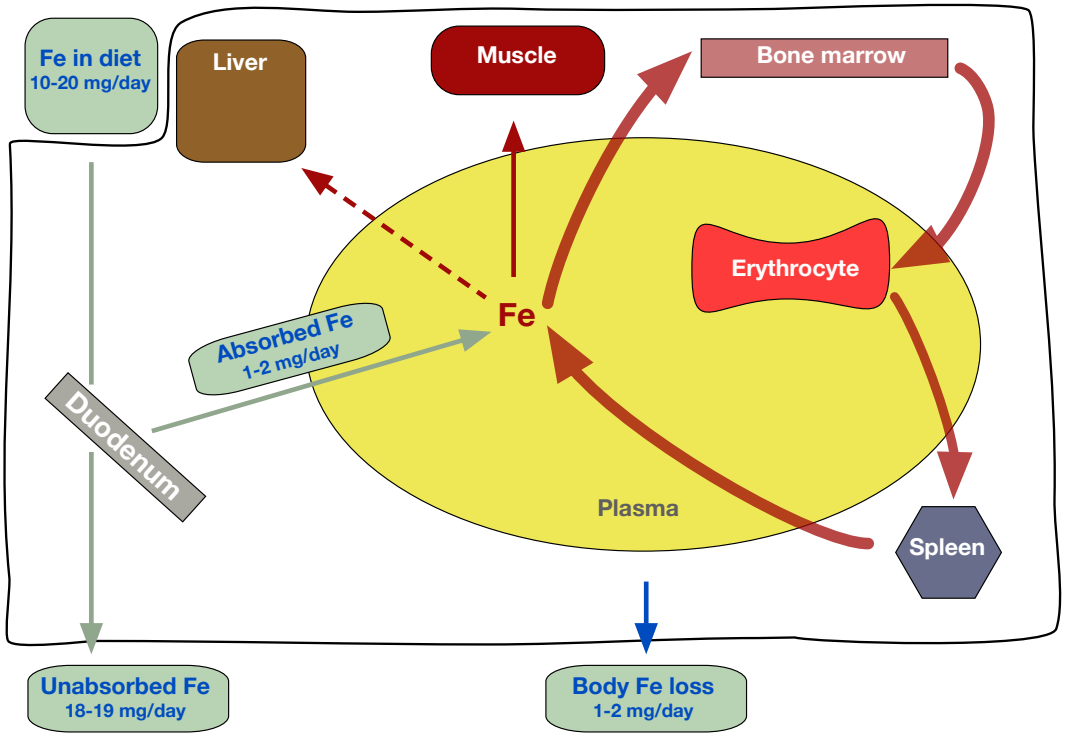
ISSN 1101-2013

Klinisk Biokemi i Norden



Nordisk Forening for Klinisk Kemi

Nr. 2 · vol. 30 · 2018

SIMPLICITY AND RELIABILITY **MAKE GREAT CHEMISTRY**

One system brings it all together

Beckman Coulter's DxC 700 AU—the latest analyzer within an extensive chemistry portfolio—harnesses two key market demands and unifies them within one powerful laboratory solution:

- Simplicity: Experience the intuitive software, optimized workflow and ergonomic design
- Reliability: Elevate productivity through uptime, fast turnaround time and minimal maintenance

Watch the video series to learn more about the DxC 700 AU at www.beckmancoulter.com/DxC700AU

© 2017 Beckman Coulter, Inc. All rights reserved. Beckman Coulter, the stylized logo and the Beckman Coulter product and service marks mentioned herein are trademarks or registered trademarks of Beckman Coulter, Inc. in the United States and other countries.

For Beckman Coulter's worldwide office locations and phone numbers, please visit www.beckmancoulter.com/contact

AD-52177

BECKMAN COULTER

Move healthcare forward.

INDHOLD

Leder 4
Helle B. Hager

Ordførerspalten 7
Yngve Thomas Bliksrud

Hellsingprisen 8
Ingunn Þorsteinsdóttir

Nordic Congress in Clinical Chemistry. 10
Annakaisa Herrala, Tuomas Mäntylä and Sanna Valtanen

Hepcidinets roll i dagens anemiutredning 12
Outi Itkonen

Epigenetikk – en molekylær bro mellom arv og miljø 18
Kaja Kristine Selmer og Magnus Dehli Vigeland

Normalvärden för 80-åriga män och kvinnor bosatta i Uppland 26
Johanna Helmersson-Karlqvist

Patientens tillgång till sin journal via nätet. 32
Karin Fugmann

Summary of an evaluation organised by SKUP 36
Grete Monsen

Info om NFKK och redaktion. 38

***Omslagsbild: Järnhomeostas. Bearbetad av Henrik Alfthan* från Brissot P, Loreal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a clear land, keeping mysteries. J Hepatol 2016;64:505-15.**

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

Foto: Morten Rakke Photography

Ekstern kvalitetssikring er spennende

Helle Borgstrøm Hager

Deltakelse på eksterne kvalitetssikringprogrammer (EQA-programmer) er viktig for å sikre analysenes riktighet. Kontrollmateriale sendes ut av en ekstern, uavhengig instans. Laboratoriet mottar materialet, analyserer prøven og rapporterer svaret tilbake. Kvaliteten på kontrollmaterialet er avgjørende for validitet og nytteverdi. Helst bør kontrollmaterialet være kommutabelt, i klinisk relevante konsentrasjoner og ha en referanseverdi. Laboratoriet mottar en rapport tilbake der eget måleresultat er vurdert mot fasit eller gjennomsnitt for metodegruppen og sammenholdt mot spesifiserte grenser. De fleste er nok enige om at EQA er viktig for vurdering av laboratorienes analysekvalitet. Men visste du at deltakelse i EQA-programmer også kan gi deg ny kunnskap og litt spenning i hverdagen? Hvis nei, bør du uansett lese videre.

"A female aged 62 with liver cirrhosis and diabetes becomes unwell at home and is brought to the emer-

Biotin beware – why?

GORDON AVERY MSC, MANAGER MEDICAL AFFAIRS IN ABBOTT, GIVES A BRIEF OVERVIEW OF BIOTIN INTERFERENCE IN SOME IMMUNOASSAYS

Recent studies and case reports are driving awareness that Biotin can interfere with laboratory testing. Patients, laboratories and physicians may not know about the presence of Biotin, so education and awareness can help reduce the potential for diagnostic errors.

In 2015 a 55-year-old man with multiple sclerosis was referred to a hospital thyroid unit because the screening thyroid function tests showed markedly elevated FT4 and FT3 results nd low (apparently suppressed) levels of TSH[1]. This pattern of results typically suggests a severe form of Graves' disease. However a thyroid scan with 123-Iodine showed a normal thyroid gland with normal radioiodine uptake. The patient showed no symptoms of hyperthyroidism. As the biochemical results were discordant with the patient's clinical assessment, investigations for assay interference from drugs or other compounds were conducted.

It emerged that the patient had taken very high doses of biotin (300 mg daily, roughly 1,000 times the recommended daily intake) as a study had suggested that biotin might be beneficial for multiple sclerosis patients. The discontinuation of biotin supplements resulted in the FT4, FT3 and TSH results returning to within reference range values in just a few days.

Just a few months ago, the U.S Food and Drug Administration (FDA) issued a Safety Communication[2] to alert the public, health care providers and laboratory personnel that Biotin can interfere with certain lab tests (including troponin) and cause incorrect lab test results which in one case reported to the FDA was linked to the death of a patient.

Abbott has recently conducted an evaluation and no on-market ARCHITECT assay formulations use the free capture streptavidin/biotin assay format referenced[3].

5 steps to help reduce laboratory errors caused by biotin

1. Raise Awareness
2. Know your assays and the impact biotin can have on them
3. Educate your health care providers and patients
4. Have a contingency plan for acute care settings
5. Recognise there are laboratory methods that are not impacted by biotin that can provide an alternative option for your patients

References

1. Barbesino Thyroid 2016; 26: 860–863.
2. https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/ MedicalProducts/ucm586641.htm
3. Abbott Product Information Letter PI1011-2017.

For more information

T: +45 39770008
E: najarak.steenfos@abbott.com

Abbott

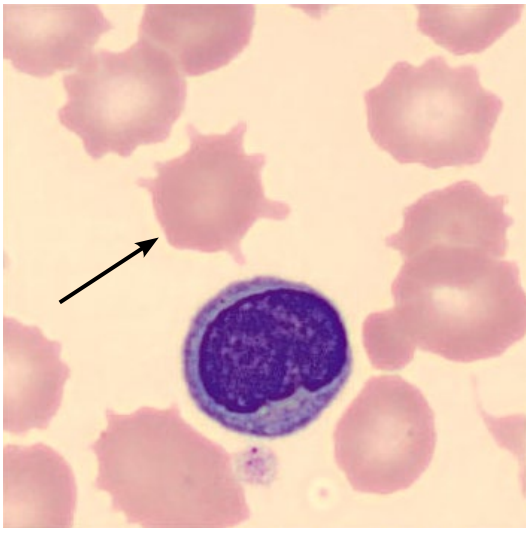
gency department. Hb 79 g/L, MCV 89 fL, WBC 22 x 10·9/L, plts 52 x 10·9." Slik lyder teksten til en utsending fra EKV-programmet «General Haematology Digital Morphology Scheme» fra UKNEQUAS. Programmet består av digitale blodutstryk som deltakerne skal vurdere sammen med en kort tekst om problemstilling og blodverdier. Først skal man rapportere all patologi man ser og deretter skal man angi de fem viktigste funn i utstryket og rangere dem etter hvor viktige de er. Ofte får man til slutt spørsmål om forslag til diagnose.

Selv føler jeg det litt som å være oppe til eksamen, og oftest bruker jeg langt mer tid enn jeg ville ha brukt på et blodutstryk fra en pasient. Jeg tvinges til å reflektere over hvilke funn som er typiske ved ulike tilstander, slår opp i lærebøker/atlas, søker i full fart etter relevante artikler på PubMed og Google - og får ny innsikt.

Denne gangen var blodbildet litt spesielt: Det var rikelig med akantocytter, én kjerneholdig erytrocytt, ett Howell-Jolly legeme, sferocytter og trombocytopeni. Hvilken tilstand kunne forklare et slikt bilde? Etter oppslag i lærebøker, nettsøk og dyp grubling, kom jeg frem til følgende tentative diagnose: «Spur cell hemolytic anemia, a rare complication of advanced liver disease.» Jeg hadde aldri hørt om denne sykdommen før, men følte meg likevel ganske sikker da jeg trykket på «send». Alt stemte jo så bra; de kliniske opplysningene om at pasienten i utgangspunktet hadde en levercirrhose og de karakteristiske mikroskopifunnene. Tilfredsstillelsen over at jeg hadde lært noe nytt var stor - selv om min konklusjon kunne vise seg å være feil.

Denne gangen var det bare en EQA-besvarelse som ga meg en spennende og lærerik dag på arbeid. Andre ganger kan det være livsviktig for pasientene at vi på laboratoriet oppdager og identifiserer abnormale celler, slik at de kan få en raskere diagnose og riktig behandling. Det kan for eksempel være å oppdage schistocytter (fragmenterte erytrocytter) slik at pasienten raskere får diagnosen trombotisk trombocytopenisk purpura og dermed riktig behandling, eller å varsle om blaster eller annen alvorlig patologi.

Her kunne denne lederen ha sluttet. Men jeg har lyst til å hoppe ca. ett år frem i tid fra denne EQA-besvarelsen. En hematolog var innom laboratoriet for å se på blodutstryk og fikk hjelp av meg til å ta opp bildene fra vårt digitale mikroskop. Vi så på bildene sammen og hun nevnte at pasienten var en kvinne med kjent levercirrhose som nå var innlagt med noe som så ut som en hemolytisk anemi. Direkte antiglobulintest var imidlertid negativ og hun hadde ikke respondert på steroidbehandling. Erytrocyttbildet viste en klart økt andel akantocytter i utstryket. Uten å tenke meg noe særlig om, datt det ut av meg: «Hun har ikke spur cell anemia, da?» Hematologen så spørrende på meg. I likhet med meg ca. ett år tidligere hadde hun ikke hørt om diagnosen. Men alt passet med nettopp spur cell anemi og pasienten kunne overflyttes fra hematologisk avdeling tilbake til gastromedisin. Det er tilfredsstillende å kunne bidra til at pasientene får riktig diagnose og behandling. Ved vurdering av hematologiprøver er det viktig med god evne til å identifisere abnormale celler og samtidig kunne vurdere betydningen av funnene. Deltakelse i noen EQA-programmer kan stimulere og forbedre denne evnen og samtidig gi deg litt spenning i hverdagen – trening gir mening!



Bildet fra DI60 (Cellavision) fra pasienten med sannsynlig spur cell anemi. Akantocytt merket med sort pil.

Ordförandespalt

Yngve Thomas Bliksrud

Laboratoriet brukes rett som det er som et symbol på vitenskapelighet og etterrettelighet. Laboratoriebenker og avtrekksskap dukker stadig opp i reklamefilmer hver gang noen vil understreke en vitenskapelig basis for sin virksomhet. I reklamefilm for hudkremer for eksempel får vi gjerne se noen tankefulle folk i hvite frakker med reagensglass og mikroskop mens stemmen på filmen forteller med stort alvor at hudkremen er «dermatologisk testet». Det er ikke rart at alle som ser på straks kjenner lykke, trygghet og en trang til å smøre seg grundig inn.

