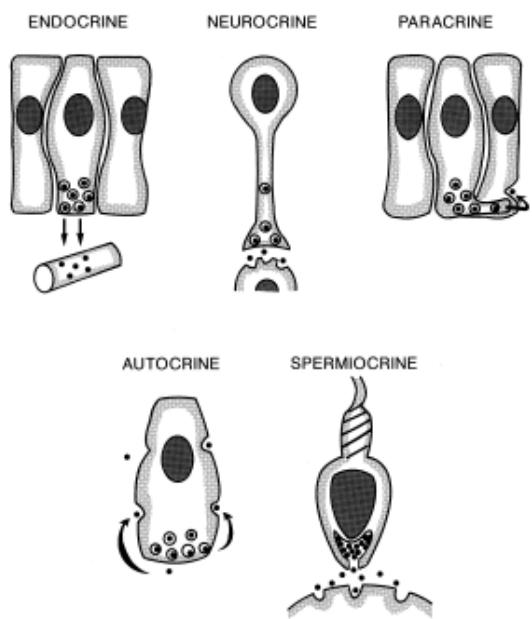


Fig. 4: Den cellespecifikke sekretion af biologisk aktive peptider.

hovedparten af gastrin i pattedyr produceres i endokrine G-celler i antrum og øverste del af tolv-fingertarmen. Vi har imidlertid vist, at gastrin også syntetiseres i betydelige mængder i pankreas' ø-celler i fosterlivet. Det har betydning for forståelsen af, hvorfor klassiske gastrinsvulster, Zollinger-Ellison tumorer, optræder i pankreas (onkofotal carcinogenese). Desuden har vi fundet gastrin i mindre mængder i endokrine celler i hele tyndtarmen (jejunum og ileum); i hypofysens corticotrofe og melanotrofe celler; i vagusnerven; i oxytocinerge neuroner i hypothalamus og hypofysebaglap, samt i humane spermatozoer.

- For CCK var påvisningen af CCK-neuroner den store begivenhed. Vanderhaeghen et al.'s påvisning af et gastrin-lignende peptid i hjernen i 1975 bidrog afgørende til at starte neuropeptid-åraen. Det gastrin-lignende peptid viste sig at være CCK-8, som på grund af strukturhomologi (Fig. 1) også blev bundet til gastrin-antistoffer. Vi kunne derefter vise, at CCK syntetiseres i alle hjernens regioner og det i større mængder end andre peptidtransmittere. Vi kunne også vise, at hjernen - ikke mindst de neocorticale dele - er hovedproduktionssted for det meste af organismens CCK. I klinisk konsekvens heraf har vi

endvidere vist, at CCK er involveret i panikangst, spiseforstyrrelser og muligvis skizofreni. Også mange perifere nerver og spermatogene celler producerer CCK.

- Herudover har vi fundet promiskuøs syntese af gastrin i en række almindelige kræftformer (lunge-, spiserør-, ventrikel-, pankreas-, ovarie- og tyktarmskræft) og i akustikus-neurinomer, mens CCK udtrykkes i sarkomer og i sjældne endokrine tumorer. For at forstå den promiskuøs ekspression af gastrin og CCK har Finn Cilius Nielsen og Thomas van Overeem Hansen i afdelingen undersøgt regulationen af de humane gastrin- og CCK-geners transkription. Og til at forbedre tumordiagnostikken har vi udviklet processerings-uafhængige analyser, der kan måle gastrin- og CCK-peptider i kræftceller.
- Vi har også vist at gastrin- og CCK-peptider frisættes cellespecifikt: endokrin sekretion fra især mavetarmkanalen til blodet; neurokrin frisætning i synapser (og til blod); parakrin sekretion til naboceller; autokrin sekretion til egen celle (cancerceller); og så den akrosomale "spermiokrine" frisætning fra spermatozoer (Fig. 4).

#### Perspektiv

Med gennemgangen af gastrin- og CCK-peptidforskningen, kan man spørge hvorfor biologisk aktive peptid-systemer er så komplekse? Hvorfor genbruge samme peptid til så mange formål i så forskellige sammenhænge? Fra polypdyr til pattedyr; fra organudvikling hos fostre til carcinomer hos voksne; fra neurotransmitter og hormon til lokal vækstfaktor.

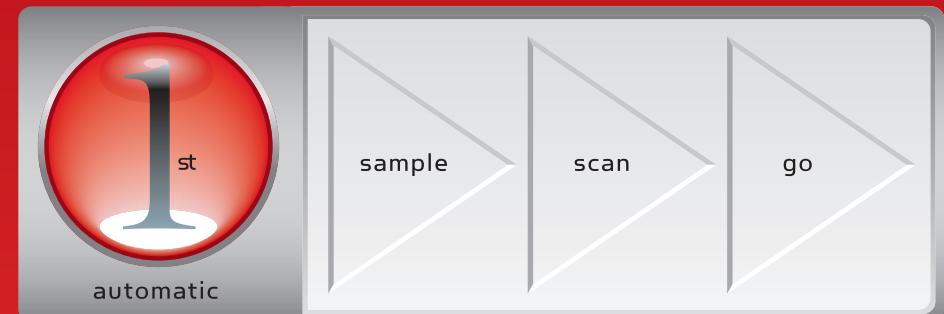
Måske en del af svaret skal søges i sparsomheden af proteinkodede gener. Ved 1990'ernes start på det humane genomprojekt skønnedes homo sapiens at råde over op mod 150.000 gener. Det var et fejlskud. Tallet er mindre end 20.000. Men genotypisk begrænsning kompenseres af fænotypisk rigdom ved at genprodukter, store (proteiner) som små (peptider), udførtes og bruges i en mangfoldighed af variationer. Studiet af peptiders biologi og klinik kan på den måde bidrage til at besvare et grundlæggende spørgsmål om livets udvikling – på godt og ondt. Og et klinisk biokemisk udgangspunkt med nøjagtige og pålidelige peptidanalyser er ikke det ringeste. At peptidanalyserne desuden har kunnet anvendes i praktisk diagnostik af en lang række neuroendokrine tumorer og cancere er vel "också bra".

## 1st automatic

# The world's first automatic blood gas system

We've taken so many steps and so much time out of blood gas analysis, people are calling us simple-minded.

We take that as a compliment.



Introducing the world's **1st automatic** blood gas analysis system:

- Helping to ensure patient and staff safety
- Reduce steps – increase speed
- Link right patient with right result, right now
- Automatic mixing of samples – assured sample integrity

Watch the 3-minute video of 1st automatic in action at

[www.radiometer.com/1st](http://www.radiometer.com/1st)

#### Denmark

Radiometer Danmark  
Åkandevej 21  
DK-2700 Brønshøj  
Tel: +45 38 27 28 29  
Fax: +45 38 27 27 12  
[www.radiometer.dk](http://www.radiometer.dk)

#### Norway

Bergman Diagnostika AS  
P.O. Box 403  
N-2001 Lillestrøm  
Tel: +47 63 83 57 50  
Fax: +47 63 83 57 40  
[www.bergmandiag.no](http://www.bergmandiag.no)

#### Sweden

TRIOLAB AB  
Åväcksgatan 6, Box 2109  
SE-431 02 Mölndal  
Tel: +46 31 81 72 00  
Fax: +46 31 81 72 28  
[www.triolab.se](http://www.triolab.se)

#### Finland

Triolab Oy  
Lemminkäisenkatu 20 B  
FIN-20520 Turku  
Tel: +358 201 226 600  
Fax: +358 201 226 601  
[www.triolab.fi](http://www.triolab.fi)

**Next generation of Modularity  
Reagent – no manual handling  
Always more than one solution  
Online Update & information**



**cobas 6000**

Roche Diagnostics A/S  
Industriholmen 59  
DK-2650 Hvidovre  
tel +45 36 39 99 52

Roche Oy, Diagnostics  
Sinimäentie 10B, 4.krs,  
P.O. Box 12  
FIN-02631 Espoo  
tel: +358 9 525 331

Roche Norge A/S  
Divisjon Diagnostics  
Postboks 6610, Etterstad  
NO-0607 Oslo  
tel: +47 23 37 33 00

Roche Diagnostics  
Scandinavia AB  
SE-161 26 Bromma  
tel +46 8 404 88 00

# Faste – hvad er det?

## Betydning for analyseresultatet

Mads Nybo

Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, Københavns Universitet

E-post: mads.nybo@rh.hosp.dk



I disse dage med standardisering bliver de fleste procedurer evalueret grundigt for at sikre kvaliteten. STARD-initiativet (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) er et eksempel på dette: For at opnå eksakt afrapportering af studier om diagnostisk præcision har STARD-styregruppen publiceret en tjekliste og et flowdiagram i en bred vifte af medicinske tidsskrifter (bl.a. Clinical Chemistry<sup>1</sup>). Intentionen er at forbedre kvaliteten af forskningen på dette område til fordel for patienterne, klinikerne og forskerne. Inden for klinisk biokemi er der et udtalt behov for standardisering på mange områder, og på baggrund af en lokal forespørgsel blev vores interesse vakt for definitionen af faste: Hvad er den korrekte definition, og er denne standardiseret på nationalt plan? Eller på nordisk plan eller i Europa? Begrebet faste er et velkendt og ofte benyttet udtryk, både blandt klinikere og i litteraturen, men er dog sjældent synderlig defineret, hverken nationalt eller internationalt. I Dansk Medicinsk Kompendium har faste 10-16 timers varighed, og man må endvidere ikke ryge eller have været i usædvanlig fysisk aktivitet i timerne før undersøgelsen – en noget bred, uklar definition.

