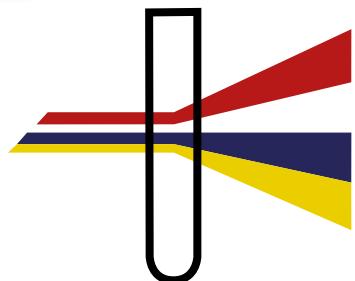


Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi



Nr. 2, vol. 25, 2012

The power of productivity



Benefit from the highest output core laboratory systems with the smallest footprint on the market

The new AU5800 Series Clinical Chemistry Analyser

With the highest throughput chemistry systems available, we can give your laboratory the power to manage variable and increasing workloads without the need for large-scale reorganisation. As the world's proven No.1 automation supplier, our configurations ensure you meet your turnaround targets whilst minimising workforce pressure.



AU5800 Series



www.beckmancoulter.com

INDHOLD

Status og perspektivering af speciallægeuddannelsen i Danmark – nu med Klinisk Biokemi!	4
<i>Linda Hilsted</i>	
Ordförandespalt.	7
<i>Ingunn Þorsteinsdóttir</i>	
Island är så in i Norden, men så annorlunda!	8
<i>Elvar Theodorsson</i>	
Laboratorieresultater, der skaber lovændringer	10
<i>Steen Stender</i>	
NORDFOND – Medel för nordiska samarbetsprojekt 2012	21
Behov for standardisering av laktosebelastning?	22
<i>Gunnhild Kravdal, Ingrid Marie Hardang, Tor-Arne Hagve</i>	
En resa med Protein C – ett nytt K-vitaminberoende protein	32
<i>Johan Stenflo</i>	
The Arctic Experience 2012: The challenge of writing a scientific manuscript in four days	42
<i>Eva Greibe</i>	
Normalvärden för 75-åringar bosatta i Uppland	46
<i>Anders Larsson</i>	
Opfølgning af patienter med lavt D-vitamin	50
<i>Morten J. Christensen, Henrik Hey, Iben Larsson, Anne Schmedes og Ivan Brandslund</i>	
Resestipendium från Klinisk Biokemi i Norden.	54
Den skiløpende vitenskapskvinne: Tilbake til utgangspunktet	56
<i>Kristin Moberg Aakre</i>	
Book review: Klinisk biokjemi og fysiologi	58
<i>Isleifur Olafsson</i>	

Omslagsbild: Lettisk press cover story: Steen Stender søger efter transfettsyrer i livsmedel (se artikel på s. 10-20).

Status og perspektivering af speciallægeuddannelsen i Danmark – nu med Klinisk Biokemi!

Linda Hilsted



Et af de mere vanskelige spørgsmål, man som speciallæge i Klinisk Biokemi kan blive stillet – ved middags-selskaber af ens bordherre, eller af ortopaedkirurgiske kolleger, eller af ens børn - er: Hvad laver du egentlig?? For alle ved hvad en læge laver, men en biokemisk læge? Hvad laver en læge, der ikke ser patienter?

Den uvidenhed hos andre (og måske usikkerhed hos en selv?) er udbredt. Den er til stede i mange lag af vores organisation, og den var bestemt også til stede

da speciallægekommissionen i Danmark i 2000 udgav en betænkning, der beskrev bl.a. struktur og indhold for den kommende speciallægeuddannelse.

Speciallægekommissionen valgte nemlig ved reformen i den lægelige videreuddannelse at implementere den "canadiske model"(1) med rollerne: Medicinsk ekspert, Kommunikator, Samarbejder, Leder/administratør, Sundhedsfremmer, Akademiker og Professionel.

I den danske model er den generelle kompetence hos en speciallæge defineret som: "Evnen til at mestre en flerhed af roller og egenskaber – lægefaglige teknikker, pædagogik, ledelse, kommunikation, samarbejde mv." De 7 roller blev betragtet som ligeværdige i den danske model.

Rollerne i den canadiske model blev i 2001 billeddiggjort gennem "blomsten", som viser rollen som medicinsk ekspert i midten, og de 6 andre roller som kronblade. Den primære rolle var således "medicinsk ekspert" og de andre roller var støtteroller, alle roller dog med betydelig overlapning.

Så langt, så godt. Men, da der skulle sættes ord på rollernes indhold, gik det galt:

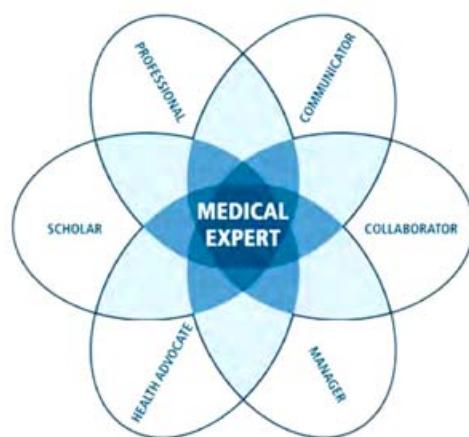
Kommunikatoren skulle: etablere optimal kontakt til patienter og pårørende; indhente relevant anamnese fra patienter/pårørende/andre; mestre relevant dialog med patienter/pårørende og behandlerteam. Den professionelle skulle: præstere høj kvalitet i behandling med integritet, ærlighed og medfølelse. Akademikeren skulle: kritisk vurdere medicinsk information, kritisk vurdere lægisk praksis.

Med andre ord – beskrivelsen af rollerne favnede ikke specialer som vort, men var helt fokuserede på den "klassiske" læge, med kittel og stetoskop.

Vores videnskabelige selskab forsøgte så at få lagt fx forskningsrelaterede aktiviteter ind i rollerne – stort set uden held. Sundhedsstyrelsen stod meget fast – og vi måtte acceptere en slags marginalisering/usynlighed.

Mange af os valgte at tænke – so what, vi kan godt finde ud af at uddanne/blive uddannet – uanset ord

(Fortsætter side 6)



Ready to revolutionize your lab with ultra-integration?



**Now you can, with one patient sample,
one tube, and one system.**

The Dimension Vista® Intelligent Lab System provides fast turn-around-time with the ultra-integration of 4 best-in-class technologies—Photometry, Nephelometry, V-LYTE® multisensor electrolyte detection, and LOCI® advanced chemiluminescence — for simultaneous processing capabilities.
www.siemens.com/diagnostics.

Answers for life.

SIEMENS

(Fortsat fra side 4)

og roller. Heldigvis var flere af rollerne jo intuitivt forståelige – også for en klinisk biokemiker!

Her 10 år senere har en styregruppe og 10 arbejdsgrupper, nedsat af Sundhedsstyrelsen, gjort status på speciallægeuddannelsen og søgt at perspektivere den. Der er udkommet en diger rapport (2). Rapporten er spændende læsning. Konklusionen vedr. lægeroller i rapporten er, at disse er blevet en integreret del af lægefagligheden. Der er generelt kendskab til og forståelse for rollerne. Dog efterspørger de yngre læger formaliseret undervisning ”inden for” rollerne. Rollerne er indlejrede i den lægelige begrebsverden; men der er fortsat diskussion af indholdet. Og kompetencevurdering af den enkelte læge ud fra de 7 roller tager ikke udgangspunkt i den kobling af kompetencer, som blomsten afspejler. Visse af rollerne kompetencevurderes også i klart mindre grad end andre.

Gælder det også klinisk biokemi? En enquête udsendt af vores lægeforening godtgør, at det er tilfældet.

Har rollerne mening? Intentioner med hensyn til at se bredere på kompetenceprofilen hos kommende speciallæger har bestemt også mening i vort speciale.

Vi har jo netop så mange ligeærdige roller. Mange stemmer og ansigter. Og vi skal ikke marginalisere os

ved at melde os ud – men i stedet markere, at vi som læger har de samme roller, som vores stetoskopbærende kolleger. Der skal blot nogle andre beskrivelser på rollerne, således at en ung kommende klinisk biokemiker finder dem relevante og meningsfyldte. Vi er jo i høj grad akademikere, medicinske eksperter, kommunikatorer m.v.

Er der håb? Ja – for i en af arbejdsgrupperne sad der en klinisk biokemiker, der vedvarende kunne tale ”specialer uden direkte patientkontakt”-s sag. Minoriteten fik lov at komme til orde.

Rollerne skal nu reformuleres indholdsmæssigt, og der skal udarbejdes rammer for kompetencevurdering. Også for læger under uddannelse i Klinisk Biokemi.

Referencer

1. Frank JR, Jabbour M, Tugwell P, et al. Skills for the new millennium: report of the societal needs working group, CanMEDS 2000 Project. Annals Royal College of Physicians and Surgeons of Canada 1996.
2. <http://www.sst.dk/Uddannelse%20og%20autorisation/Special%20og%20videreuddannelse/Laeger>StatusPerspektivering.aspx>.

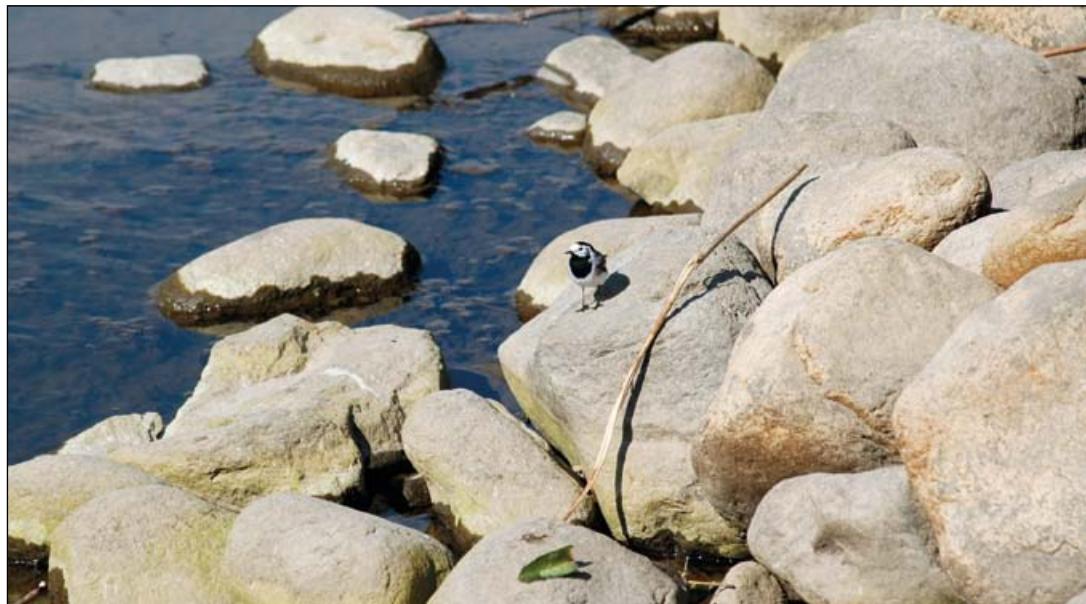


Foto: Henrik Alfthan.

Ordförandespalt

Ingunn Þorsteinsdóttir



I detta nummer av Klinisk Biokemi i Norden recenseras Ísleifur Ólafsson den nya norska läroboken i klinisk kemi för medicinstudenter; Klinisk biokemi och fysiologi, 4: upplagan, med Tor-Arne Hagve och Jens Petter Berg som redaktörer.

I tidskriften har vi som tradition att nya böcker inom klinisk kemi utgivna i de nordiska länderna recenseras av någon inom eller utanför redaktionen. När Du bläddrar genom de senaste numren av Klinisk Biokemi i Norden får Du därför en mycket god översikt över vilka böcker som publicerats inom vårt verksamhetsområde i Norden.

I Norge har man publicerat ett antal böcker utöver den som recenseras i detta nummer. Bland dessa är: Undersökser ved sykdom, redaktörer Oddvar Stokke och Tor-Arne Hagve. Boken är en del av en „kundskabspakke i medicinske og naturvidenskabelige fag beregnet på bacheloruddannelsen i sygepleje“. Björn J. Bolann har skrivit en bok om kvalitetssäkring och kvalitetskontrol: Riktig svar på biokjemiska analyser. En införing i analytisk kvalitetsovervåking.

I Danmark har två böcker publicerats de sista åren inom klinisk kemi: Laboratorieundersögelser, Klinik og Biokemi, 5. Udgave. Redaktörer Hilsted L, Hippe E och Kamper A-L. Opslagsværk til kittellommen hos studerende og nyuddannede.

Lyngbyes Laboratoriemedicin, en översiktsbok i laboratoriemedicin med kapitel om klinisk kemi, molekylär medicin, nuklearmedicin och användning

av laboratorieanalyser. Redaktörer är Jørgen Lyngbye, Andreas Kjær, Søren Ladefoged och Peter H. Nissen.

I Sverige är Laurells Klinisk kemi i Praktisk Medicin nyss utkommen i sin 9 upplaga under redaktion av Peter Nilsson-Ehle, Maria Berggren Söderlund och Elvar Theodorsson. På bokens baksida står ” Modern medicinsk praxis är patientcenterad och har sitt fundament i ett nära samspel mellan klinik, laboratorier och patienter. Kunskapsfragment inom klinisk kemi är lättillgängliga för alla och envar på nätet, men ger sällan den helhetsbild som behövs för grundlig förståelse och därmed optimal användning av laboratorieanalyser. Denna bok ger sådan helhetsbild”.

All denna publiceringsaktivitet på våra nordiska språk återspeglar en vilja och kraft att föra kunskaper om klinisk kemi vidare till nya generationer studenter och att hålla användarna av våra diagnostiska metoder väl informerade om indikationer för och tolkning av resultaten av Klinisk kemiska mätningar.

I förra nummer av KBN, nr. 1, 2012, publicerades en annons om NORDFOND, jag vill påminna att ansökningsfristen är till 1. juni 2012. Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder.

Tar även tillfället i akt att uppmana Dig käre läsare att på hemsidan <http://www.nfkk2012.is> registrera Ditt deltagande på den trettiofemte nordiska kongressen i klinisk kemi som äger rum i Reykjavik den 12 – 15 juni. Programmet är varierat och av brett intresse. Om Du inte redan tidigare besökt Island, är detta en utmärkt möjlighet att besöka sago-ön i norr, kulturellt så nära de övriga länderna i Norden, men hela tre timmars flygresa bort. Jag vill här speciellt göra reklam för en eftermiddags workshop arrangerat av tidskriften Clinical Chemistry om „scientific writing“. Föreläsare blir Nader Rifai, huvudredaktör, och Tom Annesley, vice huvudredaktör, för tidskriften Clinical Chemistry. Detta är ett unikt tillfälle att ta del av erfarenheter från ledande personer vid den högst rankade tidskriften inom vår specialitet.

Island är så in i Norden, men så annorlunda!

Elvar Theodorsson

Den vetenskapliga kommittén för NFKK2012 innehåller ett starkt nordamerikanskt inslag både genom ordföranden och genom chefsredaktören för Clinical Chemistry, Nader Rifai. Den personkändedom och de kontakter detta gett på andra sidan Atlanten gör det vetenskapliga programmet för NFKK2012 annorlunda. Du kommer att få höra presentationer av och delta i workshops ledda av kollegor som du sannolikt annars knappast skulle se samlade.

Under den hybris som rådde innan 2008 började man bygga en konsert- och kongresshall pittoreskt i Reykjaviks gamla hamn. När NFKK2012 först planerades var meningen att hålla konferensen där. Det var då helt osäkert om hallen skulle byggas färdig och NFKK2012 hålls därför på Hilton Reykjavik Nordica Hotell. Konsert- och kongresshallen Harpa färdigställdes i alla fall trots höga kostnader, och är

nu både navet i Reykjaviks kulturella liv, och också ett konkret bevis på värdet av att unna sig kultur och förnyelse även under kristider. Kongressmiddagen under NFKK2012 kommer att äga rum i Harpa, vilket kommer att bli en fin upplevelse.

Island står nu, efter den ekonomiska krisen, med rimliga priser för skandinaver. Varför inte besöka några av de spännande och entusiastdrivna fisk- och skaldjurrestaurangerna i Reykjavik och få Nomaliknande kvalitet för en bråkdel av priset, eller slappna av i de många badanläggningarna i Reykjavik?

Gå gärna in på <http://www.nfkk2012.is>, titta på konferensinformationen och anmäl Dig om Du har möjlighet.

Ser fram emot att träffa Er alla i mitt älskade Reykjavik under NFKK2012!



Harpa (Foto: Erins Jones)



Name: Aziza F.

Job: Medical Technical Assistant

Mission: Tracker

Name: XN-9000

Job: Efficient Analysis

Mission: Pathfinder



XN ÄR SYSTEMET FÖR DIG ...

när pålitliga hematologiresultat räknas. När ett effektivt arbetssätt är viktigt.
Då förmågan att vara förberedd på framtidens behov gör ditt laboratorium
framgångsrikt ... VARJE DAG

GIVING EVERYTHING. EVERY DAY.

Vi är på Nordisk kongress i Reykavik 12–15 juni

Laboratorieresultater, der skaber lovændringer

Steen Stender

Klinisk Biokemisk Adeling, Gentofte Hospital, Hellerup

stst@geh.regionh.dk

Her er en meget personlig beretning om, hvordan transfedt også kan blive farligt for den, der formidler laboratorieresultaterne, navnlig hvis de er forkerte, men også selvom de er rigtige og om, hvorledes de kan holdes skjult for offentligheden, kan medføre politiafhøring, trusler om udvisning, krav om millionerstatning og beskyldninger mod den danske fødevareindustri, hvis resultaterne påvirker profitten.

Transfedt i maden er sundhedsfarligt for hjertet, fordi transfedt blandt andet øger blodets LDL-kolesterol og nedsætter HDL-kolesterol. På den baggrund indførte Danmark i 2003 et forbud, der betød at højst 2 % af fedtet i fødevarer måtte være industrielt transfedt. Østrig og Schweiz har senere indført tilsvarende lovgivning og andre lande er på vej, herunder Sverige. WHO anbefaler, at ingen indtager mere end 2 gram transfedt dagligt. Transfedt har været meget udbredt i diverse fødevarer, fordi det er billigt, er stabelfast ved stuetemperatur og vanskeligt harskner, hvilket betyder at transfedt forlænger varens såkaldte hyldeliv.

Letlandshistorien startede egentlig i Island

I oktober 2010 blev jeg i anden anledning inviteret til Island, hvor jeg i 2007 havde forelagt en undersøgelse over transfedtindholdet i udvalgte islandske fødevarer. Det var temmelig højt, blandt andet fordi Island importerede en del fødevarer fra USA. Formanden for den islandske hjerteforening huskede åbenbart historien fra 2007 og arrangerede, at jeg i 2010 holdt et foredrag for den islandske lægeforening om den sundhedsskadelige virkning af transfedt.

Dagen efter foredraget bad en TV-journalist mig om et møde i et stort supermarked, hvor jeg skulle fortælle hvilke varer, der kunne indeholde transfedt. Jeg kunne se, at den slags mikroovnspopcorn, der blandt de øvrige mærker havde mest hyldeplads i

supermarkedet, var identisk med et mærke, der i 2007 havde et meget højt indhold af transfedt. Det fremgik også af ingredienslisten på bagsiden af varen, at fedtet indeholdt hydrogeneret soyaolie. Jeg tog varen med til Danmark, fik den undersøgt for transfedt og meddelte den islandske journalist, at det pågældende popcornsmærke indeholdt 12 gram transfedt per 100 gram popcorn (1 portion) svarende til, at 40 % af fedtet var transfedt (Figur 1). Journalisten lavede et TV-indslag, hvor denne oplysning om transfedt indgik. Dagen efter var Hjerteforeningens formand i TV. Aviser og radio tog sagen op, og nogle dage senere meddelte den islandske fiskeri og landbrugsmønster, at den islandske regering ville indføre en transfedtlov som den danske og med fuld virkning fra 1-8-2011. TV-indslaget med mig var fedtdråben, der fik bægeret til at flyde over. Forarbejdet var gjort af den islandske hjerteforening.

Kardiologikongres i Letland og indkøb af varer med højt indhold af transfedt i Letland
Formanden for den islandske hjerteforening, der som sådan også sad i den videnskabelige komite for den 23. nordisk-baltiske kardiologikongres i Riga,



Figur 1. En pakke mikroovnspopcorn købt på Island den 12/10/2010. En portion poppede popcorn indeholdt 12,6 gram transfedt, svarende til at 40% af fedtet var transfedt. I Island er den tilladelige grænse nu, som i Danmark, på 2 %.



maapähklikit. 100g toodet sisalduvad energiat - 2312 kJ / 554 kcal, valgud - 53,4 g, tauku - 33,4 g, rassad - 33,6 g. Saitlada jaoks kohas temperatuuri (18±5) °C. Uglaibātība 300°C.

Nutrition Facts	
Serving Size 50 g	Servings Per Container 7
Calories 280 Calories From Fat 160	
%Daily Value*	
Total Fat	18 g 28%
Saturated Fat	4 g 20%
Cholesterol	0 mg 0%
Sodium	82 mg 2%
Total Carbohydrate	27 g 9%
Dietary Fiber	0 g 0%
Sugars	18 g
Protein	3 g
Vitamin A 0 %	Vitamin C 0 %
Calcium 1 %	Iron 8 %
<small>*Percent Daily Values are based on a 2,000 calorie diet. Your daily values may be higher or lower depending on your caloric needs.</small>	
Calories: 2,000 2,500	
Total Fat	Less than 20 g 20 g
Sat Fat	Less than 20 g 20 g
Cholesterol	Less than 300 mg 300 mg
Sodium	Less than 2400 mg 2400 mg
Total Carbohydrate	300 g 375 g
Dietary Fiber	25 g 30 g
Calories per gram:	
Fat 9. Carbohydrate 4. Protein 4.	

Figur 2. Et udsnit af varedeklarationen og ingredienslisten (9 forskellige sprog) på et produkt, der opfylder kriterierne for indkøb og videre transfedtundersøgelse: Mere end 15 gram fedt per 100 gram produkt. Her angives der 36 gram per 100 gram. På 1. pladsen i ingredienslisten står der "hydrogenated vegetable fat". Det kunne være hydrogeneret helt igennem til mættet fedt, men da der ifølge varedeklarationen kun er ca. 20% (4 ud af 18 gram), mættet fedt, er der stor sandsynlighed for et højt indhold af transfedt.

Letland, spurgte om jeg ville tale om transfedt ved denne kongres. I januar 2011 fik jeg den endelige invitation med tilsagn om rejse og opholdsudgifter betalt af kongressen. Foredraget skulle holdes som såkaldt plenarforedrag. Det viste sig senere, at jeg i mindste detalje skulle redegøre for disse og en række andre forhold over for politiet i Letland.

