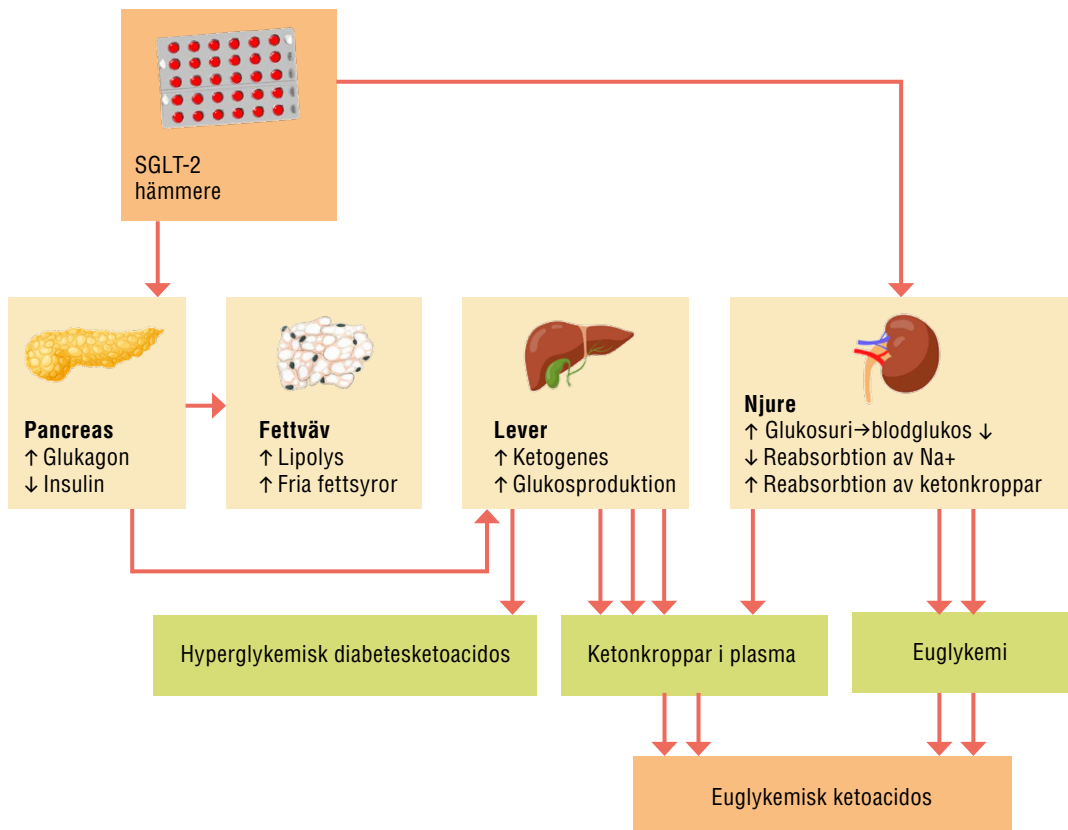


Klinisk Biokemi i Norden



With our EliA™ autoimmunity assays, we are the leading supplier in this field

Autoimmune disorders are rare and difficult to diagnose. We have developed more than 50 clinically relevant tests which have been produced to improve diagnostics and make better informed treatment decisions.

EliA™ Autoimmunity Test



Connective tissue disorders



Inflammatory bowel disease



Rheumatoid arthritis



Pernicious anaemia



Vasculitis and Goodpasture syndrome



Metabolic disorders



Antiphospholipid syndrome



Autoimmune liver diseases



Coeliac disease



Immune deficiencies

Read more
about our
EliA auto-
immunity
assays here



Find out more at thermofisher.com/phadia

thermoscientific

INDHOLD

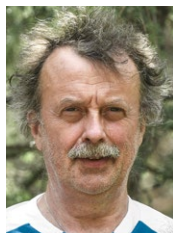
Leder: Laboratorieteknikerna udvikles – eller gør de det?	4
<i>Henrik Alfthan</i>	
Ordförandespalten	6
<i>Per Bjellerup</i>	
The Arctic experience 2024: Registration is open!	8
<i>Anne Stavelin</i>	
Worldlab 2023 i Rom – lite intryk	10
<i>Anders Larsson</i>	
XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry	13
To pasienter med Parkinson sykdom og høyt plasma homocystein	14
<i>Anne-Lise Bjørke-Monsen, Marte-Helene Bjørk, Anette Storstein, Per Magne Ueland, Ole-Bjørn Tysnes</i>	
Præanalyse spiller en væsentlig rolle for korrekt anvendelse af Alzheimers demensmarkører i cerebrospinalvæske.	20
<i>Konstantinos Dimopoulos, Anja Hviid Simonsen</i>	
SGLT-2 hæmmere – effektiv behandling for typ 2 diabetes og hjertsvigt, men hur påvirker detta våra analyser av uringlukos och ketonkroppar?	28
<i>Anders Larsson</i>	
Immunreaktivitet hos sju injicerbara insulinpreparat i 17 vanliga immunanalyser	32
<i>Henrik Alfthan, Ulla Tiikkainen, Tiinamaija Tuomi</i>	
Association mellem ferritin og transferrinmætning og mortalitet – med og uden samtidig inflammation	36
<i>Nikki Have Mitchell</i>	
New logo and website for SKUP.	38
<i>Christine Morken</i>	
Om IgA som alkoholmarkör och om Tuborgeffekten. Eller också en historia om överföringsbara referensintervall.	40
<i>Anders Larsson</i>	

Forsiden: Mekanismer som kan orsaka ketoacidos hos patienter som behandlas med SGLT-2-hämmare, se artikel side 28.

Leder:

Laboratorieteknikerna utvecklas – eller gör de det?

Henrik Alfthan



För att sätta resonemanget i rubriken i rätt perspektiv måste vi gå litet bakåt i tiden, närmare sagt till 1970-80-talet. Laboratorieverksamheten speciellt inom hormon- och tumörmarköranalytiken baserade sig långtgående på ”hemmagjorda” bestämningar, vilka samtidigt också var nästan uteslutande manuella metoder med många tidskrävande steg. Inte alltför många år sedan hade påvisning av graviditet med kaolin-acetonextraktionen av hCG i urin ersatts med en känsligare och framförallt snabbare latex-agglutinationstest. Radioimmunologiska metoder var en relativt ny teknik, men utvecklingen av färdiga, standardiserade och reproducibla ”kits” var ännu inte vardag.

Tracern ^3H -testosteron handlades från NEN (New England Nuclear), lyofiliserat antiserum och aktivt kol från andra leverantörer och därtill behövdes också bl.a. dextran och gelatin för framställning av diverse behövliga reagens. Den enda reagensen som var färdig att tas i bruk i själva analysen var tracern (efter utspädning!). Däremot måste man göra en utspädningsserie av antiserumet för att bestämma en brukslösning som binder 30-50% av tracern samt tillreda den aktiverade adsorptionsbufferten. Först efter alla dessa steg kunde det roliga, d.v.s. själva analysen, påbörjas.

I jämförelse med dagens analystekniker var många dåtida metoder väldigt arbetsdryga, långsamma och relativt okänsliga. Den dagliga nivåvariationen i resultaten lämnade också mycket övrigt att önska.

Mycket av detta har ändrats mot det bättre under årens lopp. I dag analyseras de flesta ”vanliga” analyter långtgående på snabba automatiska immunanalytatorer, metoderna är känsliga och variationerna en bråkdel av vad de brukade vara. En del gamla problem har dock följt med oss under åren utan att man har kunnat åtgärda dem. Som exempel kan nämnas prolaktinbestämningen. Den bioaktiva molekyelformen av prolaktin är en monomer, men i relativt många fall kan i varierande grad två större former av prolaktin

cirkulera i blodomloppet. De här större molekyelformer är inte bioaktiva, men alla nuvarande prolaktinmetoder mäter också dessa. Som en konsekvens av detta kan ett förhöjt prolaktinvärde felaktigt tolkas som hyperprolaktinemi.

En annan infallsvinkel på dagens metoder är att flera av dem är mycket känsligare än de tidigare. Tänker på t.ex. TnI/TnT, PTH, PSA eller fritt hCG β , alla med detektionsgränser kring 1 pmol/L eller lägre. Fritt hCG β som tumörmarkör (för bl.a. testikel- och trofoblastcancer) har en övre referensgräns på 2 pmol/L. Vid uppföljning är ett förhöjt värde en indikation på återfall av tumören, men denna förhöjning beror inte alltid på att tumören producerar hCG β , utan att provet innehåller heterofila antikroppar, vilka ger ett skenbart förhöjt värde. Genom tillsats av olika kommersiella reagens till provet innan själva analysen för att blockera de heterofila antikropparna brukar nivån oftast återgå till det normala.

Fastän stora framsteg gjorts med laboratorieteknikerna under årens lopp och många fallgröpar slätats över är våra analysmetoder inte felfria. Många problem har lösts, men andra med ny karaktär har dykt upp. Det är viktigt att vara medvetna om dessa problem och även göra våra svarsmottagare medvetna om dessa felkällor. Det är där vi har vårt framtida arbetsfält!



Kantarell (*Cantharellus cibarius*). Foto: Henrik Alfthan.

MAGLUMI® X3



150

Countries



23900

Units Globally



- Throughput: 200 T/H
- Sample Positions: 72
- Reagent Positions: 20
- Single cup design
- Space occupied < 0.68 m²
- Throughput of per unit area > 294 T/h/m²



MAGLUMI® Chemiluminescence Test Menu

211 parameters

Thyroid

TSH (3rd Generation)
T4
T3
FT4
FT3
Tg (Thyroglobulin)
TGA (Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
Rev T3
T-Uptake

Hepatic Fibrosis

HA
PIIIP N-P
C IV
Laminin
Cholyglycine
*GPT3

TORCH

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

Kidney Function

β₂-MG
Albumin
*NGAL

STAT-X™

*hs-cTnI
*NT-proBNP
*Myoglobin
*D-dimer
*PCT
*CRP

* Available soon

Fertility

FSH
LH
HCG/β-HCG
PRL (Prolactin)
Estradiol
Testosterone
free Testosterone
DHEA-S
Progesterone
free Estrinol
17-OH Progesterone
AMH
SHBG
Androstenedione
PIGF
sFlt-1

Autoimmune

Anti-CCP
Anti-dsDNA IgG
ANA Screen
ENA Screen
Anti-Sm IgG
Anti-Rib-P IgG
Anti-Scl-70 IgG
Anti-Centromeres IgG
Anti-Jo-1 IgG
Anti-M2-3E IgG
Anti-Histones IgG
Anti-nRNP/Sm IgG
Anti-SS-B IgG
Anti-SS-A IgG
TGA (Anti-Tg)
Anti-TPO
TRAb
TMA
ICA
IAA (Anti Insulin)
GAD 65
Anti-IA2
*ZnT8
Anti-MPO IgG
*Anti-PR3 IgG
*Anti-GBM IgG
*Anti-Cardiolipin IgG
*Anti-Cardiolipin IgM
*Anti-Cardiolipin IgA
*Anti-Cardiolipin screen
*β2-Glycoprotein I IgG
*β2-Glycoprotein I IgM
*β2-Glycoprotein I IgA
*β2-Glycoprotein I screen
*Anti-ITG IgA
*Anti-ITG IgG
*DGP IgA
*DGP IgG

Tumor Markers

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
ProGRP
HE4
HER-2
PIVKA-II

Infectious Disease

HBsAg
Anti-HBs
HBeAg
Anti-HBe
Anti-HBc
Anti-HBc IgM
Anti-HCV
Syphilis
Anti-HAV
HAV IgM
*HEV IgG
*HEV IgM
HIV Ab/Ag Combi
Chagas
HTLV I-II
H.pylori IgG
H.pylori IgA
H.pylori IgM
2019-nCoV IgG
2019-nCoV IgM
SARS-CoV-2 S-RBD IgG
SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody
SARS-CoV-2 Ag
Monkeypox Virus Ag
Dengue Virus IgG
Dengue Virus NS1
*Dengue Virus IgM
*Chlamydia Pneumoniae IgG
*Chlamydia Pneumoniae IgM
*Mycoplasma Pneumoniae IgG
*Mycoplasma Pneumoniae IgM

Cardiac

CK-MB
Troponin I
Myoglobin
hs-cTnI
hs-CRP
H-FABP
NT-proBNP
BNP
D-Dimer
Lp-PLA2
MPO
*HCY
*hs-cTnI (STAT)
*NT-proBNP (STAT)
*Myoglobin (STAT)
*D-dimer (STAT)

Hypertension

Direct Renin
Aldosterone
Angiotensin I
Angiotensin II
Cortisol
ACTH

Coagulation Markers

D-Dimer
*TAT
*TM
*PIC
*tPAIC

Metabolism

Pepsinogen I
Pepsinogen II
Gastrin-17
GH (hGH)
IGF-I
IGFBP-3

Prenatal Screening

AFP (Prenatal Screening)
free β-HCG
PAPP-A
free Estrinol

Anemia

Vitamin B12
Ferritin
Folate (FA)
EPO
RBC Folate

Inflammation Monitoring

CRP
PCT (Procalcitonin)
IL-6 (Interleukin 6)
SAA (Serum Amyloid A)
*PCT (STAT)
*CRP (STAT)
*TNF-α

Bone Metabolism

Calcitonin
Osteocalcin
25-OH Vitamin D
Intact PTH
β-CTX
total P1NP

EBV

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

Immunoglobulins

IgM
IgA
IgE
IgG

Glyco Metabolism

C-Peptide
Insulin
GAD 65
Anti-IA2
ICA
IAA (Anti Insulin)
Proinsulin
*Glucagon
*ZnT8

Veterinary testing

*cTSH
*cTT4
*vFT4

Drug Monitoring

Digoxin
CSA (Cyclosporine A)
FK 506 (Tacrolimus)



DiaSystem

Clinical Chemistry - our passion

Distributor in Scandinavian
Diasystem Scandinavia AB Datorgatan 3, 561 33 Huskvarna, Sweden

Telephone
+46-36-126220

Website
www.diasystem.se

E-mail
info@diasystem.se

www.snibe.com

sales@snibe.com



Ordförande i NFKK

Per Bjellerup



Kära KBN-läsare!

Hallå Sommaren!

Först torrt och sedan ännu torrare och varmt. Sedan blött och sedan ännu blötare och blåsigt. Läste precis att Oslo igår var översvämmat då staden fått lika mycket regn på ett dygn som under en hel normal månad. Självt hade vi prickat in en semestervecka i Lysekil när "Hans" drog på som värst. Härliga vågor men inte mycket sol. Just idag lyser det en värmande sensommarsol och luften är torr och fin.

De flesta är tillbaka för nya tag och utmaningar. Jag hoppas att du, även om vädret har varit nyckfullt, har haft en fin och avkopplande sommar och semester och fått ladda batterierna. Kanske plockat svamp i någon blöt skog. Hustrun och äldsta dottern fick massor i förrgård.