Biokjemiske laboratorier inngir altså stor respekt, og det er det grunn til. Det vet vi, som jobber ved medisinske laboratorier, bedre enn de fleste. Vi vet midlertid også at kvaliteten på en analyse ikke kommer av seg selv, det er svært mange kilder til målefeil. Dessuten kan selve markøren være tvilsom, ikke alt får mening bare fordi det måles i et imponerende laboratorium.

Et laboratorium rett utenfor Oslo tilbyr et omfattende repertoar av kontroversielle analyser. Et eksempel er tilbudet om bestemmelse av IgG-antistoffer for å påvise overfølsomhet for ulike næringsmidler. Den medisinske basisen for dette er ikke avklart, og lab'en skriver selv på sine nettsider at «Testene er ikke egnet til å stille medisinske diagnoser.» Allikevel tilbys utredningen som om den diagnostiske verdien var til stede. Pasienten må betale rundt 2000 kroner.

Jeg oppfatter denne praksisen som kritikkverdig. Det er ikke i orden å utnytte pasienters tillit til medisinske laboratorier til å selge analyser av tvilsom kvalitet. Praksisen ved nevnte laboratorium utenfor Oslo representerer dessverre et bekymringsfullt og aktuelt fenomen, hvor ideer og teorier om sykdomsmekanismer legges til grunn for anbefalinger om dyr utredning og behandling lenge før det er vitenskapelig grunnlag for det. Vår spesialitet burde være den første til å holde fanene høyt om viktigheten av vitenskapelighet og forsiktighet i bruk av biokjemiske analyser i diagnostikken. La oss gjøre det!

Kristoffer Hellsing priset 2017 tilldelas Elvar Theodorsson för artikeln: Validation and verification in clinical chemistry

Ingunn Þorsteinsdóttir
ingunnth@landspitali.is

Elvar Theodorsson

Varje år väljer KBN:s redaktion den bästa artikeln publicerad föregående år. Såväl innehåll som litterära kvaliteter ingår i bedömningen. Det skall vara en bra läsning inom vår specialitet, faktaspäckad och nyansrik.

Priset är instiftat för att hylla minnet av KBN:s grundare Kristoffer Hellsing, en sann och entusiastisk nordist som kunde den ädla konsten att med ord fånga essensen i klinisk kemi.

Hellsing priset för bästa artikel i KBN året 2017 tilldelas Professor Elvar Theodorsson, Klinisk kemisk avdelning och klinisk och experimental medicin, Linköping Universitet, för artikeln: Validation and verification in clinical chemistry. Artikeln publicerades i KBN nr. 1, 2017.

Elvar har en bred nordisk bakgrund. En islänning som under tonåren gick i ett norskt gymnasium och läste medicine på Island. Därefter har Elvar varit verksam inom klinisk kemi i Sverige, först på Karolinska sjukhuset och de sista 20 åren på sjukhuset och universitet i Linköping. Elvar har också arbetat med standardisering och kvalitetsfrågor i samarbete med kollegor i Europa och i övriga delar av världen.

I den prisbelönta artikeln skriver Elvar om ett alltid aktuellt ämne inom vårat område, dvs validering och verifiering av mätmetoder. Ett mycket praktiskt ämne som vi alla behöver arbeta mer med. I artikeln tar Elvar oss genom de internationella riktlinjer som finns för validering och verifiering av mätmetoder. Han styr oss genom verifieringen av metoder på labb, från definitioner av aktuella begrepp och genom de praktiska aspekterna av verifieringsarbetet på ett lättförståeligt sätt.

Redaktionen gratulerar Elvar och tackar för ett utmärkt bidrag till Klinisk Biokemi i Norden.

Foto: Henrik Alfthan.

thermoscientific

Breaking the barrier between LC-MS/MS and the clinical laboratory

Introducing the Thermo Scientific™ Cascadion™ SM Clinical Analyzer

The **first** fully automated clinical analyzer with integrated LC-MS/MS technology for small molecule analysis

You inspired us to deliver the accuracy of LC-MS/MS technology in an easy-to-use design specific for the clinical laboratory. Find out more at **thermofisher.com/cascadion**

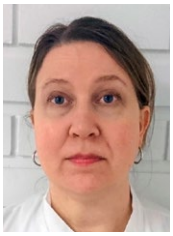
ThermoFisher SCIENTIFIC

Design goals are referenced for a product that is currently in development and not available for sale.

© 2018 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. 02/2018

Experience Helsinki and the 36th Nordic Congress in Clinical Chemistry!

Annakaisa Herrala, Tuomas Mäntylä and Sanna Valtanen
Members of the NFKK2018 Organizing Committee



Only a few more months to go to summer and the next Nordic Congress in Clinical Chemistry, which will take place in Helsinki on June 12th to 15th. Here we list some reasons why you should not ponder your attendance to the congress and a trip to Helsinki any further.

We invite you all to participate in the 36th Nordic Congress in Clinical Chemistry "Information beyond numbers" in Helsinki this summer. The scientific program contains a wide range of interesting keynote lectures, symposia and topics to choose from. Please visit the congress webpage www.nfkk2018.fi and see the program for yourself. While visiting the Congress web page why not already register for the Congress?

In addition to scientific and educational reasons there is plenty to do and see in Helsinki. Come and enjoy Helsinki, the daughter of the Baltic sea, during the congress or stay a bit longer. You can find your local guide to Helsinki from https://www.myhelsinki.fi/en.

The congress will start on the Helsinki Day, June 12th, when the city will be celebrating its 468th birthday with city-wide free-of-charge festivals for everyone. You can visit museums, like The National

Eetu Ahanen. Helsinki Marketing.

Museum of Finland which is filled with the riches of Finnish history. In Design Museum you will find the story of Finnish design by Aalto, Marimekko and Wirkkala. The Finnish National Gallery Ateneum holds a large collection of Finnish, Scandinavian and international art masterpieces. After visiting all the interesting museums, you might need a cup of coffee. A nice place to sit down for a while is the Esplanade Park and its many restaurants or the Market Square nearby. From the Market Square you can hop on a ferry and visit Suomenlinna Sea Fortress, a UNESCO World Heritage site. Archipelago cruises to discover maritime Helsinki leave also from the Market Square. And from Helsinki it takes only a couple of hours on a ferry to visit Tallinn, the capital of Estonia or a few hours on a train to visit St. Petersburg in Russia. Current statistics show that Helsinki is surprisingly the busiest passenger harbour in the world!

As we all know sauna is a important part of every Finns' life. Don´t miss a proper sauna experience. In the heart of Helsinki you can take a sauna bath and swim in the Baltic at Allas or at Löyly. Maybe shopping is your thing and you want to shop until you drop. Did you know that Stockmann's department store is the largest department store in the Nordic countries? In addition, you will find a wide range of Finnish and international shops and chain stores to fulfil every shopaholics´ dream. In getting to the right places by tram, bus, metro, and train use the route guide Reittiopas at https://www.reittiopas.fi.

Looking forward to seeing you all in Helsinki this summer!

Foto: Henrik Alfthan.

Hepcidinets roll i dagens anemiutredning

Outi Itkonen
HUSLAB, Helsingfors Universitets Centralsjukhus
outi.itkonen@hus.fi

Hepcidin är ett peptidhormon vars främsta uppgift är att reglera järnnivåerna i kroppen. Det är en antimikrobiell peptid som består av 25 aminosyror (aa) och som syntetiseras huvudsakligen i leverns hepatocyter. Hepcidin inducerar nedbrytningen av ferroportin och reglerar därigenom frisättningen av järn från makrofagerna, levern och andra vävnader ut i blodet.

Bakgrund

Järn är den vanligaste metallen i universum. Därför är det något paradoxalt att järnbrist fortfarande är ett relativt vanligt tillstånd hos människor. Från och med början av 1970-talet har man undersökt finländare och sett att förekomsten av anemi legat på ca 6 % hos finländska kvinnor. Det beror på att omkring 10 % av alla unga kvinnor har så stor järnbrist på grund av menstruation att järnet de får i sig genom kosten inte ersätter det helt. Anemi kan också vara kopplat till kroniska sjukdomar, men järnbrist i sig är inte längre något problem som rör hela den finska befolkningen.

Järn är ett livsnödvändigt grundämne. Det har två redox-tillstånd, Fe^{2+} och Fe^{3+}, vilket gör att det kan fungera som elektrontransportör i flera biokemiska reaktioner. Å andra sidan är järnet även toxiskt, eftersom det bildas fria syreradikaler när tvåvärt järn reagerar med väteperoxid (Fentons reaktion), vilket orsakar cellförstörelse. Därför måste kroppens järnbalans – upptagning, transport, användning och lagring – regleras noggrant.

En frisk vuxen har ca 3–4 g järn. Järnets viktigaste uppgift är att delta i transporten av syre som en beståndsdel av hemoglobinet i erytrocyterna. Det mesta av kroppens järn är bundet till hemoglobin och myoglobin, men järn är också en viktig kofaktor i många enzymer. En stor del av kroppens järndepåer är intracellulärt bundna till ferritin och hemosiderin. Järnets plasmahalt är ca 10–30 µmol/l och järndepåerna har ca 0,2–1 g järn. Det är en av kroppens mest effektivt cirkulerade föreningar. En frisk vuxen förlorar bara omkring 1–2 mg järn om dagen, trots att kroppen använder och frisätter ca 20–25 mg järn per dygn. Järnet försvinner huvudsakligen via tarmen och genom blödningar och ersätts genom att enterocyterna absorberar järn från kosten. För att göra en grov generalisering: vid järnhomeostas absorberas järnet från kosten av duodenala enterocyter, makrofager cirkulerar järnet från hemet i röda blodkroppar och hepatocyter lagrar järnet och syntetiserar järnets homeostasreglerande hormon hepcidin (bild 1). Även om utsöndringen av järn genom gallan till viss del kan anpassa sig efter kroppens järnöverskott så har människan så vitt man vet ingen särskild mekanism för att reglera järndepåerna via utsöndringen.

Järnets transportmolekyler

Ferroportin (Fpn) är ett stort membranprotein som finns i två varianter, FPN1A och FPN1B. Det är den enda kända molekylen som transporterar Fe^{2+} (och Zn^{2+}) ut ur cellen (1). Man känner ännu inte till transportmekanismen. Ferroportin är ett evolutionärt gammalt, konserverat protein som finns i växter, maskar och andra flercelliga djur. Järnreducerande proteiner är mycket viktiga för järnhomeostasen, då endast tvåvärt ferrojärn kan transporteras genom cellmembran eller intracellulära membran. Makrofager bryter ner gamla röda blodkroppar och frisätter Fe^{2+} från hemet. Cellmembranets ferroportin transporterar ut järnet ur cellen. På samma sätt frisätts järn som adsorberats från kosten av tolvfingertarmens enterocyt inifrån cellen via ferroportinet. I cellens yttermembran katalyserar ferroxidas (hefestin, ceruloplasmin) oxidationen av tvåvärt Fe^{2+} till trevärt Fe^{3+}, varefter järnet binds till transportmolekylen

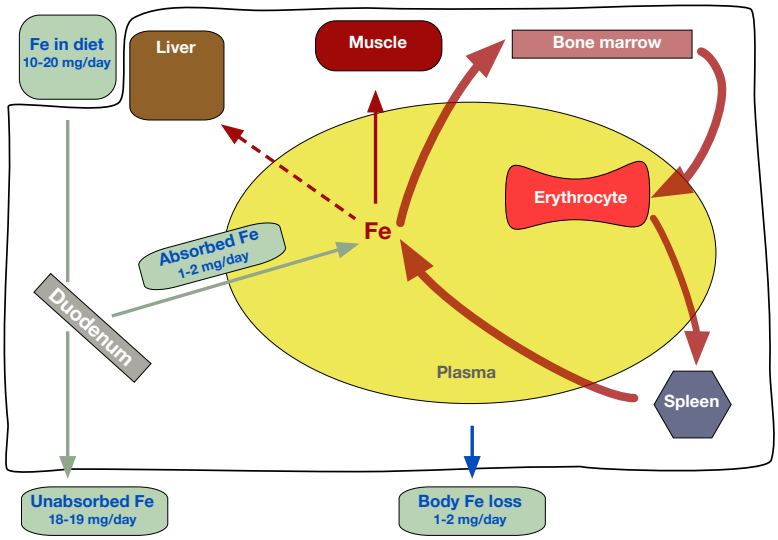


Bild 1. *Järnhomeostas. Järnet i plasma kommer från duodenal absorption och från mjälten, som cirkulerar järnet efter erytrofagocytosen. Bearbetad från publikationen (18).*

transferrin. I målcellen transporteras järnet in i cellen med hjälp av transferrinreceptorn.

Hepcidin

Hepcidingenen (HAMP) kodar ett 84 aa långt preprohepcidin, som spjälkas till ett 60 aa långt prohepcidin och utsöndras i blodet. Efter proteolytisk nedbrytning blir prohepcidinet ett bioaktivt 25 aa långt hepcidin (bild 2). I blodet och urinen kan man även skönja inaktivt 23, 22 och 20 aa långt hepcidin, som dock har antimikrobiell aktivitet. Hepcidinet och dess nedbrytningsprodukter utsöndras i urinen (2). Hepcidinhalten i serumet hos friska vuxna är ca 1–16 nmol/l, förutom hos kvinnor i fertil ålder, där den är ca 0,4–9 nmol/l (3). Till skillnad från sitt bindande protein ferroportin finns hepcidin så vitt man vet endast hos ryggradsdjur. Fåglar är det enda undantaget.