Nogle måneder inden jeg skulle holde foredraget om transfedt, tog jeg til Letland en weekend og gennemgik 3 forskellige store supermarketer i hovedstaden Riga for varer med muligt højt indhold af transfedt. Jeg ved, at det drejer sig om forudindpakke kager, vafler og biskuits og så om microovnspopcorn. Varerne bliver kun købt til transfedtundersøgelse, hvis de indeholder mere end 15 gram fedt per 100 gram produkt, og hvis der på en af de 3 første pladser på ingredienslisten står ”partiel hydrogeneret fedt” eller et lignende udtryk (Figur 2). Indkøbsprocessen består i at finde de hylder i supermarketet, der bugner med kiks, kager og vafler samt med mikroovnspopcorn, og så gennemgå varerne fra den ene ende af hylden til den anden. Ingredienslisterne er ofte skrevet med så lille skrift, at det er nødvendigt at anvende lup. Tidligere har jeg og mine kolleger også købt standardportioner hos McDonald og KFC i de forskellige lande, men efter at resultaterne fra disse undersøgelse blev publiceret i 2006, har de nævnte fastfoodgigantene fjernet transfedt fra deres produkter, så disse produkter tester vi ikke længere.

Registrering og prøveforberedelse af mulige transfedtholdige varer

En transfedtanalyse koster i Danmark 1.500-2.000 kr., så jeg skal være temmelig sikker på, at der er en mulighed for at finde transfedt, før varen sendes til analysering. Varen mærkes med et id-nummer, som altid indeholder de 2 eller 3 første bogstaver af det land, hvori varen er købt og så et løbenummer og mit telefonnummer. Kvitteringerne for købet gemmes, og id-nummeret skrives direkte på kvitteringen ud for den pågældende vare. Inden afsendelsen til det laboratorie, der skal analysere varen, fotograferes hver enkelt vare med identifikation, og diverse specifikationer tastes ind i en database, herunder hvem, der har købt varen, hvornår den er købt, batchnummer, hvornår den er sendt til laboratoriet, hvilket laboratorie, den er sendt til m.m. Ud for hver vare er der i databasen afsat plads til en fuld fedtsyprofil, men de 3 første resultatkolonner er dog: Fedtindhold per 100 gram produkt, transfedt per 100 gram produkt og endelig transfedt per 100 gram fedt. Sidstnævnte skal i Danmark være mindre end 2 %. Alle indtastninger foretages med sidemandskontrol.

Når laboratoriet, der skal analysere for transfedt, har modtaget de uåbnede varer og har rapporteret analyseresultaterne, sendes originalindpakningen tilbage til mig og anbringes i ringbind efter land. Denne noget omstændelige registreringsprocedure etablerede jeg, fordi jeg hele tiden har villet være

(Fortsætter side 12)

(Fortsat fra side 11)

forberedt på et sagsanlæg fra et fødevarefirma, der følte sig gået for nærlig. Databasen indeholder mere end 1000 forskellige varer samlet sammen gennem 7 år fordelt på mere end 50 forskellige lande. Jeg har aldrig haft brug for detaljerne i denne omhyggelige registrering – før Letland.

Laboratorier, der analyserer for transfedt

Gennem årene har jeg fået analyseret for transfedt på 3 danske kommercielle laboratorier. Det laboratorie, jeg valgte til at analysere et givet parti varer, afhæng af det pristilbud, jeg fik, og hvor hurtigt resultaterne kunne foreligge. Alle 3 laboratorier har været ISO-17025 akkrediteret, hvad angår transfedtanalysen. Jeg har i mange år tænkt, at nu var det sidste gang, jeg havde brug for en transfedtanalyse, så det kunne ikke betale sig, at jeg selv satte analysen op på mit eget laboratorie. Og jeg havde forskningsmidler blandt andet fra Københavns Universitet, der gjorde det muligt at betale for analyserne.

Et af laboratorierne, X-lab, havde et godt tilbud, da jeg skulle have varerne fra Letland analyseret (Figur 3). Jeg underskrev en kontrakt med X-lab om, at resultaterne skulle leveres senest nogle dage før, jeg skal holde foredraget i Riga den 17. juni. Jeg læser ved en sådan lejlighed ikke alt det, som står med småt i kontrakten. Den kontrakt skulle jeg senere komme til at læse med betydelig interesse.

Den 15. juni meddelte X-lab mig, at deres gaskro-

matograf var gået i stykker, og at de kun kunne leve nogle af transfedtmålingerne. Jeg fik disse resultater og så straks, at Selgavaflen mørket (LET-16) havde et meget højt indhold af transfedt. Jeg sendte en mail til den i X-lab, der havde sendt mig resultaterne, hvor jeg skrev: "Jeg tager det som en selvfølge, at I står fuldt og helt inde for de fremsendte resultater. LET-16 med 44 % transfedt er noget overraskende. Det kan let blive en mediesag i Letland". X-lab har 36 timer til at reagere, men jeg hører ikke noget. Jeg har tidligere fundet vafler, hvor op til 50 % af fedtet har været transfedt, så jeg ved, at den slags findes og bruges navnlig i Østeuropa. Det forårger mig hver gang.

Foredraget om transfedt holdes og et supermarked besøges med et lettisk TV-hold

Jeg holdt foredraget om transfedt og blev efterfølgende introduceret af sessionens chairman, som er lettisk professor i kardiologi, for to unge lettiske kardiologer, der var interesseret i præventiv kardiologi. Formanden for den islandske hjerteforening var også til stede. I denne lille gruppe fremkom forslaget om, at sagen måske var noget for den lettiske presse. Og historien fra Island blev nævnt. Hvem der lige præcis sagde hvad, kan jeg ikke huske, men den lettiske kardiolog skaffede kontakt til en lettisk TV-station, og det blev aftalt, at vi den følgende dag skulle lave en optagelse i et lokalt supermarked.

TV-stationen mødte op med en journalist og en fotograf. Jeg blev interviewet og sagde bl.a. at et gen-



Figur 3. Varer, der opfyldte inklusionskriterierne for en transfedtundersøgelse og derfor blev købt i Riga i marts 2011 og efterfølgende sendt til transfedtanalysering. Det var produkterne Klasika, Vaverit og Selga, der havde angået indhold af transfedt var de mest interessante. Der var andre lignende varer på hylderne, men de opfyldte ikke inklusionskriterierne og havde formentlig et lavt indhold af transfedt.



Fig 4. Et billede fra TV-indslaget, hvor jeg demonstrerer, hvordan udvælgelsen af varer foregår på baggrund af nærlæsning af ingredienslisten og øvrige deklarationer om varens indhold.

nemsnitligt indtag på 5 g transfedt om dagen svarede til 20 % højere risiko for hjertesygdom. Det var sammenligneligt med den risikoforøgelse, der sker ved rygning, og svarer til, at hele den gevinst, man får ved kolesterolnedsænkende medicin, elimineres. De to lettiske kardiologer blev også interviewet (Figur 4). Jeg tog tilbage til Danmark lørdag eftermiddag. Indslaget blev bragt lørdag aften kl. 18 i landets mest sete TV-kanal. Sagen eksploderede samme aften. Indslaget blev citeret igen og igen også den efterfølgende søndag.

Firmaet, der producerer Selga-vaflerne, er et lettisk firma, NP Foods, der ifølge hjemmesiden i 2010 havde en omsætning svarende til ca 500 millioner danske kroner. Det var således et meget stort firma og med rødder tilbage til 1870, og et firma som mange lettere var meget stolte af.

NP Foods benægtede, at der var transfedt i deres produkter. Salget af den pågældende vaffel styrt-dykkede de kommende dage, og salget af de øvrige produkter faldt også. NP-Foods meddelte i diverse medier, at der var en millionerstatningssag på vej mod mig, mod de lettiske kardiologer og mod den lettiske TV-station. NP Foods fremhævede og med rette, at journalisten i sit indslag havde bragt oplysninger, der ikke var kommenteret af det involverede firma.

Inden TV-udsendelsen havde været bragt, havde jeg lovet de lettiske kardiologer, at jeg ville medvirke ved et møde om transfedt i det lettiske Ernæringsråd. Mødet skulle finde sted den 7. juli.

X-laboratoriet indrømmer analysefejl på grund af "human error"

Mandag den 20.juni mailede en af de lettiske kardiologer mig, at NP Foods fortsat benægtede, at disse vafler skulle have et højt indhold af transfedt. Jeg ringede derfor til X-lab for at tale med den kemiker, der havde lavet transfedtanlysen. Jeg ønskede også at se kromatogrammerne på LET-16. Om morgen den 21. juni ringede kemikeren og fortæller mig, at han desværre har begået en fejl. Der er ikke 44 % transfedt i præparatet, der er kun 8 %. Jeg siger umiddelbart: Nej, nej, nej, er du rigtig klog, er du klar over, hvad det betyder? For mig er det en chokmelding i betragtning af, hvad der lige nu foregår i Letland. Dels er der det truende sags-anlæg på millioner og dels er der min videnskabelige troværdighed. Og hvad med alle de andre resultater, X-lab gennem årene har lavet og som er blevet publiceret i diverse videnskabelige tidsskrifter?

I første række er det "damage control". Jeg beder derfor X-lab om at udfærdige et brev på engelsk, der forklarer fejlen. Dette brev vedhæfter jeg en pressemeldelse, der sendes til den lettiske TV-station, til NP Foods, og til de lettiske journalister, der hidtil har henvendt sig til mig. Jeg sender også berigtelsen til de to lettiske kardiologer. Jeg får at vide, at fjernsynet i Letland samme aften bringer berigtelsen.

Dagen efter kommer der en journalist til København fra den største lettiske avis blot for at interviewe mig.

Analyseresultater fra X-laboratoriet på de resterende produkter fra Letland

I mellemtíden har X-lab analyseret de resterende varer fra Letland og meddeler mig, at de to kiksekageliggende produkter Klasika og Vaverite (Figur 3) produceret af NP Foods har et meget højt indhold af transfedt, men samtidigt får jeg at vide, at der er en ukendt såkaldt interagerende substans på kromatogrammerne. Da jeg modtager de originale indpakninger fra X-lab, er der endvidere byttet om på to varer i forhold til de fotografier, jeg har af varerne, før de blev sendt af sted. Ombytningen har tilsyneladende ramt Vaverite-produktet. Jeg mister nu fuldstændig tilliden til X-lab's evne til at analysere transfedt og til at holde orden på deres prøvemateriale. Jeg tror ikke på X-lab's resultater, dels pga af deres eget forbehold, men også fordi man på det TV-indslag, der blev sendt med mig i Letland, kunne se, at jeg tog Vaverite-produktet ned i indkøbsvogen. Det er mig uforståeligt, at NP Foods

(Fortsætter side 14)

(Fortsat fra side 13)

kunne tage så kraftigt på vej på grund af vaflerne, hvis de samtidigt på de samme hylder har varer med meget højt indhold af transfedt og på TV kunne se, at jeg havde fingrene i disse varer. Jeg troede derfor, det var endnu en X-lab-fejl, men det undgik ikke min opmærksomhed, at min sag i Letland villestå noget bedre, hvis NP Foods producerede produkter med højt indhold af transfedt.

Jeg aftaler med laboratoriet i Århus, at de tilsendes de resterende letlandsprøver fra X-lab. Jeg forsøger at arrangere taxakørsel fra X-lab til Århus og natanalysering i Århus, så jeg kan få århusrésultater med til mødet i Riga den 7. juli. Det lykkes ikke. Jeg får også prøvemateriale, hvori X-lab tidligere har fundet store mængder transfedt, sendt fra X-lab til Århus for at se, om det er en mere permanent fejl, der er i transfedt-analysen hos X-lab.

Tør jeg trods officiel invitation fra det lettiske sundhedsministerium tage til ernæringsrådets møde i Riga?

Via Google Latvia og Google's oversættelsesfaciliteter kan jeg nogenlunde følge med i, hvad der forgår i sagen i Letland. Jeg kan se, at formanden for konfektoreindustriens brancheforening i Letland har udtalt, at mit transfedtsyreinitiativ i Letland skal ses som led i et forsøg fra den danske konfektoreindustri på at overtage den lettiske vaffel/kageindustri. Strategien, som er særdeles velkendt, udtaler han, går ud på at miskreditere et firma, så firmaets værdi falder og danske investorer kan komme ind og overtage firmaet. Det er samme formand som offentligt udtaler: "Expel him from the country". Det er også denne formand, som anmelder sagen til sikkerhedspolitiet og meddeler, at han vil bringe EU-autoriteter ind i billede. Dertil kommer et krav om en millionerstatning. Det anføres, at den danske sukkerindustri nogle år tidligere på tilsvarende måde havde overtaget den lettiske sukkerproduktion.

På baggrund af disse noget barske udmeldinger og den fejl X-lab havde begået, og som jeg havde viderebragt, henvender jeg mig til den danske ambassadør i Letland for at høre, om jeg kan risikere at blive tilbageholdt i Letland, hvis jeg tager derover. Ambassadøren mener, at risikoen er lille, men han kan ikke udelukke på grund af den megen omtale, sagen har fået i medierne, at der vil være en flok ansatte på NP Foods, som vil bombardere mig med rådne æg

og tomater, idet de kunne mene, at jeg var ved at ødelægge deres arbejdsplads. Og det var ikke sikkert, at politiet kunne eller ville beskytte mig. Nogle i familie- og vennekredsen råder mig til at blive hjemme. Andre siger: Vis dig som et mandfolk. Tag derover. Vi laver en støttekomite, hvis du bliver tilbageholdt.

En velkomstkomite bestående af 2 politibetjente

Jeg besluttede at tage til Riga, hvilket jeg først meddelte det lettiske sundhedsministerium sent den 5. juli. Den 7. juli mødte jeg om morgenen ved portnerlokalet i Sundhedsministeriet. Jeg blev hentet af lederen af Ernæringsafdelingen og fik at vide, at jeg lige skulle tale med nogle inden mit foredrag. Jeg kunne se, der var et stort mødelokale, hvor der var dækket op med kaffekopper og vafler til ca. 50 mennesker. I et lille tilstødende rum, hvor jeg først blev ledt ind, stod der en uniformeret kvindelig politibetjent og bag et skrivebord sad en mandlig betjent. Kvinden, som kunne lidt engelsk, overrakte mig en skrivelse, og fortalte mig, at jeg havde "status as a witness". Så vidt jeg forstod, skulle jeg møde på en politistation samme dag kl. 13. De ville have, at jeg skulle underskrive et dokument, der var udformet på lettisk. Jeg skrev på dokumentet på engelsk, at jeg ikke forstod, hvad der stod, satte min underskrift og var så interesseret i at komme ind og holde mit foredrag.

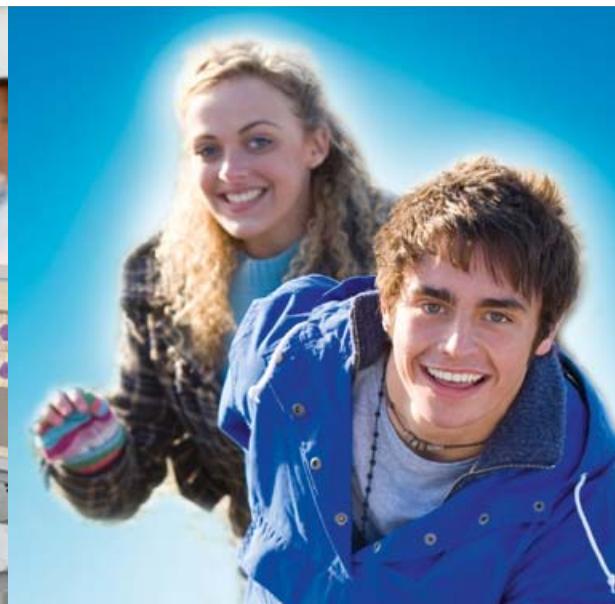
Jeg fik senere at vide af lettiske kolleger, at når der med så kort varsel og så tidligt på dagen kunne mobiliseres 2 politibetjente, så kunne det kun skyldes en ordre "helt oppe fra".

I foredragslokalet var bordet spækket med skåle, der indeholdt den famøse Selga-vaffel (LET-16). Navnlig var der mange af dem ud for min plads. Ud for Sundhedsministerens plads var der derimod sat en skål med kirsebær. Jeg kunne forstå, at de, der sad ved bordet, var repræsentanter fra bl.a. NP Foods. Fra TV kunne jeg også kende brancheforeningens formand. Inden jeg skulle holde mit foredrag, overvejede jeg, om jeg skulle starte med at takke for politivelkomsten og den provokerende borddækning og så forlade foredragslokalet uden at holde foredraget. Det gjorde jeg ikke, blandt andet fordi jeg havde viderebragt et forkert analyseresultat og af den grund havde noget dårligt samvittighed.

Jeg holdt mit foredrag og viste på et tidligt tidspunkt i foredraget en graf fra en WHO-rapport, der netop var kommet i april samme år. Grafen viste, at

(Fortsætter side 16)

Become best practice in cell morphology



Using manual microscopy for cell differentials is time-consuming and inconsistent. And when a consultation is needed, your answer may be days away.

These drawbacks can be quickly eliminated by a Cellavision® DM digital cell morphology system that pre-classifies cells and displays them in sharp focus ready for analysis or real-time consultation with your expert.

Invest in Cellavision® digital cell morphology and:

- Compensate for labor you may not have in the future
- Create a lab full of experts
- Reduce patient waiting time

Contact us today as the first step towards becoming best practice in cell morphology.

Our CellAtlas educational App is available at your App Store for iPhone & Android.

CELLAVISION 

Cellavision AB
Lund, Sweden, Phone +46 46 286 44 00
info@cellavision.com, blog.cellavision.com

(Fortsat fra side 14)

Letland havde EU rekord i hjertekredsløbsrelaterede dødsfald. Jeg havde regnet med at bruge en halv time, men der var en tolk, der oversatte hver sætning, så foredraget kom til at vare en time. Jeg beklagede analysefejlen, men fastholdt, at selvom det var lovligt i EU, at komme så meget transfedt i maden som det var teknisk muligt, var der stadig for meget transfedt i Selga-vafler efter de danske regler. Og man kunne ikke påstå, at vaflerne var sunde

Jeg undlod at fortælle om de andre produkter fra NP Foods. Det ærgerer mig fortsat den dag i dag, fordi det ville have været det helt rigtige sted at fortælle om Klasika og Vaverite, hvor Klasika senere viste sig at være noget af det mest transfedtholdige, jeg nogensinde har fundet. Men jeg turde ikke risikere endnu en fejlmeddelelse. Jeg havde kun X-lab-resultaterne, og dem stolede hverken jeg eller de tilstede værende lettere på.

Efter mødet var afsluttet blev jeg interviewet af en række fjernsynskanaler og radiojournalister og



Foto: Henrik Alftan.

avisjournalister. Det var i den måned, at Dominique Strauss-Kahn sagen kørte i New York. Jeg syntes, at jeg fik lige så mange mikrofoner sat op til hovedet, som han gjorde, men her var det kun vafler og transfedt, man ville høre om.

Politiafhøring om vafler og transfedt

Inden foredraget og efter politivelkomsten havde jeg bedt mine værter i Sundhedsministeriet om at ringe til den danske ambassade, så de kunne være behjælpelige ved den tilstundende politiafhøring af mig. Jeg blev med journalister på bagsædet kørt i bil til en politistation, der virkede meget slidt. Efter nogen søgen fandt jeg den mandlige politibetjent. Vi ventede et stykke tid på en tolk. Der dukkede ikke nogens op. Den engelsktalende lette, der var med fra den danske ambassade, tilbød sin hjælp. Vi kom ind i et lille, temmelig ussell kontor. Politibetjenten havde en computer med en stor skærm. På skærmen noterede jeg mig et baggrundsbillede af Stalin i fuldt militær ornat, hvilket tolken hviskende bekræftede.

Politibetjenten tog nogle ark papirer frem, og så begyndte afhøringen, hvor mine svar blev skrevet ned med kuglepen på linjeret papir. Når jeg talte om "partially hydrogenated fat" kunne jeg godt se, at det også var vanskeligt og langsmeligt at stave på lettisk. Politibetjenten ville vide, hvordan jeg var blevet inviteret til kongressen. Alle detaljer skulle med. Hvem havde betalt min deltagelse. Hvorfor havde jeg valgt lige at undersøge de pågældende produkter. Hvordan kunne jeg være sikker på, at det var de rigtige produkter, jeg havde fået undersøgt. Hvem havde besluttet at henvende sig til den lettiske TV-station.

Afhøringen begyndte kl 13. Da klokken nærmeste sig 16 blev jeg bange for, at jeg ikke kunne nå flyveren til København, der gik kl 18. Politibetjenten var ikke en uvenlig mand. Hans spørgsmål var relevante med hensyn til at afdække, om jeg var led i en dansk plan om overtagelse af en lettisk slikfabrik. Af og til smilede han, formentlig på grund af den absurde situation, at 2 voksne mænd og en ung lettisk kvinde sad i et stegende varmt lille kontor og talte meget detaljeret om vafler og transfedt. Politibetjenten blev nu og da afbrudt af sin mobiltelefon, der ringede med den russiske nationalmelodi.

Efter 3 timer var forhøret slut. Jeg skulle skrive under på en masse håndskrevne sider, som jeg overhovedet ikke forstod. Så snart jeg kom ud af politistationen, var journalisterne der igen. Og hele vejen

ud til lufthavnen, ja sågar efter jeg var kommet ind i transithallen, skulle jeg gennem en sprække i glasvæggen udtale mig om vafler, transfedt og sund kost i det hele taget. Dagen efter var jeg på forsiden af det største avistillæg i Letland (se omslaget). Tillægget indeholdt en 5 sider lang artikel. Og de følgende dage fik jeg tilsendt lange artikler også fra andre blade.

Jeg forstod ikke, hvorfor der var så megen opmærksomhed. Og det gjorde de lettiske journalister heller ikke, når jeg spurgte dem. De blev bare ved med at skrive om vaffelgate, som sagen nu blev kaldt.

Jeg hørte aldrig senere noget officielt fra politiet, men jeg fandt nogle uger efter en kort meddelelse på en lettisk avis om, at sikkerhedspolitiet havde droppet sagen.