Ovädret Hans gav en härlig blåst. Här på Stångehuvuds klippor i Lysekil i farten.

Vad ska NFKK göra då, fortsättning?

Ja, i förra numret av KBN citerade jag NFKK:s stadgar §3 om vilket uppdrag vi har. Det är våra nordiska kurser, våra nordiska priser, vår tidskrift KBN, våra nordiska kongresser och vår vetenskapliga skrift SICLI som har blivit huvudfokus. Som sagt, det är helt del att hantera och med stor hjälp av många duktiga medarbetare i alla delar.

Våra nordiska kurser

Detta beskrev jag också i förra numret. Till min stora glädje har vi nu fyra fina kurser igång och nu i september är det premiär för *Quality Hike 2023*, en helt ny kurs som anordnas av SKKY/FKKF i samarbete med NFKK under ledning av Anna Linko-Parvinen. Vi avvaktar med spänning en rapport från de djupa finska skogarna.

I detta nummer hittar du också inbjudan med möjlighet till anmälan för *The Arctic Experience 2024* som genomförs i januari 2024 i Finse i den norska fjällvärlden och är ett samarbete mellan Noklus, SJCLI och NFKK under ledning av Anne Stavelin. Utifrån en idé från Anders Kallner har vi denna gång även bjudit in deltagare från våra baltiska grannstater. Anders har sedan länge samarbetat med våra baltiska vänner och NFKK vill gärna utöka detta samarbete, speciellt med tanke på vår aktuella omvärldssituation.

Våra priser

Nu vill jag berätta om NFKK:s priser som inte går av för hackor! Detta tack vare fina donationer respektive fin sponsring och egna initiativ. Dessa priser uppfyller väl målet "... is to advance the field of clinical chemistry ..." som anges i §3.

- *The Astrup Prize Competition* belönar vartannat år aktuell nordisk forskning i Klinisk kemi där de tre priserna är utbildningsstipendier på 60 000, 30 000 respektive 10 000 DKK. Tävlningen har under många år genomförts, även under pandemin, av kommitténs ordförande Lars Melholt Rasmussen på ett eminent sätt och prissumman har under många år donerats av *Siemens Healthineers*. Vi är mycket glada för deras sponsring!

- *The Lorentz Eldjarn Prize Competition for Best Publication* belönar försteförfattaren av de tre bästa artiklarna i SJCLI under de senaste fem åren. Priset delas ut i samband med den Nordiska Kongressen vartannat år. Tävlingen genomförs under ledning av SJCLI:s huvudredaktör, för närvarande Jens Petter Berg och senast 2018 i Helsingfors. Nu är det dags igen i september 2024 i Stockholm! Priset finansieras av *The Lorentz Eldjarn Foundation* som grundades av Lorentz Eldjarn och hans hustru Torunn 2009 och har en prissumma på hela 100 000, 50 000 respektive 30 000 DKK. Denna generösa donation är av mycket stort värde för att stödja forskning och publicering inom Klinisk kemi!
- *Kristoffer Hellsings Pris* belönar föregående års bästa artikel i *Klinisk Biokemi i Norden (KBN)* och röstas fram av redaktionskommittén för KBN under ledning av Helle Borgström Hager. Priset är till Kristoffer Hellsings minne och förutom äran erhåller pristagaren också ett konstverk.

The XXXIX Nordic Congress in Clinical Chemistry

Nu är det ett drygt år till den första Nordiska Kongressen sedan 2018 som då var i Helsingfors. Som sagt, det är nu Sveriges tur och *Karolinska Universitetslaboratoriet* under ledning av Charlotte Gran. Planering och förberedelser pågår. **Notera datum i din kalender! Den 17:e till 19:e september 2024!**

Nästkommende Nordiska Kongress ska hållas i Århus i Danmark 2026.

Fortsättning följer om vad vi arbetar med i NFKK. I skrivande stund är kräft- och surströmmingspremiärerna avklarade i Sverige. Jag undrar vad man smaskar på hos våra nordiska grannar så här års.

Tillönskar dig en fortsatt fin sensommar! Bästa hälsningar Per

P.S. By the way, har du noterat att AACC numera heter *Association for Diagnostics & Laboratory Medicine (ADLM)*. De tycker att detta namn bättre speglar den roll man har idag, mer global och mer multidisciplinär, inte enbart "America" och inte enbart "Clinical Chemistry". Jag håller med. D.S.



Skogen är full av god svamp av allehanda slag tack vare (!) det myckna regnandet. Ett (eller två) glas Meursault rekommenderas starkt till stekta kantareller.

The Arctic Experience 2024

A course in Scientific Writing and Publishing

REGISTRATION IS OPEN!

Anne Stavelin

Noklus Hovedkontor

anne.stavelin@noklus.no



The Arctic Experience is finally back! It is our great pleasure to announce that the popular course in scientific writing and publishing is back after several years. We invite you to experience the unique climate at Finse while you learn how to write and publish scientific

papers. The aim of the course is to increase awareness of the importance of scientific writing and to train the participants in writing a scientific manuscript. The course will be organized in both structured lectures and in groups writing a scientific manuscript based on given data and literature.

When and where

January 23rd-26th, 2024, Finse, Norway.

Finse is located in the southernmost part of Europe with an arctic climate at 1222 meters above sea level and only accessible by train, from either Bergen or Oslo (www.finse.no and www.finse1222.no). This remote location has been selected to find the nec-



Foto: Elvar Theodorsson.

essary calm and tranquility for maximal focus on the activities during the course as well as for team building and network forming.

Who can participate?

The course is open to all members of the five Nordic national societies. 2-3 places will also be reserved to participants from the Baltic societies. The course is aimed at colleagues within the field of medical biochemistry/clinical chemistry, primarily those in postgraduate specialist training and/or involved in research projects. The official language is English or a language understandable for all participants.

Participant fee

The course is financially supported by NFKK and SJCLI, the fee is therefore only **5000 NOK**. The fee includes roundtrip train tickets Bergen/Oslo – Finse, accommodation for three nights at Finse Hotel, breakfast/lunch/dinner, congress facilities, course materials and social activities.

Registration

Registration is now open at <https://nokluskurs.survey.fm/arctic-experience-2024> till **1st November 2023**. A maximum number of 20 participants can be admitted. For more information, contact anne.stavelin@noklus.no.

If you want to read about the previous courses, see issues 2/2008, 2/2010, 2/2012, 3/2014 and 2/2016.

Organizing committee:

Anne Stavelin (Noklus), Sverre Sandberg (Noklus, SJCLI), Elvar Theodorsson (SJCLI), Ann Helen Kristoffersen (Noklus, SJCLI), Per Bjellerup (NFKK), Jens Petter Berg (SJCLI).



Foto: Anne Stavelin.



Foto: Ingrid Marie Hardang.

An overview of the program:

Start 23 January at approx. 12 in Oslo or Bergen, end 26 January at approx. 12 in Oslo or Bergen.

Tuesday 23rd Jan	Wednesday 24th Jan	Thursday 25th Jan	Friday 26th Jan
12.00 Train from Oslo or Bergen to Finse	7.30 Breakfast	7.30 Breakfast	7.30 Breakfast
17.00 Welcome and lectures	8.30 Lectures	8.30 Work in groups	8.30 Summary
18.30 Work in groups	9.30 Work in groups	11.00 Social activity	10.30 Train to Oslo
20.00 Dinner	12.00 Lectures	13.00 Lunch	12.30 Train to Bergen
	13.00 Lunch	14.00 Work in groups	15.00 Arrival in Oslo or Bergen
	14.00 Work in groups	16.00 Lectures	
	18.00 Social activity	18.00 Work in groups	
	20.00 Dinner	20.00 Dinner	

Worldlab 2023 i Rom – lite intryck

Anders Larsson

anders.larsson@akademiska.se



Rom i slutet av maj kan aldrig vara fel. Vackert väder, god mat, Fontana di Trevi och en internationell kongress i klinisk kemi. Kongressen var förlagd till ett område som benämns EUR och ligger i sydvästra delarna av Rom. Området

skapades på 1930-talet som plats för den planerade 1942 års världsutställning som Benito Mussolini planerade att öppna för att fira tjugio år av fascism, bokstäverna EUR står för Esposizione Universale Roma. Den planerade utställningen ägde aldrig rum eftersom andra världskriget pågick. Området är numera ett populärt kongressområde. Eftersom det ligger lite i utkanten av Rom har man två alternativ, antingen bo i närheten så man kan gå till kongressen eller bo mitt i Rom i närheten av en

tunnelbanestation så man kan ta tunnelbanan till kongressplatsen. I det sistnämnda fallet har man då också lite lättare att besöka de olika sevärdheterna i centrala Rom. Vi tillhörde gänget som bodde nära kongressen så vi fick våra dagliga stärkande promenader och vi undvek distraherande sevärdheter utan vi kunde helt koncentrera oss på kongressen.

Nu är det några år sedan jag varit på en världskongress i klinisk kemi då Covid pandemin gjorde att mötena ställts in. Det är roligt att deltagarna har kommit tillbaka efter pandemin för nu var det åter många deltagare. Enligt arrangörerna så var det 11500 deltagare men då ingår även företagsrepresentanterna.

Ett intryck var att specifika metoder fått ett minskat utrymme utan det var mer lite luddiga övergripande presentationer. En hel del handlade om artificiell intelligens och machine learning. När man pratade om detta så var det främst fokus på felkällor och problem. För mig kändes det mindre intressant än att få exempel på vad jag kan använda de nya teknikerna till. På något vis kändes det som att man mer riktade sig till verksamhetschefer som inte jobbar handgripligt med analyserna. Man diskuterade precision medicine, provtransporter, preanalys, digitala laboratorier, framtidens laboratorieinformationssystem m.m. på ett övergripande plan utan så mycket konkret innehåll.

Den största företagsnyheten på kongressen var nog att Roche presenterade sin nya masspektrometer. Det var packat med folk i montern vid presentationen. Sedan så får man ju inte så mycket detaljer vid den här typen av presentationer så det kvarstår en hel del frågor. Masspektrometrimodulen har ungefär samma storlek som en Cobas E modul. Enligt Roche så kan man koppla ihop masspektrometrimodulen på slutet av en E modul vilket skulle innebära att man skulle kunna ha instrumentet på en bana. Det innebär en rejäl förändring av hur vi arbetar med masspektrometrar. Traditionellt har ju masspektrometrar körts av en eller ett par personer på lab och instrumenten har körts kontorstid. Om instrumentet placeras på en bana så skulle man kunna köra instrumentet dygnet



Fontana di Trevi. Foto: Morten Lindberg.

runt med kanske 100 olika operatörer. Det kommer ställa helt nya krav på automation och att instrumentet skall vara robust och enkelt att hantera. I princip så krävs det att instrumentet levererar ett resultat på samma sätt som en immunanalysator dvs inga kurvor som skall granskas utan det skall komma ut ett färdigt svar. Sedan kommer frågan om vilka analyser som kommer finnas tillgängligt och vilka analyser som vi är intresserade av att kunna analysera dygnet runt. Är det droganalyser till akutmottagningen? Antibiotikaanalyser? Immunsuppressiva? Det här en intressant utveckling men frågan är om vi passerat stadiet med barnsjukdomar eller inte. Det skall bli intressant att följa utvecklingen.

Jag lyssnade också på en företagspresentation om biomarkörer för autoimmun thyroideasjukdom. Att jag gick på den föreläsningen berodde på att det kommit ett nationellt vårdprogram för hyperthyreos i Sverige. I det vårdprogrammet rekommenderas analys av thyroidea stimulerande immunglobuliner (TSI). När man gör ett nationellt vårdprogram så kan man ju tycka att minimikravet är att markörerna är testade i vårt eget land. Eftersom det bara är Uppsala som haft TSI metoden uppsatt och enbart för forskningsändamål så ifrågasätter jag att det finns så mycket data från svensk sjukvård som talar för att TSI tillför något kliniskt. Våra studieresultat visade inte på något tilläggsvärde av att analysera TSI utöver TRAK för diagnostik och monitorering av Graves oftalmopati. På föreläsningen så diskuterade man olika typer av tester för TSI och avfärdade i princip alla tester som var anpassade för automatiserade immunanalysatorer. Föreläsarna hävdade att det enda som var användbart var bioassays med celler och framförallt deras egen metod. Cellbaserade immunoassays är svåra att automatisera och kommer kräva en hel del manuell hantering vilket gör att det kommer vara få laboratorier som är villiga att sätta upp metoderna i rutin. Min bedömning efter att lyssnat på föreläsningarna var att jag är starkt frågande till rekommendationen om TSI i det nationella vårdprogrammet. Skall den över huvud taget vara med och om den skall vara med så behöver det definieras vilken TSI metod som rekommenderas. Skall vi bortse från nationella rekommendationer? Jag tror att åtminstone de endokrinologer som deltog i Uppsala studien med TSI kommer att säga att det räcker med antingen TRAK eller TSI men knappast båda.

Jag lyssnade på föreläsning om markörer för lever-

fibros och då i första hand Fibrosis-4 (FIB-4). FIB-4 (NPU58634) är en markör för levercirrhos. Den beräknas utifrån ålder, ALAT, ASAT samt trombocytantal:

$$\frac{\text{ålder} \times \text{ASAT}}{\text{Trombocyter} \times \sqrt{\text{ALAT}}}$$

Det är markörer som redan tas på de flesta patienter med leverskador så att beräkna FIB-4 innebär mycket små extrakostnader samtidigt som det ger en bra service till beställarna. Flera laboratorier i Danmark och Norge använder FIB-4, och i Sverige började Skåne våren 2023. Utöver FIB-4 så presenterades även data för Siemens Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test. ELF-testet är en kombinationsanalys där man mäter tre markörer för leverfibros: hyaluronsyra (HA),



Niclas Rollborn vid ingången till kongressen.

Foto: Anders Larsson

prokollagen III aminoterminal peptid (PIIINP) och TIMP-1. Det är en intressant utveckling, men frågan är hur pass "lättsålt" det är till våra kliniska kollegor. Det är ju markörer som de knappt har hört talas om vilket sannolikt kommer göra det svårare att introducera testet.

Ett problem var att många av de lite mer nischade föreläsningarna var i salar som definitivt var för små för antalet intresserade. I några fall kom jag inte inom 10 meter från dörren till föreläsningssalen pga köande åhörare.

Min förhoppning för framtida möten är att det åter blir ett ökat fokus på nya metoder och lite närmare laboratoriegolvet. Samtidigt måste jag konstatera att man alltid lär sig nya saker och att det är värdefullt

att delta i internationella (och nordiska) möten inom klinisk kemi.