Patientrelaterede præanalytiske faktorer blev undersøgt grundigt i 70'erne, herunder også betydning af de forskellige faste-underkategorier (dvs. fastens varighed, rygning, kaffe, væskeindtag og fysisk aktivitet). Undersøgelsen foregik specielt i de nordiske lande<sup>2,3,4,5,6</sup>, men implementeringen i klinikken af resultaterne var desværre sparsom. I 1989 publicerede Solberg og Gräsbeck et omfattende værk på området<sup>7</sup>, og i 1993 forniede Alström *et al.*

de eksisterende guidelines for blodprøvetagningsprocedurer, herunder faste-rekommandationerne<sup>8</sup>. Disse blev defineret som: 1) Kun vandindtag var tilladt efter kl. 22.00 aftenen før, 2) udtalt fysisk aktivitet skulle undlades den foregående dag, og på selve prøvetagningsdagen var kun 15 minutters gang tilladt, samt 3) alkohol skulle begrænses til et minimum dagen inden prøvetagningen. Rygning og mængden af vand, som måtte intages, blev ikke berørt. Rekommandationerne var desværre ikke støttet af referencer til evidensniveauet eller angivelse af, hvor man havde den pågældende viden fra. Vigtigt var dog, at denne guideline kunne tjene som en standard på det pågældende område. Gennemslagskraften synes dog desværre fortsat sparsom, også selvom retningslinjerne fra tid til anden bliver trukket frem i lyset og opdateret<sup>9,10,11</sup>.

Som eksempel på fastedefinitionens vigtighed anbefaler den nationale retningslinje i Danmark for diabetes-diagnostik måling af venøst P-glukose hos et fastende individ<sup>12</sup>. Når patienten sendes til laboratoriet mhp. blodprøvetagning gives fastinstruktionen ofte af den henvisende læge, men hvis fastedefinitionen er usikker, er der stor sandsynlighed for, at patienterne bliver instrueret forskelligt. Analysens diagnostiske værdi kan derfor blive tvivlsom. Ydermere oplever patienterne fasten som ubehagelig. Da faste således er vigtig for den diagnostiske værdi ifm. blodprøvetagning, synes det relevant at belyse, hvorvidt faste-rekommandationerne er enslydende på et evidensbaseret plan.

Faste er som bekendt specielt relevant ifm. diagnostik af lipidsygdomme og diabetes. Analyse-tal for kalenderåret 2003 fra Afd. for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital, viste, at 98,9% af alle fasteprøver (220.898 analyser) var mhp. analyse af lipidprofil og P-glukose. Fokus vil

derfor primært være på fastens betydning for disse analyser. Det skal ydermere understreges, at der her udelukkende vil blive tal om fasteprocedure ifm. blodprøvetagning, ikke definitionen af prækirurgisk faste, ligesom den religiøse side af sagen ej heller vil blive berørt.

### Afdækning af fastedefinitionen nationalt

Et spørgeskema omhandlende definition af faste blev sendt til 20 forskellige klinisk-biokemiske afdelinger i Danmark af varierende størrelse og geografisk placering. Spørgeskemaet blev besvaret af 16 ud af 20 afdelinger. Som vist i figur 1 varierede fastedefinitionen betragteligt mellem afdelingerne indenfor alle de angivne underkategorier. Fastens varighed var ikke enslydende, og 12,5% af afdelingerne havde ikke angivet tidsinterval for fasten overhovedet. Inkludering af rygning, alkohol og kaffe var heller

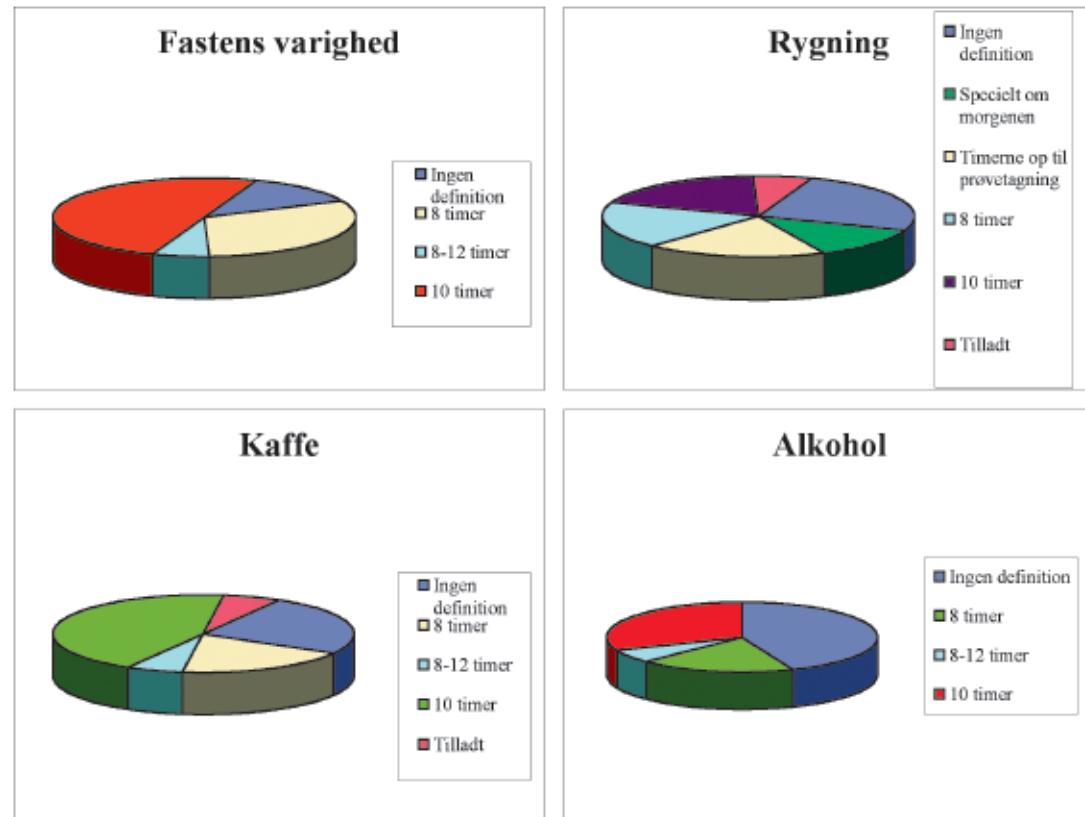
ikke konsistent, og i 25% af fastedefinitionerne var disse emner end ikke nævnt.

### Afdækning af fastedefinitionen i publicerede videnskabelige arbejder

For at undersøge, om fastebegrebet var veldefineret internationalt i publikationssammenhæng, blev to årgange af følgende tidsskrifter gennemgået: *Clinical Chemistry*, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* samt *Diabetes*. Artikler, som omhandlede fastende personer, blev gennemgået for at se, om fasten i disse arbejder var veldefineret (dvs. omfattede varighed, tilladt væskeindtag og rygning); den konventionelle sætning "overnight fasting" blev ikke accepteret som en ordentlig definition. Gennemgangen viste en udtalt mangel på definition

(Fortsætter side 28)

Figur 1. Resultater fra spørgeskemaundersøgelse ( $n = 16$ ). Nogle afdelinger mangler en fastedefinition, mens andre havde fastedefinitioner, som kun dækker nogle af faste-underkategorierne.



(Fortsat fra side 27)



Grønland. Foto: Henrik Alftan

af faste i publikationssammenhæng (tabel 1): Således lå antallet af artikler med veldefineret faste på 3,8-10,8%, mens fasten i op mod 70% af artiklerne overhovedet ikke var defineret. Hvis nævnt, var fastens varighed yderst varieret og omfattede stort set alle mulige tidsintervalle, f.eks. *Faste efter kl. 22.00, >8 timer, 8-12 timer og 14 timer.*

#### Guidelines generelt

American Diabetes Association (ADA) udgiver jævnligt guidelines omhandlende diagnostik og klassifikation af diabetes. De seneste 25 års ADA-guidelines blev specifikt gennemgået for at belyse, om fastedefinitionen i denne sammenhæng var veldefineret: Faste blev generelt defineret som intet kalorie-indtag i mindst 8 timer, men der var ikke angivet nogen evidens-baserede referencer til at støtte denne definition, og der var heller ingen retningslinjer for rygning, kaffe-/væskeindtag eller for fysisk aktivitet<sup>13,14,15,16</sup>.

I Clinical Chemistry blev der i 2003 publiceret en *state-of-the-art* artikel indenfor evidensbaseret laboratoriemedicin omhandlende diabetes-diagnostik<sup>17</sup>. Rekommandationen for diagnostik var måling af venøst P-glukose hos et individ efter "overnight fasting" (mindst 8 timer) med vandindtag ad libitum. På trods af minutios gennemgang af de øvrige analytiske aspekter blev fastekonceptet ikke defineret yderligere (rygning, fysisk aktivitet, etc.), og der var heller ingen referencer, som kunne støtte den anbefalede fasteprocedure.