Hepcidinets effekt förmedlas via ferroportinet genom att hepcidinet binds till cellmembranets ferroportin med hög affinitet. Det leder till ubikvitinering av ferroportinet och endocytos (4). Inuti cellen bryts ferroportinet ned proteolytiskt. Hepcidinet har så vitt man vet samma verkningsmekanism i alla celler. Genom att reglera mängden ferroportin i cellmembranet reglerar hepcidinet alltså frisättningen av järn från cellen ut i blodet så att kroppen kan använda det. En förhöjd hepcidinhalt minskar mängden ferroportin i cellmembranen och förhindrar frisättning av järn från cellen. Vid låga hepcidinnivåer uttrycks i sin tur ferroportin på cellmembranen och järn frisätts.

Med hjälp av en cellinje från tunntarmen (Caco-2) har man påvisat att hepcidin sänker halten av divalent metal transporter 1 (DMT1) i cellmembranet genom ubikvitinberoende proteasomdegradering. Därmed skulle hepcidin inte bara påverka frisättningen av järn ut i blodet, utan skulle också reglera adsorptionen av järn i tunntarmen. För närvarande känner man bara till två järnhomeostasreglerande hepcidinoberoende mekanismer hos däggdjur, nämligen hypoxi och intracellulär järnbrist i de vävnader som

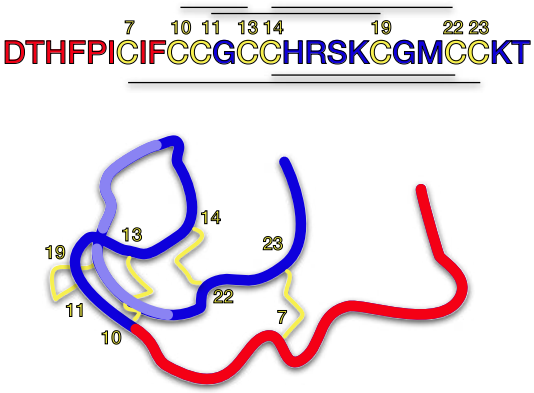


Bild 2. *Hepcidinets aminosyrasekvens och struktur. Den aminoterminala delen som samverkar med ferroportinet är märkt med rött. Cysteinerna som bildar svavelbroar är märkta med gult (C). Bearbetad från publikationen (19).*

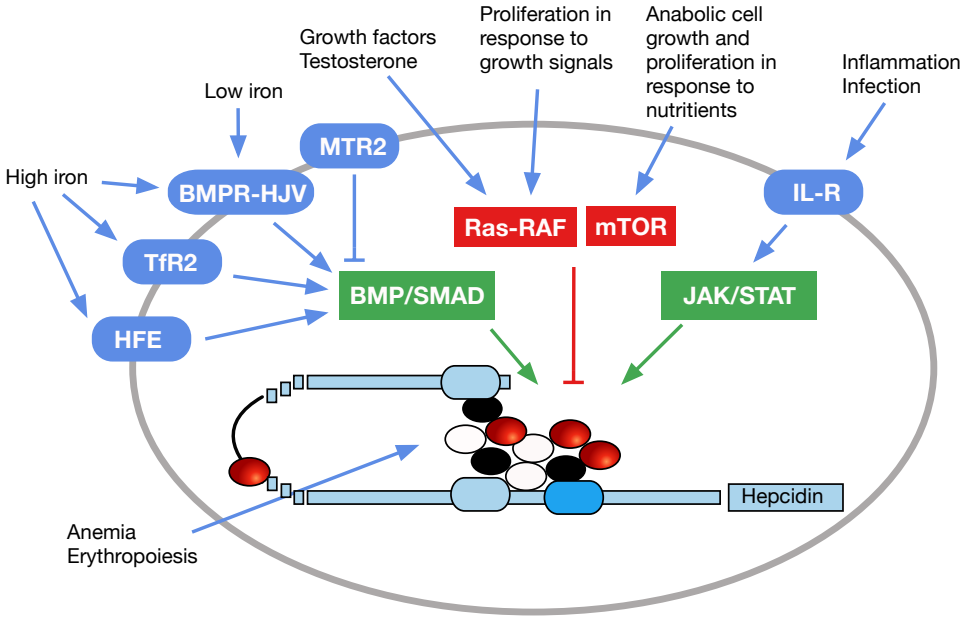


Bild 3. *Hepcidinets signalvägar i leverns hepatocyter. Hepcidinstimuleringen via signalvägarna för BMP/HJV/SMAD4 sker via sekvensmotiven i proximala BMP-RE1 och distala BMP-RE2 (ljusblå) på hepcidingenens promotorområde. Dessutom påverkar åtminstone transkriptionsfaktorerna STAT6, CREBBP och SRF (vita). Interleukin-6 stimuleringen förmedlas via signalvägen för JAK/STAT till promotorn STAT-BS (klarblå) med transkriptionsfaktorerna SMAD och STAT3 (svarta). Även transkriptionsfaktorerna YY1, FOS och STAT5B (röda) stimulerar expressionen av hepcidin. Bearbetad från publikationen (20).*

deltar i transporten av kroppsjärn. Hos möss ökar hypoxi och järnbrist transkriptionen av ferroportin-mRNA i tunntarmen och makrofagerna, men inte i hepatocyterna.

Reglering av expression av hepcidin

Hepcidinhalten regleras på transkriptionsnivå. Transkriptionen påverkas av kroppens järnstatus, hypoxi, erytropoietisk aktivitet och inflammation (5). Merparten av alla järnrelaterade sjukdomar beror på problem med eller störningar i regleringen av uttrycket av hepcidin i levern. Sådana sjukdomar är t.ex. hereditär hemokromatos (lågt hepcidinuttryck, fel på hepcidinet (*HAMP*) eller hepcidin i de aktiverande generna *HFE*, *TfR2 eller HJV*) eller genetisk refraktär (”envis”) järnbristanemi (IRIDA, högt hepcidin, mutation i matriptas-2-enzymet) och inflammationsanemi (höga halter av proinflammatoriska cytokiner).

Kroppsjärnet påverkar signalvägarna för BMP/SMAD genom människans hemokromatosprotein (HFE), transferrinreceptor-2 (TfR2), skelettets morfogenetiska proteinreceptor (BMPR) och hemojuvelin (HJV) (6). Faktorerna i denna signalväg påverkar slutligen de två motiven i hepcidingenens promotorområde (BMP-RE1 och BMR-RE2). Denna signalväg för BMP-HJV-SMAD torde utgöra kärnan i stimuleringen av hepcidinuttrycket. Än känner man dock inte till exakt hur de här faktorerna fungerar ihop. Denna ”kärnsignal” eller dessa promotorer påverkas också av andra signalfaktorer, som mTOR, som känner av näring, och Ras/RAF-vägar, som reagerar på proliferation och tillväxt. Proinflammatoriska cytokiner aktiverar uttrycket av hepcidin längs signalvägen för JAK/STAT, vilket påverkar det konserverade STAT-bindande motivet nära transkriptionens startpunkt. BMP-vägen påverkar också aktiveringen av hepcidin genom inflammationsfaktorer, men inte heller denna verkningsmekanism är helt känd (bild 3).

Uttrycket av hepcidin kan hämmas med flera mekanismer. Det är antingen matriptas-2-proteas (TMPRSS6) och inhiberande SMAD7, aktivering av ovan nämnda Ras-RAF- och mTOR-vägar, en faktor

kopplad till hypoxi, erytropoietin, lösliga faktorer i familjen TGF-beta, GDF-15 (growth differentiation factor 15) eller TWSG1 (twisted gastrulation protein-1) (7). Erytroferon (ERFE) är kopplat till erytropoies och reglerar järnhomeostasen. ERFE hämmar uttrycket av hepcidin och ökar därmed adsorptionen och mobiliseringen av järn för produktion av röda blodkroppar (8). Den senaste tiden har det också kommit indikationer på att minskningen av hepcidin-mRNA är kopplad till halterna i tillväxtfaktorer och steroidhormoner.

Hepcidin som diagnostisk markör vid utredning av anemier

När hepcidinhalten i plasma ökar minskar upptagningen av järn och när hepcidinhalten minskar ökar upptagningen av järn. Hepcidinhalterna har sjunkit vid hereditär hemokromatos, järnbrist, vissa leversjukdomar, talassemier, hypoxi och järninlagringssjukdomar (9). Hepcidinnivåerna höjs i sin tur av blodtransfusioner, anemi med järnbrist kopplat till långtidssjukdom, kroniska njursjukdomar och dialys, refraktär järnbristanemi, hård fysisk träning, tumörer och vävnadstrauma (tabell 1) (10-16).

Tydliga användningsområden för bestämning av hepcidin i serum är klassisk screening för hereditär hemokromatos där hepcidinhalten är låg, om än eventuellt kompenserad med järnbelastning på lång sikt. Bestämning av hepcidin kan också användas för att förutse risken för järninlagring hos heterozygota patienter, utvärdera flebotomiintervaller och rikta in gentestning. Vid andra anemier med järnbelastning är hepcidinet också lågt och dess halt kan användas för att identifiera högriskpatienter samt förutse och övervaka patienternas parenkymala järnbelastning. Vid förvärvade järninlagringssjukdomar kan hepcidin användas som markör för järnregleringsstörning. Vid refraktär järnbristanemi har hepcidinmätningen ett diagnostiskt värde. Hepcidinhalterna är olämpligt höga och haltbestämningen kan användas för att screena för primär hepcidinregleringsbrist. Hepcidinhalterna ökar vid inflammationer och infektioner, och vid sådana tillstånd kan hepcidinmätningen användas för differentialdiagnosticering av anemi och järnbristanemi vid långvarig sjukdom. Hepcidinmätningen skulle också kunna användas för att bedöma initiering av intravenös järnbehandling och följa dess effekt.

Hepcidinforskningens framtid?

På enheten för specialkemi vid HUSLAB har man utfört hepcidinbestämning med en metod som baseras på vätskekromatografi/tandem-masspektrometri (LC-MS/MS) sedan 2010 (17). Trots hepcidinets lämplighet för diagnostisering av bl.a. kronisk inflammationsanemi och järnbristanemi, hereditär hemo-

	Fe	Transferrin	TfSat	Ferritin	sTfR	Hepcidin
Järnbrist	↓	↑/N	↓	↓/N	↑	↓
Inflammation	↓	↓/N	↓	↑		↑
Hereditär hemokromatos	↑			↑	↓	↓↑
Talassemier	↑		↑	↑	↑	↓
IRIDA	↓	↑	↓	N	↑	↑
Dyserytropoietiska anemier	↓			↑	↑	↓
Leversjukdomar	↓↑	↓		↑		↓
Malignitet	↓/N	↓		↑	↑	↑
Hypoxi	↑	↓		↑	↓	↓
Kroniska sjukdomar	↓	↓/N	↓	↑/N	N	↑
Hård fysisk träning	↓	↑		↓↑		↑

Tabell 1. Typiska ändringar i markörer som använts vid utredning av järnämnesomsättning vid olika sjukdomstillstånd. Symboler:↑, halten stiger; ↓, halten sjunker; N, halten är normal; ↑↓, halten kan stiga eller sjunka; Fe, järn; TfSat, transferrinsaturation; sTfR, löslig transferrinreceptor.

kromatos och refraktär järnbristanemi har användningen av det ännu inte etablerats i Finland. För närvarande beställs bara ca 250 st. analyser om året från HUSLAB. En delorsak till den låga populariteten torde vara att det i Finland inte gjorts några större utredningar eller forskningsprojekt kring hepcidinets användbarhet vid diagnostisering av järnämnesomsättning och anemi. Det verkar dock som om intresset för hepcidinbestämning ökat den senaste tiden både inom klinisk hematologi och bland forskare.

Referenser:

1. Mitchell CJ, Shawki A, Ganz T, Nemeth E, Mackenzie B. Functional properties of human ferroportin, a cellular iron exporter reactive also with cobalt and zinc. Am J Physiol Cell Physiol 2014;306:C450-9.
2. Preza GC, Pinon R, Ganz T, Nemeth E. Cellular catabolism of the iron-regulatory peptide hormone hepcidin. PLoS One 2013;8:e58934.
3. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: Reference ranges and biochemical correlates in the general population. Blood 2011;117:e218-25.
4. Qiao B, Sugianto P, Fung E, Del-Castillo-Rueda A, Moran-Jimenez MJ, Ganz T, et al. Hepcidin-induced endocytosis of ferroportin is dependent on ferroportin ubiquitination. Cell Metab 2012;15:918-24.
5. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. Blood 2003;101:2461-3.
6. Ryan E, Ryan JD, Russell J, Coughlan B, Tjalsma H, Swinkels DW, et al. Correlates of hepcidin and NTBI according to HFE status in patients referred to a liver centre. Acta Haematol 2014;133:155-61.
7. Maurer E, Gutschow M, Stirnberg M. Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 2 (HAI-2) modulates hepcidin expression by inhibiting the cell surface protease matriptase-2. Biochem J 2013;450:583-93.
8. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. Blood 2014;124:2569-74.
9. Kroot JJ, Tjalsma H, Fleming RE, Swinkels DW. Hepcidin in human iron disorders: Diagnostic implications. Clin Chem 2011;57:1650-69.
10. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. Crit Rev Clin Lab Sci 2015;52:256-72.
11. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Troadec MB, Leroyer P, et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. Blood 2005;106:746-8.
12. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta 2012;1823:1434-43.
13. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, et al. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. PLoS One 2012;7:e40465.
14. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, Bogdanos D, Tsimirika K, MacFarlane J, et al. Hepcidin in iron overload disorders. Blood 2005;105:4103-5.
15. Pasricha SR, McQuilten Z, Westerman M, Keller A, Nemeth E, Ganz T, et al. Serum hepcidin as a diagnostic test of iron deficiency in premenopausal female blood donors. Haematologica 2011;96:1099-105.
16. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. J Hepatol 2011;54:173-81.
17. Itkonen O, Parkkinen J, Stenman UH, Hämäläinen, E. Preanalytical factors and reference intervals for serum hepcidin LC-MS/MS method, Clin Chim Acta 2012;413:696-701.
18. Brissot P, Loréal O. Iron metabolism and related genetic diseases: a clear land, keeping mysteries. J Hepatol 2016;64:505-15.
19. Ganz T. Systemic iron homeostasis. Physiol Rev 2013;93:1721-41.
20. Mleczko-Sanecka K, Roche F, da Silva AR, Call D, D'Alessio F, Ragab A, et al. Unbiased RNAi screen for hepcidin regulators links hepcidin suppression to proliferative Ras/RAF and nutrient-dependent mTOR signaling. Blood 2014;123:1574-85.