I slutet av kongressen tog vi en promenad till Fontana di Trevi och tittade på fontänen och alla besökare. Fontana di Trevi är den fontän som Anita Ekberg badade i (Filmen La Dolce Vita). Enligt traditionen så skall du kasta ett mynt i fontänen på så sätt att du står med ryggen mot fontänen och använder din högra hand för att kasta myntet över din vänstra axel. Detta kommer garantera lycka och att du kommer att återvända till Rom i framtiden. Jag kan inte bedöma hur viktigt det är att följa metodbeskrivningen exakt, men principiellt så bör man ju följa metodbeskrivningar. Tyvärr hade jag inget mynt med mig så vi får se hur det går.



Colloseum. Foto: Øyvind Skadberg.

XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry

Welcome to Stockholm

17-20 September 2024

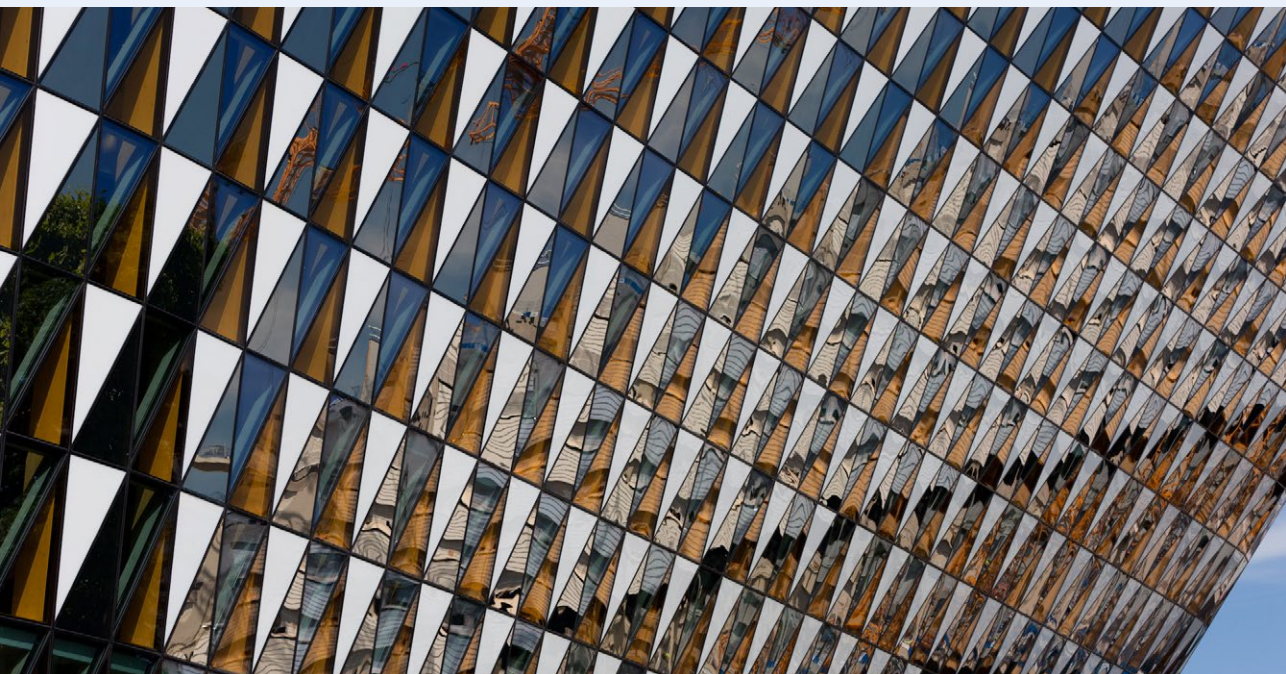
We are proud to invite you to the XXXIV Nordic Congress in Clinical Chemistry, in Stockholm, Sweden, September 17 – 20, 2024. Take the chance to meet Nordic colleagues as well as international invited lecturers to discuss all aspects of clinical chemistry. Get an update on the latest exciting advances in biomarker research and laboratory automation and participate in the discussion on future development of Clinical Chemistry.

The venue of the congress will be in Aula Medica, Solna, with good accessibility also for participants with disabilities. The lecture hall has state-of-the-art technology to ensure enjoyable presentations. Take the time to enjoy the beautiful city of Stockholm and participate in the social program.

We are looking forward to seeing you in Stockholm in 2024!

Charlotte Gran, Organising Committee Chair

Clinical Chemistry, Medical Diagnostics, Karolinska University Hospital



Aula Medica, Karolinska Institutet. Pelle Sten from Stockholm, Sweden, CC BY 2.0 via Wikimedia Commons.

To pasienter med Parkinsons sykdom og høyt plasma homocystein

Anne-Lise Bjørke-Monsen^{1,2,3}

Marte-Helene Bjørk^{4,5}

Anette Storstein⁴

Per Magne Ueland⁶

Ole-Bjørn Tysnes^{4,5}

¹Laboratorium for medisinsk biokjemi, Sykehuset Innlandet, Lillehammer, Norge

²Laboratorium for medisinsk biokjemi, Førde sentralsykehus, Førde, Norge

³Avdeling for medisinsk biokjemi og farmakologi, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Norge.

⁴Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Norge

⁵Klinisk Institutt 1, Universitetet i Bergen, Norge

⁶Bevital, Bergen, Norge

almo@helse-bergen.no



Et plasma homocysteinnivå >100 µmol/L anses å være patognomonisk for homocystinuri, en medfødt metabolsk sykdom. Årsaken til alvorlig hyperhomocysteinemi var imidlertid en helt annen hos to Parkinson pasienter i 60 årene som ble innlagt med uvanlige symptomer og funn på Haukeland universitetssykehus i Bergen sommeren 2020.

Sommeren 2020 ble det innlagt to pasienter med et uvanlig sykdomsbilde på Haukeland universitetssykehus i Bergen, Norge. Pasient nummer 1 var en mann i 60 årene som ble innlagt som øyeblikkelig hjelp med vekttap og generell svekkelse. Han hadde i fire år blitt behandlet for Parkinsons sykdom med Sinemet®, et kombinasjonspreparat som inneholder carbidopa og levodopa. I løpet av de to siste årene hadde han fått økende kroniske generaliserte smerter og hatt et vekttap på omkring 20 kg (28% av opprinnelig vekt). Han følte at Sinemet® hjalp mot smertene og hadde selv gradvis økt dosen. Ved innleggelse brukte han 10 tabletter Sinemet® 25/100 mg, som gav en daglig dose på 250 mg carbidopa og 1000 mg levodopa. Klinisk undersøkelse viste noe rigiditet i venstre arm og de raske øyebevegelsene (sakkadene) var tregere enn normalt.

Plasma total homocystein (tHcy) var 138,2 µmol/L (<15 µmol/L), serum vitamin B12 301 pmol/L (>250 pmol/L), serum folat >45 nmol/L (>10 nmol/L), serum ferritin 374 µg/L (>34 µg/L), serum kreatinin 50 µmol/L og estimert glomerulær filtrationsrate (eGFR) var 108 mL/min/1.73 m². Han hadde også en lett normocytær, normokrom anemia (hemoglobin 11.8 g/dL).

Tre uker senere ble pasient nummer 2, en kvinne i 60-årene, innlagt som øyeblikkelig hjelp på grunn

Figur 1

Skjematisk fremstilling av homocysteine metabolismen; remetylering til metionin og transsulfurering til cystationin og cysteine.

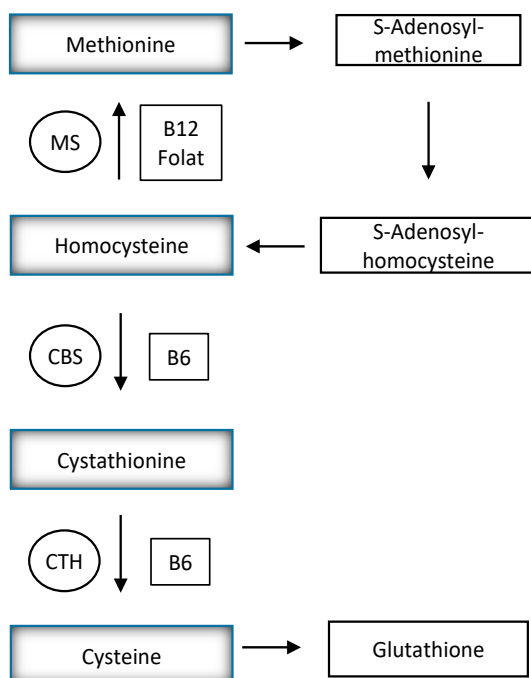
MS = methionin synthase, CBS = cystationin- β -syntase,

CTH = Cystationine γ -lyase

MS er vitamin B12 avhengig, mens CBS og CTH er vitamin B6 avhengige.

av generaliserte kramper. Hun hadde hatt Parkinson i 20 år og hadde brukt 10 tabletter Sinemet® 25/100 mg daglig i 10 år. I løpet av de siste månedene hadde hun fått økende kvalme, oppkast og magesmerter og hadde hatt et vekttap på 30 kg. Hun klaget over sterke smerter i ekstremitetene og kunne ikke løfte verken armer eller bein. Klinisk undersøkelse viste alvorlig motorisk og sensorisk axonal nevropati.

Plasma tHcy var 225.9 $\mu\text{mol/L}$, serum vitamin B12 220 pmol/L, serum folate >45 nmol/L, serum ferritin 960 $\mu\text{g/L}$, serum kreatinin 56 $\mu\text{mol/L}$, eGFR 95 mL/min/1.73 m². Hun hadde en normocytær, normokrom anemia (hemoglobin 8,9 g/dL), med et lavt antall retikulocytter (0.007 x 10¹²/L).



Tabell 1. Plasma PLP og relaterte aminosyre konsentrasjoner før og etter behandling med vitamin B6 hos to pasienter med uttalt mangel.

	PLP nmol/L	Tryptofan µmol/L	Kynurenin µmol/L	KA nmol/L	AA nmol/L	HK nmol/L	XA nmol/L	HAA nmol/L
Pasient 1								
Dag 1	5.45	55.4	0.99	14.6	5.23	935	129	44.1
Dag 3	63.8	49.5	0.87	17.7	8.75	173	18.9	25.2
Dag 8	27.8	88.0	1.63	21.1	9.32	411	25.4	50.9
Pasient 2								
Dag 1	1.17	45.7	2.09	21.7	8.91	932	53.4	27.0
Dag 11	1.20	34	1.5	18.5	8.57	690	27.9	14.7
Dag 16	59.00	11	0.9	19.7	24.90	85.3	2.7	28.8
Nivå hos friske voksne (n=158)								
Median (25 og 75 persentil)	65 (51, 102)	70.2 (61.3, 80.6)	1.5 (1.3, 1.6)	44.2 (34.1, 57.1)	12.7 (10.5, 15.6)	40 (34, 50)	17.7 (12.2, 25.0)	44.1 (32.7, 57.0)

PLP= pyridoxal 5-fosfat, KA = kynureninsyre, AA = antranilsyre, HK = 3-hydroxykynurenin, XA = xanturensyre, HAA = hydroxyantranilsyre, QA = quinolinsyre, HKR = 3-Hydroxykynurenin/(kynureninsyre, + antranilsyre + xanturensyre +hydroxyantranilsyre)

Diskusjon

Aminosyren homocystein kan remetyleres til metionin, en reaksjon som krever vitamin B12 og folat, eller kondenseres med serin og danne cystationin, en reaksjon som krever vitamin B6 (Figur 1). Mangel på folat, vitamin B12 eller B6 øker plasma tHcy konsentrasjonen (1). Plasma tHcy øker i tillegg med økende alder og redusert nyrefunksjon (1). Hyperhomocysteinemi i nivå 60-100 µmol/L ses typisk ved alvorlig folat- og kobalaminmangel, spesielt hos eldre pasienter med redusert nyrefunksjon, samt hos pasienter med folatmangel, som er homozygote for C677T metylenetetrahydrofolat reduktase (MTHFR) polymorfismen. Uttalt hyperhomocysteinemi (>100 µmol/L) er ansett for å være patognomonisk for homocystinuri, en medfødt defekt i genet som koder for det vitamin B6-avhengige enzymet cystathionin β-synthase (CBS), som omdanner homocystein til cystationin (Figur 1)(1).

Plasma tHcy konsentrasjonen hos våre to pasienter var så høy at man kunne mistenke diagnosen homocystinuri, men ettersom begge var i 60-årene og ikke hadde en sykehistorie forenlig med homocystinuri,

var ikke dette en sannsynlig diagnose. Begge pasientene hadde dessuten normal nyrefunksjon og rimelig god vitamin B12- og folatstatus.

Plasma tHcy nivået, som initialt var analysert med en enzymatisk metode (Roche Cobas), ble verifisert med gasskromatografi-masse spektrometri (GC-MS). For å finne årsaken til hyperhomocysteinemien ble det analysert aminosyrer relatert til vitamin B6 metabolismen. Dette viste at nivået av den aktive formen for vitamin B6, pyridoxal 5-fosfat (PLP), var svært lavt. Hos den første pasienten var plasma PLP nivået 8% og hos den andre pasienten kun 2% av normal median verdi hos voksne friske personer (Tabell 1).

PLP er en kofaktor for mer enn 160 ulike enzymer, blant annet for CBS og for fire enzymer i nedbrytningen av tryptofan via kynurenin metabolismen (Figur 2). Mangel på PLP vil øke ratio mellom 3-hydroxykynurenin (HK) og summen av kynureninsyre (KA) + antranilsyre (AA) + xanturensyre (XA) + hydroxyantranilsyre (HAA), kalt HK ratio (HKr), en foreslått markør for vitamin B6 mangel (2).

QA nmol/L	HKR	Homocystein μmol/L	Cystationin μmol/L
653	485	138.2	2.01
270	245	66.9	0.34
341	386	46.5	0.74
1060	43	225.9	5.79
1010	37	199.6	9.87
828	4.3	8.3	0.66
330 (277, 389)	33 (28, 40)	7.5 (6.3, 8.8)	0.20 (0.15, 0.29)

Parkinsons sykdom

Begge pasientene hadde Parkinsons sykdom, som rammer omkring 1% av mennesker over 60 år og er assosiert med progressiv degenerasjon av substantia nigra i hjernen. Tapet av dopaminerge nevroner gir gradvis karakteristiske bevegelsesforstyrrelser med hviletremor, bradykinesi, og muskelrigiditet, som responderer på dopaminerg behandling (3).

I 1950-årene ble levodopa (L-3, 4 dihydroxyphenylalanine) introdusert som en effektiv behandling for de motoriske symptomene. Levodopa blir metabolisert til dopamin, og øker dopaminnivået i hjernens synapser. Levodopa vil imidlertid i noen grad brytes ned i perifert vev av det B6 avhengige enzymet aromatisk L-aminosyre dekarboxylase. For å sikre et adekvat nivå av levodopa i hjernen, måtte en derfor bruke høye medikamentdoser, noe som gav kvalme og begrenset bruken av medikamentet (4). Fra 1970-tallet ble en dekarboksylase hemmer, carbidopa eller benserazid, lagt til. Begge preparatene deaktiverer irreversibelt den aktive formen for vitamin B6, PLP. Den perifere nedbrytningen av levodopa reduseres, slik at mengden som kan krysse

blod hjerne barrieren øker. Levodopa-dosen kunne med dette reduseres, bivirkningene avtok og i dag er kun kombinasjonspreparatene i klinisk bruk (4).