#### Effekt af faste-underkategorier på forskellige biokemiske parametre

For at undersøge evidensen for brug af faste ifm. blodprøveanalyser, samt for at vurdere den videnskabelige baggrund for de (tidligere) valgte definitioner, blev der foretaget en systematisk litteraturnemgang vha. MEDLINE 1965-2004 og PubMed (National Library of Medicine, NIH). Der blev primært benyttet prædefinerede MeSH-ord (specifik søgeprofil kan fås ved henvendelse til forfatteren). Titler og abstracts blev gennemgået, og udvalgte artikler blev grundigt gennemlæst. Der blev fundet 835 abstracts, som ved nærmere gennemgang gav anledning til grundig gennemlæsning af 38 artikler. De vigtigste resultater indenfor de enkelte faste-underkategorier er her kort refereret.

**Fastens varighed** Leppänen *et al.* fandt store forskelle i flere analyseresultater (bl.a. triglycerider, total kolesterol og glukose) som følge af forskellig varighed af fasten, hvorfor en standardisering blev anbefalet på dette område for at sikre sammenlignelighed<sup>18</sup>. Cohn *et al.* viste, at ikke-fastende individer (ikke overraskende) havde signifikant lavere beregnet LDL-kolesterol grundet blodets højere triglycerid-indhold<sup>19</sup>.

**Rygning** Cryer *et al.* påviste stigning i adrenalin, noradrenalin, kortisol og glycerol som følge af rygning<sup>20</sup>. Winternitz *et al.* fandt endvidere en

skarp stigning i kortisol efter to cigaretter<sup>21</sup>, og Irjala *et al.* viste, at tobaksindtag "akut" medførte en 40-60% stigning i flere analytter, bl.a. katekolaminer, kortisol og frie fede syrer<sup>22</sup>.

**Alkohol** Irjala *et al.* rapporterede en stigning på op til 150% for aldosteron, 30% for triglycerider og et fald på 40-50% i kortisol efter indtag af 5 genstande indenfor 2-4 timer<sup>22</sup>. Ydermere fandt Ylikahri *et al.* et signifikant fald i P-glukose op til 20 timer efter alkoholindtag<sup>23</sup>. Dette var dog udført med ethanol-indgift på 1.5g/kg, sv.t. ca. 10 genstande, hvilket man vel trods alt ikke må forvente er et vanligt dagligt indtag.

**Kaffe** Mougios *et al.* påviste, at 200 ml kaffe var tilstrækkeligt til at give en stigning på 0,5 mmol/l i P-glukose<sup>24</sup>. Narayanan fandt også en trefold stigning i non-esterificerede fedtsyrer efter kaffeindtag<sup>25</sup>. Signifikante stigninger i renin og katekolaminer er også blevet rapporteret af Robertson *et al.*<sup>26</sup>.

**Fysisk aktivitet** Leppänen rapporterede, at moderat fysisk aktivitet (dvs. 15-30 min. cykling eller gang) ikke forårsagede nogen signifikant stigning i de undersøgte analytter, hvis prøvetagningen var forudgået af 15 minutters hvile<sup>27,28</sup>. Hartley *et al.* kunne påvise påvirkning af bl.a. insulin, glukagon og kortisol proportionelt til aktivitetsgraden<sup>29</sup>. Effekten på P-glukose er undersøgt i flere studier, og der er bl.a. rapporteret fald i P-glukose i op til 12 timer efter hård fysisk træning<sup>30</sup>.

#### Status – og hvad så?

Resultaterne fra spørgeskema-undersøgelsen viste tydeligt, at der nationalt er behov for en standardiseret, evidensbaseret fastedefinition. Dette efterspørges også hyppigt af praktiserende læger, da det vil lette instruktionen af patienterne inden prøvetagning, samt gøre resultaterne mere pålidelige og sammenlignelige.

På internationalt plan kunne man have forventet, at tidsskrifter med fokus på klinisk biokemi havde strengere krav til definition af faktorer, som kan påvirke analyseresultatet. For så vidt angår faste var dette ikke tilfældet i de valgte tidsskrifter, da 50-70% af publikationer omhandlende fastende individer ikke definerede fasten overhovedet. Om dette bunder i accept af de tidligere diffuse fastedefinitioner eller skyldes manglende opmærksomhed er uvist.

En systematisk gennemgang af litteraturen afslorede intet videnskabeligt belæg for den *manglende* konsensus. Desværre var der heller ikke tilstrækkeligt med evidensbaserede undersøgelser inden for de forskellige faste-underkategorier til at muliggøre en umiddelbar, generel definition; overordnet set forelå der faktisk flere modstridende resultater. Endvidere var adskillige af de foreliggende arbejder som tidligere anført udført i 70'erne. Da livsstilsfaktorer og livsstil har ændret sig betragteligt i de forgangne 30 år, må man være forbeholden overfor ukritisk implementering af disse resultater.

Faste synes således at være vigtig for korrekt diagnostik inden for de store livsstilssygdome (f.eks. diabetes og hjertekarsygsdomme), som er et vigtigt emne for klinisk biokemi. Definitionen af en sådan præanalytisk faktor må derfor optimeres for at få sammenlignelige resultater (både for den enkelte person og i befolkningsstudier og -undersøgelser).

Tabel 1. Vurdering af artikler i relevante tidsskrifter. Hvis definitionen "fasting patient" blev benyttet i Materials and methods, blev arbejdet vurderet som omhandlende fastende personer.

	Artikler omhandlende fastende personer	Veldefineret faste (%)	Utilstrækkelig definition (%)	Ingen definition (%)
Clinical Chemistry	46	6.5	23.9	69.6
Clin Chem Lab Med	53	3.8	28.3	67.9
Scand J Clin Lab Invest	37	10.8	18.9	70.3
Diabetes	201	9.0	41.3	49.8

(Fortsætter side 30)

(Fortsat fra side 29)

**Tre løsningsforslag kunne derfor være:**

1. At fortsætte som hidtil.
2. At udføre nye, grundige undersøgelser af den påvirkning, de forskellige delelementer af fasten har på forskellige analytter, specielt de ovenfor omhandlede, for dermed at kunne lægge op til en generel fastedefinition til nationalt brug og også gerne internationalt.
3. At benytte analyser, som ikke krever forudgående faste, samt udvikle nye analyser, som overflødiggør faste i andre henseender.

Da man i den daglige klinik har baseret sine beslutninger på uens fastedefinitioner i årtier, vil nogen mene, at en forandring er overflødig (ad forslag 1). Det er dog ikke i overensstemmelse med det stigende behov for tidlig, præcis diagnostik, som er nødvendig for at kunne igangsstætte en optimal forebyggende behandling. Forslag 2 bør derfor under alle omstændigheder overvejes grundigt, vel vidende at der er risiko for, at fastedefinitionen på lang sigt igen vil blive diffus og mangelfuld. En ny vinkel at anskue problemet på vil derfor være forslag 3, hvorfed prøvetagning og efterfølgende analysesvar ikke behæftes med denne fejlkilde. Med hensyn til diabetes-diagnostik har muligheden for at benytte HbA<sub>1c</sub> som diagnostisk markør været diskuteret, men hidtidige undersøgelser har ikke kunne støtte dette. Metoden er dog bedret betydeligt de seneste år, hvorfor brug i diagnostisk øjemed bør overvejes<sup>31</sup>. Hvad lipidmetabolisme angår bør man vælge at måle LDL-kolesterol direkte (hvilket allerede foretages flere steder) i stedet for fortsat at beregne den vha. Friedewald's formel. Dette vil muliggøre måling af triglycerider i ikke-fastende tilstand, som fint kan benyttes som primær parameter. Ved udtalet forhøjede værdier kan der så foretages måling af (faste)P-triglycerider, som det også allerede er praksis på nogle laboratorier. Endvidere kunne man overveje udvikling af en ny lipidmarkør, som ville muliggøre monitorering af lipidniveauet over tid i stil med HbA<sub>1c</sub> for blodsukkeret. Forslag 3 afbøder også det spørgsmål, man med rette må stille sig, nemlig om en fastende person faktisk repræsenterer sig selv? Fasten påvirker som anført et utal af komponenter, hvorfor både falsk positive og falsk negative fund kan frygtes. Oplægget herfra bør derfor være forslag 2 kombineret med forslag 3 med sigte på en nordisk konsensus, gerne med forsøg på international udbredelse på længere sigt.