Transfedtanalyser på andre laboratorier

De lettiske varer af interesse var nu også blevet analyseret i Århus, der havde fundet tilsvarende høje mængder transfedt og ikke kunne genkende det, X-lab havde omtalt som interagerende substanser. Mine kontrolanalyseringer i Århus af varer tidligere undersøgt af X-lab viste god overensstemmelse. Fejlen på X-lab på LET-16 var tilsyneladende en enlig svale. Da man i Letland opererede med muligheden for dansk konspiration mod den lettiske slikindustri, ønskede jeg, at få et lettisk laboratorium til at undersøge de samme varer for transfedt. Jeg fandt et laboratorium i Riga og aftalte, at laboratoriet skulle gå ud og købe varerne og derefter analysere dem. Et par timer efter

aftalen var indgået, meddelte laboratorielederen mig, at de alligevel ikke selv ville købe varerne "because of all the fuss", som han sagde. De ville dog gerne analysere varer, som jeg sendte dem. Jeg organiserede, at laboratoriet fik tilsendt de relevante varer fra en række anonyme afsendere i Riga, men også at de desuden fik de samme vareprøver, som jeg havde sendt både til X-lab og til Århus. Her fik jeg igen brug for, at alle vareprøverne rutinemæssigt blev gemt efter analysering.

Da resultaterne dukkede op, blev der afsendt et brev til NP Foods, hvor de høje transfedtværdier fundet på 3 forskellige laboratorier blev nævnt. I brevet stod der også, at vareprøverne nu var blevet sendt til et FDA-godkendt laboratorium i USA. Bekræftede det amerikanske laboratorium resultaterne fra Letland og fra Danmark, var det intentionen at lave en pressemeddelelse til den lettiske offentlighed. NP Foods svarede ikke.

Da resultaterne fra det amerikanske laboratorium indløb og stort set svarede til tallene fra de andre laboratorier og navnlig til tallene fra Århus (Tabel 1) blev der sendt en pressemeldelse af sted til Letland fredag den 2. september underskrevet også af mine to "transfedtkollegaer" ernæringsprofessorerne Jørn Dyerberg og Arne Astrup.

Lørdag den 3. september bragte det lettiske TV en lang udsendelse om transfedt og diverse vafler og kager fra NP Foods og andre producenter. Udsendelsen var øjensynligt blevet produceret på et tidligere tidspunkt. Udsendelsen nævnede ikke med et ord noget om Klasika og Vaverite fra NP foods, selv om informationen om disse produkters høje transfedtindhold bestemt på 4 forskellige laboratorier var til rådighed. Kilder i Riga meddelte mig, at NP Foods havde et sagsanlæg kørende mod TV-stationen, så TV-stationen ønskede ikke at puste yderligere til ilden, selvom de var bekendt med de nye resultater. Men i udsendelsen nævner NP-foods, at de vil producere vafler uden transfedt

Jeg prøvede på forskellig måde at gøre de lettiske medier opmærksom på, at NP-foods solgte produkter med stor mængder transfedt på samme tidspunkt, som de følte sig uretfærdigt forfulgt på grund af forkerte oplysninger om et andet af deres produkter. Det havde meget begrænset interesse, der hvor jeg henvendte mig.

Tabel 1. Forskellige laboratoriers bestemmelser af transfedt i 3 forskellige produkter fra samme firma. Tallene er gram transfedt per 100 gram produkt og i parentes gives % transfedt, dvs. gram transfedt per 100 gram fedt i produktet. Hvert produkt er analyseret mindst to gange på hvert laboratorium.

Laboratorie lokation	Indkøbsdato i Riga	Produktnavn		
		SELGA	VAVERITE	KLASIKA
X-lab	12-03-2011	2,4 (8,9%)	4,6 (17%)	11 (33%)
Århus	12-03-2011	3,8 (14%)	6,2 (23%)	17 (49%)
Riga	13-07-2011	2,3 (8,0%)	3,8 (14%)	10 (30%)
USA	20-07-2011	3,5 (12%)	5,6 (21%)	17 (50%)
USA	16-11-2011	<0,1 (<0,1%)	1,2 (4,7%)*	<0,1 (<0,1%)

* En del af dette transfedt stammer fra det mælkefedt, der er anvendt i produktet og er således ikke omfattet af den danske transfedtlov, der kun handler om industrielt transfedt.

(Fortsætter side 18)



Fig 5. Selv den lettiske sundhedsminister var med til at lancere logoet.



Fig 6. Julepakken fra NP Foods. Teksten på pakken lyder: "Dear Mr. Stender! We are united in care about consumers. We wish you a warmth and love inspired Christmas time and the whole year 2012 ahead. Your Laima". Laima er den fraction af NP Foods, der producerer Selgavaflen, og Vaverite- og Klasikaproduktene. Under de 0% i forstørrelsesglasset står der på lettisk: Transfet.

(Fortsat fra side 17)

Hvem skulle betale et eventuelt erstatningskrav i millionstørrelsen?

Jeg havde løbende informeret Hospitalsdirektionen på Gentofte Hospital om sagen. Jeg havde også været i kontakt med en jurist på Københavns Universitet, der mente, at jeg som inviteret, ulønnet foredragsholder var på arbejde, da jeg var i Letland og derfor havde udtalet mig på Hospitalets vegne. Et eventuelt erstatningskrav mod mig skulle videreføres til Hospitalet, men juristen kunne ikke udelukke den mulighed, at hus, bil og pensionsopsparring også røg.



Fig 7. Julegaven, som jeg endnu ikke har spist en eneste af.

Juristen rådede mig også til at betale en fremsendt regning fra X-lab. Deres forkerte analyseresultat havde kostet mig måneders ekstraarbejde og for mange tusinde kroners ekstraanalyseringer på andre laboratorier. Alligevel krævede de fuld betaling for deres analysearbejde, hvilket virkelig provokerede mig. Juristen anførte, at det var vigtigt, at X-lab ikke kunne påberåbe sig nogen form for forlig, hvis der kom et sagsanlæg. Med småt stod der i min kontrakt med X-lab, at de maksimalt kunne dække erstatning for 5 millioner kroner, så i givet fald var der måske noget at komme efter. En bekendt, der er juraprofessor, fortalte mig, at sagen var så kompliceret, at det ville tage år at udrede den og de eneste, der med sikkerhed ville få penge ud af den, var juristerne.

NP-foods fjerner transfed fra deres produkter og lancerer et vaffelprodukt med en karikatur af en transfedtforsker

Den 20. september modtager jeg en mail fra en lettisk journalist, der medsender billede af et nyt vaffelprodukt fra NP Foods. Vaflen har på indpakningen, hvad der tydeligvis er en karikatur af mig: Temmelige høje tindinger, grånede hår og et forstørrelsesglas. Selv den lettiske sundhedsminister har deltaget i lanceringen af logoet (Figur 5).

Jeg synes, det er en forbavsende vending, sagen har taget. Jeg gratulerer NP-foods med initiativet. Jeg

(Fortsætter side 20)

TAKE THE NEXT STEP IN PEANUT ALLERGY MANAGEMENT



Better allergy definition for improved quality of life

With ImmunoCAP® Molecular Allergology, you can take the diagnosis and management of peanut allergy to a whole new level. Unlike traditional testing, the technology uses single allergen components to quantitatively detect IgE antibodies – a level of insight previously unimaginable. A single blood sample enables a measurement of all

available ImmunoCAP® peanut components, giving you a complete risk assessment. ImmunoCAP® Allergen Components help you differentiate between “true” allergies and symptoms due to cross-reactivity, evaluate the risk of severe reactions and define the optimal treatment. Benefits that ultimately can help improve the patient’s quality of life.

To learn more about the advancements we’re making in allergy and autoimmunity testing, contact your local Phadia (now Thermo Fisher Scientific) representative or visit www.thermoscientific.com/phadia



www.thermoscientific.com/phadia



(Fortsat fra side 18)

medgiver dem, at jeg har tendens til stritører, men jeg synes ikke det er så slemt, som på tegningen. Den humoristiske tilgang fra NP Foods side overrasker mig meget. Jeg havde fået den opfattelse, at jeg var op mod et gammeltkommunistisk/ærkekapitalistisk foretagende, der forsøgte at stoppe informationen om en risikofaktor i maden, fordi det kunne reducere salget af et usundt profitskabende produkt. Og så pludselig hopper NP Foods over på den anden side og kommer med et humoristisk marketingstiltag, der reklamerer for vafler med 0 % transfedt. Den lettiske ambassadør i København sender mig et lykønsningsbrev på grund af de nye produkter fra NP Foods.

Jeg får tilsendt de omtalte produkter, som er købt i Riga den 14. november og kan se, at ingredienslisten på Klasika er ændret fra "hydrogenated fat" til "unhydrogenated fat". Produkterne analyseres for



Foto: Henrik Alftan.

transfedt på laboratoriet i USA, der er noget billigere og hurtigere end de andre laboratorier. Undersøgelsen bekræfter, at NP Foods har fjernet industrielt transfedt fra deres produkter, som derved er blevet mindre usunde for alle og fuldt lovlige i Danmark, Island, Østrig og Schweiz.

Ingen medier i Danmark vidste noget

Jeg havde ikke den fjernehste lyst til, at de danske medier skulle kende noget til sagen, så længe truslen om millionerstatning hang over mig og Hospitalet. I oktober er der imidlertid en journalist fra Politiken, der af anden grund googler mig og opdager Vaffelgate i Letland. Journalisten ringer og fortæller, at han og hans redaktør ønsker, der skal skrives en historie om sagen. Journalisten interviewer mig og de interesserter, han kan finde i Letland. Historien bringes søndag den 13. november i Dagbladet Politikens madsession som en 3 siders artikel. Også en dansk TV-station (TV-Lorry) bringer et længere indslag om sagen.

Julefred

Mellem jul og nytår modtager jeg en pakke fra Letland. Pakken er fra NP Foods og indeholder en masse pakker vafler med karikaturen og en julehilsen (Figur 6 og 7). Den 17. januar kommer den lettiske stats TV-station til Gentofte Hospital og laver endnu en lang udsendelse om hele historien. Mon ikke det er slut hermed? Nu mangler letterne kun at få knækket hjertedødkurven og få indført et transfedtforbud i lighed med det danske. Og det er de tilsyneladende i gang med.

Hvad kan man som klinisk biokemiker/forsker lære af den historie

- 1) Laboratorier må ikke lave forkerte analyseresultater. Det gør de alligevel alle sammen, selv om de er akkrediteret og har alle mulige kontrolsystemer. Det er for dyrt at lave dobbeltbestemmelser, så brugerne af analyseresultater må leve med fejlmuligheden, hvad enten fejlen rammer en blodprøve fra en patient eller en vaffel fra en vaffelfabrik, selv om konsekvenserne af fejlen, kan være ret alvorlige.
- 2) Nogle få laboratorieresultater på rette tidspunkt og sted kan skabe nationale lovændringer.
- 3) Vi i Norden skal være glade for, at vi er overbeviste om, at vi har medier, "der tør hvor andre tør"
- 4) I agurketiden kan små sager blive store sager og leve langt ud over agurketiden.

NORDFOND

– Medel för nordiska samarbetsprojekt 2012

Vad är fondens syfte?

Fondens syfte är att främja utveckling av klinisk kemi och andra laboratoriespecialiteter i Norden. Resultat som uppnåtts via projekt som stöds av fonden skall förmedlas till laboratorier i Norden, helst via *Klinisk Biokemi i Norden*.

Vem kan söka?

Medel kan sökas till projekt som uppfyller fondens syfte och som utförs i samarbete mellan minst två nordiska länder.

Vilka utgifter kan täckas?

NORDFOND-medel skall i första hand täcka utgifter för mötesverksamhet, men kan i viss omfattning också täcka driftsutgifter och andra utgifter.

Vad skall ansökningen innehålla?

Ansökningen skall innehålla:

- En kort resumé
- Projektbeskrivning (max 5 sidor)
- Upplysning om deltagare och deras acceptans för deltagande
- Budget med upplysning om eventuell medfinansiering från andra källor

Hur mycket kan delas ut?

Under år 2012 kan fonden dela ut totalt ca 100 000 DKK.

Vem skall ha ansökningen?

Ansökningar skickas till ordförande i NFKK:

Ingunn Thorsteinsdóttir

Department of Clinical Biochemistry

Landspítali – University Hospital Hringbraut

IS-101 Reykjavík

E-mail: ingunnth@landspitali.is

Ansökningsfristen är 1 juni 2012

Vad lägger man vikten på vid behandling av ansökningar?

- Att det rör sig om ett projekt av god kvalitet.
- Att det är ett samarbete mellan flera nordiska länder.
- Att projektet har betydelse för klinisk kemi och/eller andra laboratorieområden.

När får man svar?

Ansökningarna behandlas av NFKK:s styrelse och svar sänds ut före 31. december 2012.

När skall pengarna användas?

Pengarna skall användas före 1 januari 2015. Eventuella resterande medel betalas tillbaka till NORDFOND.

När skall projektet rapporteras?

Projektet skall rapporteras till NFKK senast 1 januari 2015 och omfatta avslutade räkenskaper och en kort resumé om projektet, eventuellt i form av en artikel, tryckt eller insänd till Klinisk Biokemi i Norden.

Var kan man få ytterligare upplysningar?

Ytterligare upplysningar kan fås av styrelsemedlemmar i NFKK. Namn och adresser finns i *Klinisk Biokemi i Norden* eller på NFKK:s websida: <http://nc.ibk.liu.se/nfkk/>

Behov for standardisering av laktosebelastning?

Gunnhild Kravdal¹, Ingrid Marie Hardang¹, Tor-Arne Hagve^{1,2}

¹ Tverrfaglig Laboratoriemedisin og Medisinsk Biokjemi, Divisjon for Diagnostikk og Teknologi, Akershus Universitetssykehus, ² Institutt for Klinisk Medisin, Universitetet i Oslo
gunnhild.kravdal@ahus.no



Fra venstre: Ingrid Marie Hardang, Gunnhild Kravdal og Tor-Arne Hagve. (Foto: Ingrid M. Hardang)

Laktosebelastning med glukosemåling for utredning av laktoseintoleranse er på repertoaret til en rekke laboratorieavdelinger, men rutinene for utførelse er i liten grad standardisert. Hensikten med dette prosjektet var å finne optimale undersøkelsesforhold relatert til prøvetakingstidspunkter og mengde inntatt laktose. Det er gjort en retrospektiv undersøkelse av 123 laktosebelastninger utført i rutinesammenheng, samt undersøkelse av et lite antall laktosetolerante personer ved ulike testbetingelser. Laktosemengde og -konsentrasjon, blodprøvetidspunkter, prøvemate-

riale og beslutningsgrenser for tolkning har betydning for metodens diagnostiske nøyaktighet. Det anbefales å gi 50 g laktose løst i 400 mL vann til voksne og 1 g laktose pr. kg kroppsvekt løst i 4 mL vann pr. g laktose til barn og måle kapillærglukose i duplikater fastende og etter 15, 30 og 45 min. Spesielt er prøvetaking etter 15 min. viktig. Glukosetigning $\geq 1,4 \text{ mmol/L}$ tolkes som forenlig med laktosetoleranse.

Bakgrunn

Laktoseintoleranse skyldes mangel på laktase (laktase-phlorizin-hydrolase) i tynntarmsepitel. Laktase spalter laktose til de absorberbare monosakkardidene glukose og galaktose. Ved laktasemangel kommer ufordøyd laktose ned i tykktarmen hvor bakteriefermentering fører til gassdannelse, og tarminnholdet blir mer tyntflytende på grunn av osmotiske effekter. Dette kan forårsake magesmerter, diarré og luftplager. Andre symptomer, som kvalme, oppkast, hodepine, tretthet, konsentrasjonsvansker, muskel- og leddsmærter samt obstipasjon, er også vanlige (1).

Ulike typer laktasemangel

Primær (genetisk betinget) laktasemangel er karakterisert ved en nedregulering av laktaseaktiviteten i barne- eller ungdomsårene. Dette er en normal utvikling som skjer hos flertallet av jordens befolkning. Personer med primær laktasemangel er disponert for laktoseintoleranse, men langt fra alle vil utvikle symptomer på dette. Flere faktorer har betydning for hvorvidt personer med laktasemangel utvikler laktoseintoleranse, bl.a. rest av laktaseaktivitet, mengde laktose som inntas, ventrikeltømningshastighet, transittid i tarm samt tarmbakterieflora (2,3). I flere folkegrupper er det vanlig å tåle laktose i voksen alder, og det er avdekket at denne egenskapen er genetisk betinget, idet det er funnet flere mutasjoner

som gir laktasepersistens. Den første polymorfismen som ble beskrevet ved laktasepersistens, er en enkeltbasemutasjon hvor cytosin er byttet ut med tymidin 13910 basepar oppstrøms for laktasegenet, i en intronsekvens i et genregulatorisk område, MCM6, på kromosom 2 (4). -13910C>T-mutasjonen nedarves autosomalt dominant, slik at personer med genotype TT eller CT beholder laktaseaktiviteten som voksne. Mutasjonen er hyppig i Nord-Europa, særlig i Skandinavia, hvor prevalensen er over 90 %. Andelen med mutasjonen faller fra nord til sør i Europa og er vanlig i den hvite befolkningen i USA. I India, særlig i nordlige områder, er -13910C>T-mutasjonen forholdsvis utbredt (5), mens den er sjeldent i Øst-Asia og Afrika. Senere er det funnet flere mutasjoner som gir laktasepersistens i andre befolkningsgrupper, særlig i Midt-Østen og i områder av Afrika (6-9). Disse mutasjonene er lokalisert i samme region i MCM6-genet.

Sekundær (ervervet) laktasemangel oppstår som en komplikasjon til andre tarmsykdommer, som inflamatorisk tarmsykdom (IBD), cøliaki og infeksiøse enteritter. Det typiske er at laktaseaktiviteten normaliseres når grunnsykdommen leges. Skade på tarmmukosa av andre årsaker, bl.a. stråle- og kjemoterapi, kan også medføre sekundær laktasemangel.

Kongenital alaktasi er en meget sjeldent tilstand, men med opphopning i Finland. Laktasemangel foreligger fra fødselen og medfører livstruende diaré og elektrolytforstyrrelser ved melkeinntak. Med laktosefri kost har barna med denne tilstanden normal utvikling. Det er påvist flere mutasjoner i selve laktasegenet som gir medfødt alaktasi (9,10), og disse mutasjonene fanges ikke opp av vanlig genanalyse for diagnostikk av laktasemangel.

Potensielle konsekvenser av et kosthold fritt for melk eller melkeprodukter

Melk inneholder en rekke viktige næringsstoffer, bl.a. kalsium, proteiner, vitaminer og sporstoffer. Flere studier tyder på at personer på et kosthold fritt for melk eller melkeprodukter har økt risiko for utvikling av osteoporose og andre sykdommer (2,11,12). Unødvendig kostrestriksjon bør derfor unngås, og av den grunn er det viktig å klarlegge om symptomer hos en pasient skyldes laktoseintoleranse eller har annen årsak. For øvrig viser det seg at mange med laktoseintoleranse godt tåler laktoseholdig mat i en mengde svarende til ca. $\frac{1}{4}$ liter melk pr. dag (2). Laktoseintolerante personer tåler derfor ofte medikamenter inneholdende laktose som tilsetningsstoff.

(Fortsætter side 24)



Foto: Henrik Alfthan.

(Fortsat fra side 23)

Diagnostikk av laktoseintoleranse

Flere sykdommer kan gi samme symptomer som laktoseintoleranse, bl.a. IBD, irritabel tarm, cöliaki og allergi. Diagnostikk av laktoseintoleranse basert på subjektive symptomer er upålidelig (13,14), og supplerende undersøkelser er derfor ofte nødvendig i utredningen. En rekke tester har gjennom årene vært anvendt ved diagnostikk av laktoseintoleranse (15), men i dag er trolig -13910C>T-genotyping den vanligste testen, i hvert fall i Skandinavia. Enkel laboratorier gjør supplerende genanalyse hos CC-homozygote pasienter dersom man har opplysninger om at de kan tilhøre en etnisk gruppe hvor andre laktasepersistensmutasjoner er vanlige. Imidlertid eksisterer det sannsynligvis hittil oppdagete mutasjoner som gir laktosetoleranse i ulike områder av verden (16). Dagens gentester vil derfor ikke påvise alle mutasjoner som gir laktosetoleranse. Hos barn under ca. tre år er genotyping lite aktuelt som ledd i utredning av mageplager, fordi laktasetapet ved primær laktasemangel skjer tidligst ved treårsalder og ofte senere (avhenger bl.a. av etnisitet). Genanalyser fanger dessuten ikke opp sekundære laktasemangel-tilstander. På grunn av disse begrensningene vedrørende gentesting er det ofte aktuelt å kombinere genotyping med en "fenotype"-test, hvorav den hyppigst brukte er "hydrogenpusteprové", hvor hydrogengass i ekspirasjonsluft måles etter oralt laktoseintakt. Denne testen er internasjonalt standardisert (17) og foretrekkes av mange som første test ved utredning av laktoseintoleranse (18,19). Høyt basalnivå av hydrogengassproduksjon er en begrensning for testen. En annen ulempe er at mange, opptil 20 % av befolkningen, har en tarmbakterieflora som ikke gir utskillelse av hydrogengass (15,19). Måling av metangass i tillegg øker sensitiviteten (19).

Et alternativ til hydrogenpusteprové er laktosebelastning med glukosemåling. Ved denne testen tas blodprøver fastende og ved bestemte tidspunkter etter inntak av laktose. Høy glukosestigning i forhold til fasteprøven betyr at den inntatte laktosen har blitt nedbrutt til monosakkarker og at glukosen er absorbert, som er forenlig med tilstedeværelse av laktase i tarmmukosa. Manglende glukosestigning tyder på laktasemangel. Testen påviser, i likhet med hydrogenpustesten, både primær og sekundær laktasemangel. Forsinket ventrikkeltømning kan gi falsk positiv test. Testen er uegnet ved diabetes mellitus.

Det er funnet varierende sensitivitet og spesifisitet for denne testen (15,18,19) og mange anbefaler derfor hydrogenpusteprové i stedet (18,19). Flere studier viser imidlertid akseptabel overensstemmelse med gentest (20–22). En årsak til sprikende resultater kan trolig være manglende standardisering.

En annen undersøkelse som også gjøres i mindre grad nå, er tynntarmsbiopsi med måling av laktaseaktiviteten. Tidligere var dette ansett som "gullstandard", men resultatene kan være usikre fordi laktaseaktiviteten er ujevnt fordelt i tynntarmsmukosa (15).