Dekarboksylase hemmere vil redusere nivået av PLP. Vitamin B6 har mange ulike metabolske funksjoner og mangel kan få alvorlige kliniske konsekvenser.

Nevrologiske symptomer

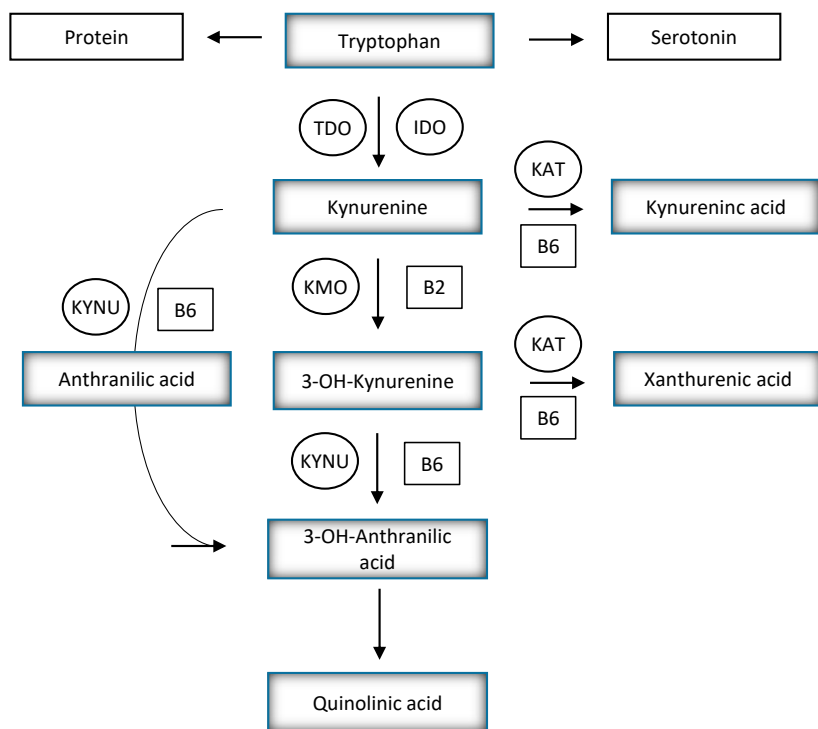
Ved innleggelse hadde begge pasientene symptomer på perifer nevropati, noe som bedret seg etter vitamin B6 tilskudd. Langvarig vitamin B6 mangel kan gi smertefull axonal perifer nevropati og føre til muskelsvekkelse, nedsatte reflekser, sensorisk tap og ataksi, spesielt i underekstremitetene (5, 6). Prevalensen av nevropati er høyere hos pasienter med Parkinsons sykdom enn i befolkningen ellers og levodopa har vært foreslått som årsaken til perifer nevropati hos pasienter med Parkinsons sykdom (5). Både Parkinsons sykdom og vitamin B6 mangel er rapportert å være assosiert med kramper, kognitiv svekkelse og depresjon (7).

Anorexi

Begge pasientene hadde hatt et stort vekttap i løpet av relativt kort tid. Vektreduksjonen kan ha bidratt til pasientenes lave vitamin B6 status, men ettersom begge hadde adekvat folat og vitamin B12 status, er det ikke sannsynlig at vekttapet var hovedårsaken til det lave vitamin B6 nivået. Vektreduksjon og feilernæring ses hyppig hos Parkinson pasienter, spesielt hos eldre med fremskreden sykdom (8). Vitamin B6 mangel kan forverre anoreksi, grunnet effekt på serotonin metabolisme og appetitt regulering (9).

Anemi

Ved innleggelse hadde pasientene anemi, og denne bedret seg etter behandling med vitamin B6. Pasienter med Parkinsons sykdom er kjent for å ha lavere hemoglobinnivå sammenlignet med friske kontroller og hemoglobinnivået faller med sykdommens alvorlighetsgrad og varighet. Typisk har Parkinson pasienter en normocytær, normokrom anemi (10). Det hastighetsbegrensende enzymet i biosyntesen av heme, 5-aminolevulinate syntase (5-ALAS), er vitamin B6 avhengig og mangel vil redusere aktiviteten av 5-ALAS og kan derfor gi anemi (11).



Figur 2

Skjematisk fremstilling av kynurenine metabolismen. Pyridoxal 5-fosfat (PLP) er en kofaktor i omdannelsen av kynurenin (Kyn) til kynureninsyre (KA) ved kynurenin aminotransferase (KAT), og til antranilsyre (AA) ved kynureninase (KYNU), samt i omdannelsen av 3-hydroxykynurenine (HK) til enten xanturensyre (XA) ved KAT eller til 3-hydroxyantranilsyre (HAA) ved KYNU.

Metabolske forstyrrelser

Begge pasientene hadde store forstyrrelser i homocystein og kynurenin metabolismen (Tabell 1). En mild hyperhomocysteinemi er vanlig ved Parkinsons sykdom og er ansett som en uavhengig risikofaktor for progresjon av sykdommen. Plasma tHcy er rapportert å øke etter oppstart av levodopa; fra gjennomsnittlig 11,0 (SD 4,5) $\mu\text{mol/L}$ to 18,8 (SD 13,5) $\mu\text{mol/L}$ (12).

Moderat vitamin B6 mangel gir vanligvis kun en lett økning i plasma tHcy, noe som kan indikere at omdannelsen av homocystein til cystationin (transsulfurering) blir ivaretatt så lenge B6 mangelen ikke er for stor. Disse kasuistikkene viser imidlertid at en uttalt B6 mangel gir en betydelig økning av plasma tHcy, på linje med det man ser ved homocystinuri.

Kynureniner har mange neuroaktive egenskaper og kan spille en rolle ved flere ulike neurodegenerative sykdommer, inkludert Parkinsons, Alzheimers og Huntingtons sykdom (13). Pasientene våre hadde initialt en svært lav KA og en svært høy HK konsentrasjon sammenlignet med friske kontrollere (Tabell 1). Et lignende bilde har vært beskrevet hos Parkinson pasienter med levodopa-indusert dyskinesi (14) og

med avansert sykdom (15). Plasma kynurenin konsentrasjonene er beskrevet å være normale hos Parkinson pasienter som blir behandlet med levodopa/carbidopa, men som ikke har dyskinesi, samt hos Parkinson pasienter som ikke får disse medikamentene (14). Dette kan indikere at de observerte metabolske forandringene i kynurenin metabolismen hos våre pasienter er relatert til langvarig høydose behandling med carbidopa, som kan gi en uttalt vitamin B6 mangel.

Pasientforløp

Sinemetdosen ble redusert med 80% hos den første pasienten og han fikk daglig multivitamin tilskudd. I løpet av en måned ble smertene noe bedre og han fikk en vektøkning på 4-5 kg.

Hos den andre pasienten ble det startet med vitamin B6 dag 10 og Sinemet dosen ble redusert med 27% dag 15. På dag 20 var antallet retikulocytter økt med en faktor på 29, pasientens allmenntilstand bedret seg og hun fikk mindre smerter.

Hos begge pasientene så man en reduksjon av plasma tHcy, cystationin og kynureniner konsentra-

sjonene når plasma PLP økte, grunnet vitamin B6 tilskudd og reduksjon av Sinemet dosen. Man fikk imidlertid ikke en fullstendig normalisering av alle de ulike metabolittene i observasjonsperioden hos noen av pasientene (Tabell 1).

Konklusjon

Plasma tHcy konsentrasjoner over 100 µmol/L ses typisk ved homocystinuri, men kan også skyldes uttalt vitamin B6 mangel. En årsak til vitamin B6 mangel kan være medikamenter som irreversibelt inaktiverer den aktive delen av vitaminet, PLP. Levodopa gis kun i kombinasjon med carbidopa og benserazid, og ved høy dose og langvarig bruk er pasientene utsatt for vitamin B6 mangel.

Flere av symptomene og funnene ved uttalt vitamin B6 mangel ligner de man ser hos pasienter med progressiv Parkinsons sykdom og mangel kan derfor være vanskelig å oppdage i denne pasientgruppen. Rutinemessig kontroll av plasma tHcy hos Parkinson pasienter som behandles med carbidopa eller benserazid kan bidra til å fange opp pasienter med vitamin B6 mangel.

Deler av kasuistikken har vært publisert i Clinical Chemistry (16)

Referanser

1. Sørensen JT, Gaustadnes M, Stabler SP, et al. Molecular and biochemical investigations of patients with intermediate or severe hyperhomocysteinemia. *Mol Genet Metab* 2016;117:344-50.
2. Ulvik A, Midttun O, McCann A, et al. Tryptophan catabolites as metabolic markers of vitamin b-6 status evaluated in cohorts of healthy adults and cardiovascular patients. *Am J Clin Nutr* 2020;111:178-86.
3. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124:901-5.
4. Tambasco N, Romoli M, Calabresi P. Levodopa in parkinson's disease: Current status and future developments. *Curr Neuropharmacol* 2018;16:1239-52.

5. Romagnolo A, Merola A, Artusi CA, et al. Levodopa-induced neuropathy: A systematic review. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:96-103.
6. Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16:25-31.
7. Schrag A, Bohlken J, Dammertz L, et al. Widening the Spectrum of Risk Factors, Comorbidities, and Prodromal Features of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2023;80:161-171.
8. Sheard JM, Ash S, Silburn PA, et al. Prevalence of malnutrition in parkinson's disease: A systematic review. *Nutrition reviews* 2011;69:520-32.
9. Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, et al. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1801-8.
10. Deng Q, Zhou X, Chen J, et al. Lower hemoglobin levels in patients with parkinson's disease are associated with disease severity and iron metabolism. *Brain Res* 2017;1655:145-51.
11. Kikuchi G, Kumar A, Talmage P, et al. The enzymatic synthesis of delta-aminolevulinic acid. *J Biol Chem* 1958;233:1214-9.
12. Yasui K, Nakaso K, Kowa H, et al. Levodopa-induced hyperhomocysteinemia in parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2003;108:66-7.
13. Tan L, Yu JT, Tan L. The kynurenine pathway in neurodegenerative diseases: Mechanistic and therapeutic considerations. *J Neurol Sci* 2012;323:1-8.
14. Havelund JF, Andersen AD, Binzer M, et al. Changes in kynurenine pathway metabolism in parkinson patients with levodopa-induced dyskinesia. *J Neurochem* 2017;142:756-66.
15. Chang KH, Cheng ML, Tang HY, et al. Alterations of metabolic profile and kynurenine metabolism in the plasma of parkinson's disease. *Mol Neurobiol* 2018;55:6319-28.
16. Bjørke-Monsen AL, Bjørk MH, Storstein A, et al. Severe Hyperhomocysteinemia in a Patient with Parkinson Disease. *Clin Chem*.2022;68(3):396-401.

Præanalyse spiller en væsentlig rolle for korrekt anvendelse af Alzheimers demensmarkører i cerebrospinalvæske

Konstantinos Dimopoulos¹, Anja Hviid Simonsen²

¹ Rigshospitalet, University Hospital Copenhagen, Department of Clinical Biochemistry, Copenhagen, Denmark

² Rigshospitalet, University Hospital Copenhagen, Danish Dementia Research Centre, Department of Neurology, Copenhagen, Denmark



Alzheimers demens og diagnostiske biomarkører

Alzheimers demens (AD) er en neurodegenerativ sygdom, som er kendetegnet af to meget specifikke patologiske fund i hjernen: amyloide plaques (AP) og neurofibrillære tangles (NFT) (1). Mekanismerne bag udviklingen af AP og NFT er ret forskellige: AP er ekstracellulære læsioner, som repræsenterer lokal akkumulering af et protein kendt som beta-amyloid 1-42 eller A β 42 (2), hvorimod NFT repræsenterer den neuronale degeneration og består af abnormt fosforyleret tau-protein (3). Både udviklingen og tilstedeværelsen af AP og NFT er associerede med tilsvarende forandringer i cerebrospinalvæske (CSV). Flere studier har vist at i cerebrospinalvæske hos patienter med AD kan der måles nedsat A β 42 og forhøjet total-tau og fosforyleret-tau, og at disse forandringer korrelerer med henholdsvis AP og NFT (4,5). Derfor er disse tre CSV demensmarkører (A β 42, total-tau, fosforyleret-tau) inkluderet i de diagnostiske kriterier for AD udgivet af National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) (6).

En af de første kommercielt tilgængelige assays til måling af demensmarkørerne i CSV var det ELISA-baserede assay INNOTEST (Fujirebio, Gent, Belgium). Selvom INNOTEST i flere år har været

reference-assay for mange laboratorier, er det en manuel, ikke-automatiseret metode, hvilket resulterer i stor variabilitet blandt laboratorier (7). Desuden er der dokumenteret en systematisk drift igennem tiden for INNOTEST, hvor flere laboratorier/brugere af INNOTEST har dokumenteret i gradvist stigende værdier for A β 42 uden forklaring på trods af samme præanalytisk håndtering af prøver (8). Det næste skridt blev udviklingen af fuldt automatiserede assays: Elecsys (Roche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany) (9) og Lumipulse G (Fujirebio, Gent, Belgium) (10). Elecsys har siden været valideret i større kliniske studier, som blandt andet var med til at etablere de optimale cutoff værdier for alle tre demensmarkører (11). I 2021 introducerede Roche en ny version af Elecsys A β 42, efter en restandardisering med IFCC-certificeret kontrolmateriale (ERM-DA480/IFCC, ERM-DA481/IFCC and ERM-DA482/IFC) samt en ændret præanalytisk protokol (12).

Elecsys A β 42 II vs Elecsys A β 42 I præanalytisk protokol

i. Valg af prøverør

Vigtigheden af hvilken type prøverør, der anvendes, for at minimere tab af beta-amyloid har været vist i flere studier, hvor polypropylen (PP) fremviste den største A β 42 II genfinding sammenlignet med polystyren, glas, polykarbonat og modificeret polystyren (13,14). På den anden side er der også rapporteret betydelig forskel blandt de forskellige typer af PP-baserede prøverør (15). Disse forskelle på rørmaterialet vedrører kun A β 42 II og ikke tau-proteinerne, idet amyloid er kendt for adsorbere i meget høj grad til diverse materialer (15).



Vårtig röksvamp (*Lycoperdon perlatum*). Foto: Henrik Alfthan.