**Referencer**

- 1 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem* 2003;49:1-6.
- 2 Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 1. Within-day variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* 1973;19:1374-9.
- 3 Statland BE, Winkel P, Bokelund H. Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem* 1973;19:1380-3.
- 4 Statland BE, Winkel P. Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1977;8:105-44.
- 5 Statland BE, Winkel P. Response of clinical chemistry quantity values to selected physical, dietary, and smoking activities. *Prog Clin Pathol* 1981;8:25-44.
- 6 Statland BE, Winkel P. Variations of cholesterol and total lipid concentrations in sera of healthy young men. Differentiating analytic error from biologic variability. *Am J Clin Pathol* 1976;66:935-43.
- 7 Solberg HE, Gräsbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem* 1989;27:1-79.
- 8 Alström T, Gräsbeck R, Lindblad B, Solberg HE, Winkel P, Viinikka L. Establishing reference values from adults: recommendation on procedures for the preparation of individuals, collection of blood, and handling and storage of specimens. Committee on Reference Values of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:649-52.
- 9 Guder, WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Samples from the patient to the laboratory. The impact of preanalytical varia-

(Fortsætter side 32)

**AU3000i –  
IMMUNOASSAYS  
WITHOUT  
COMPROMISE**

- High throughput for peak workload situations: 240 results per hour - for any assay mix.
- The system you can trust legendary Olympus experience and reliability finally available for immunoassays..
- Minimum training requirements: the consistent look & feel of all Olympus analysers allow easy operation and job rotations even within different laboratories.
- Superior reagent quality: best-in-class assays for thyroid, fertility, cardiac, anaemia and cancer testing.
- Flexible consolidation capabilities using the AU-CONNECTOR: improved workflow, shorter turn-around time, reduced costs and better patient service.

[www.olympus-diagnostica.com](http://www.olympus-diagnostica.com)

Connect with the Next Generation

**OLYMPUS**

Your Vision, Our Future

(Fortsat fra side 30)

- bles on the quality of laboratory results. Darmstadt, Germany: GIT Verlag, 1996.
- 10 Narayanan S. The preanalytic phase. An important component of laboratory medicine. *Am J Clin Pathol* 2000;113:429-52.
  - 11 Young DS. Conveying the importance of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:884-7.
  - 12 Borch-Johnsen K, Beck-Nielsen H, Christiansen JS, et al. Guidelines on diagnosis of type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2002;165:1558-61.
  - 13 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
  - 14 The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
  - 15 Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1563-80.
  - 16 American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl. 1):S21-4.
  - 17 Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
  - 18 Leppänen EA, Dugué B. When to collect blood specimens: midmorning or fasting samples. *Clin Chem* 1998;44:2537-42.
  - 19 Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. *Clin Chem* 1988;34:2456-9.
  - 20 Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;295:573-7.
  - 21 Winternitz WW, Quillen D. Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 1977;17:389-97.
  - 22 Irjala KM, Grönroos PE. Preanalytical and analytical factors affecting laboratory results. *Ann Med* 1998;30:267-72.
  - 23 Ylikahri RH, Huttunen MO, Eriksson CJ, Nikkila EA. Metabolic studies on the pathogenesis of hangover. *Eur J Clin Invest* 1974;4:93-100.
  - 24 Mougios V, Ring S, Petridou A, Nikolaidis MG. Duration of coffee- and exercise-induced changes in the fatty acid profile of human serum. *J Appl Physiol* 2003;94:476-84.
  - 25 Narayanan S. Physiological variables in blood sampling. *Mitt Klin Chem* 1993;24:130-34.
  - 26 Robertson D, Frölich JC, Carr RK, et al. Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 1978;298:181-6.
  - 27 Leppänen EA. Experimental basis of standardized specimen collection: the effect of short moderate exercise on serum K, Na, ASAT, ALAT, CK and LD. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;49:287-92.
  - 28 Leppänen EA, Gräsbeck R. Experimental basis of standardised specimen collection: Effects of moderate alcohol consumption and exercise on some serum components. *Scand J Clin Lab Invest* 1989;46 (Suppl.):191.
  - 29 Hartley LH, Mason JW, Hogan RP, et al. Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol* 1972;33:602-6.
  - 30 Bahr R, Höstmark AT, Newsholme EA, Grønnerød O, Sejersted OM. Effect of exercise on recovery changes in plasma levels of FFA, glycerol, glucose and catecholamines. *Acta Physiol Scand* 1991;143:105-15.
  - 31 Kilpatrick AS. HbA1c or glucose for diabetes diagnosis? *Ann Clin Biochem* 2005;42:165-6.10

## En laboratorieorganisation - Ett laboratoriedatasystem



Klinisk kemi, Mikrobiologi, Patologi/Cytologi



Multidisciplinärt laboratoriedatasystem  
Multidisciplinär analys- och tjänstekatalog  
Produktion, pre- och postanalys



Profdoc Lab AB  
Borganäs v. 34  
784 33 Borlänge  
Telefon: +46 243 21 76 00  
Fax: +46 243 21 76 01

Profdoc Norge AS  
Postboks 163  
1325 Lysaker  
Telefon: +47 21 93 63 00  
Faks: +47 21 93 63 01

Profdoc Danmark A/S  
Hejrevej 43  
2400 København NV  
Telefon: +45 7080 8216  
Faks: +45 3819 1255

# Cystatin C

- markör för tidig upptäckt av försämrad njurfunktion

Elise Wasén

MD, Specialist i allmänmedicin, Salo hälsocentral

E-post: elise.wasen@utu.fi



## Bakgrund

En åldrande befolkning och ett växande antal typ 2 diabetiker har lett till en ökad förekomst av kronisk njursvikt överallt i världen. Identifiering av riskgrupper samt preventiva åtgärder och tidig behandling kan dämpa sjukdomsförloppet så att behovet av aktiv uremibehandling kan fördröjas. Nefropati utvecklas snygande och tidig upptäckt är därför möjlig endast genom medveten screening.

Mikroalbuminuri utgör ett tidigt tecken på njurskada hos diabetiker. Hos typ 2 diabetiker kan dock försämrad njurfunktion även förekomma utan mikroalbuminuri på grund av den multifaktoriella etiologin med inslag av såväl iskemiska och aterosklerotiska förändringar som klassisk mikrovaskulär diabetisk glomeruloskleros (1). Diabetiker rekommenderas därför årligen genomgå såväl screening för mikroalbuminuri som bestämning av den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), som bäst beskriver njurfunktionen (2).

## Kreatininbaserade metoder för uppskattning av GFR

Den traditionella metoden för uppskattning av GFR, serum kreatinin, är enkel och billig men har flera analytiska och biologiska felkällor (3). Genom att mäta kreatinin clearance kan en del felkällor elimineras, men inexact urinuppsamling ökar, dessvärre, risken för felbedömning speciellt hos äldre personer (4).

Kreatininet elimineras förutom via glomerulär

filtration även via tubuli. Andvändningen av kreatininet som GFR markör försvaras därför vid kraftigt nedsatt njurfunktion då utsöndringen via tubuli samtidigt accelererar.

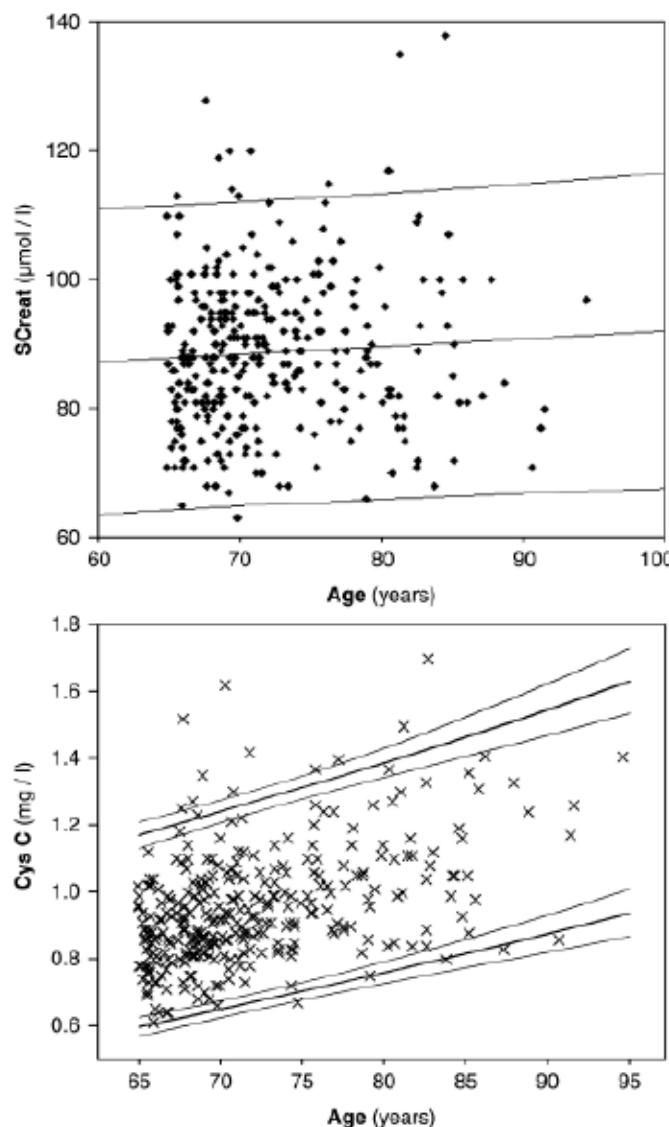
Kreatininkoncentrationen är beroende av musklemassan och påverkas därför av ålder, kön samt sjukdomar, som påverkar näringstillståndet. I dessa patientgrupper stiger kreatininet över referensvärdet först sedan njurfunktionen och GFR försämrats markant (5). Dold njurinsufficiens är vanlig hos äldre sjukhuspatienter och medför ökad risk för medicinbiverkningar (6).