ADIPONECTIN

CLINICAL DIAGNOSTIC BIOMARKER FOR METABOLIC RISK ASSESSMENT

Benefits of Randox Adiponectin

A niche product from Randox allowing for the unique assessment of T2DM risk.

Automated assay which removes the inconvenience and time-consumption associated with traditional ELISA-based testing.

Applications available for a wide range of biochemistry analysers to ensure ease of programming and confidence in results.

Liquid ready-to-use reagents for convenience and ease-of-use.

Latex enhanced immunoturbidimetric method delivering high performance.

Extensive measuring range for measurement of clinically important results.

Complementary controls & calibrators available offering a complete testing package.

#RANDOXADIPONECTIN

+44 (0) 28 9442 2413

www.randox.com/t2dm-risk-assessment

reagents@randox.com

RANDOX REAGENTS

Epigenetikk
– en molekylær bro mellom arv og miljø

Kaja Kristine Selmer og Magnus Dehli Vigeland
Avd. for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus
k.k.selmer@medisin.uio.no

I årtusener har mennesket latt seg fascinere av hvordan egenskaper nedarves. Et nyfødt barn er ikke mange minutter gammel før stolte foreldre gjenkjenner seg selv og andre slektninger i det lille ansiktet, med "fars øyne" eller "mormors smilehull". Den sterke bevisstheten om arv - og mystikken rundt mekanismene bak - har ført til intense diskusjoner omkring arv og miljø opp gjennom historien: Er vi født sånn eller blitt sånn? Selv om man lenge har ant at svaret ligger nærmere "både og" enn "enten eller", er det først de siste årene man for alvor har begynt å avdekke på molekylært nivå hvordan arv og miljø er knyttet sammen. Epigenetikk er et relativt nytt fagfelt som beskriver hvordan genene våre kan skrus av og på uten å endre den underliggende DNA-sekvensen. Og her kommer miljøet inn i bildet: Det viser seg at miljøfaktorer kan påvirke oss via epigenetiske mekanismer – med konsekvenser for normal biologi, og for sykdom.

Fig. 1. *Musen til venstre har uttrykt Agouti-genet, mens musen til høyre har fått «skrudd av» Agouti-genet ved metylering. (Bilde: Wikimedia Commons).*

Lamarcks myke arv

På begynnelsen av 1800-tallet lanserte den franske biologen Jean-Baptiste Lamarck det mange regner som den første helhetlige teorien for evolusjon. En sentral idé i Lamarcks teori var hypotesen om såkalt «myk arv», nemlig at planter, dyr og mennesker kunne viderebringe ervervede egenskaper til neste generasjon. Et av Lamarcks eksempler var giraffens lange hals, som han mente var blitt lang på grunn av trening: Hyppig strekking etter blader på høye trær gjorde halsen lengre, og denne egenskapen gikk i arv til avkommet. I sine glansdager hadde lamarckismen mange tilhengere; selv da Darwin i 1859 publiserte sin konkurrerende teori om seleksjon ved naturlig utvalg [1], åpnet han for at Lamarcks ideer også kunne spille en viss rolle. Men i lys av Mendels arbeider [2] fikk man etter hvert en solid basis for det som ble kalt «hard arv», og Lamarcks teorier gikk i glemmeboken. Genetisk forskning de neste århundrene befestet Mendel og Darwins teorier, og betydningen av miljøets påvirkning ble i større grad stilt i skyggen.

Agouti-musene avslører epigenetikkens potensiale

Etter over hundre år med genetisk forskning ble et høydepunkt nådd i 2001 med publikasjonen av menneskets genom [3, 4]. Forventningene til hva vi skulle få ut av vår genetiske kunnskap var enorme. Likevel gjenstod noen grunnleggende spørsmål der miljøets påvirkning var vanskelig å komme utenom. Hvordan kan det for eksempel ha seg at eneggede tvillinger – som jo har identisk DNA-sekvens – slett ikke forblir identiske? Et gjennombrudd i forståelsen av hva som kunne være bindeleddet mellom arv og miljø var publikasjonen til Waterland og kolleger i 2003 [5]. De undersøkte mus med det såkalte Agouti-genet, som

når det uttrykkes blant annet gir lys pels og overvekt. Under et forsøk ble gravide mus gitt enten standard kost, eller en kost rik på metyl-donorer (folat og vitamin B12). Musene som fikk metyl-rik kost fikk avkom som hadde brun pels og var langt slankere (Fig.1). Undersøkelser av disse musenes DNA viste at sekvensen for genet var uendret, men at et område foran genet var blitt metylert, slik at genet ble «slått av». Folat- og vitamin B12-dosene disse musene fikk var svært høye, og resultatene kan ikke uten videre overføres direkte til mennesker. Artikkelen representerte likevel et veiskille i vår forståelse av hvordan miljøfaktorer faktisk kan ha direkte innflytelse på hvordan genene uttrykkes.

Miljøet påvirker epigenetiske modifiseringer som igjen påvirker genuttrykket

Studien til Waterland og kolleger demonstrerte hvilken enorm betydning DNA-metylering kunne ha for helse og sykdom, og vekket en global interesse for det relativt nye feltet epigenetikk. Prefikset «epi» kommer av gresk og betyr "i tillegg" eller "over", og beskriver noe som kommer i tillegg til genetikken. Enkelt sagt er epigenetikk læren om hvordan faktorer (som f.eks. miljø) utenom DNA-sekvensen regulerer hvilke gener som uttrykkes. De viktigste mekanismene for epigenetisk regulering er DNA-metylering og histonmodifisering (Fig.2). I tillegg finnes andre mekanismer som også påvirker genuttrykket, slik som for eksempel ikke-kodende mikro-RNA. Epigenetiske modifiseringer er essensielle for normal utvikling under fosterlivet, der de er involvert i differensiering av stamceller til spesialiserte celler. Tidligere var oppfatningen at epigenetiske modifiseringer forble relativt uendret etter etablering i fosterlivet, men senere års forskning har vist at disse kan påvirkes av en lang rekke miljøfaktorer [6]. Disse inkluderer kosthold, røyking, trening, ulike medisiner, og sinnstilstand som f.eks. depresjon eller sterk frykt [7].

Epigenetikkens rolle i normal biologi

Epigenetikkens nøkkelrolle i fosterlivets utvikling

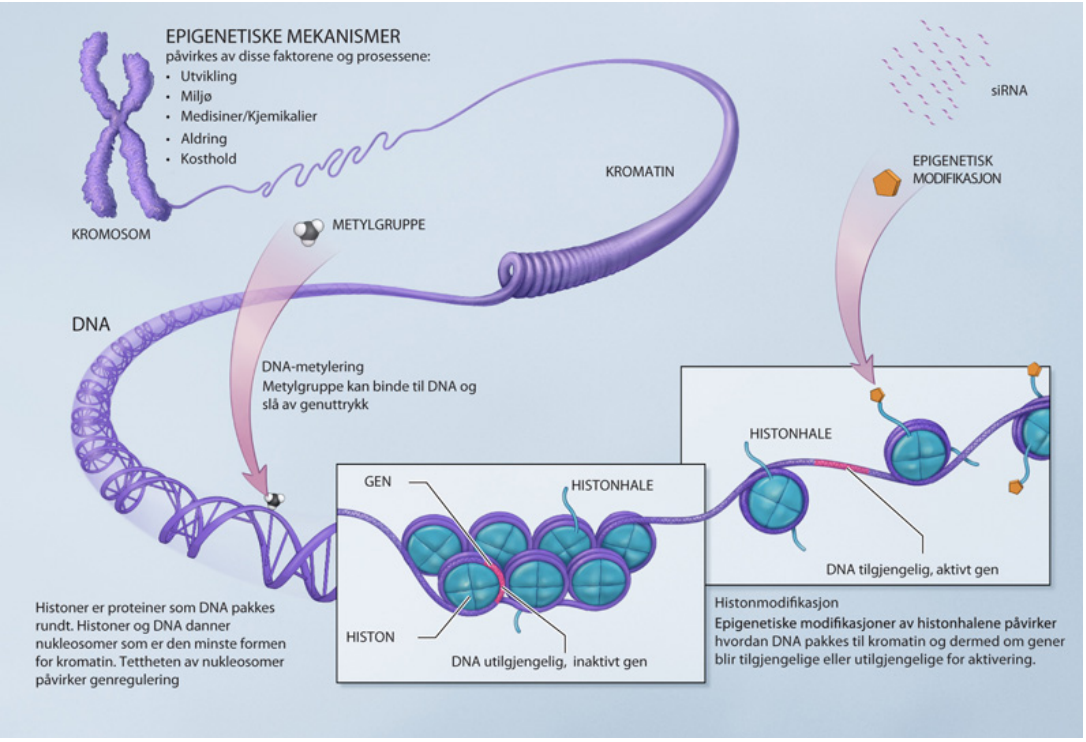
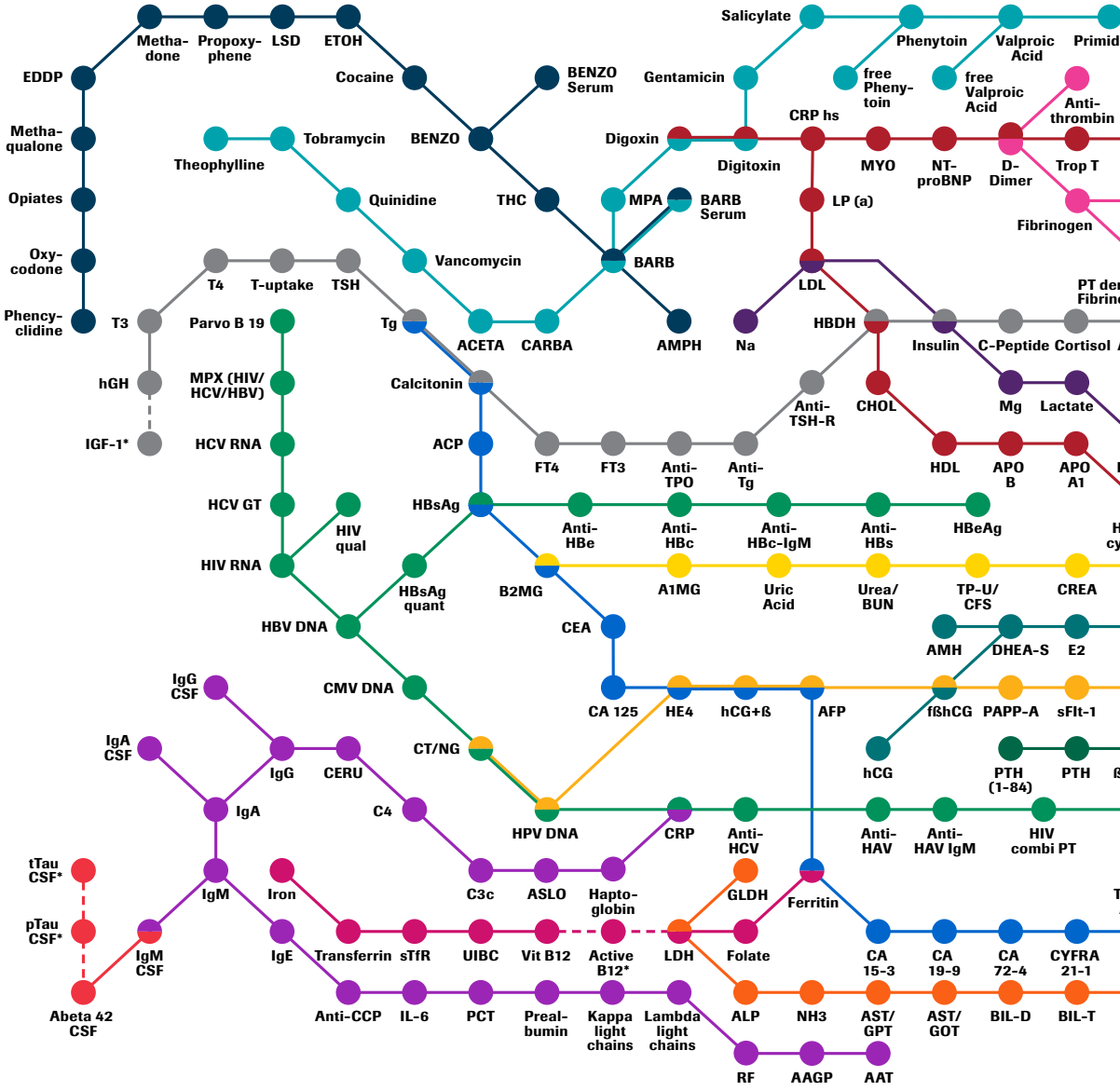