For begge versioner af Elecsys's immunoassay anbefaler Roche prøveindsamling i polypropylen rør, men der anbefales forskellige typer af rør i hver enkelt version (version 1: Sarstedt-V1 vs. version 2: Sarstedt-V2, se Tabel 1). Vi har selv bekræftet en betydelig forskel i A β 42 II recovery, når man bruger Sarstedt-V2/Elecsys A β 42 II, med en 11% højere recovery af A β 42 II sammenlignet med Sarstedt-V2/Elecsys A β 42 I (16) (Figur 1A, 1B).

ii. Prøvehåndtering og transport

For at undgå frigivelse af A β 42 II som følge af potentiel erythrocyt-kontaminering og efterfølgende

lysering har der traditionelt været anbefalet centrifugering af prøven (2.000 g i 10 min. v. 4°C) senest 2 timer efter indsamlingen (17). Et senere studie, som har dannet grundlag for den nyere præanalytiske protokol, har dog vist, at hvis man undlader at bruge de første 2 mL af cerebrospinalvæske til måling af demensmarkører, så er sandsynligheden for blodtilblanding ubetydelig, og dermed er centrifugering af prøven heller ikke nødvendig (12).

Derudover har de tidligere studier anbefalet nedfrysning af prøven ved -20 °C eller -80 °C for at øge holdbarheden indtil analysen (14,18). Men ifølge de senest opdaterede anbefalinger har prøven en hold-

Fort sættes side 24

Præanalytisk protokol	Elecsys A β 42 I (18)	Elecsys A β 42 II (12)
Prøverør		
- Materiale	Polypropylene	Polypropylene
- Firma	Sarstedt	Sarstedt
- Ref.nr	62.610.018	63.614.625
- Prøvevolumen	2 mL	2.5 mL
Centrifugering	Ja (2.000 g i 10 min. ved 4°C)	Nej
Nedfrysning	Ja (-20°C eller -80°C indtil analyse)	Nej (der anbefales opbevaring ved 4-8°C; hvis ikke muligt, så ved stuetemperatur)
Transport	På tør is	4-8°C under transport; hvis ikke muligt så ved stuetemperatur Ingen blanding/vending, overførsel, centrifugering

Tabel 1. Oversigt over den præanalytiske protokol for Elecsys A β 42 I og for Elecsys A β 42 II med sammenligning af faktorer som rørtype, prøvehåndtering (centrifugering, nedfrysning) og prøvetransport.

cobas®

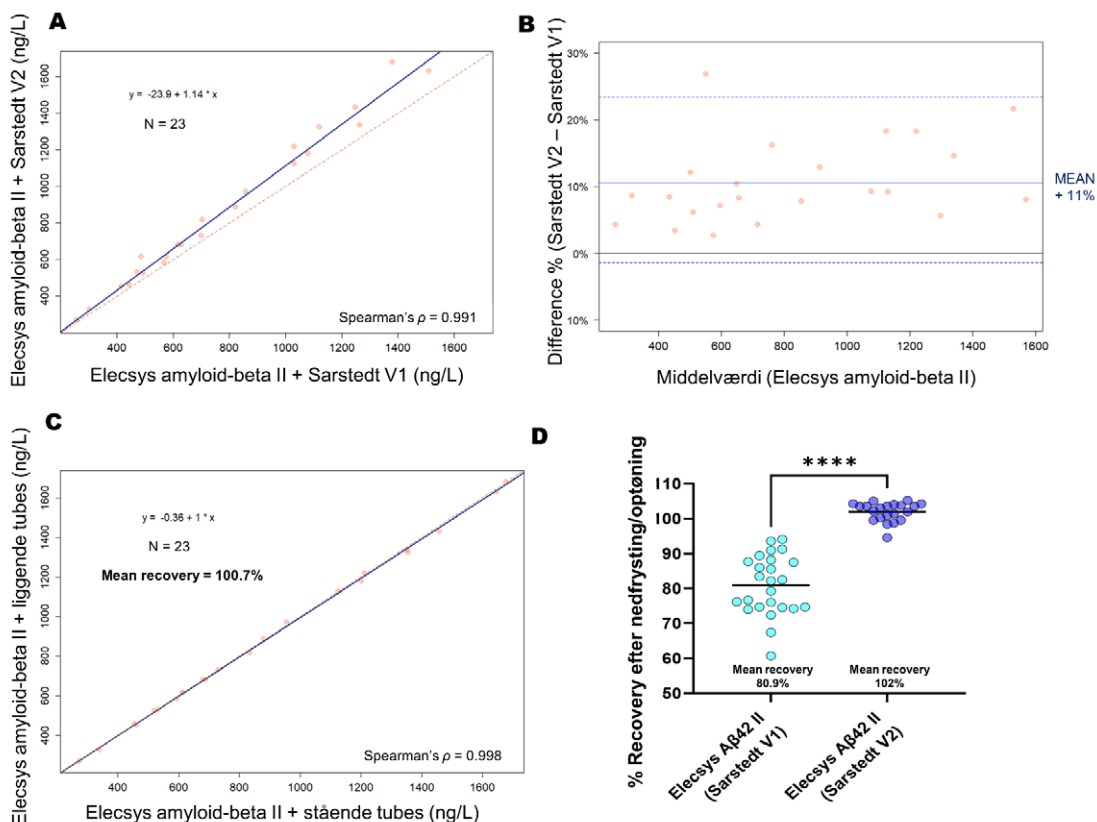


cobas[®]

Green reagenskoncept

Reducerer det manuelle arbejde
– Brug manpower mere optimalt!

- Optimerer anvendelse af reagenserne med den længste holdbarhed ombord
- Der er:
 - Ingen forberedelse
 - Ingen blanding Ingen låg, der skal fjernes
 - Ingen ventetid
- cobas[®] AutoCal; sparer tid og penge. Det er ikke nødvendigt at kalibrere, dette udføres automatisk
- Alle disse fordele giver hurtigere og korrekte svar



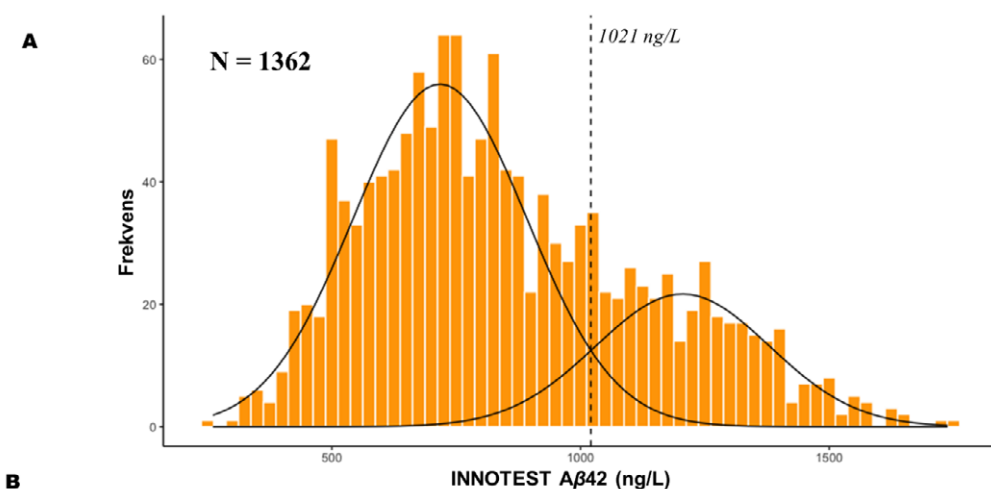
Figur 1. Passing-Bablok regression med Spearman's coefficient of correlation ρ og konversionsligningen (A), og Bland-Altman differensplot (B) for A β 42 målt i 23 parrede prøver samlet i forskellige rør (Sarstedt V1 og Sarstedt V2). Passing Bablok regression med beregnet gennemsnitlig recovery (%) af A β 42 (C) for 25 prøver samlet i Sarstedt V2, transporteret stående og derefter genanalyseret efter ca. 15 minutters inversion og rullering. (D): Recovery (%) af A β 42 for 25 prøver indsamlet i Sarstedt V1 og 21 prøver indsamlet i Sarstedt V2, begge analyseret med Elecsys A β 42 II efter en enkelt nedfrysning/optøning på -80°C . Figuren er modificeret fra (16).

Forkortelser: Sarstedt V1: version 1 Sarstedt tubes (ref.nr: 62.610.018); Sarstedt V2: version 2 Sarstedt tubes (ref.nr: 63.614.625); A β 42: amyloid beta (1–42)

barhed på 48 timer ved stuetemperatur ($20-24^\circ\text{C}$) og op til 15 dage ved $4-8^\circ\text{C}$ ved indsamling i de tidligere anførte rør (Sarstedt – ref.nr: 63.614.625, Tabel 1), hvilket gør opbevaringen nemmere og uden behov for at fryse/tø prøven og risikere tab af A β 42 (12).

Ved denne nyere protokol, som ikke kræver nedfrysning af prøven inden analyse, behøver prøven så heller ikke blive transporteret på toris, dette minimerer hermed også risikoen for optøning af prøven under forlænget transport. Ikke desto mindre er der anbefalet transport af prøven stående oprejst for at undgå potentiel adsorption af amyloid på låget (12). Vi har dog foretaget målinger på parrede prøver

($n=23$), både på stående rør (som anbefalet) og igen efter at rørene var vendt vertikalt og rullet rundt i 15 minutter for at simulere liggende transport, og fundet at der ingen forskel var mellem disse to tilstande (Figur 1C). Dette fund smidiggør prøvetransporten fra prøvetagning til laboratoriet, men også mellem forskellige laboratorier. Til sidst må understreges, at selvom der ikke er behov for nedfrysning af prøver ifølge den nye præanalytiske protokol, kan prøverne tåle en fryse/tø cyklus, hvis der er behov for det (Figur 1D). På den anden side ses et signifikant tab af A β 42, hvis man følger den gamle præanalytiske protokol (Sarstedt V1 tubes + nedfrysning + analyse



Studie	Assay: Præanalyse: Elecsys Aβ42 II	Assay: Præanalyse: Elecsys Aβ42 I
Dimopoulos et al (16)	852 – 1047.5 ng/L	763 – 944.5 ng/L
Blennow et al (19)	1030 ng/L	800 ng/L
Abildgaard et al (20)	NA	769 – 943 ng/L

Figur 2. Histogram med frekvensdistribution af INNOTEST Aβ42 målinger fra 1362 patienter (2018 – 2022) med overliggende Gaussian kurver og deres intersekt på 1021 ng/L, som repræsenterer det optimale cutoff for INNOTEST Aβ42 i vores center. (B) Oversigt over studier, som har valideret Elecsys Aβ42 II cutoff med de to forskellige præanalytiske protokoller. Figuren er modificeret fra (16).

med Elecsys Aβ42 II) med en gennemsnitlig forskel på -20% (Figur 1D).

Forskel mellem de to Elecsys versioner og cutoffs for Aβ42

Udover forskellen mellem den præanalytiske protokol mellem Elecsys versioner er assays standardiseret til forskelligt materiale: version 1 på et ikke IFCC-certificeret materiale (19) og version 2 på ERM-DA480/IFCC, ERM-DA481/IFCC, and ERM-DA482/IFCC (20)ERM-DA480/IFCC (20). Derfor er der også systematisk forskel mellem de to assays, hvor version 2 måler i gennemsnit 20-30% lavere Aβ42 uafhængigt af præanalytiske faktorer (21). Denne forskel kan minimeres ved brug af den nye præanalytiske protokol, som fører til mindre adsorption af Aβ42 til

polypropylen. Derfor har Roche anbefalet en Aβ42 cutoff på 1030 ng/L for Elecsys Aβ42 II, hvorimod det tidligere cutoff for Elecsys Aβ42 I var på 1100 ng/L.

Den nye cutoff på 1030 ng/L for Elecsys Aβ42 II blev for nylig valideret i det svenske BioFINDER studie (21). Vi har desuden også undersøgt den optimale cutoff for Elecsys Aβ42 II ved at bruge R pakkerne PROC og cutpointR og anvende INNOTEST som gold-standard med en cutoff på 1021 ng/L, som skyldes vores observerede upwards drift igennem tiden for Aβ42, som tidligere nævnt (Figur 2A). Denne sammenligning viste at den optimale cutoff for Elecsys Aβ42 II ligger mellem 852 ng/L (maksimal specificitet) og 1047.5 ng/L (maksimal sensitivitet) (Figur 2B).

Blennow et al. viste desuden også, at hvis man

benytter sig af den tidligere præanalytiske protokol (svarende til Elecsys A β 42 I), men analyserede prøver med Elecsys A β 42 II, var den optimale cutoff for A β 42 på 800 ng/L (Figur 2B). Vores egne data (Elecsys A β 42 II med protokol fra gen. I mod INNOTEST) viser at den optimale cutoff for A β 42, hvis man anvender den tidligere anbefalede præanalytiske protokol, ligger mellem 763 ng/L (maksimal specificitet) og 944.5 ng/L (maksimal sensitivitet) (Figur 2B). I et andet dansk studie med 212 patienter fandt man, at ved brug af den tidligere præanalytiske protokol lå den optimale cutoff for Elecsys A β 42 II mellem 769 ng/L (sens = spec) og 943 ng/L (Youden index) (22), som ligger meget tæt på vores data (Figur 2B).

Konklusioner

Demensmarkørerne i cerebrospinalvæske er et meget vigtigt diagnostisk redskab i udredning af AD, men frembyder vanskeligheder helt fra opsamling til fortolkning af måleresultaterne. Den præanalytiske



Röslöskivling (*Hypholoma capnoides*).
Foto: Henrik Alfthan.

protokol, som hvert enkelt laboratorium følger, kan have stor betydning for de målte værdier af især A β 42. Tau proteiner (både total- og fosforyleret-tau) er på den anden side meget robuste og bliver ikke lige så påvirket af præanalytiske faktorer som A β 42 (16,21). Dette kan yderligere komplicere diagnostikken af AD, fordi ratioen af fosforyleret-Tau og beta-amyloid 1-42 (pTau/A β 42) har vist sig at bære den største diagnostiske værdi for AD (21–23). Derfor er det særdeles vigtigt at anvende optimale cutoffs for A β 42 som svarer til den relevante præanalytiske protokol.