Kreatininbaserade GFR-predictionsformler, av vilka Cockcroft-Gault och MDRD algoritmerna är de mest använda, är mera tillförlitliga och rekommenderas numera för användning i klinisk praxis i stället för serum kreatinin och kreatinin clearance (7). Då kreatininets felkällor inte helt kan elimineras och då dessutom bristfällig kalibrering, speciellt vid låga kreatininvärden, kan förskjuta resultaten med tiotals procent anses lindrigt nedsatta kreatininbaserade formeluppskattade GFR-värden särskilt osäkra att de hellre borde uppges som  $GFR > 60 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  än som exakta värden (8, 9).

Kreatininet är alltså inget idealiskt njurfunktionstest. Då exaktare direkta metoder för mätning av GFR såsom t.ex. Krom-EDTA-clearance eller Iohexol-clearance är kostsamma och otympliga att använda har det länge funnits en beställning på ett bättre njurfunktionstest för klinisk praxis.

## Serum Cystatin C

Serum Cystatin C, en cysteinproteashämmare, är ett litet protein med molekylmassan 13 kDa, som består av en enda proteinkedja. Cystatin C produceras



Figur 1. Korrelation mellan serum kreatinin och ålder ( $r=0.084$ ;  $p=0.138$ ) samt serum Cystatin C och ålder ( $r=0.420$ ;  $p<0.001$ ) i en frisk äldre befolkning ( $n=315$ ) (14)

(14). Då musklemassan vid högre ålder successivt minskar kan den åldersbetingade försämringen till synes helt uteblifft då uppskattningen av GFR baseras på serum kreatinin-mätning (Figur 1) (15).

I njuren filtreras Cystatin C fritt i glomeruli. Från primärurinen återresorberas Cystatin C i njurens proximala tubuli och bryts ned till minst 99 procent. Ingen tubulär utsöndring förekommer och normalt innehåller urin ingen eller en mycket liten mängd Cystatin C. Cystatin C besitter alltså flera egenskaper, som gör det till en potentiell markör för GFR, vilket noterades för första gången 1985 (16). Sedan medlet av 90-talet har turbidimetriska och nefelometriska immunoassays lämpade för kommersiellt bruk varit tillgängliga (17, 18). Den turbidimetriska metoden ger i allmänhet ca 20-30% högre referensvärdet än den nefelometriska.

Ett stort antal publikationer har rapporterat jämförelser mellan Cystatin C och kreatinin. I en meta-analys av studier, som använt godtagbara referensmetoder för GFR-mätning, visade den sammanfattande ROC- och korrelationsanalysen att Cystatin C är en mera tillförlitlig markör för GFR än kreatinin (19). I specifika patientgrupper bestående av bl.a. barn, äldre, diabetiker och leversjuka har resultaten varit likartade (20-23).

Cystatin C lämpar sig väl för upptäckt av lindrigt eller måttligt nedsatta GFR-värden. Även hos diabetiker med initialt normal eller förhöjd glomerulusfiltration visade sig Cystatin C bättre än

(Fortsätter sida 36)

kreatininbaserade metoder förutspå förändringar i njurfunktionen longitudinellt under en fyraårig uppföljningperiod (24). Detta öppnar nya möjligheter för användning av Cystatin C som screeningsmetod och som indikator för tidig intervention i syfte att förebygga kroniska njursjukdomar.

### Cystatin C som kardiovaskulär markör

Det är allmänt känt att nedsatt njurfunktion ökar risken för kardiovaskulära sjukdomar och död. Flera studier visar att redan mycket lindrigt förhöjda Cystatin C-värden är förknippade med en ökad risk att insjukna eller dö i hjärtinfarkt, hjärtsvikt eller stroke medan kreatininet förutspår ökad risk först vid markant förhöjda värden (25, 26). Detta har givit anledning till att betrakta Cystatin C som en ny kardiovaskulär markör samtidigt som man har ställt frågan om Cystatin C eventuellt också påverkas av andra faktorer än sådana, som har direkt samband med njurfunktionen (27).

### Cystatin-baserade GFR-prediktionsformler

Senare års forskning har också genererat ett antal Cystatin C-baserade GFR-prediktionsformler. I motsats till de kreatininbaserade algoritmerna ingår inte vikt, kön eller ålder som variabler i de Cystatin C-baserade formlerna, som därför är enklare att använda. Jämförande studier visar att Cystatin C-algoritmerna kan prestera bättre än kreatininbaserade ekvationer (28, 29).

Varierande mätningssmetoder för Cystatin C förutsätter metodspecifika formler, vilket försvårar tillämpningen avsevärt. En standardisering av Cystatin C och framtagning av en internationell kalibrator kan avhjälpa problemen och ytterligare klargöra användningen av Cystatin C i klinisk praxis.

### Sammanfattning

Cystatin C är ett enkelt njurfunktionstest för uppskattning av den glomerulära filtrationshastigheten. Vid lindrigt nedsatt njurfunktion samt i fall där obesitet eller förminskad muskelmassa gör kreatininbaserade metoder mindre tillförlitliga är Cystatin C särskilt användbart. Ny forskning pekar på att Cystatin C dessutom har en funktion som kardiovaskulär markör. En standardisering av Cystatin C-analysen är nödvändig för bättre användbarhet i klinisk praxis

### Litteraturförteckning

- Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2003;289:3273-7.
- Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1813-6.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992;38:1933-53.
- Goldberg TH, Finkelstein MS. Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987;147:1430-3.
- Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
- Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005;165:790-5.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
- Lamb EJ, Wood J, Stowe HJ, O'Riordan SE, Webb MC, Dalton RN. Susceptibility of glomerular filtration rate estimations to variations in creatinine methodology: a study in older patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:11-8.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
- Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63-99.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE.

- Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65:1416-21.
- Risch L, Herklotz R, Blumberg A, Huber AR. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clin Chem* 2001;47:2055-9.
- Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. *Kidney Int* 2003;63:1944-7.
- Wasen E, Suominen P, Isoaho R, Mattila K, Virtanen A, Kivela SL, Irjala K. Serum cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population. *Clin Chem* 2002;48:1138-40.
- Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K. Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum cystatin C. *J Intern Med* 2004;256:70-8.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-6.
- Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
- Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
- Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen AP, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol* 1999;13:506-9.
- Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentra-

tion as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001;37:79-83.

- Harmoinen A, Kouri TT, Wirta OR, Lehtimaki TJ, Rantalaaho V, Turjanmaa VM, Pasternack AI. Evaluation of plasma cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Clin Nephrol* 1999;52:363-70.
- Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Flommersfeld S, Poege U, Schiedermair P, Klehr HU, et al. Correlation of serum concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in liver cirrhosis. *Clin Chem* 2000;46:712-5.
- Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Waram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1404-12.
- Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.
- Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497-505.
- Curhan G. Cystatin C: a marker of renal function or something more? *Clin Chem* 2005;51:293-4.
- Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2024-31.
- Grubb A, Nyman U, Bjork J, Lindstrom V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem* 2005;51:1420-31.

## IFCC NEWS

*Päivi Laitinen*

IFCC Secretary. E-mail: [paivi.h.laitinen@ppshp.fi](mailto:paivi.h.laitinen@ppshp.fi)



Klinisk Biokemi i Norden is starting a new column. Palle Wang has asked me to write news from the IFCC as the new Secretary of the Federation. My term in this position started in the beginning of this year. The idea of this column is to make the Federation and its many activities better known among laboratory professionals. In this first column I am going to describe shortly the structure and the activities of the Federation.

The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) is a Federation, which consists of three Membership categories. Full Members are recognised and established National Societies of Clinical Chemistry and/or Laboratory Medicine. Corporate Members are individual corporate entities or research establishments concerned with the field of clinical laboratory practice. Affiliate Members are allied international or national societies or groupings interested in the science and practice of laboratory medicine. The IFCC now consists of 74 Full Members, 37 Corporate Members and 5 Affiliate Members.

The governing body of the IFCC is the Council. Full Members constitute the voting members of the Council. Each Affiliate Member and Corporate Member may designate a non-voting representative to the Council. The Council meets at the triennial International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Council elects the Executive Board, which conducts the day-to-day management of the Federation. The Executive Board comprises the President, Vice-President, Past President, Secretary, Treasurer, three Members and a Corporate Representative.

The IFCC carries out its activities through its four Divisions and two Committees. The Congress and Conference Division (CCD) is responsible for the

general administration and management of all IFCC congresses, conferences and symposia. CCD can obtain IFCC auspices for the congresses not organized by the IFCC.

The Education and Management Division (EMD) has a broad mission in facilitating the development of managerial skills, supporting educational activities in laboratory medicine and offering critiques, advice and expertise on issues and problems related to laboratory management, teaching, and education. The Divisional activities are currently carried out by five Committees, three working groups and Special Projects.

Communication and Publication Division (CPD) is responsible for all the publication activities of the IFCC. CPD coordinates the Internet activities of the IFCC, primarily through the IFCC web site. CPD also publishes the eJournal of the IFCC on the web, IFCC recommendations and documents in formal collaboration with the journal Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) and other international journal in the field.

The mission of the Scientific Division (SD) is to advance the science of Clinical Chemistry and to apply it to the practice of Clinical Laboratory Medicine. According to the Statutes of IFCC, the Federation exists to advance the science and practice of Clinical Chemistry and to further its application in the provision of health services and the practice of medicine. During the first decades the main efforts of this Committee were directed toward analytical nomenclature, reference materials and methods, and quality control.