Fig. 2. *Illustrasjon av ulike epigenetiske reguleringsmekanismer. (Figur er gjengitt med tillatelse fra Bioteknologirådet og Tage Thorstensen. Figuren er en modifisert utgave av originalen til NIH: https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure.)*

cobas® Assay Portfolio

A menu that continues to grow



Roche Diagnostics Scandinavia AB, Box 1228, 171 23 Solna, tel 08-4048800

Roche

one
Procain-amide
Pheno-barbital
Gaba-pentin
NAPA
Amikacin
Lidocaine
Lithium
Methotrexate
Cyclo-sporine
Tacrolimus
Sirolimus
Everolimus

Trop T-hs
Trop I
CK
CK-MB
GDF-15
TRAP test
RISTO test
COL test
ASPI test
ADPtest
GpIIb/IIIa

rived ogen
Anti-Xa
ACTH
PT Quick
PT Owren
aPTT
aPTT Screen
aPTT Lupus
AMY

HbA1c
AMY-P
omo-ysteine
FRUC
LIP
Cystatin C
K
ALB
Micro-ALB
HYA
SEC

FSH
LH
Progesterone
Prolactin
SHBG
Testosterone

PIGF
Osteo-calcin
Vit D Total
CA
Phos-phorus
HGB-Ret
Ret
nRBC
-XLaps
P1NP
CO2
TRIG
TP

HIV DUO
HIV-Ag
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgM
HSV-1
HSV-2
Toxo IgG Avidity
Toxo IgG
CMV IgG Avidity
CMV IgG

NSE
Pro-GRP
SCC
S100
CHE
GGT
PSA
free PSA
free Kappa light chains
free Lambda light chains
EGFRv2
KRAS
BRAF
BRAF/ NRAS
KRASv2
PIK3CA

KET
NIT
pH
Crystals
Yeast
MCHC
RDW
RDW-SD
Clarity
MCH
PLT
Color
MCV
MPV
Sperm
HCT
MON
HGB
LYM
RBC
BAS
WBC
NEU
EOS
GLU
NEC
CI

HEV
VRE
BIL
C diff
UBG
MTB
PAT
MRSA/SA
MUC
WNV
PRO
DPX (B19V, HAV)
SG
RPR Syphilis
TPLA Syphilis

Influenza A
Influenza B
Bacteria
Strep A
RSV
Syphilis
HTLV-I/II
Chagas

y
TDM
Women's Health
Urine
Assay
Assay in different indications
Different assays in same indication
*in development

cobas®

illustrerer hvor viktig epigenetikk er for normal biologi [8]. Alle kroppens celler er i utgangspunktet kopier av den aller første cellen i fosterlivet, og alle inneholder den samme DNA-sekvensen i cellekjernen. Likevel er cellene høyst forskjellige, med ulike strukturer, egenskaper og funksjoner. Dette er takket være ulik epigenetisk regulering. Hver celletype har sin egen "epigenetiske profil" som skrur av og på de gener som cellen trenger. Nettopp dette fører også til en ekstra utfordring når man studerer epigenetikk: Epigenetikk er ikke bare vevsspesifikk, men også cellespesifikk, helt ned til den enkelte cellesubpopulasjon.

Et viktig funn i nyere forskning er at epigenetikk fortsetter å utøve sin rolle også etter fødsel, og at kroppen dermed kan respondere på miljøpåvirkning gjennom hele livet. I en studie fra Karolinska Institutet i Stockholm [6] undersøkte de 23 friske, unge mennesker som trente ett ben i 45 minutter, fire ganger i uka over en seks måneders periode. Muskelbiopsi ble tatt fra begge lår under hvile, både før og etter den seks måneder lange treningsperioden. Forandringer i DNA-metylering og genekspresjon ble undersøkt, og forskergruppen fant signifikante endringer i «treningsbenet» som de ikke fant i «kontrollbenet». Endringer ble funnet i over 4000 gener, og dersom man kategoriserte genene i reaksjonsveier fant man signifikante assosiasjoner med glukosemetabolisme og inflammasjon. Studien illustrerer hvordan kroppen kan respondere på miljøfaktorer helt lokalt via epigenetisk regulering av genuttrykket.

Epigenetikk og sykdom

Da de første sykdommene forbundet med genetisk imprinting ble beskrevet på 80-tallet skjønte man hvor effektivt epigenetisk regulering av genuttrykk kunne være [9]. Vi har alle to utgaver av alle gener (med unntak av genene på kjønnskromosomene hos menn), og for de fleste gener er de to kopiene jevnbyrdige, det vil si de uttrykkes likt. Men for noen ganske få er det ikke slik. Gener med paternell imprinting "skrus av" under dannelsen av sædcellen, og forblir avskrudd gjennom barnets liv. Tilsvarende vil maternelt imprintede gener inaktiveres under produksjon av eggcellen. Måten dette gjøres på er gjennom epigenetisk regulering, enten metylering eller histonmodifisering [10]. De første beskrevne sykdommene knyttet til imprinting var Prader-Willis syndrom og Angelmans syndrom [11, 12]. Disse sykdommene skyldes feil i et område på kromosom 15, der det er kjent at en gruppe gener er imprintet. Dersom man har en feil på kopien arvet fra far, utvikler man Prader-Willi syndrom, mens feil på kopien fra mor fører til Angelman syndrom. Den samme gendefekten kan altså gi to helt forskjellige sykdommer hos barnet, avhengig av om feilen er på kromosomet arvet fra far eller kromosomet arvet fra mor. Det har senere vist seg at det finnes flere sykdommer knyttet til imprintede gener [13, 14].

Forskning har etter hvert vist oss at endring i epigenetisk regulering spiller en viktig rolle i mange sykdommer, som for eksempel nevrodegenerative, psykiatriske og autoimmune [15-17]. Det er likevel ingen sykdom der epigenetikk har en så sentral rolle som kreft [18]. Ved kreft endrer plutselig normale celler seg. De deler seg ukontrollert, og får egenskaper som gjør at de kan spre seg. Studier av kreftsvulster viser ofte store endringer i epigenetiske mønstre, og man antar at disse er underliggende for kreftcellenes endrede egenskaper, og at de dermed også er essensielle for utviklingen av kreft. Studier av hvilke gener som skrus av og på i kreftceller har bidratt til økt forståelse av hvordan kreft utvikles, og dermed også gitt innspill til hvordan kreft kan behandles. En lang rekke medikamenter baseres nå på påvirkning av epigenetiske mekanismer [18].

Epigenetikk og klinisk nytte

Epigenetikkens egenskaper gjør at vi har store forhåpninger til framtidens forskning: Den spiller en åpenbar nøkkelrolle i vår biologiske utvikling og helse, men også innenfor utvikling av sykdom. Den er reversibel, og kan påvirkes av miljø, hvilket gir muligheter både for forebygging og behandling. Det er også knyttet forventninger til bruk av epigenetiske mønstre som biomarkører, f.eks. for å identifisere hvilken behandling en pasient med kreft vil ha best nytte av [19]. Men det er skjær i sjøen: Store individuelle forskjeller i epigenetiske mønstre, cellespesifikk epigenetisk regulering (mange ganger er det vanskelig å vite hvilken celletype som er viktigst i en sykdom), tilgjengelighet av det relevante vevet (f.eks. ved hjernesykdommer) og ikke minst at vi ikke vet hvor mye disse mønstrene endrer seg i det enkelte individ over tid. Disse utfordringene gjør at mye av dagens forskning foreløpig gjøres i dyremodeller, blant annet for at vi skal få en bedre forståelse av de helt grunnleggende mekanismene til epigenetisk regulering.

Hadde Lamarck rett?

Kan så epigenetikken komme Lamarck til unnsetning og blåse liv i teorien om arvelighet av ervervede egenskaper? Stridens kjerne er om miljøinduserte epigenetiske forandringer kan nedarves til senere generasjoner. Hos planter er det ingen tvil om at dette skjer, men om det også er mulig hos mennesker, er noe de lærde stadig strides om [20]. Under fosterutviklingen hos pattedyr slettes nemlig alle epigenetiske modifikasjoner i fosteret (med unntak av imprintede områder), for så å modifiseres igjen – helt på nytt. Man har dermed foreløpig ingen god biologisk forklaring på hvordan transgenerasjonell arv av epigenetiske forandringer skulle kunne skje. Mange hevder imidlertid at dette bare er et spørsmål om tid [21], og flere nylig publiserte studier tyder på at det kan stemme [22, 23]. Temaet er heftig debattert innen fagfeltet, men siste ord er neppe sagt.

Epigenetikk – vi er mer enn våre gener

Vår økte kunnskap om epigenetikk har gitt oss en molekylær bro mellom arv og miljø. Den har gitt oss harde bevis for det utrolig komplekse samspillet mellom disse to, samt bidratt som en motvekt til genetisk determinisme. Genetikk har hatt – og har fremdeles - en deterministisk magi over seg: Forestillingen om at "sannheten ligger i genene" står sterkt hos mange. Men forskning på epigenetikk har vist oss at gener ikke er alt: Eneggede tvillingers epigenetiske mønstre er tilnærmet identiske ved fødsel, for så å bli mer og mer ulike jo eldre tvillingene blir [24]. De er dermed levende bevis på miljøets påvirkning av genene våre. Slik må vi enn så lenge også forholde oss til arven fra våre foreldre: Vi er ikke bare født sånn, - vi er også blitt sånn.

Om forfatterne:

Kaja Kristine Selmer, MD, PhD: Forsker og gruppeleder ved Avd. for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus. Forsker på genetikk og epigenetikk ved epilepsi og arvelige nevrodegenerative bevegelsesforstyrrelser.

Magnus Dehli Vigeland, PhD: Post doc ved Avd. for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus. Forsker på statistisk genetikk og storskala-analyser i genetikk og epigenetikk.

Referanser

1. Darwin CR. On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. [1st edition]. 1859, John Murray: London.
2. Mendel G. Versuche über Plflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen, 3–47. Genetic Theory 1866;295:3-47.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409:860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291:1304-51.
5. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. Mol Cell Biol 2003;23:5293-300.
6. Lindholm ME, Marabita F, Gomez-Cabrero D, Rundqvist H, Ekström TJ, Tegnér J, et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. Epigenetics 2014;9:1557-69.
7. Allis CD and Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. Nat Rev Genet 2016;17:487-500.
8. Khavari DA, Sen GL, Rinn JL. DNA methylation and epigenetic control of cellular differentiation. Cell Cycle 2010;9:3880-3.
9. Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting: the emergence of an epigenetic paradigm. Nat Rev Genet 2011;12:565-75.
10. Verona RI, Mann MR, Bartolomei MS. Genomic imprinting: intricacies of epigenetic regulation in clusters. Annu Rev Cell Dev Biol 2003;19:237-59.
11. Butler MG, Palmer DG. Parental origin of chromosome 15 deletion in Prader-Willi syndrome. Lancet 1983;1:1285-6.
12. Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. Nature 1989;342:281-5.

13. Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE. Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. J Med Genet 2001;38:810-9.
14. Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P. Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. Hum Mol Genet 2003;12 Spec No 1:R61-8.
15. Farh KK, Marson A, Zhu J, Kleinewietfeld M, Housley WJ, Beik S, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmunedisease variants. Nature 2015;518:337-43.
16. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and Gene x environment interactions. Neuron 2015;86:1343-57.
17. Sanchez-Mut JV, Graff J. Epigenetic alterations in Alzheimer's disease. Front Behav Neurosci 2015;9:347.
18. Biswas S, Rao CM. Epigenetics in cancer: Fundamentals and Beyond. Pharmacol Ther 2017;173:118-134.
19. Coppedè F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2014;20:943-56.
20. van Otterdijk SD, Michels KB. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: how good is the evidence? FASEB J 2016;30:2457-65.
21. Wang Y, Liu H, Sun Z. Lamarck rises from his grave: parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. Biol Rev Camb Philos Soc 2017;92:2084-111.
22. Pirrotta V. Of giraffes' necks and the inheritance of chromatin states. Nat Genet 2017;49:821-823.
23. Inoue A, Jiang L, Lu F, Suzuki T, Zhang Y. Maternal H3K27me3 controls DNA methylation-independent imprinting. Nature 2017;547:419-424.
24. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10604-9.

Foto: Henrik Alfthan.

thermoscientific EliA

Focus on diagnostics of autoimmune thyroid diseases

Fully automated tests for thyroid autoantibodies EliA™ anti-TSH-R, EliA anti-TPO, and EliA anti-TG

We have extended our EliA thyroid test panel with the release of EliA anti-TSH-R measuring thyroid stimulating hormone receptor (TSH-R) autoantibodies. The combination of all 3 tests provides reliable diagnostic guidance in autoimmune thyroid diseases.
The tests can be easily integrated into lab routine as they are performed on the fully automated Phadia™ Laboratory Systems.

Just add EliA anti-TSH-R, EliA anti-TPO and EliA anti-TG and start testing.