Referenser

1. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2019;14:1–18.
2. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A β 42(43) and A β 40 in senile plaques with end-specific A β monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A β 42(43). *Neuron* 1994;13:45–53.
3. Tapiola T, Overmyer M, Lehtovirta M, et al. The level of cerebrospinal fluid tau correlates with neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1997;8:3961–3.
4. Moloney CM, Labuzan SA, Crook JE, et al. Phosphorylated tau sites that are elevated in Alzheimer's disease fluid biomarkers are visualized in early neurofibrillary tangle maturity levels in the post mortem brain. *Alzheimer's Dement* 2022;19:1029–40.
5. Andreasen N, Blennow K. β -Amyloid (A β) protein in cerebrospinal fluid as a biomarker for Alzheimer's disease. *Peptides* 2002;23:1205–14.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011;7:263–9.
7. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program on behalf of the Alzheimer's Association QC Program Work Group. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013;9(3):251–61. Available from: www.innogenetics.com

8. Simonsen AH, Musaeus CS, Christensen GL, et al. Upwards Drift of Cerebrospinal Fluid Amyloid- β 42 over Twelve Years in a Consecutive Clinical Cohort. *J Alzheimer's Dis.* 2021;81(4):1369–73.
9. Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid. *Alzheimer's Dement [Internet]* 2016;12:517–26.
10. Leit.o MJ, Silva-Sp.nola A, Santana I, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther* 2019;11:1–12.
11. Willemse EAJ, van Maurik IS, Tijms BM, et al. Diagnostic performance of Elecsys immunoassays for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in a nonacademic, multicenter memory clinic cohort: The ABIDE project. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2018;10:563–72.
12. Hansson O, Rutz S, Zetterberg H, et al. Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* 2020;12:1–11.
13. Lewczuk P, Beck G, Esselmann H, et al. Effect of Sample Collection Tubes on Cerebrospinal Fluid Concentrations of Tau Proteins and Amyloid β Peptides. *Clin Chem* 2006;52:332–4.
14. Bjerke M, Portelius E, Minthon L, et al. Confounding factors influencing amyloid beta concentration in cerebrospinal fluid. *Int J Alzheimers Dis* 2010;2010:1–11.
15. Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, et al. Risk of alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimer's Dis* 2012;31:13–20.
16. Dimopoulos K, Simonsen AH, Gramkow MH, et al. Measurement of amyloid- β 1-42 in cerebrospinal fluid: a comparison of the second generation Elecsys and INNOTEST. *Clin Chem Lab Med* 2023;1:21–4.
17. Leit.o MJ, Baldeiras I, Herukka SK, et al. Chasing the effects of pre-analytical confounders - A multicenter study on CSF-AD biomarkers. *Front Neurol* 2015;6:1–8.
18. Del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimers and Parkinsons disease cerebrospinal fluid biomarkers: An update. *Biomark Med* 2012;6:419–30.
19. Leinenbach A, Pannee J, Dülffer T, et al. Mass spectrometry-based candidate reference measurement procedure for quantification of amyloid- β in Cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 2014;60:987–94.
20. Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, et al. First amyloid β 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimer's Dement* 2020;16:1493–503.
21. Blennow K, Stomrud E, Zetterberg H, et al. Second-generation Elecsys cerebrospinal fluid immunoassays aid diagnosis of early Alzheimer's disease. *Clin Chem Lab Med* 2023;61:234–44.
22. Abildgaard A, Parkner T, Knudsen CS, Gottrup H, et al. Diagnostic Cut-offs for CSF β -amyloid and tau proteins in a Danish dementia clinic. *Clin Chim Acta* 2023;539:244–9.
23. Leuzy A, Mattsson-Carlgren N, Cullen NC, et al. Robustness of CSF A β 42/40 and A β 42/P-tau181 measured using fully automated immunoassays to detect AD-related outcomes. *Alzheimer's Dement* 2023;(August 2022):1–11.



Rökslöjkskivling (*Hypholoma capnoides*).
Foto: Henrik Alfthan.

SGLT-2 hämmare – effektiv behandling för typ 2 diabetes och hjärtsvikt, men hur påverkar detta våra analyser av uringlukos och ketonkroppar?

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

anders.larsson@akademiska.se



Hur verkar SGLT-2 hämmare?

Natrium-glukos-kotransportörer (SGLT) är en familj av membranproteiner som ansvarar för transporten av glukos och natriumjoner över cellmembran. De två medlemmarna i denna familj är SGLT-1 och SGLT-2, som har olika funktioner i kroppen och finns i olika organ. Aktiviteten hos SGLT-1 och SGLT-2 är väsentlig för glukoshomeostasen i kroppen. Under normala omständigheter filtreras glukos av njurarna och reabsorberas sedan tillbaka in i blodomloppet genom SGLT-2. SGLT-1 spelar i stället en avgörande roll i glukosabsorptionen i tunntarmen. SGLT-1 finns främst i tunntarmen och de proximala tubulicellerna i njurarna. I tunntarmen är SGLT-1 ansvarig för absorptionen av glukos från tarmens lumen till blodomloppet. Det fungerar genom att koppla den aktiva transporten av glukos med transport av natriumjoner. Denna process gör att glukos effektivt kan tas upp i enterocyterna (cellerna i tarmslemhinnan) mot dess koncentrationsgradient. I njurarna spelar SGLT-1 en roll i reabsorptionen av glukos från njurfiltratet tillbaka till blodomloppet (Figur 1).

SGLT-2 uttrycks huvudsakligen i njurarnas proximala tubuliceller. Dess primära funktion är återabsorption av glukos från glomerulära filtratet tillbaka till blodomloppet. Genom att aktivt transportera glukos tillsammans med natriumjoner säkerställer SGLT-2 att det mesta av det filtrerade glukoset återabsorberas. Detta minskar energiförlusterna i kroppen vilket var viktigt under människans utveckling, men med tanke på att en stor del av befolkningen numera är överviktiga så kanske det inte är lika viktigt i det moderna samhället. Hämmning av SGLT-2 leder till ökad urinutsöndring av glukos, vilket hjälper till att sänka blodsockernivåerna. SGLT-2-hämmare, också

kända som glifloziner, är en typ av läkemedel som används vid behandling av diabetes. Dessa läkemedel verkar genom att blockera SGLT-2. I Sverige var följande SGLT2-hämmare godkända för användning under 2022: dapagliflozin (Forxiga), kanagliflozin (Invokana), empagliflozin (Jardiance) och ertugliflozin (Steglatro). SGLT-2-hämmare riktar sig specifikt mot och hämmar SGLT-2-receptorn i njurarna. Genom att hämma SGLT-2 minskar dessa mediciner glukosreabsorptionen, vilket leder till ökad urinutsöndring av glukos och efterföljande sänkning av blodsockernivåerna.

SLGT-2-hämmare har effekt vid hjärtsvikt

SGLT-2-hämmare har visat sig vara effektiva inte bara vid diabetesbehandling, utan även vid behandling av hjärtsvikt. SGLT-2-hämmare har också visat sig ha kardiovaskulära fördelar utöver deras effekter på blodglukosnivåerna. Flera kliniska prövningar, såsom EMPA-REG OUTCOME, CANVAS och DECLARE-TIMI 58, har visat att SGLT-2-hämmare kan minska risken för allvarliga kardiovaskulära händelser, inklusive kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtattack och stroke, hos personer med diabetes. Dessa kardiovaskulära fördelar verkar vara oberoende av läkemedlens effekter på blodglukosnivåerna. De kardiovaskulära fördelarna som observerats i kliniska prövningar har väckt intresse för att använda SGLT-2-hämmare vid behandling av hjärtsvikt. Dessa läkemedel har visat lovande resultat när det gäller att minska risken för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt och kardiovaskulär död, även hos personer utan diabetes. De exakta mekanismerna bakom dessa fördelar studeras fortfarande, men man tror att SGLT-2-hämmare främjar diures och natriures (ökad natriumutsöndring), vilket leder till minskad vätskeöverbelastning och förbättrad hjärtfunktion. Diabetes, kardiovasku-

lär sjukdom och hjärtsvikt är alla stora patientgrupper vilket innebär troligen att många patienter kommer att stå på denna typ av behandling. Om vi sedan lägger till att behandling med SGLT-2 hämmare leder till vikttnedgång och sänkt blodtryck så tillkommer ytterligare stora patientgrupper.

Behandlingen är helt klart effektiv men hur påverkar det oss på laboratoriet?

Troligen kommer vi inte veta vilka patienter som står på SGLT-2 hämmare. Eftersom målet med behandlingen är att man skall kissa ut stora mängder glukos så kommer patienter som behandlas med SGLT-2 hämmare ha mycket kraftig glukosuri och eftersom behandlingen även omfattar andra patientgrupper än

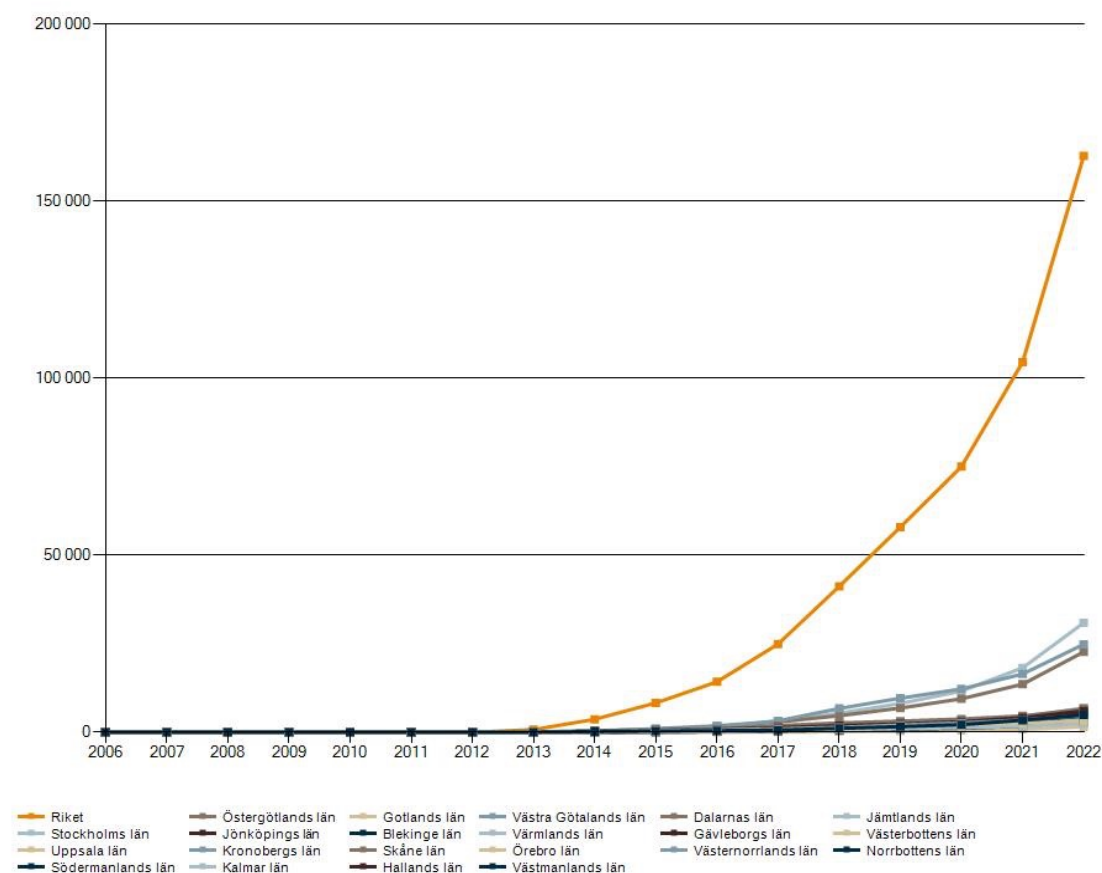
diabetiker så kommer vi få problem med att använda U-glukos som ett test för diabetes. Det kanske snarare på sikt blir ett test för att kontrollera att patienten tar sin SGLT-2 hämmare. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsdatabas så behandlades 162000 patienter med SGLT-2 hämmare under 2022 vilket var mer än en 50% ökning jämfört med 2021 (Figur 1). Det innebär att antalet patienter med SGLT-2 hämmare är många och att antalet ökar snabbt.

Det kanske börjar vara dags att överge urin-glukos som markör för diabetes?

Nästa fråga är vilka effekter det har på övriga urinanalyser då vi kommer ha ett kraftigt ökat antal patienter med konstant kraftig glukosuri. Glukos är

Figur 1.

Läkemedelsstatistik, Antal patienter, A10BK Natriumglukosamtransportör 2(SglT2)hämmare, Ålder: 0-85+, Båda könen



Socialstyrelsens statistikdatabas 2023-07-09

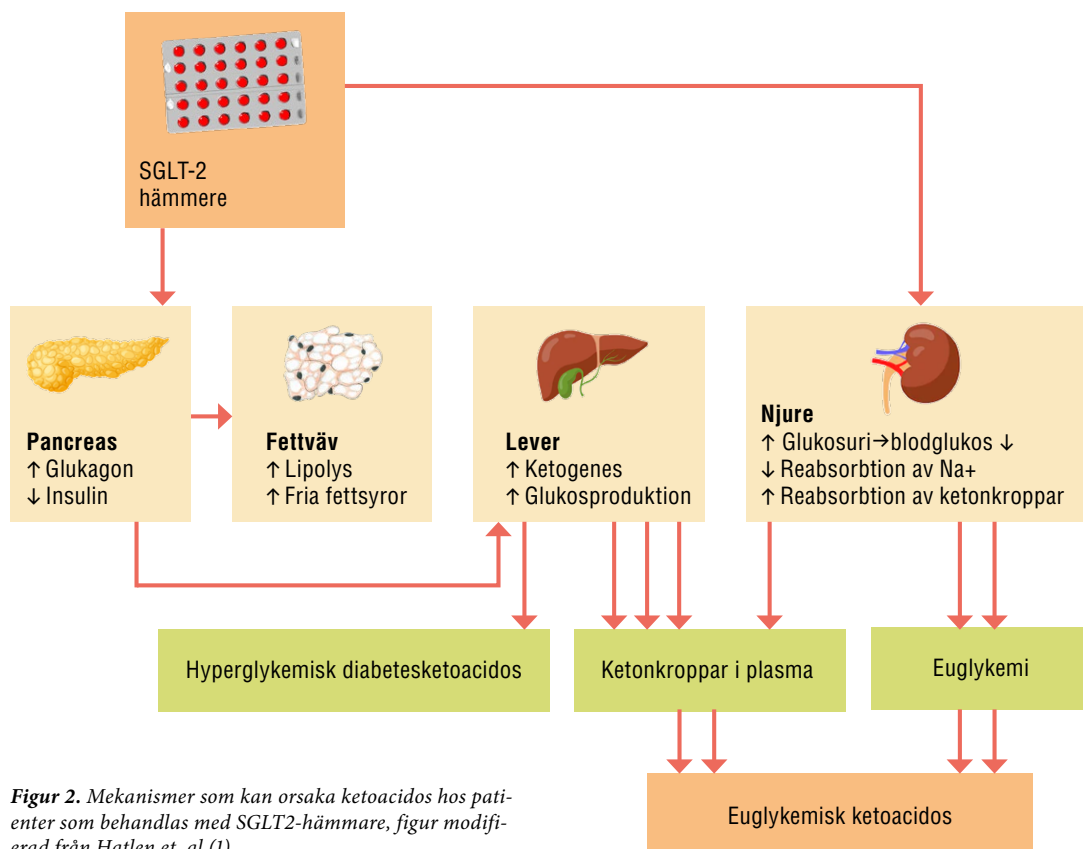
ju ett bra substrat för svamp och bakterietillväxt. Man anger också en ökad risk för urinvägsinfektioner som biverkan av behandlingen. Vi har baserat våra rekommendationer om provtagning och transport av prover för urinodlingar på data pre-SGLT-2 hämmare. Behöver vi se över dessa rekommendationer eller justera cut-off gränsen för positiv urinodling för att anpassa oss till en värld med SGLT-2 hämmare? Vi har av tradition sagt att urinvägsinfektioner i primärvården främst är orsakade av gramnegativa infektioner och att för den typen av infektioner är nitritfältet ett bra test. Innebär SGLT-2 scenariot att vi får en annan typ av urinvägsinfektioner vilket i sin tur kan påverka värdet av nitrittestet?