The important scientific work of the Federation lies on the areas of standardisation and reference materials. Several projects were conducted by the Scientific Division to further promote the concept of Reference Systems (Reference Measurement Procedure, Reference Material, Reference Laboratories, Reference Intervals).

The present Board was elected in the Council

meeting in Orlando in July 2005. The three-year term of the new Board is 2006-2008. The President is Professor Jocelyn Hicks, USA, the Past President is Professor Mathias Müller, Austria, the Vice-President is Professor Vladimir Palicka, Czech Republic, the Treasurer is Dr Ghassan Shannan, Syria, the Secretary is Dr Päivi Laitinen, Finland, and three Members are Dr Daniel Mazziotta, Argentina, Dr Michael Thomas, UK and Mr Joe Lopez, Malaysia and the Corporate Member is Dr Norbert Madry, Germany.

### **The new EB has written a mission statement for the IFCC:**

Our mission is to be the leading organization in the field of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine worldwide. Through leadership and innovation in science and education we will strive to enhance the scientific level and the quality of diagnosis and therapy for patients throughout the world. We will build on the professionalism of our members to provide quality services to patients. We will aim to communicate effectively with our members, other healthcare providers and the public to ensure knowledge of our excellent scientific and educational achievements. We will focus always on scientific standards, publications, education and communications. We will communicate effectively through a variety of electronic media. We will hold outstanding congresses and conferences to bring the efforts of IFCC to the global community.

National Societies as well as individual members are very important resource for the Federation. IFCC is a voluntary organisation depending on the individuals willing and ready to serve this organisation. As the mission statement states communication is also very important for the Federation. To improve this communication CPD has updated this July the IFCC website to a more user friendly format (<http://www.ifcc.org>). In the website you can find information on the IFCC and its activities. We also need feedback from the National Societies and individual members. You are welcome to contact EB members or any other IFCC officials on any issue.



Grønland. Foto: Henrik Alftan

# Accu-Chek Compact Plus Glucose

## Accu-Chek Aviva Glucose

## Accu-Chek Sensor Glucose

Av Grete Monsen, SKUP ([grete.monsen@noklus.no](mailto:grete.monsen@noklus.no))



Summary of three evaluations organised by SKUP  
Report SKUP/2005/43, SKUP/2005/44 and SKUP/2006/48

### Background

In order to give reimbursement for glucose test strips in Norway, The National Social Insurance Office (Rikstrygdeverket) instructs the companies to carry out an evaluation that includes a user-evaluation among diabetics. The results of the evaluation must fulfil the quality goals set in ISO 15197. Accu-Chek Compact Plus, Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Sensor are meters designed for glucose self-measurements by diabetics. The meters are produced and supplied by Roche Diagnostics. Accu-Chek Compact Plus was launched onto the Norwegian market in May 2005, Accu-Chek Aviva in July 2005 and Accu-Chek Sensor in 1998. The evaluations of Compact Plus and Aviva were done under the direction of SKUP during the spring of 2005, and the evaluation of Sensor during the autumn of 2005.

### The aim of the evaluations

*The aim of the evaluations is to*

- reflect the analytical quality under standardised and optimal conditions, performed by biomedical laboratory scientists
- reflect the analytical quality achieved by the users (approximately 240 diabetics participated in the three evaluations)
- compare the analytical quality among diabetics with and without training
- compare the analytical quality among diabetics before and after three weeks of practise
- check the variation between three lots of test strips
- examine if hematocrit interferes with the measurements

- evaluate the user-friendliness of the device
- evaluate the user-manual

### Materials and methods

Approximately 80 diabetics took part in each evaluation. One group of participants had two consultations (the "training group") and the other group had one consultation (the "mail group"). At the first consultation the diabetics in the "training group" were given a standardised instruction about the device before they did a finger prick and performed two measurements with the meter. The biomedical laboratory scientist also took capillary samples of the diabetics and measured twice at the device. In addition, two capillary samples were taken to a designated comparison method. The "mail group" received the device by mail and no training was given. Both groups of diabetics carried out a practice period of three weeks at home, before they were called for a second consultation. The same blood glucose sampling and measurement procedures were repeated, and in addition a sample for hematocrit was taken. Three different lots of test strips were used in the evaluation. All the participants finally answered questionnaires about the user-friendliness and the user-manual.

### Results, Accu-Chek Compact Plus

Accu-Chek Compact Plus shows acceptable precision. The CV is approximately 3 % under standardised and optimal measuring conditions and between 3 and 6 % when the measurements are performed by diabetics.

The agreement with a designated comparison method is good. Quality goals set in ISO 15197 are

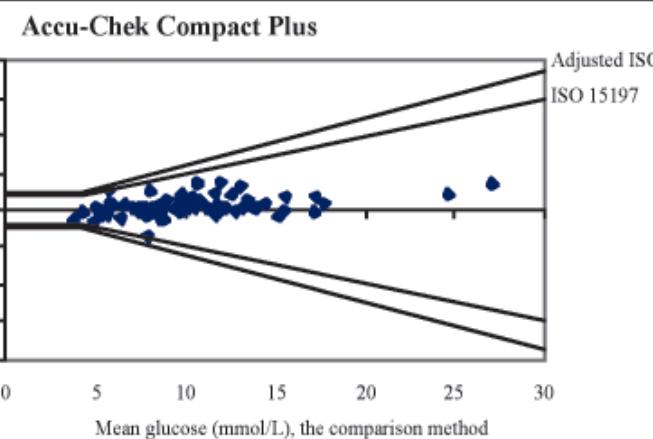


Figure 1. Accuracy. The diabetics' self-measurements at the final consultation. Two lots of test strips.

The x-axis represents the mean value of the duplicate results at the comparison method. The y-axis shows the difference between the first measurement at Compact Plus and the mean value of the duplicate results at the comparison method. n = 75.

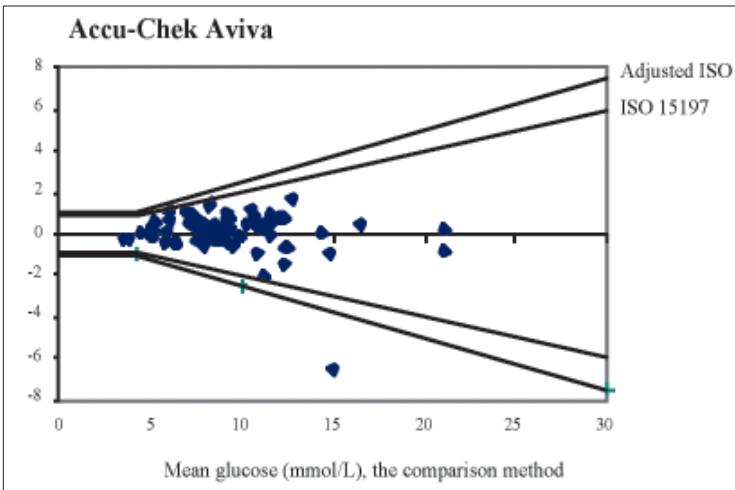


Figure 2. Accuracy. The diabetics' self-measurements at the final consultation. Three lots of test strips.

The x-axis represents the mean value of the duplicate results at the comparison method. The y-axis shows the difference between the first measurement at Accu-Chek Aviva and the mean value of the duplicate results at the comparison method, n = 77. The outlier with the negative bias is probably due to problems with the comparison method.

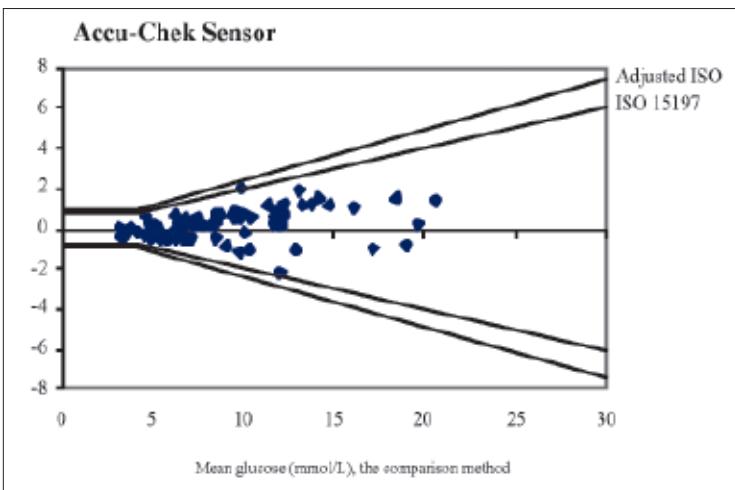


Figure 3. Accuracy. The diabetics' self-measurements at the final consultation. Three lots of test strips.

The x-axis represents the mean value of the duplicate results at the comparison method. The y-axis shows the difference between the first measurement at Accu-Chek Sensor and the mean value of the duplicate results at the comparison method, n = 77.

(Fortsætter side 42)

(Fortsat fra side 41)

achieved under standardised and optimal measuring conditions, and at the final consultation even the quality goals set by ADA are achieved. When handled by the diabetics, Accu-Chek Compact Plus also shows accurate results. All these results are within the "adjusted ISO-goal" ( $\pm 25\%$ ) and the results also fulfil the quality goals set in ISO 15197 (Fig. 1).

One of the three lots of test strips that were used showed significantly lower values than the comparison method. In spite of this deviation, the results attain the quality goal.