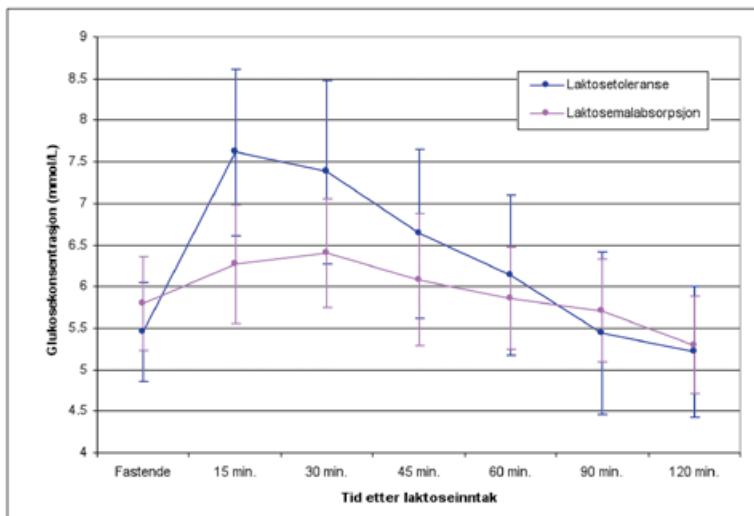
Metoder benyttet i evaluering og optimalisering av laktosebelastningstesten

Som ledd i å optimalisere og kvalitetssikre laktosebelastningstesten ble det utført en evaluering basert på a) små forsøk på frivillige laktosetolerante laboratorieansatte og b) en gjennomgang av resultatene for pasienter som fikk utført laktosebelastning ved Akershus universitetssykehus i perioden 01.01.08–01.10.11. Pasientene fikk 50 g laktose løst i 400 mL vann (voksne) eller 1 g laktose pr. kg kroppsvekt, maksimalt 50 g, løst i 4 mL vann pr. g laktose (barn), som skulle inntas i løpet av 5 min. Blodprøver ble tatt fastende og 15, 30, 45, 60 og 90 min. etter laktoseinntaket og hos halvparten av pasientene også etter 120 min. Glukose ble målt i kapillærprøver med plasmakalibrert glukometer (HemoCue Glucose 201 Analyzer, HemoCue AB, Ängelholm, Sverige). Undersøkelser hvor en eller flere prøvetakinger den første timen etter laktoseinntak manglet, ble ekskludert. I evalueringen inngikk 123 laktosebelastninger, hvorav de fleste på barn og unge, kun 14 (11 %) av pasientene var over 18 år. 15 belastningsundersøkelser (12 %) ble tolket som forenlig med laktosemalabsorpsjon (maksimal glukosestigning < 1,4 mmol/L, en grense laboratoriet ved Akershus universitetssykehus har anvendt i en årekke).

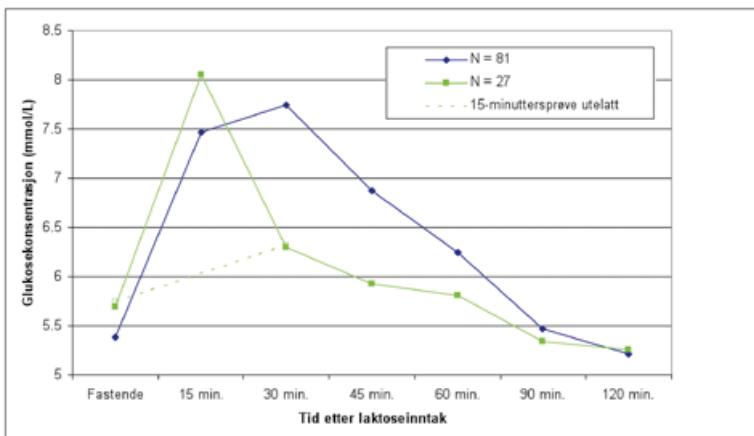
Evaluering av de ulike elementene i laktosebelastningstesten

Laktosemenge og -konsentrasjon

Det vanligste er å gi 50 g laktose til voksne, tilsvarende innholdet i én liter melk (15,18,19), men 100 g er ikke uvanlig. Det har i mange år vært rutine ved Akershus universitetssykehus å gi 50 g laktose løst i 400 mL vann til voksne. For å undersøke om laktosemenge og -konsentrasjon innvirker på blodglukosestigningen, ble laktosebelastning utført på tre



Figur 1. Laktosebelastningskurver med gjennomsnittlige glukosekonsentrasjoner \pm standardavvik for normale laktosebelastninger (glukosestigning $\geq 1,4$ mmol/L, $N = 108$) vs. patologiske laktosebelastninger (glukosestigning $< 1,4$ mmol/L, $N = 15$).



Figur 2. En undergruppe ($N = 27$) av pasientene med normal laktosebelastning har rask stigning og raskt fall i glukosekonsentrasjonen og ville fått falsk positiv test dersom glukosemåling etter 15 minutter ble utsatt. Disse er sammenlignet med de øvrige ($N = 81$) med normal laktosebelastning.

frivillige laktosetolerante friske personer under ulike forhold. Både 100 g og 25 g laktose (i sammenlignbare konsentrasjoner) ga lavere stigning enn 50 g (én av de tre testpersonene fikk falskt positivt resultat og en annen fikk ”gråsonestigning” (se nedenfor) med 100 g laktose, og med 25 g fikk én testperson gråsonestigning). Også laktoseløsning med dobbelt så høy konsentrasjon, 50 g laktose løst i 200 mL vann, ga lavere glukosestigning (én av de tre fikk falsk positiv test). Sistnevnte resultat synes umiddelbart uventet, men er også funnet av andre, som forklarer fenomenet med osmotisk effekt i tarmen pga. høyere konsentrasjon (23). Med 50 g laktose løst i 400 mL vann fikk alle tre testpersonene glukosestigning $> 1,8$ mmol/L.

Disse resultatene indikerer at laktosemengde og -konsentrasjon har betydning for glukosestigningen i blodet, samt at det å bruke laktose i andre mengder eller konsentrasjoner ikke synes å være bedre enn laboratoriets mangeårige rutine. Temperaturen på laktose-løsningen kan sannsynligvis også ha betydning, og standard rutine ved Akershus universitetssykehus er at laktoseløsningen står i kjøleskap over natten (av praktiske årsaker).

Ved Akershus universitetssykehus har rutinen når det gjelder barn vært å gi 1 g laktose pr. kg kroppsvekt løst i 4 mL vann pr. g laktose, altså dobbelt så høy konsentrasjon som det voksne får. Denne mengde

(Fortsætter side 26)

(Fortsat fra side 25)

og -konsentrasjon av laktose er basert på litteratur og erfaring. Det viktigste er å få barnet til å drikke laktosen, og derfor er det en fordel å gi så lite volum som mulig. Hvorvidt dette er optimalt, er evaluert ut fra 109 personer < 18 år i pasientmaterialet.

Prøvemateriale og analysemetode

Glukosenivået er omlag det samme i kapillære og venøse fasteprøver. I ikke-fastende prøver ble det målt 0,7–0,8 mmol/L lavere verdier i veneblod sammenlignet med kapillærblod, som andre også har funnet (24). Dette skyldes at glukose forbrukes i perifert vev, og man kan derfor tenke seg at kapillære prøver speiler graden av glukoseopptak fra tarmen bedre (25). Kapillærprøver er anbefalt (15) og benyttes ved vårt laboratorium, og i tillegg er prøvetakingen mer skånsom. Imidlertid har kapillaerprøver målt med glukometer forholdsvis dårlig presisjon. Derfor tas rutinemessig duplikatprøver, og ved diskrepans > 0,3 mmol/L tas flere prøver.

Tidspunkt for glukosemålinger

Det vanligste i Skandinavia er å ta prøver med 15 minutters-intervaller, enkelte utelater prøver 15 og 45

min. etter laktoseinntak. Det er vanlig å ta siste prøve etter 60 min., men noen tar prøver også etter 90 og ev. 120 min. Enkelte laboratorier tar prøver etter kun 20 og 40 min. Andre anbefalinger er å ta blodprøver 0, 60 og 120 min etter laktoseinntak (18,19).

Figur 1 viser gjennomsnittlige glukoseverdier ± standardavvik ved normale og patologiske belastningskurver i pasientmaterialet. Ved normal laktosebelastning er gjennomsnittlig glukosenivå høyest etter 15 min., men forskjellen i glukosenivå etter 15 og 30 min. er ikke statistisk signifikant (paret T-test, $p = 0,074$). Nærmere undersøkelse av de 108 pasientene med normal laktosebelastning viste at 47 hadde maksimal glukosestigning etter 15 min., sju hadde samme nivå ved 15 og 30 min. og 46 hadde maksimumsverdi etter 30 min. Henholdsvis tre, fire og én hadde maksimalt glukosenivå etter 45, 60 og 90 min. Hele 93 % av pasientene hadde altså maksimal glukosestigning ≤ 30 min. etter laktoseinntak.

Dersom prøvetaking etter 15 min. ble utelagt, ville 27 (25 %) av de 108 pasientene med normal laktosebelastning få falsk positiv test (glukosestigning < 1,4 mmol/L). Figur 2 viser gjennomsnittlige glukoseverdier for disse 27 pasientene i forhold til de øvrige 81 pasientene med normal laktosebelastning.

Tabell 1. Pasienter undersøkt med både laktosebelastning og gentest ($N = 46$)

	Glukosestigning < 1,4 mmol/L	Glukosestigning ≥ 1,4 mmol/L
Genotype CC	8	4
Genotype TT eller CT	3	31

Tabell 2. Pasienter med glukosestigning i gråsonen 1,1 – 1,7 mmol/L ($N = 17$)

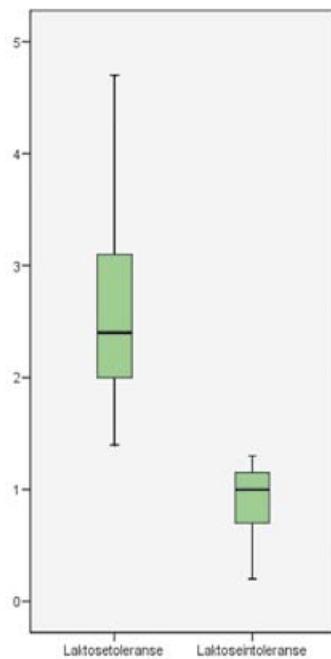
Glukosestigning	Antall	Pasientopplysninger
1,4–1,7 mmol/L	12	4 med genotype CT eller TT 1 med normal laktaseaktivitet i biopsi 1 med høy fasteprøve på 7,1 mmol/L 2 med opplysninger om forsinket ventrikeltømning 4 uten kliniske opplysninger (alder: 16 og 17 md. og 5 og 10 år)
1,1–1,3 mmol/L	5	2 med genotype CC (11 og 12 år) 1 med genotype TT og høy fasteprøve (6,7 mmol/L) 1 9-åring fra Øst-Asia 1 10-åring uten kliniske opplysninger

Medianalder i disse to gruppene er den samme (7 år). Dersom glukosemåling uteslates etter 30, 45 og 60 min., vil hhv. seks, to og én pasient bli feiltolket som falsk positiv. I den grad de 15 pasientene med positiv test fikk en svak glukosestigning, kom denne tidlig, kun 3 hadde høyeste glukosenivå ved 45 min. og ingen etter 60 min. Bortfall av rutinemessig blodprøvetaking etter 60 min. vil altså medføre endret prøveresultat kun for én pasient av de 123 som er undersøkt (0,8%). Denne pasienten var et 13 md. gammelt barn med langvarig diaré som hadde glukosestigning 1,8 mmol/L etter 60 min. Det vurderes derfor som akseptabelt å fjerne rutinemessig blodprøvetaking etter 60 min. Prøver tatt etter 90 og 120 min. bidro ikke diagnostisk i dette pasientmaterialet og kan utgå.

Prøvetaking kun etter 60 og 120 min. (18,19) vil føre til at hele 78 % av pasientene med normal test i vårt materiale får glukosestigning < 1,4 mmol/L (og 65 % < 1,1 mmol/L). Prøvetaking kun etter 20 og 40 min. ble testet på de tre forsøkspersonene og ga falskt positivt resultat (glukosestigning < 1,4 mmol/L) for én. Ut fra en slik liten undersøkelse kan det ikke trekkes noen sikker konklusjon, men det er mulig at bare disse to prøvetakingstidspunktene ikke er optimale, særlig for den gruppen av pasienter (25 %) som hadde rask glukosestigning etterfulgt av raskt fall.

Tolkning

-13910C>T-gentest ble utført på 46 av de 123 pasientene. Tabell 1 viser resultatene for laktosebelastninger og genotyping. Hos 39 pasienter (85 %) ga de to testene overensstemmende resultater. Av de øvrige sju pasientene hadde fire CC-genotype og normal laktosebelastning. Disse fire var barn, de to yngste på fire og fem år var fra Øst-Asia, og to sjuåringer var etnisk norske. Alle fire har trolig resterende laktaseaktivitet som forklarer normal belastningstest. Av de tre pasientene med genotype TT eller CT og positiv laktosebelastning, hadde én hatt gastroenteritt to uker før undersøkelsen, tydende på sekundær laktasemangel og én hadde kraftig gastroøsophageal reflux som kan forklare lav glukosestigning. Den tredje pasienten, en sjuåring med TT-genotype, hadde 1,2 mmol/L glukosestigning, men høy fasteglukose på 6,7 mmol/L som kan forklare den forholdsvis lave stigningen (man kan her stille spørsmål ved om første prøve var en fasteprøve). I alle tilfellene hvor det er uoverensstemmelse mellom testene, finnes plausible forklaringer på manglende overensstemmelse. Dette



Figur 3.
Glukosestigning hos laktosetolerante pasienter (glukosestigning $\geq 1,4$ mmol/L, N = 108) og laktoseintolerante pasienter (stigning < 1,4 mmol/L, N = 15).

støtter opp om at den mangeårige anvendte beslutningsgrense for glukosestigning på 1,4 mmol/L, er hensiktsmessig.

Figur 3 viser glukosestigningen hos pasienter med normal vs. patologisk laktosebelastning. De fleste med normal test har forholdsvis høy glukosestigning, medianverdi 2,4 (25–75-persentil: 2,0–3,1) mmol/L, mens de med positiv test har median glukosestigning 1,0 (25–75-persentil: 0,6–1,2) mmol/L. Det er vanlig å tolke glukosestigning < 1,1 mmol/L som forenlig med laktasemangel, stigning $\geq 1,8$ mmol/L som normalt og stigning 1,1–1,7 mmol/L som gråsonområdet (14). Glukosestigning > 1,4 mmol/L som grense for å utelukke laktasemangel er også vanlig. Andre (18,19) angir stigning $\geq 1,1$ mmol/L som normalt. I pasientmaterialet hadde 17 (14 %) glukosestigning 1,1–1,7 mmol/L (oversikt i tabell 2). Dessverre mangler opplysninger på noen pasienter, og gråsonområdet er derfor ikke optimalt evaluert, men ut fra de kliniske opplysningene som foreligger, er også her en beslutningsgrense på 1,4 mmol/L rimelig. Det foreslås følgende rutine for tolkning av gråsonområdet: Glukosestigning 1,4–1,7 mmol/L er sannsynligvis normalt, mens stigning 1,1–1,3 mmol/L gir mistanke om laktoseintoleranse.

(Fortsætter side 28)

(Fortsat fra side 27)

Preanalytiske forhold

Åtte timers faste før laktosebelastning er vanlig, noen anbefaler 12 timer. Av praktiske årsaker anbefales åtte timers faste. Noen anbefaler å seponere melkehøldig mat de tre siste dagene før testing. Dette er viktig forut for hydrogenpustetest, men studier som viser at kostrestriksjon øker den diagnostiske nøyaktighet for laktosebelastning med glukosemåling, er ikke funnet. Pasienten må ikke ha hatt gastroenteritt siste ukene før undersøkelsen og må være frisk på undersøkelsestidspunktet. Alle typer stress, inkludert fysisk anstrengelse, bør unngås samme dag før og under testen. Vi har observert at det kan være dels stor intraindividuell variasjon både i fastende glukosenivå og glukosetigning, og dette bidrar til å redusere testens diagnostiske nøyaktighet, sannsynligvis særlig spesifisiteten.

Registrering av symptomer

Vår erfaring er at symptomer på laktoseintoleranse sjeldent kommer så tidlig at disse registreres i løpet av testen. Symptomer inngår derfor ikke i laboratoriets tolkning av undersøkelsen.

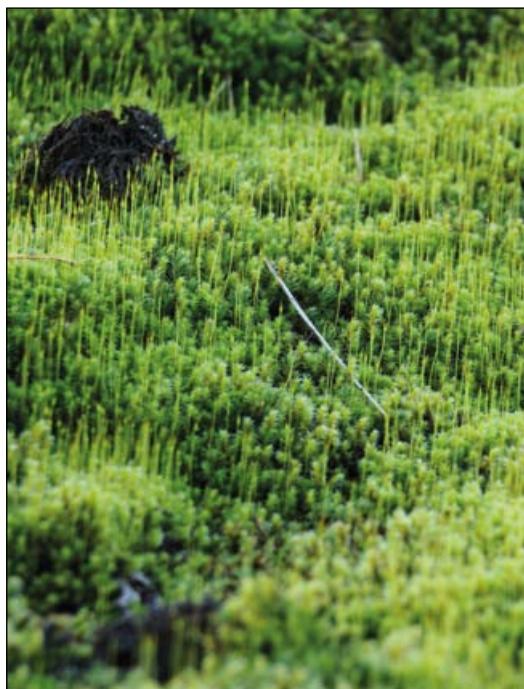


Foto: Henrik Alfthan.

Konklusjoner

1. Laktosebelastning med glukosemåling er et supplement til andre undersøkelser ved utredning av laktoseintoleranse.
2. Metoden er i liten grad standardisert, og det kan være en av forklaringene på varierende grad av overensstemmelse med andre metoder.
3. Laktosemengde og -konsentrasjon, blodprøvetidspunkter, prøvemateriale og beslutningsgrenser for tolkning har betydning for metodens diagnostiske nøyaktighet.
4. Da rask stigning i blodglukose etterfulgt av raskt fall er forholdsvis vanlig, er prøvetaking etter ca. 15 min. viktig for å unngå falsk positiv test.
5. Prøver etter 60, 90 og 120 min. gir liten/ingen diagnostisk informasjon og kan utgå.
6. Følgende prosedyre anbefales:
 - Etter åtte timers faste inntas 50 g laktose løst i 400 mL vann (voksne). Til barn har følgende dosering vist seg å fungere i praksis: 1 g laktose pr. kg kroppsvekt (maksimalt 50 g) løst i 4 mL vann pr. g laktose. Laktoseløsningen (oppbevart i kjøleskap over natten) inntas ila. 5 min.
 - Kapillærprøver i duplikat tas fastende og etter 15, 30 og 45 min.
 - Tolkning av glukosetigning:

$\geq 1,8 \text{ mmol/L}$:	Laktosetoleranse
$1,4-1,7 \text{ mmol/L}$:	Gråsone, sannsynligvis laktosetoleranse
$1,1-1,3 \text{ mmol/L}$:	Gråsone, mistanke om laktosemalabsorpsjon
$< 1,1 \text{ mmol/L}$:	Laktosemalabsorpsjon

Referanser

1. Matthews SB, Waud JP, Roberts AG, Campbell AK. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. Postgrad Med J 2005;81:167-73.
2. NIH Consensus Development Conference Statement: Lactose Intolerance and Health. NIH Consens State Sci Statements. 2010 Feb 24;27(2).
3. Szilagyi A, Shrier I, Heilpern D, Je JS, Park S et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. Can J Gastroenterol 2010;24:373-9.

4. Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002;30:233-7.
5. Gallego Romero I, Basu Mallick C, Liebert A, et al. Herders of indian and european cattle share their predominant allele for lactase persistence. *Mol Biol Evol* 2011 Sep 1. (Epub ahead of print).
6. Tishkoff SA, Reed FA, Ranciaro A, Voight BF, Babbitt CC, Silverman JS et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat Genet* 2007;39:31-40.
7. Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, Browning SL, Elamin MF et al. Multiple rare variants as a cause of a common phenotype: several different lactase persistence associated alleles in a single ethnic group. *J Mol Evol* 2009;69:579-88.
8. Imtiaz F, Savilahti E, Sarnesto A, Trabzuni D, Al-Kahtani K et al. T/G-13915 variant upstream of the lactase gene (LCT) is the founder allele of adult-type hypolactasia in an urban Saudi population. *J Med Genet* 2007;44:e89.
9. Kuokkanen M, Kokkonen J, Enattah NS, Yli-saukko-Oja T, Komu H et al. Mutations in the translated region of the lactase gene (LCT) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 2006;78:339-44.
10. Järvelä I, Torniainen S, Kolho KL. Molecular genetics of human lactase deficiencies. *Ann Med* 2009;41: 568-75.
11. Di Stefano M, Veneto G, Malservisi S, Cecchetti L, Minguzzi L et al. Lactose malabsorption and intolerance and peak bone mass. *Gastroenterology* 2002;122:1793-9.
12. Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, He M, Wagner SE, et al. Self-perceived lactose intolerance results in lower intakes of calcium and dairy foods and is associated with hypertension and diabetes in adults. *Am J Clin Nutr* 2011;94:191-8.
13. Casellas F, Aparici A, Casaus M, Rodríguez P, Malagelada JR. Subjective perception of lactose intolerance does not always indicate lactose malabsorption. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:581-6.
14. Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, Kneepkens CM and van der Horst HE. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance *Q J Med* 2010;103:555-572.
15. Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;202:26-35.
16. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, Swallow DM, Thomas MG. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol* 2010;10:36.
17. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29 Suppl 1:1-49.
18. UpToDate (http://www.uptodate.com/contents/lactose-intolerance?source=search_result&search=lactose+intolerance&selectedTitle=1%7E93) (siterad 20.12.2011).
19. Best Practice (<http://bestpractice.bmjjournals.com/best-practice/monograph/798/diagnosis/tests.html>) (siterad 20.12.2011).
20. Szilagyi A, Malolepszy P, Hamard E, Xue X, Hilzenrat N et al. Comparison of a real-time polymerase chain reaction assay for lactase genetic polymorphism with standard indirect tests for lactose maldigestion. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:192-6.
21. Reinton N, Buchmann M, Moghaddam A. Evaluering av gentest for laktasemangel. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007;127:3057-60.
22. Ridefelt P, Håkansson LD. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:822-6.
23. Di Stefano M, Corazza GR. Author's reply to lactose malabsorption: genetic testing versus lactose hydrogen breath test. *Dig Liver Dis* 2009;41:691-2.
24. McGill DB, Newcomer AD. Comparison of venous and capillary blood samples in lactose tolerance testing. *Gastroenterology* 1967;53:371-4.
25. Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ, Hofmann AF. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. *N Engl J Med* 1975;293:1232-6.