Find out more at **thermofisher.com/EliA**

© 2016 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries. Legal Manufacturer: Phadia AB, Uppsala, Sweden

ThermoFisher SCIENTIFIC

www.thermoscientific.com/phadia

Denmark
Tel: + 45 70 23 33 06
info-dk.idd@thermofisher.com

Finland
Tel: +358 9 3291 0110
info-fi.idd@thermofisher.com

Norway
Tel: +47 21 67 32 80
no.idd@thermofisher.com

Sweden
Tel: +46 18 16 60 60
info-se.idd@thermofisher.com

Normalvärden för 80-åriga män och kvinnor bosatta i Uppland

Johanna Helmersson-Karlqvist, Peter Ridefelt, Lars Lind och Anders Larsson
Institutionen för Medicinska Vetenskaper, Uppsala Universitet, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
johanna.helmersson.karlqvist@akademiska.se

De flesta referensintervall är baserade på individer i arbetsför ålder dvs oftast i intervallet 18-65 år. Även om de flesta patienter som söker sjukvård är äldre så har vi ofta sämre underlag för referensintervallen i denna grupp. Här är därför en sammanställning av normalvärden för 80-åriga män och kvinnor boende i Uppland 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. Mellan 2001 och 2004 undersöktes 1016 upplänningar (50 % kvinnor och 50% män) när de fyllde 70 år. Dessa individer blev mycket noggrant karakteriserade med avseende på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar, kärlfunktion, hjärtfunktion samt genomgångna sjukdomar inklusive hjärt-kärlsjukdomar. Kohorten har sedan undersökts ungefär var femte år och allteftersom personerna blivit äldre så har gruppen minskat. Vid 80 års ålder undersöktes gruppen och då analyserades också ett antal vanliga kliniskt kemiska analyser. Dessa värden har använts för att beräkna normalvärden i gruppen efter exklusion av patienter med diabetes. Totalt fanns det prover från 531 personer. Vid 80 års ålder är det närmast ”normalt” att äta någon typ av medicin eller ha någon form av kardiovaskulär sjukdom. Det är en återkommande diskussion kring hur man väljer ut äldre individer för att beräkna normalvärden 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. Vi har valt att presentera referensintervall baserat på hela population respektive den grupp som ej hade någon känd kardiovaskulär sjukdom. För att analysera om det var några signifikanta skillnader mellan hela gruppen och de som ej hade någon känd kardiovaskulär sjukdom så använde vi oss av Lahti et al:s metod (1). Metoden användes också för att jämföra normalvärdena med referensintervallen från NORIP (2).

Referensintervallsgränser beräknade efter exkludering av kvinnor med kardiovaskulär sjukdom uppvisade inga signifikanta skillnader för någon av analyserna jämfört med alla kvinnor i gruppen. För män så medförde exkludering av män med kardiovaskulär sjukdom en signifikant förändring av övre referensgränserna för kreatinin och cystatin C mätt som koncentrationer och motsvarande beräknande GFR-värden för dessa markörer. Exkluderingen av män med kardiovaskulär sjukdom medförde också signifikant förändring av övre gränsen för amylas och urea hos män. Cystatin C, kreatinin och urea är alla starkt kopplade till GFR och det finns en stark association mellan reducerad GFR- och kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Det är därför inte helt förvånande att exkludering av individer med kardiovaskulär sjukdom kan påverka just dessa analyser.

I de flesta fall är det dock 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.

Analyserna utfördes med hjälp av en Mindray BS380 analysator. Referensintervallen beräknades med hjälp av bootstrap metodik och RefVal 4.0.

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

Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Lind L, Larsson

A. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. Maturitas. 2016;92:97-101 (2).

Jämförelse med NORIP

NORIP består framförallt av yngre individer än denna kohort. Provtagningen i NORIP var mycket noggrann vilket möjligen 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 för den här gruppen väletablerade rutinanalyser så är metodvariationerna relativt små och sannolikt beror skillnaderna i resultat mellan NORIP och PIVUS på åldersskillnaderna.

Vi jämförde också de erhållna referensintervallen hos 80-åringarna med referensintervall från NORIP-populationen. De övre referensintervallsgränserna för ALAT var signifikant lägre hos både män och kvinnor i 80-års gruppen. Vi fann också signifikant lägre värden för albumin, järn, laktat dehydrogenas men högre högre värden för kreatinin, magnesium, urat och urea och hos både män och kvinnor i 80-års gruppen.

Albumin och järn används ofta som nutritionsmarkörer och de lägre värdena kan indikera en suboptimal diet i denna äldre grupp. Utvecklingen går mot piggare pensionärer som är mer aktiva och förhoppningsvis även har ett bättre näringsintag. Det skulle kunna tala för att ålderspåverkan på analysresultaten kommer att minska i framtiden. Samtidigt så är trenden att fler och fler av de äldre skall bo kvar i sina lägenheter och som ensamstående åldring kan det vara både tråkigt och besvärligt att äta en fullvärdig kost.

Analyser som är kopplade till GFR är genomgående ökade hos 80-åringarna jämfört med NORIP. GFR minskar med ungefär 1 ml/min/1,73m2 / år (3) vilket leder till en klart lägre GFR vid 80 års ålder jämförelse med individer under 50 år. Hos kvinnorna observerades också högre värden för alkaliskt fosfatas, ASAT, fosfat, gamma-glutamyltransferas och kalcium men lägre värden för bilirubin. Den övre referensgränsen för kalcium hos kvinnorna i vår studie var 2,70 mmol/l vilket är klart högre än i NORIP. Ett sådant värde skulle i de flesta fall leda till att man påbörjar en hyperkalcemiutredning. Det förefaller mindre troligt att 2,5% av kvinnorna verkligen skulle ha hyperparathyroidism även om odiagnostiserad hyperparathyroidism sägs vara vanligt, särskilt hos kvinnor. En annan förklaring kan vara att venös stas ökar kalciumvärdena. Många äldre har lite dåliga kärl och det kan vara svårt att ta blodprov på äldre personer utan att använda stas. De höga värdena är dock värda att studera närmare för att se orsaken till dessa.

Foto: Henrik Alfthan.

Tabell: Övre (97,5 percentil) och nedre (2,5 percentil) referensintervallsgränser för 80 år gamla män och kvinnor med 90% konfidensintervall (CI) inom parenteser. Totalt antal individer var 531 (266 Kvinnor (228 utan kardiovaskulär sjukdom) and 265 Män (181 utan kardiovaskulär sjukdom)). I de fall där värdena är signifikant skilda mellan hela gruppen och om individer med kardiovaskulär sjukdom exkluderas presenteras båda referensintervallen, i annat fall enbart referensintervallen för hela kohorten.

£ = Signifikant skillnad mellan referensintervall beräknat om individer med kardiovaskulär sjukdom exkluderats. Signifikant skillnad beräknades enligt Lahti et al (1).

	Nedre gräns 90% CI	**Övre gräns 90% CI**
ALAT, µkat/Lm		
Män, alla	0,24 (0,22-0,25)	0,61 (0,56-0,66)
Kvinnor, alla	0,21 (0,20-0,23)	0,58 (0,46-0,69)
Albumin, g/L		
Män, alla	33,2 (32,7-33,8)	44,1 (43,1-45,1)
Kvinnor, alla	33,2 (32,4-34,1)	45,8 (44,6-47,0)
Alkaliskt fosfatas, µkat/L		
Män, alla	0,64 (0,57-0,70)	1,77 (1,62-1,92)
Kvinnor, alla	0,61 (0,51-0,72)	2,08 (1,87-2,29)
Amylas (pankreas), µkat/L		
Män, alla	0,14 (0,11-0,18)	0,99 (0,58-1,41)
Män, utan kardiovask. sjd	0,13 (0,10-0,17)	1,32 (0,38-2,25) £
Kvinnor, alla	0,16 (0,13-0,19)	0,97 (0,74-1,20)
Apolipoprotein A1, g/L		
Män, alla	1,15 (1,10-1,21)	2,17 (2,01-2,32)
Kvinnor, alla	1,34 (1,30-1,38)	2,52 (2,37-2,67)
Apolipoprotein B, g/L		
Män, alla	0,55 (0,51-0,59)	1,50 (1,40-1,60)
Kvinnor, alla	0,69 (0,64-0,73)	1,53 (1,38-1,69)
Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 kvot		
Män, alla	0,34 (0,30-0,37)	1,07 (0,98-1,15)
Kvinnor, alla	0,32 (0,30-0,35)	0,94 (0,83-1,05)
ASAT, µkat/L		
Män, alla	0,30 (0,28-0,32)	0,75 (0,66-0,84)
Kvinnor, alla	0,28 (0,26-0,31)	0,79 (0,67-0,90)
Bilirubin, µmol/L		
Män, alla	4,6 (4,2-5,1)	24,7 (20,9-28,6)
Kvinnor, alla	4,1(3,7-4,5)	15,2 (13,4-17,1)
CRP, mg/L		
Män, alla	0,30 (0,21-0,38)	23,14 (11,75-34,54)
Kvinnor, alla	0,33 (0,29-0,38)	10,94 (6,69 -15,19)

Cystatin C, mg/L		
Män, alla	0,90 (0,87-0,94)	2,13 (1,87-2,39)
Män, utan kardiovaskulär sjukdom	0,88 (0,84-0,93)	1,85 (1,59-2,11) £
Kvinnor, alla	0,84 (0,81-0,86)	1,97 (1,85-2,08)
Cystatin C beräknat GFR, mL/min/1,73m²		
Män, alla	80 (83-76)	28 (33-24)
Män, utan kardiovaskulär sjukdom	82 (87-77)	33 (40-28) £
Kvinnor, alla	87 (91-84)	31 (33-29)
Fosfat, mmol/L		
Män, alla	0,73 (0,70-0,75)	1,26 (1,23-1,29)
Kvinnor, alla	0,81 (0,78-0,84)	1,38 (1,33-1,44)
GGT, µkat/L		
Män, alla	0,18 (0,16-0,20)	1,83 (1,17-2,48)
Kvinnor, alla	0,13 (0,12-0,15)	1,66 (1,04-2,29)
Hemoglobin, g/L		
Män, alla	117 (112-122)	160 (157-164)
Kvinnor, alla	110 (106-114)	153 (150-156)
Järn, µmol/L		
Män, alla	7,1 (5,7-8,4)	28,9 (25,6-32,2)
Kvinnor, alla	7,36 (5,31-9,42)	27,10 (24,92-29,27)
Järnmättnad, %		
Män, alla	12,7 (9,8-15,6)	60,6 (53,6-66,3)
Kvinnor, alla	7,2 (5,7-8,6)	49,5 (42,7-56,2)
Magnesium, mmol/L		
Män, alla	0,71 (0,68-0,74)	1,12 (1,08-1,16)
Kvinnor, alla	0,68 (0,64-0,71)	1,11 (1,07-1,14)
Kalcium, mmol/L		
Män, alla	2,01 (1,99-2,04)	2,52 (2,40-2,64)
Kvinnor, alla	2,03 (2,01-2,05)	2,70 (2,56-2,84)
Kolesterol, mmol/L		
Män, alla	3,1 (2,8-3,4)	6,8 (6,4-7,3)
Kvinnor, alla	4,0 (3,8-4,1)	7,8 (7,5-8,1)
HDL-kolesterol, mmol/L		
Män, alla	0,8 (0,7-0,8)	1,9 (1,8-2,1)
Kvinnor, alla	1,0 (0,9-1,1)	2,5 (2,3-2,7)
Kreatinin, µmol/L		
Män, alla	63 (57-69)	158 (144-172)
Män, utan kardiovaskulär sjukdom	62 (56-68)	141 (125-156) £
Kvinnor, alla	51 (46-57)	136 (120-152)
Kreatinin beräknat GFR, mL/min/1,73m²		
Män, alla	88 (92-85)	35 (39-32)
Män, utan kardiovaskulär sjukdom	89 (93-86)	40 (47-36) £
Kvinnor, alla	87 (91-84)	32 (37-28)

Kreatininkinas (CK), µkat/L		
Män, alla	0,5 (0,4-0,6)	4,7 (3,2-6,3)
Kvinnor, alla	0,4 (0,4-0,5)	3,4 (2,9-3,8)
Laktatdehydrogenas (LD), µkat/L		
Män, alla	1,19 (1,08-1,29)	2,45 (2,37-2,53)
Kvinnor, alla	1,14 (0,92-1,35)	2,64 (2,44-2,85)
Transferrin, g/L		
Män, alla	1,53 (1,47-1,60)	2,77 (2,64-2,90)
Kvinnor, alla	1,61 (1,54-1,68)	3,00 (2,81-3,19)
Triglycerider, mmol/L		
Män, alla	0,53 (0,50-0,57)	2,76 (2,23-3,29)
Kvinnor, alla	0,57 (0,54-0,61)	2,39 (2,21-2,58)
Trombocyter, 10^9/L		
Män, alla	111 (96-126)	359 (312-406)
Kvinnor, alla	151 (136-167)	417 (375-459)
Urat, µmol/L		
Män, alla	233 (212-254)	550 (520-579)
Kvinnor, alla	166 (150-181)	535 (485-585)
Urea, mmol/L		
Män, alla	3,8 (3,4-4,2)	12,4 (10,0-14,9)
Män, utan kardiovaskulär sjukdom	3,7 (2,9-4,3)	10,1 (9,3-10,7) £
Kvinnor, alla	3,5 (3,3-3,7)	11,6 (9,8-13,5)
Zink, µmol/L		
Män, alla	7,79 (7,45-8,13)	13,36 (12,46-14,26)
Kvinnor, alla	7,83 (7,10-8,57)	13,71 (12,83-14,58)
Vita blodkroppar, 10^9/L		
Män, alla	3,2 (2,8-3,5)	9,9 (8,5-11,3)
Kvinnor, alla	3,3 (3,1-3,5)	9,5 (8,6-10,4)

Referenser

1. Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, Fraser CG, Jørgensen N. Objective criteria for partitioning Gaussian-distributed reference values into subgroups. Clin Chem 2002;48:338-52.
2. Helmersson-Karlqvist J, Ridefelt P, Lind L, Larsson A. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women. Maturitas 2016;92:97-101.
3. Helmersson-Karlqvist J, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. The age related association is more pronounced for cystatin C estimated GFR than for creatinine estimated GFR in primary care patients. Clin Biochem 2013;46:1761-3.

thermoscientific

Complete pre-eclampsia portfolio

Reliable first trimester screening and improved diagnosis and short-term prognosis >20 weeks of gestation

B·R·A·H·M·S biomarker PAPP-A, PlGF and sFlt-1
Outstanding precision and long-term stability

B·R·A·H·M·S Fast Screen pre I plus
CE marked software for risk assessments

B·R·A·H·M·S KRYPTOR systems
Fast, precise and easy biomarker measurements

Your ACCESS to an interactive e-detail

Get more information on pre-eclampsia management throughout pregnancy

prenatal.world-of-biomarkers.com
Pin code: **ratio01**

10 min

© 2017 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.