Glucose measurements at Accu-Chek Compact Plus seem to be affected by the hematocrit values of the samples in higher degree than described in the package insert. Glucose values are over-estimated when the hematocrit is below 35 %. With hematocrit values over approximately 45 % the glucose values are under-estimated.

The diabetics summarise the Accu-Chek Compact Plus device as easy to use. Most of them were pleased with the device. The diabetics that had used the user manual were satisfied with the manual.

#### **Results, Accu-Chek Aviva**

Accu-Chek Aviva shows acceptable precision. The CV is  $< 5\%$  under standardised and optimal measuring conditions and approximately 5 % when the measurements are performed by diabetics.

The agreement with a designated comparison method is good. Quality goals set in ISO 15197 are achieved under standardised and optimal measuring conditions. When handled by the diabetics, Accu-Chek Aviva also shows accurate results. These results are within the "adjusted ISO-goal" and also within the quality goals set in ISO 15197 (Fig. 2).

Two of the three lots of test strips that were used showed significantly higher values than the comparison method. In spite of this deviation, the results attain the quality goal.

Glucose measurements with Accu-Chek Aviva do not seem to be affected by hematocrit values between 28 – 49 %. Hematocrit outside this range has not been tested.

The diabetics summarise the Accu-Chek Aviva device as easy to use. Most of them were pleased with the device. The diabetics that had used the user manual were satisfied with the manual.

#### **Results, Accu-Chek Sensor**

Accu-Chek Sensor shows acceptable precision. The CV is approximately 3 % under standardised and optimal measuring conditions and between 2 and 6 % when the measurements are performed by diabetics.

Accu-Chek Sensor gives glucose values from 0,1 – 0,3 mmol/L higher than the comparison method. This bias has no importance.

The agreement with a designated comparison method is good. Quality goals set in ISO 15197 are achieved under standardised and optimal measuring conditions. When handled by the diabetics, Accu-Chek Sensor also shows accurate results. These results are within the "adjusted ISO-goal" and also within the quality goals set in ISO 15197 (Fig. 3).

Two of the three lots of test strips that were used showed significantly higher values than the comparison method. The bias is small, and the results still attain the quality goals.

Glucose measurements at Accu-Chek Sensor do not seem to be affected by hematocrit values between 35 – 50 %. Hematocrit outside this range has not been tested.

The diabetics summarise the Accu-Chek Sensor device as easy to use. Most of them were pleased with the device. The diabetics that had used the user manual were satisfied with the manual.

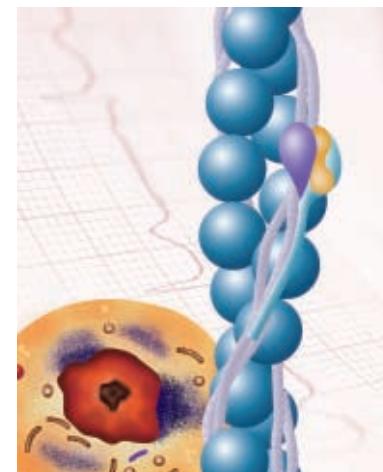
#### **Conclusion**

Glucose measurements with Accu-Chek Compact Plus, Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Sensor have acceptable precision. The accuracy is good. The results are within the quality goals set in ISO 15197. Glucose results at Accu-Chek Compact Plus seem to be affected by hematocrit in a higher degree than described in the package insert, while the glucose results at Accu-Chek Aviva and Accu-Chek Sensor do not seem to be affected by the hematocrit. The users find the devices easy to use and are quite satisfied with the devices and the user manuals.

*The complete evaluation reports are available at [www.skup.nu](http://www.skup.nu)*



## Bayer TnI-Ultra™ BEYOND Belief



Your choice for Troponin testing is about to get easier.

Bayer HealthCare, Diagnostics Division has launched a new Troponin assay (TnI-Ultra™) as part of its extensive cardiovascular test menu that also includes CK-MB, Myoglobin, Homocysteine and BNP.

You asked that we keep pace with changes in medical practice, and we are set to deliver. TnI-Ultra™, the first fully automated assay meeting the ESC/ACC - recommendation of  $\leq 10\%$  imprecision at 99th percentile of a healthy population.

**Differential diagnosis, dynamic productivity.** For more information on TnI-Ultra™ contact your local Bayer HealthCare representative or log onto [www.labnews.com](http://www.labnews.com).



**Bayer HealthCare**  
Diagnostics Division

#### **Denmark**

Bayer HealthCare  
Diagnostics Division  
Telephone: +45 4523 5000

#### **Sweden**

Bayer HealthCare  
Diagnostics Division  
Telephone: +46 3183 9800

#### **Norway**

Bayer HealthCare  
Diagnostics Division  
Telephone: +47 2411 1800

#### **Finland**

Bayer HealthCare  
Diagnostics Division  
Telephone: +358 9 887 887

## The 8th Baltic Congress of Laboratory Medicine – Vilnius 2006

*Elvar Theodorsson og Palle Wang*  
E-post: elvar.theodorsson@ibk.liu.se

En väлarrangerad och innehållsrik åttonde Baltisk kongress i laboratoriemedicin ägde rum i Vilnius, Litauen 18-20 maj 2006. De Baltiska kongresserna har en spännande förhistoria som allt för få känner till.

### Kort historisk tilbageblick

Berlinmuren föll den 9 november 1989. Människorna som levde åtskilda så länge slog sönder tvångssymbolen och jublade. Instängdheten var inte enbart fysisk, utan även i högsta grad mental. Inom kort strömmade folk till omgivande länder, även till de Nordiska. Genom samarbete med Torgny Groth i Uppsala fick Anders Kallner redan 1989 kontakt med en Estnisk fysiker på besök vid Uppsala Universitet. Fysikern var i kontakt med personer i Tallinn som var på väg att starta ett diagnostiskt centrum, och sökte råd från Anders Kallner avseende laboratoriedelen. Kommunikationerna mellan Stockholm och Tallin förbättrades genom att färjan Nord Estonia hade börjat trafikera rutten, och man kunde därmed på enkelt sätt stanna et par dagar i Tallinn. Anders åkte denna rutt första gången helgen första advent 1990, och fick en stark upplevelse av människor som för första gången fick samlas till adventshögtid i frihet sjungande samma julvisor som vi svenskar och Nordbor sjunger. "Homo sovjeticus" med sitt tankegods och sätt var dock påtagligt närvarande. Det hindrade inte att Anders gjorde flera resor till Estland under 1991 och lärde känna allt fler personer inom laboratoriemedicin och universitetsvärlden. Han förstod att folk behövde samlas för att utbyta kunskap, erfarenheter och att nätverka inom laboratoriemedicin. Första Baltiska konferensen i laboratoriemedicin planerades redan till sent på året 1991, men kom att hållas i Tartu i februari 1992.

Jag hade förmånen att medverka i denna konferens och minns speciellt väl det stora engagemang

Anders la för dagen för att konferensen skulle komma till stånd. Han ordnade med finansiering av resan för flera av oss föreläsare, och tog till och med med kaffe och kakor för att stärka folk i pauserna. Mina starkaste minnen av de lokala förhållandena är från Universitet i Tartu – det andra svenska universitetet (1632) – där man lyckats bevara sin historia tross alla omvälvningar och av situationen inom Klinisk kemi i Estland. Man fick t ex återanvända sina 10 mL provtagningsrör tills de var så slitna och spruckna att återanvändning inte längre var praktiskt möjlig. Man använde "standardmetoder" för analyserna, men tekniken var mycket föråldrad. Hade förmånen att besöka Tartu senare under 1990-talet och fick se med egna ögon hur hela sjukvården, laboratoriemedicin och utbildningen i klinisk kemi reste sig snabbt och väl likt fågeln Fenix.

Anders Kallners engagemang för samarbetet med de Baltiska länderna i allmänhet och för de Baltiska konferenserna i synnerhet fortsätter. Han har generöst delat med sig av sin tid, energi, kunnande och även bidragit ekonomiskt på ett substansialt sätt. Dessa insatser förtjänar verkligen vår uppskattning.

### Kongressen

Kongressen blev indledd med en tankevækende föreläsning af professor E. Aleksandravius om emnet "Lithuania: between East and West". Professoren, der er historiker, beskrev de spændinger i befolkningen, som skyldes Litauens omtumlede nyere historie ved gentagne besættelser, deportering af jøder til de tyske KZ-lejre og frihedsstriden mod først tyskere og siden russere.

Efter ham holdt professor H. Galjaard en elegant föreläsning om "Bioethics in laboratory medicine and genetics", hvor han gennemgik de etiske kon-

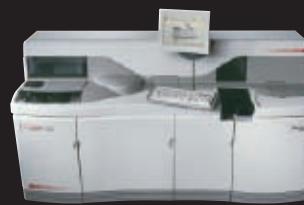
(Fortsætter side 46)

VITROS® 5.1 FS

CLINICAL CHEMISTRY



## Less Maintenance, Calibration and QC More Quality Patient Results



In today's environment, healthcare economics often force a compromise between efficiency and quality. Now, thanks to the VITROS 5.1 FS Chemistry System, you can have both. With proprietary Intellicheck® Technology with SMART Metering™, you can be sure you'll get the right results the first time and get them fast. Want to know more?