Elecsys® S100

To rule out complications following m





minor traumatic brain injury

cobas[®]
Life needs answers

En resa med Protein C – ett nytt K-vitaminberoende protein

Johan Stenflo

Institutionen för Laboratoriemedicin Malmö, Lunds Universitet, Malmö.

Johan.Stenflo@med.lu.se



Den tredje januari 1975 flög jag med min hustru Barbro och våra två söner från Kastrup till Chicago. I fickan hade jag ett provrör med ett frystorkat, tidigare okänt K-vitaminberoende protein, som jag hade upptäckt ett par månader tidigare (om man flyger över Atlanten nu ska man absolut inte ha ett provrör med frystorkat protein i fickan). Vi landade på O'Hare, som var den tidens största flygplats i USA. Därifrån fortsatte vi till Madison, huvudstaden i Wisconsin, som låg ungefär två timmars bilresa åt nordväst. Madison hade ett välrenommerat universitet, som i decennier varit ledande när det gällde vitaminforsknings.

Jag hade fått ett fellowship från National Institutes of Health (NIH) i USA och skulle tillbringa ett drygt år hos John W. Suttie, professor vid den biokemiska institutionen vid University of Wisconsin. Vi hade

träffats vid en kongress i Leiden i Nederländerna, vilket jag beskrivit i en tidigare artikel, som handlade om hur vi 1974 hittat den tidigare okända aminosyran, γ -karboxyglutaminsyra (Gla), i protrombin (Faktaruta 1)(1-4). Men Gla ledde mig också till det nya K-vitaminberoende proteinet.

Hur jag hittade Protein C

För att kunna utföra de strukturstudier, som var en förutsättning för att identifiera Gla, behövde vi stora mängder protrombin. Det hade krävt tiotals liter plasma, från såväl obehandlade som från dikumarolbehandlade patienter. Det var uppenbart att det inte gick att använda human plasma. I stället fick det bli bovin plasma. Vi köpte två oxar, som hyrdes in på en gård utanför Malmö. En veterinär behandlade dem med dikumarol och efter några dagar tappade han dem på blod, varefter de fick vitamin K (2). Vi kunde snabbt konstatera att oxar/kor, liksom mäniskor, som behandlas med dikumarol/warfarin, producerar den

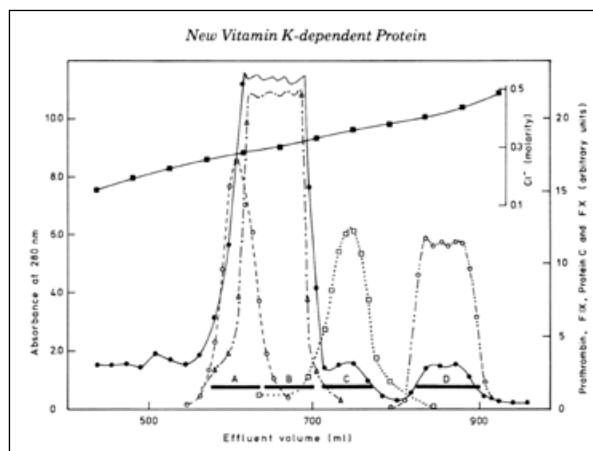


Fig. 1. Kromatografi av de K-vitaminberoende proteinerna på en anjonbytare. Efter dialys mot en Tris buffert kromatograferas proteinerna på en anjonbytare, som elueras med en NaCl gradient i samma buffert. Den ena heldragna linjen visar absoransen vid 280 nM medan den andra visar NaCl gradienten. De K-vitaminberoende proteinerna har kvantiterats med hjälp av så kallad raketelektrofores (1,5) och antisera mot faktor IX (Pool A, som också innehåller protrombin), protrombin (Pool B), det nya Protein C (Pool C) och faktor X (Pool D). Som framgår av figuren elueras Faktor IX i framkanten av protormbinpoolen. Det finns ungefär 25 gånger mer protrombin i plasma än det finns av Faktorerna IX, X och Protein C¹.

G. ADAM*
M. DELBRÜCK
Division of Biology
California Institute of Technology
Pasadena, California

Reduction of Dimensionality in Biological Diffusion Processes

Motto: Drunkard: "Will I ever, ever get home again?"
Polya (1921): "You can't miss; just keep going, and stay out of 3D!"

We wish to propose and develop the idea that organisms handle some of the problems of timing and efficiency, in which small numbers of molecules and

Faktaruta 1

Uppräckten av Gla förklarade varför de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna, t.ex. protrombin, binder tio till tolv kalciumjoner, vilket är en förutsättning för att de ska vara biologiskt aktiva (2-4). Tack vare kalciumbindningen kan proteinerna interagera med biologiska membraner på t.ex. skadade celler eller aktiverade trombocyter. Blodkoagulationen är ett exempel på *kemi i två dimensioner*. Warfarinbehandling, som hämmar karboxyleringarna av Glu till Gla, minskar kalciumbindningen och gör att membraninteraktionen reduceras och att koagulationen övergår från att vara *två-* till att bli *tredimensionell* och således hämmas – det blir ju svårare för koagulationsfaktorerna att träffas om de rör sig i tre dimensioner i stället för två. Ovan har jag klippt in början av en berömd artikel, som beskriver betydelsen av dimensionalitet i biologin – notera mottot. Slutsatsen gäller även för blodkoagulationen.

icke kalciumbindande, inaktiva formen av protrombin. Men det skulle snart visa sig vara ett lyckokast att använde bovin plasma även i ett annat avseende.

När vi renade protrombin från plasma, som tappats från en oxe, som inte behandlats med dikumarol, lade jag märke till ett protein, som vid jonbyarkromatografi liknade de K-vitaminberodende proteinerna, men som jag inte kunde identifiera. Eftersom det okända proteinet eluerades i topp C vid kromatografi på en anjonbytare kallade jag det för Protein C (Faktaruta 2)(6). Jag kunde snart visa att det innehöll Gla och att

(Fortsätter sida 34)

Faktaruta 2

När man renar de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna utgår man från citratplasma. Till plasman sätts en lösning av koncentrerad bariumchlorid. Det bildas då olösligt bariumcitrat i plasman, vilket sakta sedimentrar. De aktiva, karboxylerade formerna av de K-vitaminberoende proteinerna binds till bariumcitraten. Efter centrifugering och tvätt av precipitatet kan proteinerna elueras från bariumcitratet med hjälp av en EDTA-innehållande buffert. Kvarvarande bariumcitrat avlägsnas genom ytterligare en centrifugering varefter man gör en ammoniumsulfatfällning på supernatanten. Efter att de precipiterade proteinerna lösts upp och dialyserats mot den buffert som finns i pelaren, en anjonbytare, applicaras de på pelaren (Fig. 1).



Foto: Henrik Alftan.

Gla Domains of Human Vitamin K-dependent Proteins

	+1	10	20	30	40
Factor VII	ANA--	FL YY LRP PGSLYR YCKYYQCSFYYAR YIFK-DA YRTKLFWISYS			
Factor IX	YNSG-KL	YY FVQGNLYR YCMYYKCSFYYAR YVFY-NT YRTT YFWKQYV			
Factor X	ANS--	FL YY MKKGHL YR YCMYYTCSYYAR YVFY-DSDKTNYFWNKYK			
Prothrombin	ANT--	FL YY VRKGNL YR YCVYYTCSYYAR YVFY-SSTATDVFWAKYT			
Protein C	ANS--	FL YY LRHSSL YR YCIYYICDFYYAKYIFQ-NVDDTLAFWSKHV			
Protein S	ANS--	LL YY TKQGNLYR YCYIYYLCNKYYAR YVFY-NDPYTDYFYPKYL			
Gas6	AFQ--	VF YY AKOGLHYR YCVYYLCSRYYAR YVFY-NDPYTDYFYPRYL			
Protein Z	AGSY-LL	YY LF YGNLYK YCYYYICVYYYAR YVFY-NYVTDYFWRRYK			
PRGP1	ANG--	FEEIRQGNIERECKEEFCTFEEAREAFE-NNEKTKEFWSTYT			
PRGP2	ANHW-	DLELLTPGNLERECLEERCMSWEEAREYFE-DNTLTTERFWESYI			
TMG3	ANE--	FLEELRQGTIERECMEEICSYEEVKEVFE-NKEKTMEFWKGYP			
TMG4	LLYNRF-	DLELFTPGNLERECNEELCNYYEAREIFV-DEDKTIAFWQEYS			
BGP	+1	YLYQWLGAPVPYPDPL YPRR YVC YLN PDCDELA-DHIGFQEAYRRF Y			
MGP	YY-(n) ₂₉	RAKVQYRIRYRSKPVH YLNR YACDDYRLCERYA-MVYGYNAAYNRYF			

Fig. 2. Figuren visar sekvensen hos de K-vitaminberoende koagulationsfaktorernas drygt 40 N-terminala aminosyror. Som framgår av figuren är sekvenslikheten påfallande. De röda γ står för Gla. Det framgår också att alla nio till elva N-terminal Glu är karboxylerade till Gla och att det inte finns någon konserverad sekvens runt de Glu som blir karboxylerade (till skillnad från t.ex. de prolin som hydroxyleras i collagen). Det förklaras av att det N-terminalt om Gla-peptiden finns en så kallad propeptid (ej med på bilden), som binds till enzymet varefter alla närliggande Glu karboxyleras. Omedelbart innan sekretionen från hepatocyten klyvs propeptiden bort. BGP och MGP (längst ner i figuren) står för Bone Gla Protein och Matrix Gla Protein.

(Fortsat fra side 33)

det hade en unik N-terminal aminosrasekvens – alltså ett nytt K-vitaminberoende protein (Fig. 2).

Det bör tilläggas att humant Protein C renades ett par år senare (7). Det var avsevärt mycket svårare att upptäcka och att rena än den bovina motsvarigheten, då det vid kromatografi på en anjonbytare eluerades tillsamman med protrombin, som vi har cirka tjugo-fem gånger mer av.



Fig. 3. På utflykt med familjen, Barbro och sönerna Karl-Johan och Per, i Wisconsin. Det går väl inte att ta fel på att vi är tillbaka till sjuttiotalet.

Gästforskare i USA

Jag trivdes bra på den biokemiska institutionen i Madison och hade lätt att komma överens med John Suttie. Staden är vackert belägen på en landtunga mellan två sjöar. Sommaren var mycket varm, ibland plågsamt varm och fuktig, medan hösten präglades av klarblå himmel och en behaglig temperatur (Fig. 3). Vintern var iskall och våren mycket kort.

Ibland åkte jag med familjen till Chicago över en weekend. Från bron över Chicago River kan man titta längs Michigan Avenue och njuta av den bästa utsikten över skyskrapor i USA. Bakom sig har man då Wrigley Building, huvudkvarteret för tuggummitungens bolag. Eller kunde man titta ut över staden från toppen av den skyskrapa, som ännu är högst i USA, nämligen Sears Tower, som nu kallas Willis Tower. Och gillar man att titta på konst är The Art Institute en upplevelse och dessutom centralt beläget. Längre österut kan man besöka University of Chicago med arkitektur av den mest berömde amerikanske arkitekten, Frank Lloyd Wright, som för övrigt kom från Wisconsin. Om man däremot missar universitetskampusen så kommer man till vidsträckta slumområden där man inte bara blir deprimerad utan på

(Fortsätter side 36)



OCD Remote Monitoring Center

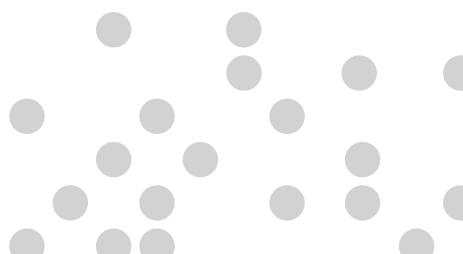
Using predictive technology to find issues before they become problems.

With our e-Connectivity system, you benefit from realtime monitoring helping ensure problems are identified before they become issues.

The Remote Monitoring Center provides unique predictive monitoring services to laboratories by continuously detecting and tracking known potential instrument problems up to 30 days in advance, before they interrupt the ability of the lab to deliver quality test results.

For more information on our Remote Monitoring Centres
go to: www.orthoclinical.com

Ortho Clinical Diagnostics
a **Johnson & Johnson** company



(Fortsat fra side 34)

grund av rädsla vänder bilen och kör västerut så snart det går. Så var det för trettiofem år sedan och vid ett besök för ett par år sedan kunde jag konstatera att det fortfarande stod lika illa till.

Samtidigt med mig var Charles (Chuck) T. Esmon i laboratoriet. Han är alltjämt en ledande forskare inom blodkoagulationsområdet men var då en färsk post doctoral fellow. Dessutom var ytterligare några doktorander och ett par postdoctoral fellows verksamma vid laboratoriet. Suttie var enzymolog och varken särskilt intresserad av eller kunnig i proteinkemi. Arbetet i laboratoriet hade länge varit fokuserat på att ta reda på hur vitamin K fungerar och hur det hämmas av warfarin. Med upptäckten av Gla så gällde det nu att karakterisera det vitamin K beroende karboxylaset. Jag måste erkänna att mina insatser var obetydliga. Jag var ofta borta, då jag blev inbjuden att hålla ett flertal föreläsningar om vitamin K och Gla på olika håll i USA. Dessutom var jag inte särskilt kunnig i enzymologi. Det var nog tur för mig att jag inte blev för djupt engagerad i karboxylaset, då det skulle dröja mer än tio år innan man någorlunda klarlagt hur det mycket komplicerade enzymssystemet fungerar, och hur det hämmas av coumariner som warfarin (Fig. 4). Den som är intresserad av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna och av karboxylaset kan konsultera två artiklar i Annual Review of Biochemistry (8,9).

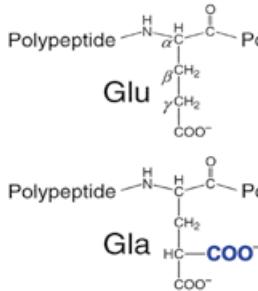
En av de resor jag minns bäst från tiden i Madison är besöket vid University of Washington i Seattle, där jag träffade en koagulationsforskare, som jag alltid

sett upp till, professor Earl W. Davie. I hans laboratorium hade man varit först med att rena och karakterisera flera koagulationsfaktorer, t.ex. faktorerna IX och X (10,11). Sett i backspegeln hade jag, med mitt intresse för proteinkemi, säkert passat bättre i Davies laboratorium än i Sutties. Senast jag träffade Davie var för fyra år sedan. Jag var inbjuden att hålla föredrag vid ett symposium, som Universitet ordnat med anledning av att han just fyllt 80 år. Davie var i god form och jag njöt i en miljö där vi alla, på ett eller annat sätt, var intresserade av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna.

Det skulle snart visa sig vara tur att jag tagit med mig Protein C till Madison. Då och då tog Chuck Esmon och jag en öl i baren, som låg mitt emot den biokemiska institutionen. Ibland diskuterade vi om vi kunde göra något vettigt med protein C. Eftersom de andra plasmaproteinerna med en Gla-domän är koagulationsfaktorer och tillika proenzym till serinproteaser borde väl Protein C också vara det. Varför inte försöka aktivera Protein C med trombin? Det gjorde vi och det gick uruselt. Men vi gav inte upp utan ville försöka med andra enzymer, i första hand trypsin, som har en mycket bredare specificitet än trombin och aktiverar de flesta proenzym till serinproteaser. Vi tog därför med oss Protein C och körde till St Louis, där Esmons tidigare handledare, professor Craig M. Jackson, var verksam vid Washington University. Resan, som tog sex sju timmar, gick söder om Chicago på vägar, som verkade dragna med linjal och var omgivna av oändliga fält på vilka man antingen odlade majs eller soyabönor.

Biosynthesis of Gla

γ -Carboxylation



Vitamin K Redox Cycle

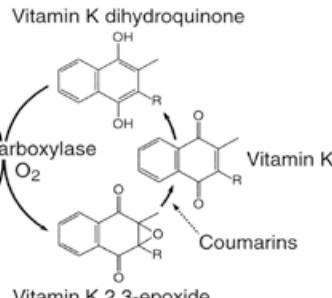


Fig. 4. Bilden illustrerar det K-vitaminberoende karboxylaset och hur det hämmas av kumariner som warfarin. Som framgår av bilden abstraheras karboxylaset en proton från γ -kolet på Glu varefter CO_2 binds in. Den aktiva formen av vitamin K är dihydrokumaronen, som genom abstraheringen av protonen från Glu omvandlas till vitamin K 2,3-epoxid. Epoxiden reduceras sedan i två steg till den aktiva dihydrokumaronformen. Det första av dessa steg hämmas av kumariner, som warfarin, vilket leder till att Glu inte längre kan karboxyleras till Gla.

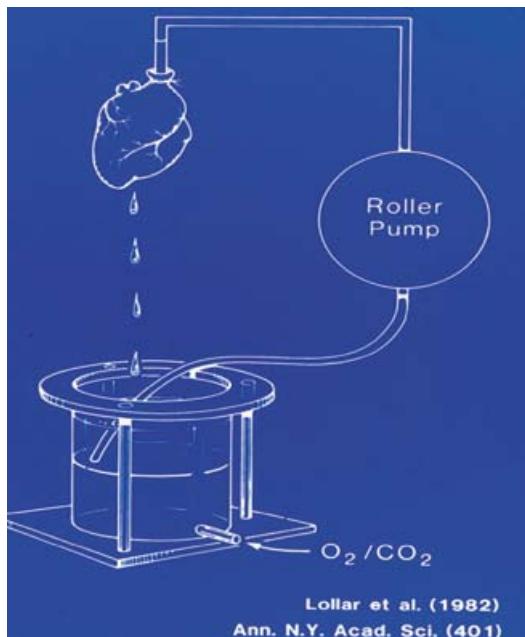


Fig. 5A. Langendorffs hjärtpreparation utgörs av ett kaninhjärta med några centimeter kvar av aortan, som är anslutet till en peristaltisk pump. Vätskan pumpas ”baklänges” genom aortan, vilket stänger aortaklaffarna och leder till perfusion av kapillärssystemet².

Jackson hade allt som behövdes för att vi skulle kunna utföra de försök vi ville göra med Protein C. Viktigast var ³²P märkt DFP (diisopropylfosfluoridat). DFP är en klassisk hämmare av esteraser, t.ex. serinproteaser. Det binds kovalent till serinet i esterasets/proteasets aktiva site. Det bör också påpekas att det förgasas vid rumstemperatur och är ett dödligt, mycket dödligt gift. Det gällde alltså att hålla till i ett dragskåp och att kyla ner DFP lösningen med flyttande kväve.

Vi aktiverade protein C med trypsin och fick då aktivt Protein C (APC). När vi satte till DFP inaktivrades APC och när vi använde ³²P märkt DFP var det lätt att visa att radioaktiviteten blivit kovalent kopplad till serinet i den aktiva siten. Utan aktivering med trypsin förblev protein C inaktivt och det blev förstås ingen inkorporering av DFP. Protein C är alltså ett proenzym till ett serinproteas, APC (12). Men vilken är den fysiologiska aktivatorn? Det är knappast trypsin och trombin fungerade ju dåligt. Och vilken är proteinets funktion?

Min tid i Madison närmade sig sitt slut. Jag blev

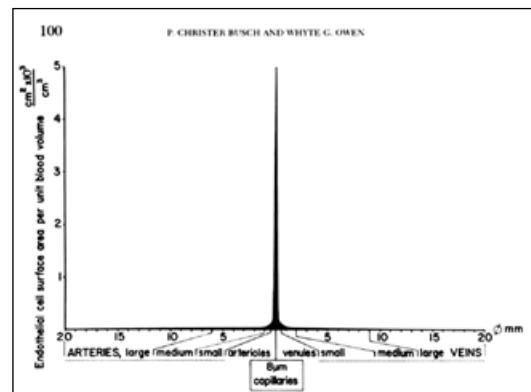


Fig. 5B. Bilden visar hur endotelsellsytan förändras i förhållande till blodvolymen från aorta med en enorm ökning av endotelcellsytan i kapillärssystemet för att sedan gå ner till den ursprungliga nivån i de stora venerna³.

erbjuden arbete vid medicinska fakulteten i Madison men Barbro och jag ville hem till Malmö.

Protein C – en ny antikoagulationsfaktor

Efter hemkomsten från USA insåg jag att Gla låg bakom mig – jag hade inget att bidra med. Jag gjorde ett par halvhjärtade försök med Protein C som misslyckats. Så hade jag t.ex. satt till bovin APC till human plasma för att se om det påverkade koagulationstiden – jag hade ju inget human Protein C. Det gjorde det inte. Snart fick jag emellertid veta att Earl Davie och medarbetare visat att aktivt human protein C har antikoagulanta egenskaper *in vitro* (13).

Bovint APC hade således visat sig inte fungera på human plasma. Det är intressant då de aktiva formerna av övriga K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna fungerar väl i plasma från båda species. Så är t.ex. Faktor X mycket väl konserverad mellan olika species. Den finns, med Gla och allt, till exempel i giftet hos den kanske allra farligaste ormen i Australien (*Oxyuranus scutellatus scutellatus*) och fungerar utmärkt i human plasma.

Protein C gav mig anledning att lära mig proteincekvenering, vilket jag verkligen ville göra. Att bestämma aminosyrasekvensen hos Protein C var också ett första steg mot studier av struktur – funktionssamband. När jag lyckades få min vän och kollega Per Fernlund att engagera sig i projektet var det bara att sätta igång. Återigen fick det bli bovin plasma för att få fram tillräckliga mängder Protein C.

(Fortsätter side 38)

(Fortsat fra side 37)

Till vår hjälp hade Per och jag två skickliga tekniker; en av dem skötte aminosyraanalysatorn och peptidsekvatorn (Ingrid Dahlqvist), medan den andra hjälpte oss med peptidrening och dylikt (Monika Jönsson).

Vi satte igång med strukturstudierna med hjälp av metoder, som nu till stor del är utdöda. Vi behövde kanske hundra gånger mer Protein C än vad som skulle behövas med dagens metoder. Först denaturerade vi proteinet genom att lösa upp det i guanidinhdroklorid, som innehöll dithitreitol för att reducerade disulfidbryggorna, och därefter alkylade vi Cys resterna med jodättiksyra, vilket gjorde att vi kunde separera den lätta kedjan från den tunga. Efter en grundlig dialys digererades de två kedjorna, oftast med trypsin men ibland med något annat enzym, varefter peptiderna separerades med hjälp av högsänningselektrofores i stora tankar. Därefter följde papperskromatografi (mot slutet fick vi en HPLC).