SGLT-2 hämmare och ketoacidosis

Vi kanske också behöver se över våra analyser för monitorering av ketoacidosis. Ketoacidosis är en känd biverkan av SGLT-2 hämmare (Figur 2). I det sam-

manhanget kan man undra över hur pass bra våra acetoacetat fält på urinstickorna är för att påvisa ketonkroppar hos SGLT-2 behandlade patienter. Jag tror att fälten är otillräckliga framförallt för monitorering av behandling av ketoacidosis då man vill sänka nivåerna av ketonkroppar i en lagom takt. Det kommer sannolikt kräva bra B-keton eller P-keton metoder. I dagsläget är det relativt få laboratorier som satt upp P-keton metoder på sina kemiinstrument. Är det i framtiden rimligt att inte ha P-ketonmetoder tillgängliga som akutmetod?

Ketoacidosis vid typ 2-diabetes är ovanligt men det förekommer. Klassisk ketoacidosis associeras i regel med hyperglykemi men kan även förekomma vid normoglykemi vid både typ 1- och typ 2-diabetes bla vid behandling med SGLT-2 hämmare. Det finns även risk att utveckla normoglykemisk ketoacidosis hos patienter med typ 2-diabetes som väljer att lägga om sin kost till så kallad ketogen LCHF-kost. Denna



Figur 2. Mekanismer som kan orsaka ketoacidosis hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare, figur modifierad från Hatlen et. al (1).

kost kan i kombination med SGLT2-hämmare öka risken för utveckling av allvarlig ketoacidosis. Ketogen LCHF-kost innebär att man kraftigt reducerar intaget av kolhydrater och istället ökar fettintag. Vid strikt ketogen LCHF-kost kan dock nivån av blodlipider och blodketoner öka kraftigt med en mer än tiodubbling av värdena hos friska vuxna.

Rekommendationerna är också att vid tillstånd med ökad ketosbenägenhet, som tex allvarliga infektioner samt intorkning bör SGLT2-hämmare temporärt utsättas. Ett specialfall i sammanhanget var rekommendationen att sätta ut SGLT-2 hämmare under Ramadan med tanke på risken för uttorkning och även komplikationen ketoacidosis. Senare studier har dock visat att det inte är nödvändigt att sätta ut SGLT-2 hämmarna under Ramadan. Man rekommenderar istället ett ökat vätskeintag utanför fastan samt att SGLT-2 hämmarna tas på kvällen. Om fasta under Ramadan kan leda till ketoacidosis så finns det nog många andra sammanhang då man riskerar att drabbas av ketoacidosis i samband med SGLT-2 behandling.

Behandlingen med SGLT2-hämmare ökar risken för att utveckla atypisk normoglykemisk ketoacidosis

som är svår att upptäcka kliniskt. Det innebär att diagnostiken kommer att i stor utsträckning bygga på påvisande av ketonkroppar i blodet. Med tanke på att det är en allvarlig sjukdom och den är svår att diagnostisera kliniskt så är min bedömning att vi kan förvänta oss en kraftig ökning av beställningar av ketonkroppar. Det innebär att de laboratorier som ännu inte satt upp metoden starkt bör överväga detta.

Slutsats

Sammanfattningsvis kan vi nog konstatera att SGLT-2 hämmarna är värdefulla för patientbehandlingen, men de kan ha en betydande påverkan på våra urinalyser, men även innebära en kraftig ökning av behovet av analyser av ketonkroppar i blod/plasma. Det är något som vi behöver undersöka närmare under de kommande åren.

1. Hatlen KV, Sharma A, Nermoen I. Severe ketoacidosis in a patient taking an SGLT2 inhibitor for diabetes. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2020;140(12).



Foto: Henrik Alfthan.

Immunreaktivitet hos sju injicerbara insulinpreparat i 17 vanliga immunanalyser

Henrik Alfthan¹, Ulla Tiikkainen² Tiinamaija Tuomi³

¹Institutionen för klinisk kemi, Helsingfors universitet

²Labquality Oy

³Helsingfors universitetssjukhus (Gastrocentrum), Folkhälsans forskningscentral och Institutet för molekyllärmedicin (FIMM), Finland

henrik.alfthan@welho.com



Introduktion

Denna studie genomfördes som ett samarbetsprojekt mellan Helsingfors universitetssjukhus och Labquality redan år 2007, därav några äldre namn på en del analysatorer. Alla bestämningsmetoder är nödvändigtvis inte heller mera i bruk.



Insulin är ett polypeptidhormon som utsöndras av b-cellerna i de Langerhanska öarna i bukspottkörteln (1). Det syntetiseras som proinsulin från vilket en 31 aminosyror lång polypeptid som kallas C-peptid och några andra mindre delprodukter klyvs enzymatiskt. Analys av C-peptid används som markör för kroppsegen syntes av insulin då insulinpreparaten inte innehåller C-peptid. Insulin och C-peptid utsöndras i ekvimolära koncentrationer i cirkulationen. Molekylvikten för insulin är 5.8 kD och det består av två aminosyrakedjor sammanlänkade med två disulfidbryggor (Figur 1).

Insulin är ett anabolt hormon, som underlättar upptaget av glukos i cellerna och dess lagring som glykogen. Nettoeffekten är en sänkning av blodsockerkoncentrationen. Hypoglykemi uppträder dock vanligtvis endast i samband med exogen överdosering av antingen insulin eller orala hypoglykemiska medel, som stimulerar endogen insulinsekretion. Mer sällan kan hypoglykemi orsakas av endogen överproduktion av insulin t.ex. på grund av Langerhanska öcellstumörer.

Insulinterapi används för att kompensera för bristen på endogen insulinproduktion, särskilt vid typ 1-diabetes, eller minskad insulinverkan vid typ 2-diabetes (2). De flesta patienter med typ 1-diabetes är på multipeldosregim inklusive 1-3 injektioner av basalinsulin och 3-5 injektioner av måltidsinsulin. Genom modifiering av aminosyrasekvensen i insulin kan absorptionshastigheten från den subkutana vävnaden ändras. Effekten av de snabbverkande insulinanalogerna lispro och aspart börjar inom en timme från injektionen och försvinner inom 3-5 timmar. Effekten av de långsamverkande analogerna glargin och detemir avtar inom 12-24 timmar (3).

Insulinmätningar används huvudsakligen för att

utvärdera insulinkänsligheten hos icke-diabetiker eller patienter med typ 2-diabetes. Med den ökande användningen av insulinbehandling, och särskilt långtidsverkande insulinpreparat vid typ 2-diabetes har det blivit av intresse att kunna skilja åt om den fastande insulinkoncentrationen beror på patientens egen insulinproduktion eller på insulin som injiceras t. ex. 24 timmar tidigare. Insulin- och C-peptidkoncentrationer mäts också när etiologin för hypoglykemi undersöks, antingen i en klinisk frågeställning eller inom rättsmedicin (4).

Insulin kvantifieras i serum eller plasma genom immunanalyser antingen genom inhiberings- eller sandwichtekniker. I metodbeskrivningarna är metodernas specificitet vanligtvis dokumenterad för proinsulin, C-peptid, glukagon och ett antal djurinsuliner men data om hur de olika modifierade humana insulinanalogerna reagerar i analyserna saknas. En del resultat har publicerats i vetenskapliga tidskrifter (5-11) men större systematiska studier är få.

För att få mera heltäckande data om korsreaktion av insulinanaloger i immunanalyser späddes sju av de vanligaste insulinpreparaten på marknaden i Finland i proteinbuffert och skickades till laboratorier som deltar i kvalitetsbedömningssystemet Labquality för hormoner.

Material och metoder

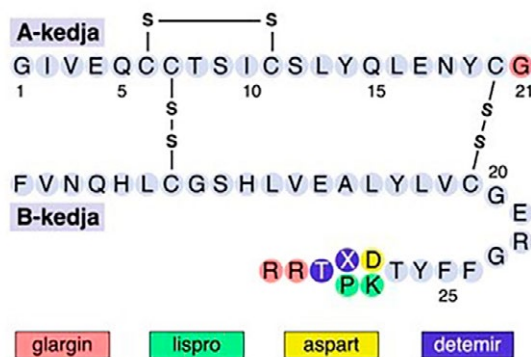
Följande injicerbara insulinpreparat inkluderades i studien: rekombinant humant insulin (Humulin NPH[®]; Lilly Pharma, Giessen, Tyskland), (Actrapid[®]; Novo Nordisk, Bagsværd, Danmark), (Humulin Regular[®]; Lilly Pharma, Giessen, Tyskland), insulin glargin (Lantus[®]; Aventis Pharma, Frankfurt am Main, Tyskland), insulin lispro (Humalog[®]; Lilly Frankrike, Fegersheim, Frankrike), insulin aspart (Novorapid[®]; Novo Nordisk, Bagsværd, Danmark)

och insulin detemir (Levemir[®]; Novo Nordisk, Bagsværd, Danmark).

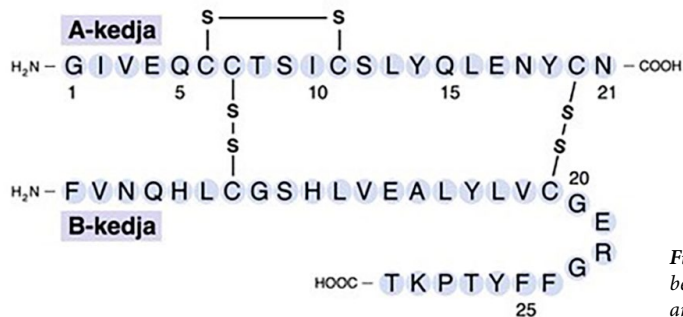
Humulin NPH[®], Humulin Regular[®] och Actrapid[®] innehåller humaninsulin av full längd medan insulinpeptidryggraden i Lantus[®], Humalog[®], Novorapid[®] och Levemir[®] har en eller flera aminosyror modifierade aminosyror (12).

I insulin glargin har den karboxyterminala aminosyran asparagin i alfa-kedjan (A) ersatts med glycin och beta-kedjan (B) utökats med två argininer. Insulin lispro kännetecknas av att aminosyrorna i positionen B28 (prolin) och B29 (lysin) har bytt plats. I insulin aspart har prolin i B28 ersatts med asparaginsyra och i insulin detemir har treoninet i position B30 avlägsnats och en mättad C14-karboxylsyra (myristinsyra) kopplats till lysin i position B29 (Figur 2).

Preparaten hade en nominell koncentration av 100 IU/mL. De späddes alla i 0.05 mol/L natriumfosfatbuffert, pH 7.7, innehållande 0.15 mol/L NaCl och 20



Figur 2. Modifikationerna i insulinanalogerna i förhållande till humant insulin. X betecknar myristinsyra. För detaljer se Material och Metoder.



Figur 1. Insulinets aminosyrasekvens. -S-S- betecknar svavelbryggor, de övriga bokstäverna aminosyrornas bokstavsförkortningar.

g/L bovin serumalbumin för att ge en slutlig koncentration av 100 mIU/L. Tre mL av varje spädning pipeterades i plaströr och skickades vid rumstemperatur till deltagarna som fick proverna inom 48 timmar.

Resultat

Prover skickades till 71 deltagare varav 63 svarade med resultat från 17 olika immunanalyser. Fjorton analyser var sandwichanalyser och tre kompetitiva bindningsanalyser.

Uppmätta insulinkoncentrationer för proverna i de olika analyserna visas i tabell 1. Analyser av Abbott (AxSYM, Architect) Beckman, Roche och Wallac gav alla nära förväntade resultat (100 mU/L) för omodifierade humaninsulinpreparat. De andra metoderna antingen under- eller överskattade innehållet i preparaten.

DPC underskattade (13-25%) humant insulin och DAKO, Biosource, Linco, Bayer samt CIS överskattade det med 20-38%.

De modifierade insulinpreparaten reagerade mycket varierande i de studerade analyserna men

mönstret kunde grovt delas in i fyra huvudgrupper, dock med en del överlappning.

- 1. Roche, Wallac och DAKO var i stort sett specifika för humant insulin och visade obetydlig reaktivitet med alla modifierade insuliner.
- 2. DPC, Biosource och Linco reagerade mycket varierande med de modifierade insulinerna.
- 3. Abbotts AxSYM och IMx, Bayer och Beckman reagerade relativt lika med alla andra insuliner förutom med insulin detemir. Dess korsreaktion var 17-43% av den nominella återhämtningen.
- 4. CIS och Abbott Architect var de enda metoderna i studien som reagerade närapå liknande med alla studerade preparat.

Varken de kompetitiva eller de immunometriska metoderna uppvisade ett gemensamt mönster hur de reagerade med de analoga preparaten. Linco och Bayer överskattade insulin glargin.

Diskussion

Tidigare resultat har visat att immunanalyserns spe-

	n	1	2	3	4	5	6	7
Roche Elecsys	7	99	98	94	<1	<1	<1	<1
Roche Modular E	8	108	107	104	<1	<1	<1	<1
Wallac DELFIA	5	104	106	103	12	<1	<1	<1
DAKO	1	124	130	127	<1	<1	<1	<1
DPC Immulite 1000	5	78	78	75	5	17	17	19
DPC Immulite 2000	14	83	84	78	10	24	23	30
DPC Immulite 2500	1	85	87	84	12	27	22	37
DPC Coat-a-Count (*)	1	64	65	66	16	64	58	8
Biosource	2	129	128	128	34	6	5	5
Linco Research (*)	1	120	129	126	181	99	64	30
Abbott AxSYM	6	97	102	95	100	99	85	43
Abbott IMx	1	90	92	91	92	97	79	43
Bayer ACS 180	2	122	120	113	152	110	153	17
Bayer Advia Centaur	4	120	122	116	153	115	155	22
Beckman Coulter Access	1	95	96	93	101	101	98	19
CIS BIO CT (*)	1	131	135	131	90	135	133	131
Abbott Architect	1	98	97	96	130	107	84	77

Tabell 1. Uppmätta koncentrationer (mIU/L) av injicerbara insulinpreparat utspädda till ett nominellt värde av 100 mIU/L. Insulinpreparaten 1-3 är humant insulin (1Humulin NPH®, 2Actrapid®, 3Humulin Regular®), (4) insulin glargin (Lantus®), (5) insulin lispro (Humalog®), (6) insulin aspart (Novorapid®) och (7) insulin detemir (Levemir®). Metoderna märkta med (*) är kompetitiva immunmetoder, de övriga är immunometriska (sandwich) metoder.

cificitet för modifierade insuliner är mycket varierande. Vår studie bekräftar de tidigare fynden och visar att analysernas specificitet kan variera från helt specifika analyser till analyser som känner igen alla analoget.