ThermoFisher SCIENTIFIC

Patientens tillgång till sin journal via nätet

Karin Fugmann och Anders Larsson
Klinisk Kemi och Farmakologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
karin.fugmann@akademiska.se

Laboratorieresultaten tillgängliga för patienter i Uppsala län via nätet sedan 2012

Från och med november 2012 fick alla vuxna invånare i Uppsala län möjlighet att själva läsa vad det står i sina egna sjukvårdsjournaler via nätet. Detta innefattar också laboratorieresultaten. Motivet bakom detta var en strävan att stärka patientens ställning i vården. Patienter hade före 2012 haft rätt att begära ut och läsa sina egna journaler på papper, men inte i elektronisk form. Begäran om att få sin journal utlämnad i pappersform behandlas i regel inom en vecka, men nätbaserade lösningar ger omedelbar tillgång till journalen. Landstinget hade gjort ett tidigare försök, men det blev stoppat av datainspektionen i Sverige. Enligt svensk lag runt 2010 fick man enbart se personuppgifter i elektronisk form om det var som en del i sitt arbete. Att vara patient är inte ett arbete, vilket gjorde att patienten var förhindrad att själv se sin journal. Patienten hade alltså laglig rätt att se journalen i pappersform, men inte i elektronisk form. Det tog något år innan lagen ändrats och det blev tillåtet för patienten att se journalen även i elektronisk form. Från och med 2012 fick patienterna tillgång till journalinformationen via ett webbgränssnitt. Det som krävdes för att få tillgång till sin journal via e-tjänsten var att man var över 18 år och hade ett konto genom "Mina Vårdkontakter". För att skapa ett konto krävs e-legitimation, som utfärdas av bland annat bankerna. Gränsen för att få läsa journalen via e-tjänst har numera sänkts till 16 år. Tillgången till den nya e-hälsotjänsten kallas för "Min journal på nätet" och är en del i det större EU-projektet Sustain där Uppsala län var först med att göra journalerna tillgängliga för patienten via nätet. 2015 kunde man läsa sin journal i 5 län förutom Uppsala och de länen var Skåne, Jönköping, Västmanland, Halland och Östergötlands län. Målet är att samtliga län i Sverige skall införa systemet. Vad i journalen som vårdgivaren väljer att visa varierar mellan de olika länen. Uppsala är ett av de län som gjort mest information tillgänglig för patienten. I Uppsala läns journalsystem finns det närmare 500 000 individer vilket innebär att detta omfattar ett stort antal personer. Tillgängligheten till journal via nätet var ett politiskt beslut och syftade till att göra patienterna mer informerade och delaktiga i vården för att man själv skall kunna fatta egna beslut vad gäller sin vård. Det fanns samtidigt en oro för att patienterna skulle kunna läsa okommenterade provsvar innan den behandlande läkaren kunnat kontakta patienten. Det skulle kunna bidra till oro hos patienten. Det fanns även en rädsla för att journalen som arbetsredskap skulle kunna försämras tex genom att man valde att inte notera information i journalen. Till exempel är det möjligt att man avstår från att notera funderingar om att patienten kanske bör utredas med tanke på misstanke om malignitet i samband med nästa återbesök med tanke på att patienten kan läsa detta och bli orolig.

Vad säger forskningen?

Det finns relativt lite forskning om hur patienten och vårdgivarna reagerar på att patienten får tillgång till journalen via nätet. I en studie av Ross et al (2005) trodde majoriteten av läkarna att deras arbetsbörda skulle öka och att man skulle dokumentera annorlunda i journalen på grund av detta. Samtidigt så varierade uppfattningen i en studie av svenska vårdgivare (Scandurra et al., 2015). En studie av Ortega et al (2010) fann att patienterna generellt var mer positiva till e-hälsotjänsternas fördelar jämfört med vårdgivarna. Studien visade också att IT ökade effektiviteten och kvaliteten av patientvården. Enligt Scandurra et al så var oron störst hos sjukvårdspersonal där e-hälsotjänsten inte införts medan den personal som hade erfarenheter av att patienter hade tillgång till sin journal var mer positiva till e-tjänsten.

Effekter av att patienterna får tillgång till sin journal via nätet

Under 2015 gjordes en uppföljning i Uppland i form av en C-uppsats (https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:900629/FULLTEXT01.pdf) där man intervjuade ett antal doktorer och sköterskor om deras erfarenheter av att patienten läste sin journal via nätet. Några av dessa uppgav att de hoppades att det skulle leda till att anteckningarna blev mer genomtänkta och mindre färgade av personliga åsikter. Ett problem som lyftes fram var att det blev lite svårare att vara öppen i sina resonemang i journalen och att det kunde försvåra kommunikationen mellan kollegorna. Det fanns ett behov av att kunna ha ett öppet resonemang innan man visste vad det handlade om. I några fall har patienten hört av sig och sagt till om felaktigheter i journalen. Det finns fall där det visat sig att man dokumenterat något i fel journal och att det varit direkta felaktigheter. I andra fall har patienten inte hållit med om doktorns bedömning och där man är oense. Ett exempel på detta skulle kunna vara om sjukdomen är så pass svår att den motiverar sjukskrivning eller inte. En effekt verkar i alla fall vara att man blivit mer observant på vad som skrivs i journalen och att man tänker till lite extra när det kommer till känsliga detaljer.

En laboratorierelaterad oro från patientansvariga läkare var att patienten inte borde se ovidimerade provsvar, framförallt om det gällde tex cancerdiagnoser. Det anses som dålig vård att skicka hem ett brev med besked om att en patient har cancer utan att samtidigt kunna informera patienten om resultatet och behandlingsmöjligheter. I Uppland har man därför gjort en frågeruta när patienten loggar in där patienten får välja om det bara skall visas vidimerade resultat (av behandlande läkare) eller om även ovidimerade resultat skall visas. I praktiken så klickar nog alla som loggar in på att få se alla resultat vilket innebär att man även ser ovidimerade resultat. För en patient som går på PK kontroller pga Waranbehandling är det givetvis positivt att se värdena så fort de är rapporterade från laboratoriet för de flesta patienter

Laboratoriesvar - Microsoft Internet Explorer

030910 07:00		19 121212-1212 Tolvansson Tolvan				
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
B-SR			mm	Resultat saknas		
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
P-Protrombinkomplex			INR	Resultat saknas		

030909 08:49		19 121212-1212 Tolvansson Tolvan				
Anamnes: Test						
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
P-Protrombinkomplex			INR	Resultat saknas		
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
P-CRP			mg/L	Resultat saknas		

030909 07:00		19 121212-1212 Tolvansson Tolvan				
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
Bedömn HFE genotyp				Resultat saknas		
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
HFE187, genotyp				Ej med godk		
Analys	Resultat	Referens	Enhet	Status		Kommentar
HFE845, genotyp				Ej med godk		

030903 12:00	19 121212-1212 Tolvansson Tolvan

Bild 4 av 27 Standardformgivning Svenska (Sverige)

Start Replikering - Lotus ... Microsoft Excel - D... 3 Internet Explorer Microsoft PowerPoi... 09:49

vet vilket intervall som PK resultatet bör hamna inom. De patienterna får resultaten snabbt och man behöver inte oroa sig om postgången eller hur man skall få tag på resultatet och nästa veckas ordination när man är i sommarstugan. Det är däremot mindre bra att få se ett PSA värde på tex 500 ug/L vilket starkt talar för spridd prostatacancer utan att ha någon att diskutera detta med. Det här är extremvarianter, men det visar på komplexiteten i hur vi skall ställa oss till hantering av ovidimerade resultat. Vi har i dag inga möjligheter att säga att man bara får se vissa av laboratoriesvaren ovidimerade men att vissa analyser enbart synliggörs efter vidimering. Det är nog mindre sannolikt att det kommer att vara möjligt att göra så inom överkomlig framtid så vi får nog leva med en allt eller inget situation. Det innebär att behandlande läkare också måste ta ansvar för cancerbeskeden och att de resultaten följs upp snabbt. Det håller inte att lägga skulden på patienten för att han/hon valde att även titta på ovidimerade svar. Problemet är att den patient där man misstänker cancer ofta är väl medveten om detta och sannolikt är mycket mer motiverad och tittar oftare i den elektroniska journalen än den behandlande läkaren. Det gör att patienten oftast kommer se svaren innan doktorn hinner göra det. Vi på laboratoriet har också en ansvar för den här situationen och måste också fundera om vi kan göra mer/annorlunda för att undvika negativa effekter av obehagliga besked utan att ha någon att diskutera detta med.

Att patienten ser de ovidimerade svaren och att det tydligt framgår att de är ovidimerade kan också få effekter som vi i dag inte riktigt kan överblicka. Förr kunde doktorn skylla på laboratoriet och säga att det tog en vecka innan laboratoriet utfört Hb analysen. Numera så ser patienten det ovidimerade svaret 2 min efter att det är godkänt på laboratoriet. Sedan hör man från patienter att svaren inte vidimerats förrän några veckor senare. Det kan väcka en del ”dåliga vibrationer” hos patienterna när de varit och lämnat ett för patienten viktigt prov och sedan är doktorn inte mer intresserad än att det tar ett par veckor innan han/hon tittar på resultatet. Bryr sig inte doktorn om mig? Ännu så länge har vi inte diskuterat detta, men en rimlig konsekvens är nog att det blir ett tryck på den behandlande läkaren att snabbare följa upp och vidimera laboratorieresultat. Ur ett laboratorieperspektiv är det positivt att doktorn tittar på resultaten av de analyser som beställts. Enligt amerikanska studier finns det klara indikationer på att man aldrig tittar på en del av de rapporterade resultaten. Det fanns bland annat en studie som visade att ca 10% av HbA1c resultat över 120 mmol/mol inte hade resulterat i någon medicinsk åtgärd inom en månad. Har man ett HbA1c värde över 120 borde det ha åtgärdats snarast och en underlåtenhet att göra det inom en månad tyder på att man antingen inte läst resultatet eller inte fattat vad det innebär. Jag vet inte riktigt vilket av alternativen som är sämst.

Införandet av möjligheter för patienten att själv läsa journalen skulle alltså kunna leda till att beställarna snabbare tittar på laboratorieresultaten. Det skulle teoretiskt kunna få andra effekter också. Om doktorn tycker att han/hon har svårt att vidimera alla resultat skulle man kunna tänka sig att det blir en sekreterare som vidimerar eller också skulle det kunna gå mot mer patientnära analysverksamhet där analyserna utförs medan patienten är på plats och man direkt kan diskutera resultaten. Vi får väl se vilka effekter som patientens tillgång till journalen ger upphov till. Hittills har det mest varit en oro före införandet, men ganska lite kommentarer efter införandet.

Kanske man kan tolka det som: Hälsan tiger still.

Referenser

1. Ortega Egea JM, González MV, Menéndez MR. eHealth usage patterns of European general practitioners: A five-year (2002–2007) comparative study. Int J Med Inform 2010;79:539-53.
2. Ross SE, Todd J, Moore LA, Beaty BL, Wittevrongel L, Lin CT. Expectations of patients and physicians regarding patient-accessible medical records. J Med Internet Res 2005; 7(2).
3. Scandurra I, Jansson A, Forsberg-Fransson ML, Ålander T. Is ‘online patient access to health records’ a good reform? – Opinions from Swedish healthcare professionals differ. Procedia Comput Sci 2015; 64, 964-968. doi: 10.1016/j.procs.2015.08.614
4. Aretakis A, Svedenman I. Effekter för sjukvårdspersonal efter införandet av Min journal via nätet i Uppsala län. En interpretativ studie. C-uppsats, Uppsala Universitet 2015. https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:900629/FULLTEXT01.pdf

No. 1 CHEMILUMINESCENCE IMMUNOASSAY IN CHINA

Snibe Diagnostic

127 Countries **8000** Units Globally

FDA 510(k) Cleared

MAGLUMI™ 2000

- Throughput: Maximum **180** tests/hour
- On board capability: **144** samples
- Reagent position: **15**
- Sample and reagent continuous loading
- Random access or batch mode, STAT
- Refrigerated reagent area

Thyroid

TSH(3rd Generation)
T_4
T_3
FT_4
FT_3
Tg(Thyroglobulin)
TGA(Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
Rev T_3
Intact PTH

Fertility

FSH
LH
HCG/β–HCG
PRL
Estradiol
free Estriol
Progesterone
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
17-OH Progesterone
AMH
*SHBG
*Androstenedione
*PLGF
*sFLT-1

Drug Monitoring

CSA (Cyclosporine A)
FK 506 (Tacrolimus)
Digoxin

Tumor Markers

Ferritin
AFP
CEA
Total PSA
f-PSA
CA 125
CA 15-3
CA 19-9
PAP
CA 50
CYFRA 21-1
CA 242
CA 72-4
NSE
S-100
SCCA
TPA-snibe
Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
H.pylori IgG
β_2-MG
HCG/β-HCG
Calcitonin
Tg(Thyroglobulin)
Proinsulin
*H.pylori IgA
*H.pylori IgM
*proGRP
*AFP-L3
*HE4
*PIVKA-II
*HER-2