Sedan var det tid för sekvenering. I början, innan vi hade sekvenator, använde vi den så kallade Dansyl Edman metoden (14,15). I första steget tog vi en liten alikvot av peptiden och tillsatte Dansylklorid, som binds kovalent till den N-terminala aminosyrans

α -aminogrupp. Efter sur hydrolys kunde vi sedan bestämma vad det var för aminosyra som konjugerats med Dansylkloriden och således var N-terminal. Där efter satte vi till det så kallade Edmanreagenset (fenyltiohydantoin, PTH) till den alikvot av peptiden som inte behandlats med Dansylklorid för att ta bort den redan identifierade N-terminala aminosyran. Sedan var det dags att ta en ny alikvot för att identifiera aminosyra nummer två med hjälp av Dansylklorid o.s.v.

PTH hade utvecklats av Per Edman, som på femtiotalet var professor i medicinsk kemi i Lund. Edmans metod var genial och revolutionerade proteinsekveneringen (16,17). Även när processen automatiserats användes Edmanreagenset och PTH derivaten av aminosyrorna identifierades nu med HPLC. Med hjälp av sekvenatorn kunde man i bästa fall klara av att bestämma sekvensen på drygt trettio aminosyror långa peptider. Efter tre års möror kunde vi publicera Protein C sekvensen (18,19).

Den tunga kedjan i Protein C visade sig vara homolog med trypsin, trombin och koagulationsfaktorerna VII, IX och X. Det var väntat; vi visste ju redan att Protein C är ett proenzym till ett serinproteas. I den lätta kedjan, som har 155 aminosyror, upptar Gla delen de 45 N-terminala aminosyrorna liksom

Faktaruta 3

Langendorff, en tysk fysiolog, beskrev sin hjärtpreparation 1897 i Pflügers Arch. Physiol. (20). Den består av ett kaninhjärta, som har ett par centimeter kvar av aorta. Man pumpar in sin lösning ”baklänges” genom aortan varvid aortaklaffarna stängs medan koronarkärlen perfunderas. Perfusatet kommer sedan ut i höger förmak och får droppa ner i prövrör i en fraktionsväxlare.

I kaninens koronarkärlnsystem finns ca 0,2 mililiter blod i kapillärerna (ungefär fyra droppar), som är exponerat för 0,5-1,0 m² endotelcellsyta (Fig. 5). När Esmon och Owen pumpade lösningen av protein C och trombin genom koronarkärlen börjde det droppa aktivt Protein C från höger förmak. Det visade sig att aktivering av protein C gick cirka *tjugotusen* gånger fortare när lösningen pumpades genom hjärtat än den gjorde i bågaren, som blandningen pumpades från. Förlaringen visade sig vara att trombinet binds till ett mem-

branprotein på endotelcellerna, som Esmon och Owen döpte till trombomodulin. Bindningen gör att trombinets specificitet ändras; det bundna trombinet kan inte klyva fibrinogen men har blivit en effektiv aktivator av Protein C. Fig. 6 visar hur Esmon och Owen sitter och diskuterar Protein C aktiveringens framför ett dragskåp med Langendorffs hjärtpreparation. Senare har man visat att också Protein C binds till en receptor på endotelcellerna när det aktiveras, den så kallade endothelial Protein C receptor (EPCR). Receptorn liksom Protein C systemets funktion har beskrivits i en översiktsartikel av Björn Dahlbäck (26).

Sammanfattningsvis kan man säga att bindningen av trombinet till trombomodulinet har ändrat dess specificitet *från att vara ett prokoagulant enzym till att bli ett antikoagulant enzym*. Utan denna ändring av specificiteten hade koronarkärlns kapillärer fyllts av fibrinmassor på bråkdelar av en sekund.

i faktorerna VII, IX och X. Vi fann också att alla de elva aminoterminala Glu-resterna är karboxylerade till Gla (Fig. 4).

Esmons och Owens geniala försök

När vi höll på med Protein C sekvensen fick vi plötsligt stimulans från USA. Chuck Esmon och hans medarbetare, Whyte G. Owen, hade plötsligt löst problemet med trombinaktivering av Protein C. De visade, med hjälp av Langendorffs hjärtpräparation, att trombin aktiverar protein C cirka 20 000 gånger snabbare när det pumpas från en bågare genom koronarkärlen i ett kaninhjärta än det gör i en bågaren, som lösningen pumpas från (Faktaruta 3). Orsaken är att trombin binds till ett membranprotein på endotelcellerna, som Esmon och Owen döpte till trombomodulin. Bindningen gör att trombinets specificitet ändras helt, från att ha varit ett prokoagulant enzym, som klyver fibrinogen, till att bli ett *antikoagulant* enzym, som aktiverar Protein C men som inte längre kan klyva fibrinogen. Har det någonsin gjorts ett lika elegant och klargörande försök inom blodkoagulationen – jag tvivlar på det (Faktaruta 3). Esmon har berättat för mig att sedan han och Owen hade fått idén till försöket tog det en vecka innan alla försök var gjorda och manuskriptet färdigt att skicka till Proc. Natl Acad. Sci. USA för publicering (21).

Nu, drygt trettio år efter att Esmon och Owen gjort sitt klassiska försök, vet vi att vi inte kan leva om vi inte har ungefär 1 µg aktivt Protein C (APC) per liter plasma (av zymogenet har vi cirka 4 mg per liter). Utan APC dör vi inom en halvtimme på grund av total trombotisk obliterering av vensystemet. Det förekommer vid den mycket ovanliga homozygota Protein C bristen (22). Det kan också inträffa vid vissa särskilt allvarliga fall av sepsis och meningit på grund av att Protein C förbrukats eller på grund av kärlskador, som gör att det inte går att aktivera Protein C (23). Man har under flera år försökt använda Protein C vid behandling av livshotande sepsis och meningit.

Samma år som Esmon och Owen gjorde sitt klassiska försök, 1981, dispaterade min förste doktorand, Björn Dahlbäck. Han är nu professor i koagulationsforskning vid Lunds Universitet och verksam i Malmö vid Laboratoriemedicin Skåne. Björn tog sig an Protein C. Hans upptäckt av den så kallade APC resistensen, eller Factor V Leiden, gjorde att Protein C hamnade i centrum för intresset hos alla dem, som arbetar med blodkoagulationen (24-26).



Fig. 6. Bilden är från 1981 och föreställer Charles (Chuck) Esmon, som har ansiktet mot kameran, och Whyte Owen när de sitter i laboratoriet och diskuterar försöket med Langendorffs hjärtpräparation (se Faktaruta 3)⁴.

Referenser

1. Stenflo J. Hur vi kom på vad vitamin K gör med protrombin. Klinisk Biokemi i Norden 2009;21:8-20.
2. Stenflo J, Ganrot PO. Vitamin K and the biosynthesis of prothrombin I. Identification and purification of a dicoumarol-induced abnormal prothrombin from bovine plasma. J Biol Chem 1972;247:160-6.
3. Stenflo J, Fernlund, P Egan W, Roepstorff P. Vitamin K-dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci 1974;71:2730-3.
4. Fernlund P, Stenflo J, Roepstorff P, Thomsen J. Vitamin K and the biosynthesis of prothrombin IV. γ -Carboxyglutamic acids, the vitamin K-dependent structures in prothrombin. J Biol Chem 1975;250:6125-33.
5. Ganrot PO, Niléhn JE. Plasma prothrombin during treatment with dicoumarol. I. Immunochemical determination of its concentration in plasma. Scand J Clin Lab Invest 1968;22:17-22.
6. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. J Biol Chem 1976;251:355-63.
7. Kisiel W. Human plasma protein C. Isolation,

(Fortsätter side 39)

(Fortsat fra side 40)

- characterization, and mechanism of activation by α -thrombin. *J Clin Invest* 1979;64:761-9.
8. Stenflo J, Suttie JW. Vitamin K-dependent formation of γ -carboxyglutamic acid. *Ann Rev Biochem* 1977;46:157-72.
 9. Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann Rev Biochem* 1985;54:459-477.
 10. Fujikawa K, Thomson AR, Legaz ME, Meyer RE, Davie EW. Isolation and characterization of bovine factor IX (Christmas factor). *Biochemistry* 1973;12:4938-45.
 11. Fujikawa K, Legaz ME, Davie EW. Bovine Factor X1 and X2 (Stuart Factor). Isolation and characterization. *Biochemistry* 1972;11:4882-91.
 12. Esmon CT, Stenflo J, Suttie JW, Jackson CM. A new vitamin K-dependent protein. A phospholipid-binding zymogen of a serine esterase. *J Biol Chem* 1976;251:3052-6.
 13. Kisiel W, Canfield WM, Lowell HE, Davie EW. Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin. *Biochemistry* 1977;16:5824-31.
 14. Gray WR. Dansyl chloride procedure. *Met Enzymol* 1967;11:139-51.
 15. Hartley BS. Strategy and tactics in protein chemistry. *Biochem J* 1970;119:805-22.
 16. Edman P. Method for determination of the amino acid sequence in peptides. *Acta Chem Scand* 1950;5:283-93.
 17. Edman P. On the mechanism of the degradation of peptides. *Acta Chem Scand* 1956;10:761.
 18. Fernlund P, Stenflo J. Amino acid sequence of the light chain of bovine Protein C. *J Biol Chem* 1982;257:12170-9.
 19. Stenflo J, Fernlund P. Amino acid sequence of the heavy chain of Protein C. *J Biol Chem* 1982;257:12180-90.
 20. Langendorff O. Untersuchungen am überlebenden Säugetiereherzen. Mitgetheilt von O. Langendorff. II Abhandlung. Ueber den einfluss von Wärme und Kälte auf das Herz der warmblütigen Thiere. *Pflügers Arch Physiol* 1897;66:355-400.
 21. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1981;78:2249-53.
 22. Seligsson U, Berger A, Abend A, Rubin L, Attias D, et al. Homozygous Protein C deficiency manifested by massive thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984;310:559-62.
 23. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The Protein C system. *N Engl J Med* 1986;314:1298-04.
 24. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by a poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1004-8.
 25. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000;355:1627-32.
 26. Dahlbäck B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the Protein C anticoagulant pathway. Novel insights into structure-function relationships and molecular recognition. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1311-20.

Fotnoter

- ¹ Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976;251:355-63.
- ² Lollar P, Macintosh S, Owen WG. Interaction of thrombin with the vascular endothelium in a recirculating Langendorff rabbit heart preparation. *Ann N Y Acad Sci* 1982;401:234-40.
- ³ Busch, P.C. and Owen, W.G; Interactions of thrombin with endothelium. Published in: Pathobiology of the endothelial cell. Editors: Nossel, H.L. and Vogel, H. J. 1982, Academic Press: 97-101.
- ⁴ Esmon CT, Owen WG. The discovery of thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 2004;2:209-13.

IDS Nordic

Bone, Growth and Cartilage Diagnostics



Now available on iSYS!

IDS-iSYS 1,25-Dihydroxy Vitamin D



Coming soon

Renin and
Aldosteron

ETA: May 2012

Meet us at:

Värmöte Klinisk Kemi,
25-27 april Linköping

and

XXXIII Nordic Congress
in Clinical Chemistry,
Iceland, 12- 15 June

Immunodiagnostic Systems Nordic a/s (IDS Nordic)

Marielundvej 30, 2. sal, 2730 Herlev, Denmark

Tel: + 45 44 84 0091 Email: info.nordic@idspcl.com Homepage: www.idspcl.com

IDS-iSYS – Our fully Automated Speciality Analyzer

The Arctic Experience 2012: The challenge of writing a scientific manuscript in four days

Eva Greibe

Department of Clinical Biochemistry, Aarhus University Hospital, Aarhus.

evagreibe@gmail.com



“Publish or perish” - What a phrase! - coined to describe the pressure in the academic world to rapidly and continuously publish scientific papers in order to sustain and further ones career. Maybe, it was this phrase that drove or inspired the thirteen young (and self-proclaimed promising) scientists to participate in an intense writing course in the freezing Norwegian mountains in how to write a scientific manuscript in only four days. The course is called The Arctic Experience 2012 – and what an experience it was!

Introduction

In the academic world, the pressure to publish scientific papers put a strain on young researchers to improve their scientific writing skills and become talented writers in order to succeed in the competition. It is not enough to be intelligent and make outstanding research – you also need to communicate your research to the world. It is only when research is published and thereby included in the “scientific pool of knowledge”, that it “exists” – not in the drawer.

The Arctic Experience was an ambitious project undertaken by the Editorial Board of the Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation (SJCLI). The aim of the project was to teach young researchers the art of writing a scientific manuscript. The hypothesis was that by increasing the awareness of young researchers to the importance of scientific writing, and teaching them how to conduct a manuscript; the young scientists would become better equip-

ped for a life in research and have a higher chance to succeed in the scientific world. A secondary aim of the project was to improve networking among young researchers within the field of clinical biochemistry in the Nordic countries.

In The Arctic Experience, thirteen young researchers – inexperienced in scientific writing and publishing – was educated in the art of scientific writing, and given four days to write a complete scientific manuscript based on a given dataset and handed-out literature.

Materials and Methods

The Arctic Experience was conducted from February 14th to 17th, 2012, and took place in the beautiful snow-covered mountains (read: in the middle of nowhere) at Finse, Norway. The desolated location was selected in order to provide the participants with the necessary tranquility and inner calm for completing the task of writing a scientific manuscript in four days.

The participants were recruited by online announcements and advertisement in the very respectable meta-scientific journal, Klinisk Biokemi i Norden.

All participants ($n = 13$) were female (please note, that even though all the SJCLI editors were male, the sex distribution of the participants was completely random). The nationality of the study cohort was Finnish ($n = 2$), Swedish ($n = 2$), Norwegian ($n = 3$), and Danish ($n = 6$). The participants had very different scientific backgrounds, but all exerted an exceptional interest for clinical biochemistry.

The study was not approved by the local ethics committee, and the participants did not give written informed consent. However, all participants seemed

enthusiastic (and moderately sane) when asked about their participation in the study.

Study design

The participants were divided into three groups of four-to-five persons, and each group was assigned their own mentor from the SJCLI Editorial Board.

The scientific task of the experience was to evaluate a new glucose-self measurement system, the OneTouch® Verio (LifeScan, Norway), on behalf of Scandinavian Evaluation of Laboratory Equipment for primary health care (SKUP). All participants were given the necessary data for the evaluation as well as relevant background literature.

The participants received nine structured lectures on how to structure a manuscript according to the IMRAD guidelines (Introduction, Methods, Results And Discussion) and the importance of writing a “sexy” (or at least “juicy”) title. The lectures also covered topics like ethics in scientific writing, impact

factor, authorship, and the handling of the submitted manuscript by the journal. Inspired by these lectures, the participants were given a total of 16 group work hours to discuss, to structure, and to write the manuscript.

Networking and social activity

To improve networking and clear the minds, structured social activities were arranged during the main work days. On Day 2, the participants were invited to an outdoor hot tub experience in the beautiful – but ridiculously cold – snowy landscape around Finse. On Day 3, all participants went on a wonderful dog sledge ride in the stunning snow-white surroundings (no animals were sacrificed for this purpose).

Networking was also encouraged during the communal meals, where the participants were fed a diverse diet of well-prepared foods including reindeer burger, Norwegian trout, calorie-rich cakes (in

(Fortsætter side 44)



Foto: Tor-Arne Hagve.

(Fortsat fra side 43)

plural) and avocado-flavored ice cream (some animals were actually sacrificed for this purpose, but in the defense of the head chef, they tasted absolutely delicious).

Results

The main scope of The Arctic Experience was to teach young scientists within the field of clinical biochemistry how to write a scientific manuscript in four days. All three groups succeeded in finishing the manuscript during the duration of the course (if you count-in some last-minute panic writing in the train back to Oslo). The three separate manuscripts will now be merged into one final manuscript that is expected to be submitted to SJCLI in summer 2012.

During the course, the participants received introduction in the art of writing scientific manuscripts based on nine structured lectures. Most of the topics were found to be relevant judged by the fact that most of the participants stayed awake during these sessions – and some even asked questions! The fact that the coffee machine at several occasions ran out of coffee makes these findings even more impressive.

The participants all seemed to perform well in the individual working groups – all dedicated to the chal-

lenge of working intensively in small groups for several hours. Within the groups, the participants shared ideas, discussed results, and wrote the manuscript. The participants showed great respect for each other's ideas and work and gave constructive criticism. The assigned mentors were of great help, when specific problems in the materials needed to be discussed and misunderstandings needed to be cleared out.

Another scope of The Arctic Experience was to improve networking among the young scientists. This goal was fully achieved by social activities and communal eating sessions. During the outdoor hot tub experience, the participants seemed to be enjoyed by the wonderful contradictory feeling of sitting in a hot tub in the middle of an arctic climate wearing only bathing suits (and for some, a wooly hat for the ears). The joyful atmosphere in the hot tub may have been slightly influenced by a small serving of Norwegian Linie Aquavit that was implemented in this social activity to improve networking and sustain a sufficient body temperature. The other social activity, the dog sledge ride, took place on a frozen lake in the beautiful area of Finse. The participants were encouraged to ride the dog sledges themselves, which meant jumping vigorously up and down on the break to steer the sledge and control the dogs (at least



Foto: Elvar Theodorsson.



Foto: Elvar Theodorsson.

until realizing that the sled dogs really did not care). The dog sledge tour was an unique and breathtaking experience and contributed significantly to the networking and teambuilding among the participants.

Discussion

The Arctic Experience was an intense experience of scientific writing and publishing that took place in the arctic climate of Finse, Norway. The primary aim of the course was to educate young researchers in how to write a scientific manuscript and challenge them to do so in only four days. During the course, all three groups succeeded in finishing a scientific manuscript based on a given dataset and handed-out literature.

The participants differed in nationality, education and history of publication, but not in gender. The fact that all participants were female may have had a positive effect on the study outcome; since this gender is known to be very dedicated and to work conscientiously (this could of course be biased by the gender of the author). However, one could argue that in order to provide the next generation of clinical biochemists, both genders should be represented at future courses.

A secondary aim of the course was to improve networking among young researchers within the

field of clinical biochemistry in the Nordic countries. This goal was very much fulfilled, and many new friendships were formed - not only in (and between) the working groups and at the communal meals - but also in the freezing snow trying to control sledge dogs and in the hot tub holding a small serving of aquavit.

In conclusion, The Arctic Experience was a scientifically and a socially great success. With regard to the “Publish or Perish”-demands, the author concludes that this experience has helped to prepare the participants for a life in scientific research with the constant pressure of publishing.

We now have the basic tools for presenting our research to the world – and we have learned how much can actually be achieved in only a few days – especially if we work together.

Acknowledgements

A warm thanks to Tor-Arne Hagve for arranging the course and to the Editorial Board of SJCLI for your commitment and enthusiasm; for answering all of our questions; and for giving us this wonderful educational and social experience. Also, thanks to the Nordic Society of Clinical Chemistry (NFKK) for financial support.

Normalvärden för 75-åringar bosatta i Uppland

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska laboratoriet, Uppsala



De flesta referensmaterial är baserade på individer i åldern 20-60 år. Ofta saknar vi tyvärr bra referensvärden för barn och pensionärer. Här är därför en sammanställning av normalvärden för 75-åriga svenska män och kvinnor som komplement till de vanliga referensintervallen.

Värdena är baserade på PIVUS (Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors) kohorten som är en populationsstudie i Uppland. Totalt består PIVUS kohorten vid 75 års ålder av 821 individer varav 373 kvinnor. Det förekommer en hel del kardiovaskulära sjukdomar i denna grupp av 75-åringar vilket är representativt för svenska män och kvinnor i denna ålder. Det är en återkommande diskussion kring hur man väljer ut äldre individer för att beräkna normalvärdena då äldre personer i regel har sjukdomar och/eller står på någon eller några mediciner. Antingen exkluderar man dessa och får en väldigt liten grupp kvar som man då kan ifrågasätta om den är representativ för populationen, eller också tar man med ej helt friska individer (t.ex. personer som äter någon sorts medicin).

Vi har valt att presentera referensintervall baserat på hela population respektive den grupp som ej hade någon känd kardiovaskulär sjukdom. Som synes är det i regel mycket små skillnader mellan hela gruppen och den subgrupp som ej har någon känd kardiovaskulär sjukdom. Vi tycker därför att när värdena är lika (med och utan kardiovaskulär sjukdom) är det bättre att även inkludera de individer som har kardiovaskulär sjukdom i referenspopulationen. Diabetiker exkluderades vid beräkningen av referensintervallen.

Analyserna utfördes med hjälp av en Ortho Vitros FS 5.1 analytator. Referensintervallen beräknades med hjälp av bootstrap metodik och RefVal 4.0.

För närmare detaljer om vilka reagens och instrument som användes se:

Ryden I, Lind L, Larsson A. Reference values for 75-year-old males and females for thirty frequently used laboratory markers. *Upsala J Med Sci*, 2012, in press.

Jämförelse med NORIP

Det är naturligt att jämföra dessa värden hos 75-åringar med de NORIP värden som de flesta laboratorier använder dagligen. NORIP består framförallt av yngre individer än denna kohort. Provtagningen i NORIP var mycket noggrann vilket möjligt kan ge upphov till en bias, men provtagningen i PIVUS kohorten var ändå klart bättre än vad vi kan förvänta oss när vi analyserar rutinprover. Instrumentskillnader kan givetvis påverka resultaten, men sannolikt beror skillnaderna i resultatet mellan NORIP och PIVUS på åldersskillnaderna.

I PIVUS var de beräknade referensintervallen för både ALAT och alkaliskt fosfatas snävare. Det skulle kunna bero på att det är en mer homogen population än NORIP. Den övre referensintervallsgränsen för ALAT blir klart lägre, men det är väl tveksamt om något laboratorium vill sänka denna gräns. Innan NORIP hade vi en lägre gräns för ALAT vilket medförde att många individer blev patologiska och höjningen av ALAT gränsen i och med införandet av NORIP tror jag uppfattades av de flesta som positivt. Albumin är något lägre i PIVUS kohorten men det rör sig bara om något gram vid den lägre referensintervallsgränsen. Man kan fundera över hur stor del av albuminsänkningen hos äldre som beror på dålig nutritionsstatus. En förbättrad kost hos de äldre kanske på sikt kommer att minska ålderspåverkan på albuminvärdena. Kalciumnivåerna är tämligen lika även om NORIP har något högre andel värden över 2,50. Övre gränsen för kreatinin är som väntat lägre i PIVUS kohorten vilket förklaras av minskande muskelmassa med stigande ålder. Samtidigt kan vi också se att urea som ofta också används som njurfunktionsmarkör ligger högre i PIVUS. Min tolkning

av detta är att muskelmassan avtar så pass mycket att den nedsatta njurfunktionen hos äldre blir svårare att observera om man bara tittar snabbt på kreatininvärdet och inte kopplar ihop det med patienten. Triglyceridvärdena är också högre i PIVUS. Eftersom motion är ett effektivt sätt att sänka triglyceridvärdet så kan man befara att PIVUS grupper har en minskande fysiskt aktivitet på grund av åldern och att det är det som ger upphov till skillnaderna. LDL-kolesterol är relativt lika medan PIVUS kohorten har något bättre (högre) HDL-värden. Detta borde innebära att de också har en bättre kvot. Det är i linje med bland annat Amoris studien som visade att Apolipoprotein A1 är som högst i 60-70 års åldern men att värdena sedan sjunker igen. Det är egentligen relativt begränsade skillnader mellan NORIP och PIVUS för de flesta av analyterna. Utvecklingen går också mot piggare pensionärer som är mer aktiva och förhoppningsvis även har ett bättre näringssintag. Det skulle kunna tala för att ålderspåverkan på analysresultaten kommer att minska i framtiden.