**Simple.** Visit [www.orthoclinical.com](http://www.orthoclinical.com) today.

(Fortsat fra side 44)

flikter, som udvikling og forskning har bragt os i – konflikter, hvorfaf nogle synes uløselige.

Næste dag havde A. Tamm og A. Kaminskas sammensat et symposium om "Multidisciplinary approach to diseases: an example of atherosclerosis" med forelæsere fra de baltiske lande, Belgien og de nordiske lande. Foredragene handlede mest om risikofaktorerne og markører. Sverre Sandberg talte her om IFCC's global campaign on diabetes mellitus.

Kongressen var også klinisk genetisk orienteret med symposier om "Cytogenetic Testing" og "Testing in Inborn Errors of Metabolism", der understregede klinisk biokemis centrale rolle i dette område.

Tor-Arne Hagve havde sammensat symposium om "Traditional and modern aspects in laboratory hematology", hvor han selv indledte med at gennemgå den diagnostiske udfordring, som haemoglobinopatiene udgør for os. I Oslo er 18% af befolkningen og hvert 4. barn, der fødes, af anden etnisk oprindelse, og det hyppigste drengenaavn er Muhammed. Omfanget af denne nye diagnostiske udfordring kom tydeligt nok bag på tilhørerne, som ikke har oplevet en så massiv indvandring. Vi hørte også om isolering af stamceller, anvendelse af flowcytometri som nu indbygges i hämatologiinstrumenter til rutinebrug og anvendelse af de nye erythrocytparametre, som CHr.

En af de bedst besøgte sessioner var også arrangeret af Tor-Arne Hagve. Den handlade om "Medical publications: how to write and evaluate a scientific publication". Talerne var alle fra SJCLI's redaktion. Det var vanskeligt at aktivere det opmærksomt lyttende publikum med spørgsmål, men der er ingen tvivl om, at der vil komme flere publikationer fra de baltiske lande i SJCLI for fremtiden.

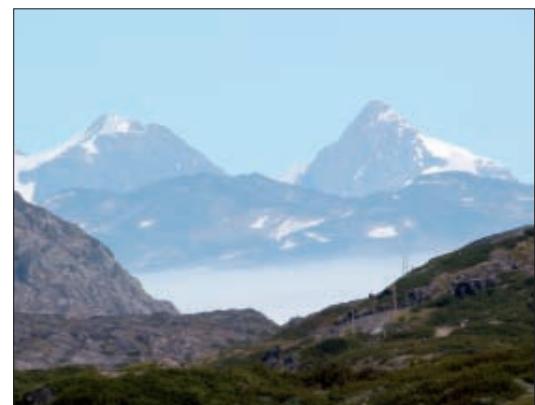
Et symposium om "Organization and quality management in clinical laboratories" gennemgik de udfordringer, som IVD-direktivet og akkreditering stiller laboratorierne overfor. Det blev også gjort klart, at automatisering af den præanalytiske fase er en helt nødvendig udvikling i fremtidens laboratorier.

Som afslutningsforelæsning redegjorde Professor M. Hallworth for den europæiske unions betydning for klinisk biokemis fremtid – et meget relevant emne for de nye medlemslande i EU.

## Fremtiden

De Baltiska konferenserna i laboratoriemedicin har verkligen hittat sin form, och har kommit för att stanna. Kvaliteten i arrangemanget, innehållet och hotellfaciliteterna är numera fullt i nivå med det vi är vana vid i Norden. Nu äger konferenserna rum vartannat år, samma år som de Nordiska konferenserna i Klinisk kemi. Anders Kallner har sedan länge föreslaget att tiden för de Nordiska och Baltiska konferenserna ändras så att det varje år finns antigen en Nordisk eller Baltisk konferens för att öka deltagandet, även mellan Norden och Balticum. Jag hoppas att samhörigheten mellan oss som befolkar länderna kring Östersjön kommer att fortsätta att växa även i åren som kommer, och att denna utveckling därmed blir ett mycket naturligt nästa steg.

Formerna för samverkan mellan Klinisk kemi i Norden och Balticum ändras naturligt med behoven över tiden. Flera Balter har tagit möjligheten att utbilda sig och arbeta inom Nordisk laboratoriemedicin och akademi under en tid, och har berikat både de miljöer de gästat och hemmiljön vid återkomsten. Öppna gränser och stora möjligheter för personer att studera och arbeta i grannländer är en avgörande förutsättning för optimal utveckling. Nordisk och Baltisk laboratoriemedicin behöver den ökade vitalitet som samarbete och rörlighet ger, speciellt den som sker i närområdet. Vi är faktiskt nära grannar även om Östersjöns vatten skiljer oss åt. Våra förfäder såg snarast vatnet som en transportmöjlighet snarare som ett hinder, och det är en inställning vi bör ta med oss in i framtiden.



Grønland. Foto: Henrik Alfthan

## INFORMATION

### Redaktsionskomiteen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Palle Wang · Tryk: Clausen Offset

#### Danmark

Overlæge Palle Wang  
Klinisk Biokemisk Afdeling  
Vejle Sygehus  
DK-7100 Vejle  
Telefon: +45 7940 6501  
Telefax: +45 7940 6871  
E-post: palwan@vgs.vejleamt.dk

#### Danmark

Overlæge Ulrik Gerdes  
Avdelningen for klinisk kemi  
Klinisk Biokemisk Laboratorium  
Psykiatrisk Hospital  
Skovagervej 2  
DK-8240 Risskov  
Telefon: +45 7789 3521  
E-post: ulrik.gerdes@dadlnet.dk

#### Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan  
Helsingfors Universitetscentral-sjukhus  
HUCS Laboratoriediagnostik  
Kvinnokliniken  
Haartmansgatan 2  
FIN-00290 Helsingfors  
Telefon: +358 9 471 61457  
Telefax: +268 9 4717 4806  
E-post: henrik.alfthan@hus.fi

#### Finland

NFKK: Medicinsk direktør  
Jarkko Ihälainen  
Oy Medix Laboratorier Ab  
Knäktbrogränden 1  
FIN-02630 Esbo  
Telefon: +358 9 5256259  
Telefax: +358 9 5256255  
E-post:jarkko.ihälainen@medix.fi

#### Norge

Overlege Tor-Arne Hagve  
Klinisk-kjemisk avdeling Rikshospitalet  
N-0027 Oslo  
Telefon: +47 2307 1071  
Telefax: +47 2307 1080  
E-post: tor-arne.hagve@rikshospitalet.no  
E-post: palwan@vgs.vejleamt.dk

#### Sverige

Professor Anders Larsson  
Avdelningen för klinisk kemi  
Akademiska sjukhuset  
S-751 85 Uppsala  
Telefon: +46 18 6114271  
Telefax: +46 1855 2562  
E-post: anders.larsson@akademiska.se

#### Island

Överläkare Ingunn Torsteinsdóttir  
Department of Clinical Biochemistry Landspítali - University Hospital Hringbraut  
IS-101 Reykjavík  
Telefon: 354 543 5033  
Telefax: 354 543 5539  
E-post: ingunnth@landspitali.is

#### Sverige

Docent Per Simonsson  
Klinisk kemi  
Universitetssjukhuset MAS  
5205 02 Malmö  
Telefon: +46 4033 1459  
E-post: per.simonsson@med.lu.se

## Til manuskriptførfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i elektronisk versjon (E-mail eller på diskette) til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancouv.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives fortolpende, mens lengre artikler med fordel bør inndeles i avsnitt med en kort overskrift. Tabeller skrives på eget ark sammen med en tekst som gjør tabellen selvforklarende.

Figurer skal være av teknisk god kvalitet med tekst og symboler store nok til at figuren tåler forminskning. Til hver figur skal det finnes en forklarende tekst. Tabeller og figurer kan også med fordel sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger numereres i den rekkefølge de angis i manuskript-teksten og skrives som i følgende eksempel (Vancouver-stil):

Sandberg S, Christensen NB, Thue G, Lund PK. Performance of dry-chemistry instruments in primary health-care. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 483-8

Det faglige innhold i de innsendte manuskripter vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

Se også KBN's hjemmeside: [www.kkno.org](http://www.kkno.org)

## Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

NFKK har som oppgave å arbeide for utviklingen av det nordisk samarbeide innen klinisk kjemi med spesiell fokus på forskning, faglig utvikling og utdanning. Den består av medlemmene i de vitenskapelige foreningene for klinisk kjemi i Danmark, Finland, Island, Norge og Sverige. Aktiviteten i NFKK foregår i like arbeidsgrupper og komiteer. Foreningen har det vitenskabelige ansvar for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangering av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Linda Hilsted (København), Holger Jon Møller (Århus), Päivi Laitinen (Oulu), Jarkko Ihälainen (Helsinki), Isleifur Olafsson (Reykjavík), Ingunn Thorsteinsdóttir (Reykjavík), Bjørn Bolann (Bergen), Kristian Bjerve (Trondheim), Per Simonsson (Malmö), Pamela Edgren (Helsinki).  
Ordførande: Jarkko Ihälainen.



## Dedicated to Predict Cardiac events

Acute Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure  
are real challenges in our healthcare system worldwide

DPC offers real solutions for laboratories to aid in diagnosing these events by  
providing a complete cardiac menu on one single system