Anemia

Vitamin B_{12}
Ferritin
Folate (FA)

Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
NT-proBNP
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
D-Dimer
LP-PLA2
hs-cTnI
hs-CRP
Direct Renin
*H-FABP
*BNP

Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine

Immunoglobulin

IgM
IgA
IgE
IgG

Inflammation Monitoring

hs-CRP
PCT(Procalcitonin)
*IL- 6

TORCH

Toxo IgG
Toxo IgM
Rubella IgG
Rubella IgM
CMV IgG
CMV IgM
HSV-1/2 IgG
HSV-2 IgG
HSV-1/2 IgM
*HSV-2 IgM
*HSV-1 IgG
*HSV-1 IgM

EBV

EBV EA IgG
EBV EA IgA
EBV VCA IgG
EBV VCA IgM
EBV VCA IgA
EBV NA IgG
*EBV NA IgA

Kidney Function

β_2-MG
Albumin

Bone Metabolism

Intact PTH
Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D
*β-CTX
*PINP

Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HCV
Syphilis
Chagas
HTLV I/II
Anti-HAV
HAV IgM
HIV p24 Ag
HIV Ab/Ag combi
H.pylori IgG
*H.pylori IgA
*H.pylori IgM
*Anti-HBc IgM

Prenatal Screening

cAFP
free β–HCG
PAPP-A
HCG/β–HCG
free Estriol

Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
ICA
IAA(Anti Insulin)
Proinsulin
GAD 65
IA-2

Autoimmune

TGA (Anti-Tg)
TRAb
TMA
Anti-TPO
ICA
IAA (Anti Insulin)
GAD 65
Anti-IA2
*Anti-CCP
*Anti-dsDNA
*ANA
*ENA
*Anti-Sm
*Anti-Ribosomal-P
*Anti-Scl-70
*Anti-CENP-B
*Anti-Jo-1
*Anti-M2
*Anti-Histone
*Anti-RNP
*Anti-SSB
*Anti-SSA

Others

GH(hGH)
IGF-I
Cortisol
ACTH
*IGFBP-3

In Blue Special Assay
*Available Soon

22 1995-2017
sales@snibe.com
www.snibe.com

DiaSystem Clinical Chemistry - our passion
DiaSystem Scandinavia AB
info@diasystem.se
+46 36 126220

Summary of an evaluation organised by SKUP

Grete Monsen and Marianne Risa, on behalf of SKUP
grete.monsen@noklus.no

SKUP
www.skup.org
SKUP/2017/112

Accu-Chek Guide
for measurement of glucose

Background
Accu-Chek Guide is an in vitro device for quantitative measurement of glucose (Figure 1). The product is designed for monitoring and intended for both people with diabetes and health care professionals. The sample material is whole blood, preferably capillary blood. The system is produced by Roche Diabetes Care GmbH and was launched into the Scandinavian market in October 2016. The SKUP evaluation was carried out in October 2016 at the request of Roche Diabetes Care Norge AS.

The aim of the evaluation
The aim of the evaluation was to assess the analytical quality and user-friendliness of Accu-Chek Guide, both when used under optimal conditions by experienced laboratory personnel and under real-life conditions by intended users (people with diabetes).

Materials and methods
A total of 90 people with diabetes participated in the evaluation. All participants received the device and instructions by mail and no training was given. They used the device for approximately two weeks at home, before attending an evaluation meeting with SKUP. Fresh capillary whole blood samples from each participant were analysed on Accu-Chek Guide under optimal conditions as well as by the participants. Three lots of test strips were used. Capillary samples from the same individuals were analysed on a comparison method (a glucose hexokinase method for measurement of glucose in plasma, implemented on Roche Cobas 6000). The analytical results were assessed according to pre-set quality goals. The quality goal for imprecision was a repeatability (CV) ≤5,0 %. The quality goal for accuracy was set according to the International Organization for Standardization (ISO) ISO 15197:2013, which states that at least 95 % of the individual glucose results shall be within <±0,83 mmol/L of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentration <5,55 mmol/L or <±15 % at glucose concentration ≥5,55 mmol/L. The user-friendliness was assessed using a questionnaire with three given ratings; satisfactory, intermediate and unsatisfactory, and with the quality goal of a total rating of "satisfactory".

Figure 1. *The Accu-Chek Guide system*

Results
The CV achieved under optimal conditions was between 1,5 and 2,6 %, depending on the concentration level. The intended users achieved a CV between 1,8 and 3,9 %. There was a bias of (–0,1) — (–0,8) mmol/L between Accu-Chek Guide and the comparison method, also depending on the concentration level. Both when used under optimal conditions by experienced laboratory personnel, and when handled by the intended users, all results were within the allowable deviation limits for accuracy (Figure 2 and 3). Glucose measurements on Accu-Chek Guide were not affected by haematocrit in this evaluation (haematocrit range in the samples was 31—50 %). The fraction of tests wasted caused by technical errors was 0,8 %. The user-friendliness was rated as satisfactory.

Figure 2. Accuracy of glucose results on Accu-Chek Guide under optimal conditions. The x-axis represents the mean glucose result of the comparison method. The y-axis represents the glucose deviation in mmol/L of the first measurement on Accu-Chek Guide from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. The different lots of test strips are illustrated as lot A (●), lot B (●) and lot C (x). Stippled lines represent the quality goal limits set in ISO 15197:2013 (within ±0,83 mmol/L of the results of the comparison method for glucose concentrations <5,55 mmol/L and within ±15 % for glucose concentrations ≥5,55 mmol/L). Number of results (n) = 89

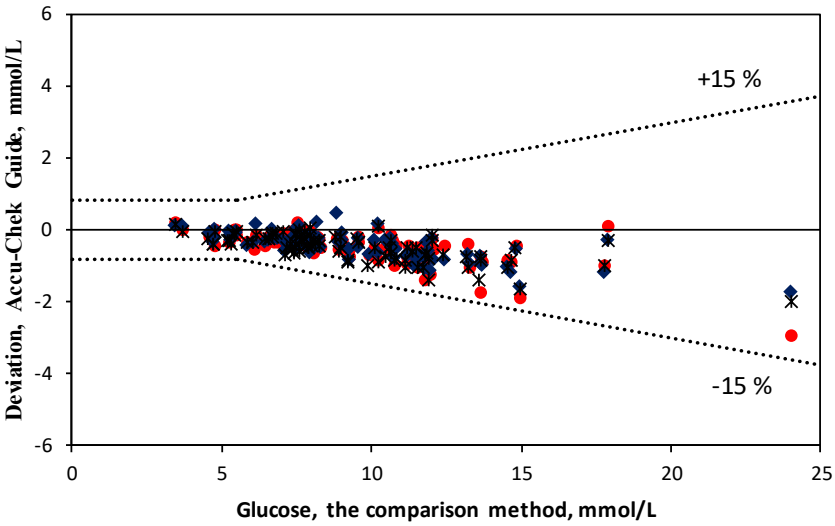
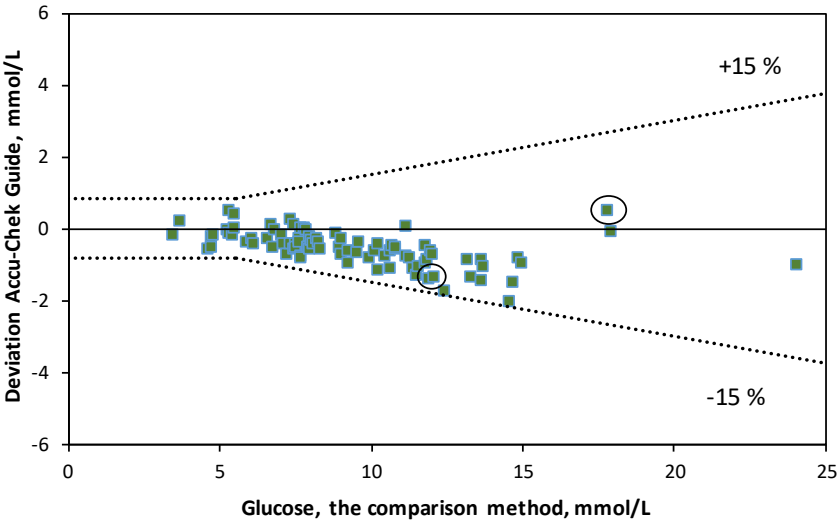


Figure 3. Accuracy of glucose results on Accu-Chek Guide achieved by the intended users (three lots of test strips). The x-axis represents the mean glucose result of the comparison method. The y-axis represents the glucose deviation in mmol/L of the first measurement on Accu-Chek Guide from the mean result of the corresponding sample of the comparison method. Stippled lines represent the quality goal limits set in ISO 15197:2013 (within ±0,83 mmol/L of the results of the comparison method for glucose concentrations <5,55 mmol/L and within ±15 % for glucose concentrations ≥5,55 mmol/L). Number of results (n) = 88. Statistical outliers from the calculations of repeatability are illustrated with a circle around the symbol.



Conclusion

The quality goals set for Accu-Chek Guide were fulfilled for both repeatability and accuracy under optimal conditions by experienced laboratory personnel as well as under real-life conditions by intended users (people with diabetes). The quality goal for user-friendliness was also fulfilled.

The complete evaluation report is available at www.skup.org. Roche Diabetes Care Norge AS accepted the report without further comments.

Til manuskriptforfattere

Litteraturhenvisninger nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil. Dersom artikkelen har mer en syv forfattere listes de seks første etterfulgt av "et al". Forfatternes etternavn skrives først, deretter initialer (for og mellomnavn), forfatterne skilles ved komma og punktum settes etter siste forfatters initialer evt. etter "et al". Punktum brukes også etter tittel på artikkelen. Journalnavn forkortes som angitt i Pubmed, liste over forkortelser finnes i LinkOut Journals. Etter journalforkortelsen følger et mellomrom, årstall for publikasjonen, et semikolon, volum nummer, et kolon og sidetall. Overflødige sidetall fjernes, som vist i eksempelet 1989;49:483-8. Personlige meddelelser (inkludert fullt navn og årstall) og produkt informasjon skal ikke stå i referanselisten men refereres i manuskriptteksten.

Eksempler

Journal artikkel med inntil syv forfattere:

1. Vermeersch P, Mariën G, Bossuyt X. A case of pseudoparaproteinemia on capillary zone electrophoresis caused by geloplasma. Clin Chem 2006;52:2309-11.

Journal artikkel med mer enn syv forfattere:

2. Fiechtner M, Ramp J, England B, Knudson MA, Little RR, England JD, et al. Affinity binding assay of glycohemoglobin by two-dimensional centrifugation referenced to hemoglobin Alc. Clin Chem 1992;38:2372–9.

Abstrakt:

3. Hortin GL, King C, Kopp J. Quantification of rhesus monkey albumin with assays for human microalbumin [Abstract]. Clin Chem 2000;46:A140-1.

Bok kapitler:

4. Rifai N, Warnick GR. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and other cardiovascular risk factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:903-81.

PhD teser:

5. Haughton MA. Immunonephelometric measurement of vitamin D binding protein [MAppSci thesis]. Sydney, Australia: University of Technology, 1989:87pp.

On-line publisert artikkel som ennå ikke er trykt:

6. Milbury CA, Li J, Makrigiorgos GM. PCR-based methods for the enrichment of minority alleles and mutations. [Epub ahead of print] Clin Chem February 6, 2009 as doi:10.1373/clinchem.2008.113035.

Supplement:

7. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. Atherosclerosis 1996;124 Suppl:S1-9.

Internett kilde:

8. American Association for Clinical Chemistry. AACC continuing education. http://www.aacc.org/development/ce/pages/default.aspx# (Tilgjengelig Mars 2012).

Se også NFKK's og KBN's hjemmeside: www.nfkk.org

Nordisk Forening for Klinisk Kemi (NFKK)

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

Det nåværende styre består av: Lise Bathum (Kobenhavn), Line Rode (Kobenhavn), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ísleifur Ólafsson (Reykjavík), Leifur Franzson (Reykjavík), Helge Rootwelt (Oslo), Per Bjellerup (Västeras), Lars Breimer (Örebro), Lutz Schwettmann (Alesund). **Ordförande:** Yngve Thomas Bliksrud (Oslo).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Tryk: Clausen Grafisk

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

Island
Överläkare Ingunn Þorsteinsdóttir
Department of Clinical Biochemistry
Landspitali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavik
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is

Finland
Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 35
FIN-00290 Helsingfors
Telefon: +358 50 4271 457
henrik.alfthan@hus.fi

Norge
Overlege Helle Borgstrøm Hager
Sentrallaboratoriet
Sykehuset i Vestfold, Postboks 2168
3003 Tönsberg
Telefon: +47 33 34 30 53
helle.hager@siv.no

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

NFKK
Overlege Yngve Thomas Bliksrud
Avdeling for medisinsk biokjemi
Oslo universitetssykehus HF
Rikshospitalet
Postboks 4950 Nydalen 0424 Oslo
Telefon: +47 23 07 41 13
yngve.thomas.bliksrud@ous-hf.no

Från vänster kring bordet Helle, Linda, Henrik, Anders, Ingunn och Yngve.

Experience the power of the Atellica Solution

Flexible, scalable, automation-ready immunoassay and chemistry analyzers engineered to deliver control and simplicity so you can drive better outcomes.

Product availability will vary by country.
Atellica is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
© Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2017

siemens.com/atellica

SIEMENS Healthineers