Referensvärden för 75-åriga män och kvinnor.

Nedre (2,5 percentil) och övre (97,5 percentil) referensintervallsgränser samt 90% konfidensintervall (inom parantes) för respektive analys.

CVD = kardiovaskulär sjukdom

ALAT (μ kat/L)

Män, all	0,21 (0,18-0,23)	-	0,75 (0,64 - 0,85)
Män, utan CVD	0,20 (0,18-0,23)	-	0,76 (0,62 - 0,90)
Kvinnor, all	0,20 (0,18-0,20)	-	0,60 (0,51 - 0,69)
Kvinnor, utan CVD	0,19 (0,18-0,20)	-	0,60 (0,52 - 0,67)

Albumin (g/L)

Män, all	37,2 (36,3-38,1)	-	52,5 (51,7 – 53,2)
Män, utan CVD	37,5 (36,7-38,2)	-	52,1 (51,1 – 53,2)
Kvinnor, all	38,2 (37,7-38,8)	-	51,1 (50,3 – 52,0)
Kvinnor, utan CVD	38,2 (37,7-38,8)	-	51,1 (50,3 – 52,3)

Alkaliskt fosfatas (μ kat/L)

Män, all	0,86 (0,81-0,91)	-	2,19 (1,99 – 2,39)
Män, utan CVD	0,86 (0,80-0,92)	-	2,09 (1,84 – 2,33)
Kvinnor, all	0,84 (0,78-0,90)	-	2,34 (2,04 – 2,65)
Kvinnor, utan CVD	0,86 (0,81-0,91)	-	2,42 (2,11 – 2,74)

Apolipoprotein A1 (g/L)

Män, all	1,10 (1,07-1,12)	-	2,22 (2,13 – 2,31)
Män, utan CVD	1,11 (1,08-1,14)	-	2,26 (2,10 – 2,42)
Kvinnor, all	1,33 (1,28-1,38)	-	2,50 (2,30 – 2,71)
Kvinnor, utan CVD	1,34 (1,29-1,40)	-	2,52 (2,32 – 2,72)

Apolipoprotein B (g/L)

Män, all	0,64 (0,59-0,68)	-	1,61 (1,55 – 1,67)
Män, utan CVD	0,66 (0,61-0,71)	-	1,60 (1,54 – 1,66)
Kvinnor, all	0,74 (0,70-0,77)	-	1,71 (1,66 – 1,76)
Kvinnor, utan CVD	0,73 (0,69-0,77)	-	1,70 (1,65 – 1,76)

Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 kvot

Män, all	0,4 (0,3-0,4)	-	1,2 (1,1 – 1,2)
Män, utan CVD	0,4 (0,3-0,4)	-	1,1 (1,0 – 1,2)
Kvinnor, all	0,3 (0,3-0,4)	-	1,1 (1,0 – 1,1)
Kvinnor, utan CVD	0,3 (0,3-0,4)	-	1,1 (1,0 – 1,1)

Bilirubin (μ mol/L)

Män, all	1,7 (1,6-1,9)	-	18,8 (16,8 – 20,8)
Män, utan CVD	1,8 (1,6-2,0)	-	18,2 (16,3 – 20,1)
Kvinnor, all	1,7 (1,7-1,7)	-	11,8 (11,1 – 12,6)
Kvinnor, utan CVD	1,7 (1,7-1,7)	-	11,6 (10,9 – 12,3)

CRP (mg/L)

Män, all	0,32 (0,23-0,42)	-	24,11 (16,02 – 32,20)
Män, utan CVD	0,36 (0,25-0,47)	-	23,50 (17,11 – 29,89)
Kvinnor, all	0,37 (0,29-0,45)	-	15,89 (12,46 – 19,32)
Kvinnor, utan CVD	0,37 (0,29-0,44)	-	16,49 (11,89 – 21,10)

Fosfat (mmol/L)

Män, all	0,86 (0,82-0,90)	-	1,38 (1,33 – 1,42)
Män, utan CVD	0,84 (0,77-0,90)	-	1,35 (1,32 – 1,38)
Kvinnor, all	0,98 (0,93-1,02)	-	1,47 (1,44 – 1,50)
Kvinnor, utan CVD	0,97 (0,92-1,01)	-	1,47 (1,43 – 1,51)

Gamma-glutamyltransferas (μ kat/L)

Män, all	0,29 (0,28-0,31)	-	2,12 (1,87 – 2,38)
Män, utan CVD	0,29 (0,27-0,32)	-	2,06 (1,79 – 2,33)
Kvinnor, all	0,25 (0,24-0,26)	-	1,77 (1,34 – 2,20)
Kvinnor, utan CVD	0,25 (0,24-0,26)	-	1,62 (1,14 – 2,09)

Glukos (mmol/L)

Män, all	3,8 (3,7-3,9)	-	6,6 (6,2-7,0)
Män, utan CVD	3,8 (3,7-4,0)	-	6,5 (6,1-6,8)
Kvinnor, all	3,8 (3,6-4,0)	-	6,2 (6,0-6,3)
Kvinnor, utan CVD	3,7 (3,6-4,0)	-	6,2 (6,0-6,4)

(Fortsätter sida 48)

(Fortsat fra side 47)

HDL-kolesterol (mmol/L)

Män, all	0,77 (0,72-0,82)	- 2,29 (2,10 – 2,48)
Män, utan CVD	0,80 (0,75-0,84)	- 2,35 (2,13 – 2,58)
Kvinnor, all	1,02 (0,98-1,06)	- 2,78 (2,57 – 3,00)
Kvinnor, utan CVD	1,03 (0,98-1,09)	- 2,82 (2,60 – 3,04)

Järn (µmol/L)

Män, all	8,3 (6,8-9,9)	- 34,3 (32,9 – 35,6)
Män, utan CVD	8,4 (6,3-10,4)	- 34,8 (33,3 – 36,3)
Kvinnor, all	8,8 (8,0-9,7)	- 28,8 (27,5 – 30,1)
Kvinnor, utan CVD	8,9 (7,9-9,8)	- 28,7 (27,5 – 30,0)

Kalium (mmol/L)

Män, all	3,7 (3,6-3,8)	- 4,9 (4,7 – 5,0)
Män, utan CVD	3,7 (3,6-3,8)	- 4,9 (4,7 – 5,0)
Kvinnor, all	3,7 (3,6-3,8)	- 4,8 (4,7 – 4,8)
Kvinnor, utan CVD	3,6 (3,5-3,7)	- 4,8 (4,7 – 4,8)

Klorid (mmol/L)

Män, all	102 (101-102)	- 111 (110 – 112)
Män, utan CVD	102 (101-103)	- 111 (110 – 111)
Kvinnor, all	99 (98-101)	- 111 (111 – 112)
Kvinnor, utan CVD	99 (98-101)	- 111 (111 – 112)

Kalcium (mmol/L)

Män, all	2,18 (2,16-2,20)	- 2,55 (2,52 – 2,59)
Män, utan CVD	2,19 (2,18-2,20)	- 2,55 (2,52 – 2,58)
Kvinnor, all	2,22 (2,19-2,24)	- 2,57 (2,54 – 2,60)
Kvinnor, utan CVD	2,22 (2,20-2,24)	- 2,57 (2,54 – 2,60)

Kolesterol (mmol/L)

Män, all	3,2 (3,0-3,4)	- 7,4 (7,2 – 7,6)
Män, utan CVD	3,5 (3,3-3,8)	- 7,4 (7,2 – 7,6)
Kvinnor, all	3,9 (3,6-4,2)	- 7,9 (7,7 – 8,2)
Kvinnor, utan CVD	4,1 (3,8-4,4)	- 8,0 (7,7 – 8,3)

Kreatinin (µmol/L)

Män, all	62 (61-64)	- 133 (123 – 143)
Män, utan CVD	62 (60-64)	- 123 (111 – 136)
Kvinnor, all	53 (51-54)	- 101 (96 – 107)
Kvinnor, utan CVD	53 (51-54)	- 98 (93 – 104)

Kreatin kinas (µkat/L)

Män, all	0,45 (0,35-0,54)	- 4,90 (4,06 – 5,77)
Män, utan CVD	0,44 (0,32-0,56)	- 5,19 (4,12 – 6,25)
Kvinnor, all	0,44 (0,36-0,52)	- 3,35 (2,91 – 3,80)
Kvinnor, utan CVD	0,46 (0,37-0,55)	- 3,45 (2,96 – 3,94)

Laktatdehydrogenas (µkat/L)

Män, all	1,6 (1,5-1,7)	- 3,3 (3,0 – 3,6)
Män, utan CVD	1,6 (1,5-1,7)	- 3,4 (3,0 – 3,8)
Kvinnor, all	1,6 (1,5-1,7)	- 3,4 (3,3 – 3,5)
Kvinnor, utan CVD	1,6 (1,5-1,7)	- 3,3 (3,2 – 3,4)

LDL-kolesterol (mmol/L)

Män, all	1,4 (1,2-1,7)	- 5,4 (5,1 – 5,7)
Män, utan CVD	1,8 (1,6-1,9)	- 5,4 (5,0 – 5,7)
Kvinnor, all	1,8 (1,6-2,0)	- 5,4 (5,2 – 5,6)
Kvinnor, utan CVD	1,8 (1,6-2,0)	- 5,4 (5,1 – 5,7)

LDL-kolesterol/HDL-kolesterol kvot

Män, all	0,9 (0,8-1,1)	- 4,6 (4,3 – 5,0)
Män, utan CVD	1,1 (0,9-1,2)	- 4,6 (4,4 – 4,9)
Kvinnor, all	0,9 (0,8-1,0)	- 4,2 (3,9 – 4,5)
Kvinnor, utan CVD	0,9 (0,8-1,0)	- 4,1 (3,8 – 4,5)

Lipas (µkat/L)

Män, all	0,60 (0,52-0,68)	- 5,61 (4,88 – 6,34)
Män, utan CVD	0,60 (0,48-0,73)	- 5,35 (4,68 – 6,03)
Kvinnor, all	0,74 (0,61-0,87)	- 5,84 (4,99 – 6,68)
Kvinnor, utan CVD	0,70 (0,55-0,85)	- 5,66 (4,79 – 6,53)

Magnesium (mmol/L)

Män, all	0,72 (0,70-0,74)	- 0,94 (0,92 – 0,95)
Män, utan CVD	0,71 (0,69-0,74)	- 0,94 (0,93 – 0,96)
Kvinnor, all	0,70 (0,68-0,72)	- 0,93 (0,92 – 0,94)
Kvinnor, utan CVD	0,70 (0,67-0,73)	- 0,93 (0,92 – 0,94)

Natrium (mmol/L)

Män, all	137 (137-138)	- 146 (145 – 147)
Män, utan CVD	137 (136-138)	- 145 (145 – 146)
Kvinnor, all	135 (134-137)	- 145 (145 – 146)
Kvinnor, utan CVD	135 (134-137)	- 145 (145 – 146)

TIBC (µmol/L)

Män, all	44,4 (41,6-47,2)	- 82,2 (76,8 – 87,6)
Män, utan CVD	43,8 (41,0-46,7)	- 76,8 (71,6 – 82,0)
Kvinnor, all	45,3 (42,8-47,5)	- 82,3 (78,7 – 85,9)
Kvinnor, utan CVD	45,0 (42,4-47,5)	- 79,3 (76,6 – 82,0)

Transferrin (g/L)

Män, all	1,79 (1,70-1,88)	- 3,27 (3,06 – 3,48)
Män, utan CVD	1,77 (1,67-1,87)	- 3,06 (2,85 – 3,27)
Kvinnor, all	1,80 (1,70-1,89)	- 3,27 (3,13 – 3,42)
Kvinnor, utan CVD	1,79 (1,68-1,89)	- 3,16 (3,06 – 3,25)

Transferrin mättnad (%)

Män, all	13 (10-16) - 57 (54 – 60)
Män, utan CVD	13 (9-18) - 59 (55 – 63)
Kvinnor, all	13 (12-14) - 50 (45 – 55)
Kvinnor, utan CVD	14 (12-16) - 51 (46 – 56)

Urat (µmol/L)

Män, all	221 (201-242) - 495 (474 – 515)
Män, utan CVD	217 (196-238) - 484 (455 – 512)
Kvinnor, all	178 (170-187) - 434 (401 – 467)
Kvinnor, utan CVD	178 (168-188) - 422 (397 – 446)

Triglycerider (mmol/L)

Män, all	0,64 (0,58-0,69) - 3,14 (2,63 – 3,66)
Män, utan CVD	0,63 (0,58-0,69) - 2,92 (2,54 – 3,30)
Kvinnor, all	0,60 (0,51-0,69) - 3,06 (2,48 – 3,63)
Kvinnor, utan CVD	0,59 (0,50-0,67) - 3,18 (2,57 – 3,78)

Urea (mmol/L)

Män, all	4,00 (3,73-4,27) - 11,22 (9,75 – 12,69)
Män, utan CVD	3,92 (3,58-4,26) - 10,51 (9,08 – 11,94)
Kvinnor, all	3,63 (3,51-3,75) - 9,60 (9,14 – 10,07)
Kvinnor, utan CVD	3,62 (3,50-3,74) - 9,48 (8,74 – 10,21)



Opfølgning af patienter med lavt D-vitamin

Morten J. Christensen¹, Henrik Hey², Iben Larsson³, Anne Schmedes¹ og Ivan Brandslund¹
 Klinisk Biokemisk¹ og Medicinsk² Afdeling, Sygehus Lillebælt, Vejle og SAFE, Amgros I/S³
 anne.vibeke.schmedes@slb.regionssyddanmark.dk



Effekten af D-vitamin på det muskuloskeletale apparat har i mange år været kendt og veldokumenteret, men de senere års forskning har medført en øget fokus på dets mulige betydning i en række alvorlige sygdomme som fx cancer, reumatoid artrit, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, hjerte-karsygdomme og dissemine- ret sklerose m.fl. (1,2) Der har været megen omtale af denne association i medierne, hvad der har bevirket at D-vitamin er blevet et ”hot emne” også blandt befolkningen. Forskning i ind- og udland har længe indikeret at D-vitamin behovet ligger højere end det nuværende anbefalede daglige tilskud (ADT) fra fødevarestyrelsen på 5 µg til raske voksne op til 70 år (3). Fødevarestyrelsens anbefalinger harmonerer ikke med de Nordiske Næringsrekommendationer som er 7,5 µg/dag (4). Status er for nuværende at Sundhedsstyrelsen fastholder sine hidtidige anbefalinger, som bl.a. fastslår at raske under 70 år ikke behøver tilskud bortset fra risikogrupper (5).

Den øgede interesse har medført en eksponentiel stigning i antallet af analyser for 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) (1). Feks. er analyseantallet steget fra ca 300 til ca 45.000 analyser pr år over de seneste 10 år på Klinisk Biokemisk afdeling, Vejle Sygehus, svarende til ca. 7.700 målinger pr 100.000 mennesker pr år.

Desværre er det ikke altid, at kontrolmålinger viser den forventede stigning i D-vitamin.

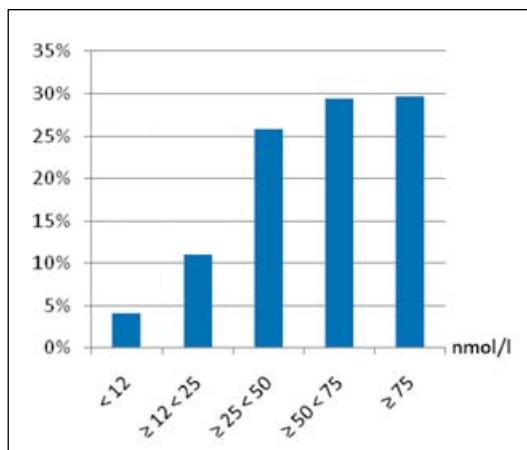
På denne baggrund har vi undersøgt, om patienter, der har fået påvist et behandlingskrævende lavt D-vitamin niveau (< 25 nmol/l 25-OH-D ifølge Sundhedsstyrelsens seneste anbefalinger), har fået tilbuddt en sufficient behandling. Vi har i stikprøver ud fra 65.879 25-(OH)D3 målinger fra Klinisk Biokemisk Afdeling på Vejle Sygehus i perioden juni 2006 til juli 2009 (6) undersøgt vha. telefoninterview, hvilken

dosering der er givet, om behandlingen bliver fulgt og om D-vitamin stiger.

Årsager til manglende behandlingsrespons

D-vitamin mangel (< 25 nmol/l) er stadigvæk et betydeligt problem. Fordelingen af 65.879 P-25-OH-D3 analyser fremgår af Figur 1, hvor 41 % af patienterne havde et niveau < 50 nmol/l, og kun 30 % havde et niveau ≥ 75 nmol/l

Selv om man ved måling hos den enkelte patient har fundet D-vitamin mangel er behandlingen tilsyneladende problematisk, specielt blandt danskere med en anden etnisk herkomst. Det har været kendt i årevis, og der har været øget fokus specielt på denne gruppe (7). Alligevel er der 48 % indvandrere i stikprøven, der ikke responderer på konventionel behandling. Komplianceproblemet er søgt afhjulpet med et større antal injektioner af D2-vitamin, hovedsageligt til indvandrere (41%), uden særlig effekt.



Figur 1. Fordeling af 65.879 P-25(OH)D3 målinger, udført på Klinisk Biokemisk Afdeling på Vejle Sygehus i perioden juni 2006 til juli 2009

Den manglende effekt af behandling med D-vitamin kan have flere årsager. Dosis kan være for lav. Tidligere fandtes der stort set ikke kommersielt tilgængelige tabletter med et indhold af vitamin D3 større end 10 µg/tablet, enten alene eller i kombination med kalk, og derfor har doser på 10-20 µg /dag nok ofte været anvendt som en startdosis ved D-vitamin mangel. I dag findes en lang række præparater på markedet og indholdet er op til 38 µg vitamin D3 pr. tablet (1).

Når en patient har fået målt en plasmakoncentration på f.eks. 15 nmol/l 25-OH-D3 og man ønsker at bringe patienten op på et niveau på ca. 80 nmol/l skal der som standardregel tilføres 80 minus 15 µg/dag, dvs. 65 µg/dag. (8). Doser på 10-20 µg/dag er derfor ikke tilstrækkelige ved behandling af betydelige D-vitamin mangel, da det kun vil medføre en stigning på 10-20 nmol/l. Den største effekt af D-vitamin behandling ses hos patienter med det laveste D-vitamin niveau (1).

Da Fødevarestyrelsens generelle anbefalinger mht. dagligt indtag af D-vitamin stadig kun er 5 µg/dag for voksne danskere (3), er det vanskeligt for personale på landets apoteker at vejlede korrekt, når patienter med D-vitamin mangel henvender sig, med mindre patienterne har et helt konkret doseringsforslag fra den behandelnde læge. Apotekerne kan ikke anbefale doser, der går ud over de officielle anbefalinger. Sundhedsstyrelsen har ikke anbefalinger for raske voksne danskere. De anbefaler kun D-vitamin (10 µg/dag) til personer med mørk hud, personer der ikke får tilstrækkeligt sollys, f.eks. natarbejdere samt gravide. Derfor er det yderst vigtigt, at lægen sikrer sig at patienterne får skriftlige dosisforslag med på apoteket. Da halveringstiden for 25-OH-D3 er 3-4 uger, skal en kontrolmåling tidligst foretages efter ca. 3 måneder.

En anden årsag til manglende effekt af D-vitamin behandling kan være, at man behandler med D2 vitamin men måler D3 vitamin.

25-hydroxyvitamin D måles på forskellig måde på de klinisk biokemiske afdelinger. Enten anvendes en immunkemisk analysemethode eller en kromatografisk analysemethode. Hvis man vælger at behandle en patient med D2 vitamin er det yderst vigtigt, at man undersøger om den metode der benyttes på det lokale laboratorium nu også medmåler 25-hydroxyvitamin D2 (25-OH-D2), da det er denne metabolit der stiger ved behandlingen og ikke 25-OH-D3.



Foto: Henrik Alfthan.

Størstedelen af 25-hydroxyvitamin D analyserne i Danmark bliver udført med immunkemiske metoder, altovervejende fra to producenter, Roche og Diasorin. Roche analysemetoden medmåler ikke 25-OH-D2, mens Diasorin analysemetoden i et vist omfang medmåler 25-OH-D2, men koncentrationen underestimeres (9).

En del analyser udføres også v.hj.a. højtryksvæskekromatografi med tandem massespektrometri, og her kan 25-OH-D2 medbestemmes.

Anvendelse af D2-vitamin udgør således et problem med hensyn til at opnå valide analyseresultater for det faktiske D-vitamin indhold i patienternes blod, idet patienterne kan være forgiftede med D-vitamin og alligevel præsentere et lavt niveau for vitaminet.

Størst risiko for fejlvurdering er der for patienter med svær D-vitamin mangel, og som derfor får ordineret D-vitamin som injektionsvæske, der udelukkende indeholder D2-vitamin.

Udover problemet med hvorvidt 25-OH-D2 måles

(Fortsætter side 52)

(Fortsat fra side 51)

korrekt er der også et problem med at fastslå, hvilken dosis af D2 vitamin der skal indtages, idet D2 og D3 ikke er ækvipotente (10).

Endelig er det påvist, at niveauet af 25-OH-D2 kun stiger meget langsomt over uger efter injektion af D2-Vitamin. Terapeutiske niveauer opnås ikke og det er derfor ikke en velvalgt behandling ved svær mangel (11). Et anbefalet referenceinterval findes ikke for D2 og analysedata er således intetsigende.

En tredje årsag til manglende effekt af behandling kan være at patienten er overvægtig.

En del publikationer beskriver studier hvor der er fundet en sammenhæng mellem D-vitamin mangel og overvægt. Her spiller det abdominale fedt den største rolle.

Jorde et al (12) har påvist at en ugentlig dosis på 1000 µg D3-vitamin svarende til 143 µg/dag medfører et steady state niveau af 25-OH-D3 på ca. 132; 120; 108 og 95 nmol/l hos personer med BMI på henholdsvis < 30,0; mellem 30,0 og 34,9, mellem 35,0 og 39,9 og større end 39,9. Til trods for en ret høj dosis gennem 12 måneder er 25-OH-D3 koncentrationen altså hos den tungeste gruppe forblevet under 100 nmol/l. Egne endnu ikke publicerede resultater viser tydelig sammenhæng mellem 25-OH-D3 og BMI samt taljemål, såvel hos raske som hos patienter med type 2 diabetes. Jo højere BMI og taljemål desto lavere 25-OH-D3.

Et specieltilfælde er patienter, der har en Vitamin D receptor (VDR) polymorfisme, hvor receptoraktiviteten for D-vitamin er reduceret. Hos disse patienter ses en øget forekomst af D-vitamin relaterede sygdomme. Forskellige studier beskriver en tendens til, at VDR polymorfisme hænger sammen med overvægt (13,14,15). Også hos personer uden funktionel genetisk VDR polymorfisme har en del studier vist et lavere indhold af 25(OH)D-vitamin hos overvægtige sammenlignet med kontrolpersoner (16,17,18). En mulig forklaring er, at biotilgængeligheden af D-vitamin hos overvægtige reduceres, fordi noget af D-vitaminet oplagres i fedtvævet (19)

Endelig er den måske vigtigste årsag til manglende effekt, at patienterne har dårlig compliance.

Det er nok det største problem. Det er centralt at forklare patienten vigtigheden af en stabil daglig indtagelse af D-vitamin. Det bør kombineres med en kontrolmåling hver 3-6. måned, specielt hos indvandrere, til behandlingsmålet er nået.

Faktaboks

- Der udføres et stort antal målinger for 25-hydroxyvitamin D hvor resultatet viser D-vitamin mangel uden at patienten efterfølgende opnår højere koncentrationer trods angiveligt behandlet.
- Det er specielt indvandrere, der ikke stiger i D-vitamin niveau, når de sættes i behandling.
- 20-25 % af patienterne får angiveligt ikke tilbuddt behandling trods indikation for behandling.
- Der er ingen grund til at anvende D2-vitamin til injektion, da der findes gode alternativer med D3 vitamin.
- For normalvægtige: Hvis en patient har fået målt en plasmakoncentration på f.eks. 15 nmol/l 25-OH-D3 og man ønsker at bringe patienten op på et niveau på ca. 50 nmol/l skal der som standardregel tilføres 50 minus 15 µg/dag, dvs. 35 µg/dag.
- Overvægtige har behov for betydeligt højere doser af D-vitamin.
- Kontrolmåling foretages hver 3-6 måned til behandlingsmålet er nået.

Referencer

1. Hey H, Schmedes A, Horn P et al. Vitamin D-mangel. Ugeskr Læger 2009;171:2179-84.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. The New England Journal of Medicine 2007; 357:266-81.
3. Bekendtgørelse om kosttilskud, Bilag 3, Fødevareministeriet den 21. juli 2003.
4. Nordic Nutrition Recommendations 2004. Integrating nutrition and physical activity. Nord 2004:13. ISBN 92-893-1062-6.
5. Sundhedsstyrelsens anbefalinger om D-vitamin, 27. maj 2010 <http://www.sst.dk/Sundhed%20og%20forebyggelse/Ernaering/D-vitamin/Forebyggende%20D-vitamintilskud.aspx>.
6. Christensen MJ. Behandlingseffekt ved påvist lav behandlingskrævende Vitamin-D niveau. Stud med opgave, Syddansk Universitet, 2010.
7. van der Meer IM, Middelkoop BJC, Boeke AJP et al. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-

- Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporosis Int* online 12 May 2010.
8. Jensen JEB, Hyldstrup L. D-vitamin. Effekter, diagnostik og behandling. *Månedsskr Prakt Lægeger* 2009;87:1361.
 9. Glendinning P, Taranto M, Noble JM et al. Current assays overestimate 25-hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Ann Clin Biochem* 2006; 43:23-30.
 10. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:694-7.
 11. Leventis P, Kiely PDW. The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 2009;38:149-53.
 12. Jorde R, Sneve M, Emaus N et al. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010;49:401-7.

13. Grundberg E, Brändström H Ribom EL et al. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 2004;150:323-8.
14. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Hayes J et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism, Bone Mass, Body Size, and Vitamin D receptor Density. *Calcif Tissue Int* 1995;57:161-2.
15. Speer G, Cseh K, Winkler g et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur J Endocrinol* 2001;144:385-9.
16. Compston JE, Vedi S, Ledger JE et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2359-63.
17. Bell N, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370-3.
18. Arunabh S, Pollack S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:157-61.
19. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Am J Clin Nutr 2000;72:690-3.



Foto: Henrik Alftan.

Resestipendium från Klinisk Biokemi i Norden



Akutmottagningen, Hospital Sao José, Lissabon.
(Foto: Per Simonsson)

Redaktionen utlyser åter ett resestipendium till kliniska kemister med nyfikenheten i behåll. Senaste året har stipendier givits för två studiere- sor till USA och stipendiaterna har redogjort för sina besök i tidigare nummer av KBN.

Stipendiet är på högst 50.000 DKK som skall användas under 2012 - 2013. Målet är att stärka den klinisk kemiska utvecklingen i Norden. Resan

kan gå till ett annat land i Norden eller globalt i världen. Kravet är att sökande jobbar på lab i något av de nordiska länderna.

Stipendiet kan tilldelas en eller flera sökanden och skall användas till resa och uppehålle vid utländskt laboratorium för att:

- Lära nya tekniker
- Fortsätta forskningsprojekt vid nytt laborato- rium där det finns specialkompetens
- Skapa kontakter med *Centers of excellence* i utlandet
- Resestipendier ges inte till kurser och kon- gresser.

Ansökningen skall innehålla:

1. En kort beskrivning av målet med resan och uppehållet
2. En bekräftelse från värdlaboratoriet att sökan- den är välkommen som gästforskar
3. En budget för uppehållet

Det förväntas att stipendiaten skall skriva en artikel i Klinisk Biokemi i Norden om vad som uppnåddes under resan.

Ansökan skall skickas senast 1 juni 2012 till:

Per Simonsson
Klinisk kemi Skåne
Skånes Universitetssjukhuset
SE-205 02 Malmö
Sverige
e-post: per.simonsson@med.lu.se



En **stærk** kombination til måling af akutparametre

AQT90 FLEX

- Analyse af hjerte-, koagulations-, infektions- og graviditetsmarkører fra en enkelt prøve
- Op til 30 prøver i timen
- Overlegen analytisk præcision
- Automatiseret opblanding og måling
- Ingen kontakt med blod eller affald
- Fuld dataudveksling

ABL90 FLEX

- 17 målte parametre inklusiv laktat og bilirubin
- Op til 30 prøver i timen
- Måler på kun 65 µl blod
- Prøveresultat på bare 35 sekunder
- Maksimal oppetid - altid klar
- Fuld dataudveksling
- Fuld remote support i POC

Simpler, faster, better

RADIOMETER

Denmark

Radiometer Danmark
Åkandevej 21
DK-2700 Brønshøj
Tel: +45 38 27 28 29
Fax: +45 38 27 27 12
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

Sweden

TRIOLAB
Åväcksgatan 6, Box 2109
SE-431 02 Mölndal
Tel: +46 31 81 72 00
Fax: +46 31 81 72 28
www.triolab.se

Finland

TRIOLAB
Lemminkäisenkatu 20
FI-20520 TURKU
Puh.: +358 201 226 600
Fax: +358 201 226 601
www.triolab.fi

Den skiløpende vitenskapskvinne: Tilbake til utgangspunktet

Kristin Moberg Aakre



Den siste helgen i januar drar vi alltid til Finse (<http://www.finse1222.no/finsejazz.html>). En underlig forsamling av jernbanearbeidere, biologer, småbrukere, leger, it ingeniører, pølsemakere, gravemaskinførere, sykepleiere, en journalist i NRK og en tidligere kirketjener. Vi skal høre litt jazz, gå på ski, spise uendelig god mat, drikke vin og bare være sammen. Fredag kveld starter med sushi og rakfisk. På lørdag står vi opp uthårt på dagen, møtes på kjøkkenet - drikker kaffe eller te - frokost. Myser litt ut vinduet, mumler om været og evt. hodepiner. Så drar vi på tur. Noen av oss.

Helt siden 1997 har jeg gått denne turen med ulike venner og bekjente; en lørdag formiddag i året, lett fyllesyke i isødet, på vei mot Klemsbu 1600 moh, tolv kilometer, 378 meter stigning, 2 timer opp, en halv time tilbake. Vi har hatt regn, snøstorm, strålende sol og pudderføre. En gang var det 37 minusgrader og lilla solnedgang over St Paul. Da frøs tårene på kinnnet. Fire, fem stykker pleier vi å være. I år er det bare meg og Johannes. Vi kommer, som vanlig, av gårde litt uthårt på dagen, når gjestene fra hotellet er på vei hjem. Det gjør ingen ting, vi har rutine. Vi går jevnlig og sikkert. Johannes foran, jeg bak. Som to gamle bryggerihester på runde. Johannes er en grei kar som nesten aldri sier noe. Stillhet er ikke farlig når man går på ski. Jeg er varm og trygg inne fjellanorakken, jeg kjenner på vinden og været rundt meg og lar de lange tankene komme.

Etter den første bakken passerer vi høyspent-mastene. På høyre side ligger Finsenutane og Finse-såta. Foran er det hvitt. Jeg funderer på hvordan det var her den gangen i 1946 da Nordisk forening for klinisk kjemi ble stiftet. Hvem var de? Hvorfor i all verden dro de hit?? Det må jo ha vært en nordmann

som hadde ideen. Kanskje gikk de denne turen, og la engasjerte planer for en nordisk klinisk kjemisk fremtid. Ville de vært fornøyd med resultatet i dag? Kanskje dro de til breen. Hardangerjøkulen. Inne på togstasjonen finns bilder av tyske okkupasjonsstyrker som fyller igjen bresprekkene med sagmugg for å planere ut breen slik at den kan brukes som flyplass. Kanskje kikket de gamle klinisk kjemikere på restene av dette, humret i skjegget (jeg går ut fra at de var alle menn) og minnet hverandre på at det ikke har gjort en ting før ikke alltid er et bevis på at man har funnet på noe genialt.

Over myra mot den andre stigningen går vi side om side. Himmelen er høy, sola bryter igjennom av og til. Skiene mine knirker. Jeg kan ikke så mye av den nordiske klinisk kjemiske historie. Jeg kan noen navn. Eldjarn, Hellsing, Astrup. Var de her den gangen i 1946? Jeg burde visst men vet det ikke. "Hva vil du bli husket for?" ble jeg en gang spurta på et jobbintervju? Jeg ble svar skyldig over et sånt merkverdig spørsmål. Jeg hadde mange konkrete planer for hva jeg ville gjøre hvis jeg fikk jobben men hadde aldri ofret mine memoarer en tanke. Blir vi husket for det vi gjør, for det vi er? Neppe. Det som blir husket er det som er skapt. For det består. Nordisk forening er her og til glede for oss. Det andre har vi glemt. Han lurtet på hva jeg ville skape. Vet jeg det?

Johannes går foran opp den tredje bakken. Den er lang og seig, jeg takker Gud for skifellene mine. Finse er et underlig sted. Det finns en bauta som minnes Robert Falcon Scott og hans medvandrere. De trente her før den fatale ekspedisjonen for 100 år siden. Det bodde folk her. Kirke, skole og samfunnshus. Etter at bergensbanen åpnet i 1909 var togvokterer plassert langs hele linjen. De 13 barna i de to "vokterfamiliene" 5 km mot vest gikk på ski til og fra skolen på Finse. Når været var dårlig ble de hjemme. Sonia Henie gikk på skøyter i Norges første innendørs



Klemsbu (Foto: Tunde Nesbø)

skøytehall. Opp av gulvet i Boggien (puben innredet med gamle togkupeer der jeg gjentatte ganger har danset i skisko) stikker en stein som kom til syne da toglinjen ble bombet under andre verdenskrig. Der finnes også utstilt rekvisita fra en film Georges Lucas spilte inn på søttitallet.

Den fjerde og femte bakken går nesten i ett. Ingen ting er uforanderlig, og den siste familien flyttet fra Finse i 1987. Samfunnet er endret men ikke forfalt. Husene står, det er faktisk meget kostbart å kjøpe en leilighet eller hytte på Finse i dag. Endringer kan være positive. På søttitallet hadde ikke de fastboende adgang til hotellet på stasjonen. I dag finns intet annet sted i Norge, tror jeg, hvor man har et tilsvarende sammensveiset miljø av helge-fastboende. Man trenger hverandre og bærer over med hverandre når klimaet er arktisk. Det snakkes av og til om at faget klinisk kjemi ikke vil bestå i fremtiden og da jeg disputerte for et halvt år siden bemerket oponentene at oppgaven var besynderlig klinisk og at det ikke stod et eneste ord om metodeutvikling. Fremtiden vil vise om klinikken blir mer tydelig i den nye klinisk kjemiske historien. *The empire strikes back.*

Opp den sjette bakken begynner jeg å bli sliten. Det er uvant å gå på ski. Vi stopper og drikker vann. Jeg tenker på alt jeg har lært de siste årene. Kanskje den viktigste lærdommen var det å lære hvor mye man ikke kunne. De første gangene jeg fikk en vitenska-

pelige artikkel tilbake med fagfellevurdering ble jeg irritert over at noen kunne kritisere denne, etter mitt skjønn, perfekte artikkel som vi hadde jobbet så mye med. Nå er jeg dypt takknemlig for at noen tar seg tid til å lese det vi sender inn og gir noen råd før sakene kommer på trykk. Ting blir alltid bedre – noen ganger mye bedre. Jeg minnes en (den gang så irriterende) refusjon som jeg nå tenker har reddet min klinisk kjemiske "ære". Det er godt å få hjelp.

Det blåser kraftigere opp den syvende bakken. Snøen fokker og reduserer sikten. Men Johannes mener det

vil gå bra. Vi har kart og kompass. Tilslutt ligger Klembsbu der. Nediset, skeiv og skakk. Med skjelvende lärmuskatur klatter vi opp til døren. Den er plassert oppunder taket fordi hytta i snørike vintré begraves fullstendig - bare pipen stikker opp. Nede i tussmørket får jeg kaffe og kvikkklunsj av Johannes. Vi hviler noen få minutter men ikke lengre, det er kaldt her nede og mørket kommer halv fem. Jeg ler litt av denne hytta som på utsiden ser så underlig ut men som likevel oppfyller sin funksjon perfekt. Vi mennesker former hverandre. Møter du arbeidsomme mennesker blir du flittig, de som trykker deg ned vil du slå tilbake mot, de rause gjør deg raus, de manipulerende får man lyst å lure. Det er tom beskrevet, dog i en relativt gammel publikasjon (Matteusevangeliet kap 5-7).

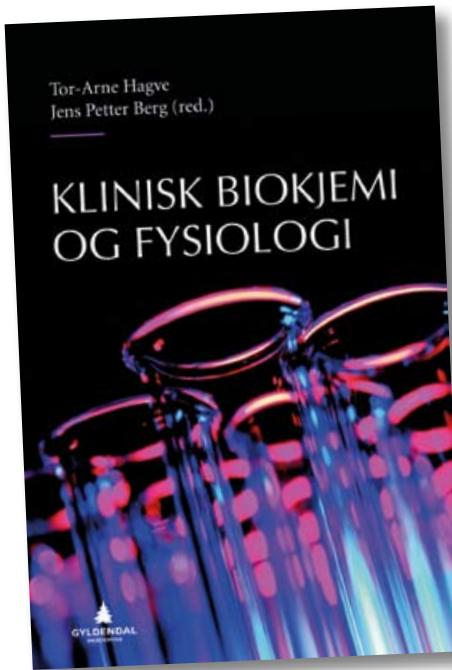
Det går fort nedover etterpå, de lange tankene er forbi. Etter en knapp halv time står vi på toppen og ser utover toglinjen og hele Finsebygda. For ikke lenge siden fikk den en ny rolle i den klinisk kjemiske historien og slik sett gjenfødes den stadig som nordisk biokjemisk vugge. Annen hvert år arrangerer SJCLI og nordisk forening kurs i artikkelskriving her. Ikke vet jeg hva de tenkte på når de valgte å plassere det her, men jeg liker det. Det sikrer at de fleste som skal jobbe innom klinisk kjemi i fremtiden minst en gang får komme hit. Så kan de se utover isødet, reflektere over (yrkes)livet og se hvor det hele startet.

Book review:

Klinisk biokjemi og fysiologi, Tor Arne Hagve and Jens Petter Berg

Isleifur Olafsson

Department of Clinical Biochemistry, Landspitali University Hospital, Reykjavik.



The first edition of the Norwegian textbook, *Klinisk biokjemi og fysiologi*, was published in 1997, but earlier editions were printed as compendiums, dating back to 1972. The new edition is the fifteenth, if the compendiums are taken into account, but the fourth edition as a textbook. An elite team of 40 Norwegian professionals in clinical biochemistry and physiology contributed to the present publication. As stated in the foreword the textbook is first and foremost written for medical students and is intended to describe basic biochemical and physiological knowledge and pathophysiology of clinical conditions.

The textbook is published by Gyldendal Akademisk i Oslo and covers 448 pages, an addition of approximately 50 pages compared to the third edi-

tion. In the new edition the contents are subdivided into a general part and an organ related part and the 33 chapters are thus rearranged compared to previous edition. Three new chapters are added, one on trace elements, the second on autoimmune disorders and autoantibodies and the third on cerebrospinal fluid analysis in conjunction with diseases causing dementia. A separate chapter on clinical enzymology has been deleted but enzymes are addressed under the organ specific chapters. Numerous colorful schematic and informative illustrations and tables are used and when authors want to put emphasis on specific facts they put it in highlighted text boxes. Clinical cases are presented in shaded text boxes and concluding remarks and conclusions are found on the following pages.

The text is straightforward and easily understood. Biochemical and physiological processes in health and disease are in some instances dealt with in separate chapters but sometimes they are integrated. The chapters on hematology and coagulation as well as those on diseases of the heart are very well written and illustrated. A few shortcomings in this otherwise well constructed book could nevertheless be mentioned. The textbook does not discuss analytical methods used in clinical biochemistry, instrument technology, molecular genetics or therapeutic drug monitoring. In the chapter on kidney function and electrolyte balance information about iohexol clearance and cystatin C are missing. The text on the biological and clinical aspects of PSA and other cancer markers is quite limited.

This textbook can be highly recommended for medical students, but can also serve as a handy and quick orientation for laboratory personnel and other more knowlegable readers.

Redaktionskomitéen for Klinisk Biokemi i Norden:

Hovedredaktør: Per Simonsson · Tryk: Clausen Offset

Danmark

Overlæge Linda Hilsted
Klinisk biokemisk afd. KB
Rigshospitalet
Blegdamsvej 9
DK-2100 København Ø
Telefon: +45 35 45 20 16
Telefax: +45 35 45 28 80
E-mail: linda.hilsted@rh.regionh.dk

Island

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

Finland

Sjukhuskemist Henrik Alftan
Helsingfors Universitetscentral-
sjukhus
HUSLAB
Kvinnokliniken
Haartmansgatan 2
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
Telefax: +358 9 471 74806
E-mail: henrik.alfthan@hus.fi

Sverige

Docent Per Simonsson
Klinisk kemi
Labmedicin Skåne
SE-205 02 Malmö
Telefon: +46 768 890504
E-mail: per.simonsson@med.lu.se

NFKK

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

Norge

Overlege Kristin Moberg Aakre
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland Universitetssykehus
N-5020 Bergen
Telefon: +47 5597 3188
Telefax: +47 5597 5976
E-mail:
kristin.moberg.aakre@helse-bergen.no

Sverige

Professor Anders Larsson
Avdelningen för klinisk kemi
Akademiska sjukhuset
S-751 85 Uppsala
Telefon: +46 18 6114271
Telefax: +46 18 552562
E-mail: anders.larsson@akademiska.se



Til manuskriptforfattere

Bidrag til Klinisk Biokemi i Norden sendes i elektronisk versjon til den nasjonale redaktøren som er angitt ovenfor. Formen på manuskriptet skal være som beskrevet i Vancouver-aftalen (<http://www.etikkom.no/NEM/REK/vancou.htm>). Meddelelser og korte innlegg skrives ført-løpende, 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 sendes i elektronisk form.

Litteraturhenvisninger nummereres 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 manuskriptene vil ikke bli vurdert med referee-system. Redaksjonskomiteen vurderer imidlertid alle manuskripter innholdsmessig og redaksjonelt og foreslår eventuelle endringer.

Klinisk Biokemi i Nordens redaktion 2012

Linda Hilsted, Kristin Aakre, Per
Simonsson, Palle Wang, Henrik Alftan,
Ingunn Þorsteinsdóttir, Anders Larsson.

Se også KBN's hjemmeside: 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 ansvaret for Scandinavian Journal of Laboratory and Clinical Investigation (SJCLI), har ansvar for utgivelse av Klinisk Biokemi i Norden, og står bak arrangementer av de nordiske kongresser i klinisk kjemi.

Det nåværende styre består av Nete Hornung (Randers), Henrik Jørgensen (Bispebjerg), Tuula Metso (Helsingfors), Harri Laitinen (Helsingfors), Jón Jóhannes Jónsson (Reykjavík), Ingunn Þorsteinsdóttir (Reykjavík), Tor-Arne Hagve (Oslo), Helge Rootwelt (Oslo), Lena Norlund (Karlstad)) og Per Bjellerup (Västerås).
Ordførande: Ingunn Þorsteinsdóttir. Sekreterare: Tuula Metso.

How can I expand my lab's capabilities but not my budget?



NOW AVAILABLE!

Vitamin D Total
on ADVIA Centaur®
Immunoassay Systems

Siemens offers flexible systems and a versatile assay portfolio to increase capacity without straining your resources.

With our diverse range of immunoassay, clinical chemistry, and integrated platforms, you can enhance your operational efficiency while seamlessly meeting ongoing demands. And, together with our comprehensive disease-state menu, Siemens enables you to focus on what matters most—improving service to clinicians and care to patients. Find out more at www.siemens.com/diagnostics

Answers for life.

SIEMENS