Modifikationerna i de analoga preparaten är huvudsakligen riktade till den C-terminala delen av insulinets beta-kedja. Likaså är en del antikroppar riktade mot denna epitop i och med att ett flertal bestämningsmetoder inte känner igen det modifierade insulinet. Det finns i alla fall tre olika orsaker, vilka kunde förklara detta fenomen. I det första fallet är den primära (fasta fas) antikroppen riktad mot det naturliga insulinets C-terminala del. Då analogen har denna del modifierad kan den inte bindas till antikroppen. I det andra fallet är den fasta fas antikroppen riktad mot en epitop, som är gemensam för både det humana insulinet och analogen. Ifall den märkta antikroppen är riktad mot den modifierade delen av analogen kan den inte bilda ett komplex. Ytterligare kan det tänkas att modifieringen av insulinet ändrar insulinets tredimensionella struktur och förstör epitoper på andra ställen än den C-terminala delen av B-kedjan. Och på detta sätt gör det omöjligt att bilda ett komplex i nämnda immunometriska bestämningsmetod.

Referenser

1. Sims EK, Carr ALJ, Oram RA, et al. 100 years of insulin: celebrating the past, present and future of diabetes therapy. *Nat Med* 2021;27:1154-64.
2. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:382-99.
3. Bipacksedlar till insulinpreparaten.
4. BBC News 19 Aug 2023 (<https://www.bbc.com/news/uk-66120934>). Citat ur texten: *The body produces insulin naturally, but when it does, it also produces a substance called C-Peptide. The problem with the insulin reading that Dr Brearey was looking at was that the C-Peptide measurement was almost zero. It was evidence the insulin had not been produced naturally by the baby's body and had instead been administered.*

5. Song D, Davidson J. Cross-reactivity of Act-rapid and three insulin analogues in the Abbott IMx insulin immunoassay. *Ann Clin Biochem* 2007;44:197-8.
6. Owen WE, Roberts WL. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. *Clin Chem* 2004;50: 257-9.
7. Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, et al. Elecsys insulin assay: free insulin determination and the absence of cross-reactivity with insulin lispro. *ClinChem* 2001;47:602-5.
8. Heurtault B, Reix N, Meyer N, et al. Extensive study of human insulin immunoassays: promises and pitfalls for insulin analogue detection and quantification. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:355-62.
9. Parfitt C, Church D, Armston A, et al. Commercial insulin immunoassays fail to detect commonly prescribed insulin analogues. *Clin Biochem* 2015;48:1354-7.
10. Heald AH, Bhattacharya, Cooper H, et al. Most commercial insulin assays fail to detect recombinant insulin analogues. *Ann Clin Biochem* 2006;43:306-8.
11. Moriyama M, Hayashi NOhyabu C, et al. Performance evaluation and cross-reactivity from insulin analogs with the ARCHITECT insulin assay. *Clin Chem* 2006;52:1423-6.
12. Sanlioglu AD, Altunbas HA, Balci MK, et al. Clinical utility of insulin and insulin analogs. *Islets* 2013;5:67-78.



Ärggrön kragsskivling (*Stropharia aeruginosa*).
Foto: Henrik Alfthan.

Association mellem ferritin og transferrinmætning og mortalitet – med og uden samtidig inflammation

Nikki Have Mitchell
Klinisk Biokemisk Afdeling,
Sjællands Universitetshospital Roskilde
nihm@regionsjaelland.dk



Ferritin og transferrinmætning er to hyppigt anvendte markører til biokemisk at undersøge den jern-metaboliske status hos patienter. Måling af ferritin og transferrin-mætning i plasma betragtes almindeligvis som en måde at undersøge henholdsvis størrelsen af jerndepo-
terne og mængden af tilgængeligt jern. Flere tidligere epidemiologiske studier har givet grund til at tro, at såvel høj som lav ferritin og transferrinmætning er associeret med øget risiko for død i den generelle population (1-3). Et aspekt, som ikke har været helt så grundigt undersøgt, er hvorledes samtidig inflam-
mation kunne tænkes at influere på denne associa-
tion. Da såvel ferritin som transferrinmætning kan påvirkes af inflammation, er dette relevant at belyse.
Med adgang til data fra CopLab-databasen, som indeholder blodprøvesvar rekvireret af alment prak-
tiserende læger i København og omegn fra 2000 til 2015, valgte vi at undersøge dette i en alment prak-
tiserende læge –søgende population (kun voksne, ikke-gravide individer, n = 161.921) (4). Vi undersøgte associationen mellem henholdsvis ferritin og trans-

ferrinmætning og død af alle årsager. Ydermere så inkluderede vi kun de rekvisitioner, hvor den under-
søgte jernmetaboliske parameter var akkompagneret af en samtidigt målt CRP. Vi definerede CRP som værende forhøjet, hvis den var ≥ 10 mg/L, og normal hvis CRP var <10 mg/L. Slutteligt, så stratificerede vi vores analyser baseret på køn (Tabel 1).

- Vores resultater viste følgende:**
- Høje såvel som lave værdier af ferritin var associeret med øget dødelighed.
 - Høje såvel som lave værdier af transferrinmætning var associeret med øget dødelighed.
 - Inflammation havde kun en beskedne effekt på disse associationer.
 - Medianværdierne for transferrinmætning i den undersøgte population lå lavere end hvad vi fandt optimalt i forholdt til associationen til mortalitet. Dette var især udtalt for kvinder.
- For ferritin var følgende værdier associeret med lavest mortalitet:**
- 125 $\mu\text{g/L}$ for mænd og 60 $\mu\text{g/L}$ for kvinder, med samtidig CRP <10 mg/L.

Tabel 1. Oversigt over studiepopulationen opdelt på køn og niveau af CRP ($<$ eller ≥ 10 mg/L) som markør for samtidig inflammation (4).

Studiepopulationen n = 161921							
Ferritin og CRP n = 147142				Transferrinmætning og CRP n = 43963			
Kvinder n = 91106		Mænd n = 56036		Kvinder n = 27026		Mænd n = 16937	
CRP <10 n = 76131	CRP ≥ 10 n = 14975	CRP <10 n = 45618	CRP ≥ 10 n = 10418	CRP <10 n = 22235	CRP ≥ 10 n = 4791	CRP <10 n = 13681	CRP ≥ 10 n = 3256

Denne artikel er en adapteret udgave af artiklen Association mellem ferritin og transferrinmætning og mortalitet – med og uden samtidig inflammation bragt i DSKB-NYT, nr. 2, Maj 2023.

- 118 µg/L for mænd og 52 µg/L for kvinder, med samtidig CRP ≥ 10 mg/L.

For transferrinmætning var følgende værdier associeret med lavest mortalitet:

- 32,3 % for mænd og 33,9 % for kvinder, med samtidig CRP < 10 mg/L.
- 30,6 % for mænd og 28,7 % for kvinder, med samtidig CRP ≥ 10 mg/L.

Medianværdierne i den undersøgte population var som følger:

- Median (IQR) ferritin (µg/L) for kvinder var: 47 (22; 96)
- Median (IQR) ferritin (µg/L) for mænd var: 141 (80; 235)
- Median (IQR) transferrinmætning (%) for kvinder var: 22.2 (14.5; 30.4)
- Median (IQR) transferrinmætning (%) for mænd var: 26.4 (19.1; 34.8)

Ovenstående gælder selvsagt ikke nødvendigvis i hele den generelle befolkning, da vi undersøgte en population som havde søgt praktiserende læge. Resultaterne skal derfor tolkes i denne kontekst.

Referencer

1. Ellervik C, Marott JL, Tybjaerg-Hansen A, et al. Total and cause-specific mortality by moderately and markedly increased ferritin concentrations: general population study and metaanalysis. *Clin Chem* 2014;60:1419–28.
2. Schrage B, Rübsamen N, Schulz A, et al. Iron deficiency is a common disorder in general population and independently predicts allcause mortality: results from the Gutenberg Health Study. *Clin Res Cardiol* 2020;109:1352-7.
3. Stack AG, Mutwali AI, Nguyen HT, et al. Transferrin saturation ratio and risk of total and cardiovascular mortality in the general population. *QJM* 2014;107:623–33.
4. Mitchell NH, Jørgensen HL, Vojdeman FJ, et al. Association of ferritin and transferrin saturation with all-cause mortality, and the effect of concurrent inflammation: a Danish cohort study. *Scand J Clin Lab Invest* 2022;82:525–32.



Rød flugsvamp (*Amanita muscaria*). Foto: Henrik Alfthan.

New logo and website for SKUP

Christine Morken

Seksjonsleder SKUP/SKUP-koordinator

christine.morken@siv.no



Scandinavian evaluation of laboratory equipment for point-of-care testing, SKUP, has launched both a new logo and a new website. SKUP's new logo has a clean and modern look, and its colours represent the three organisations in the cooperation, DEKS in Denmark, Equalis in Sweden and Noklus in Norway. The new website is easy to navigate, and it is easy to find relevant information about the evaluation procedure and to access published summaries and reports.

What is SKUP and a SKUP evaluation?

SKUP is a cooperation established in 1997 between the three Scandinavian external quality assurance (EQA) organizations. SKUP aims to improve the quality of near patient testing in Scandinavia by providing objective and supplier-independent information about analytical quality and user-friendliness of point-of-care measuring systems. Since its inception, SKUP has carried out over 130 evaluations of point-of-care equipment, ranging from rapid tests for detection of SARS-CoV-2 and Strep A, to more complex point-of-care instruments that can measure, for example, HbA1c, CRP or glucose.

A SKUP evaluation usually starts with a company contacting SKUP to order an evaluation of its point-of-care equipment. A detailed, standardized protocol is prepared for each evaluation. The protocol is accepted by the requesting company before the practical work can begin.

A comprehensive report is made after each SKUP evaluation. In addition to the report, concise summaries of the evaluation are prepared in English, Danish, Swedish and Norwegian. The report can be kept confidential at the requesting company's request. However, if the equipment is launched on the Scandi-



navian market, the report with summaries is always published on our website.

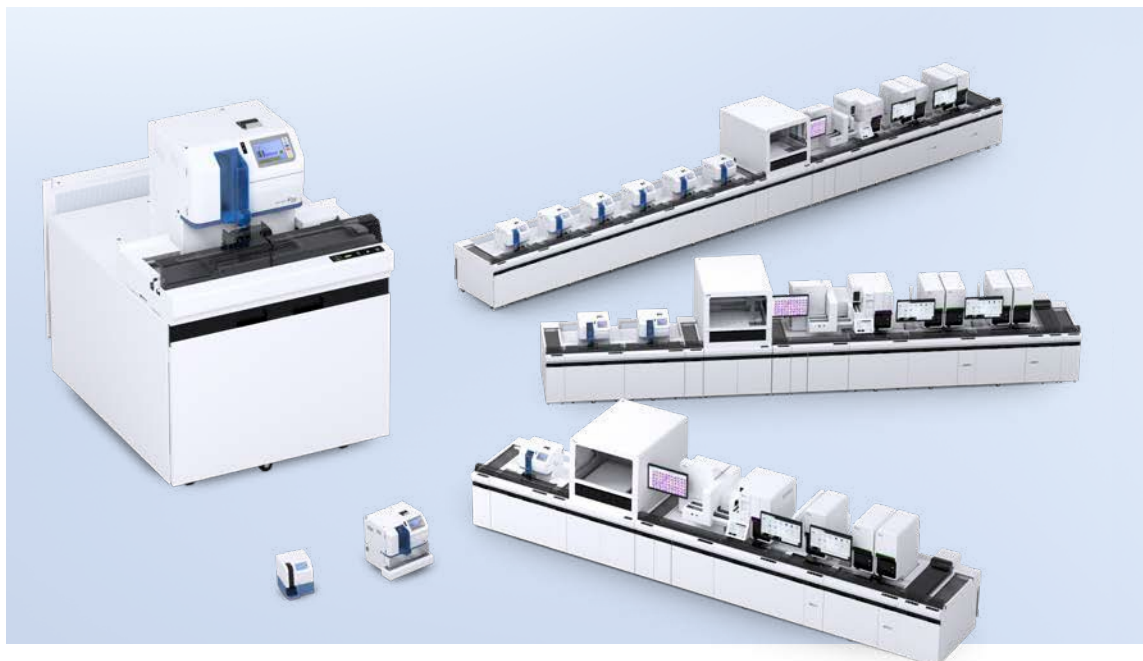
Analytical quality and user-friendliness

A SKUP evaluation has several unique features. Most importantly, the equipment is tested under real-life conditions by the intended users of the equipment, such as healthcare personnel at primary health care centres, emergency rooms, etc. In addition to evaluation of the analytical quality, the health care personnel involved also give feedback on user-friendliness through a standardized questionnaire developed by SKUP. The SKUP report can be used both by the requesting company, and by those who are purchasing new point-of-care equipment.

You are welcome to visit SKUP's new website on: www.skup.org



HbA_{1c} solutions for all



Small, medium, or large? Regardless of your requirements, we can meet your HbA_{1c} analysis needs

- ✓ Reliable HbA_{1c} results for small to medium-sized labs using Tosoh GX standalone HPLC solution
- ✓ HPLC expertise and optimised workflow for labs with higher sample volume with Tosoh G11 analyser
- ✓ Fully automated HbA_{1c} analysis for high throughput labs by integrating up to six Tosoh G11 analysers with Sysmex XN and XR solutions

Discover more at www.sysmex.dk/hba1c

Om IgA som alkoholmarkör och om Tuborgeffekten

Eller också en historia om överföringsbara referensintervall

Anders Larsson

Klinisk Kemi och Farmakologi, Uppsala

Anders.larsson@akademiska.se



IgA har i Sverige använts sedan början av 1960-talet som en markör för alkoholberoende leverskada/cirrhos. Om det låter konstigt så skall ni tänka på att det är 60 år sedan och på den tiden var "state of the art" hjärtinfarktsbehandling att låta patienter med

hjärtinfarkt vila för att inte belasta hjärtat i onödan. Praktiskt innebar det att man försåg patienterna med stora muddar så de inte kunde använda händerna och sedan matades de med sked och fick bäcken i sängen i sex veckor. Hela tiden givetvis inlagda på sjukhuset. Allt för att minska ansträngningen på hjärtat! I dag så försöker kardiologerna i stället få upp patienterna ur sängen så snabbt som möjligt och om man gjorde som på 60-talet så skulle man sannolikt bli av med sin läkarlegitimation.

Sverige fortsatte att använda höga IgA värden som markör för alkoholinducerad leverskada när man bedömde proteinelektroforeser även om man blev lite mildare i tolkningen. I början av 60-talet kunde svaret vara att patienten har en IgA stegring som tecken på alkoholorsakad leverskada, medan man senare kanske uttryckte sig som att patienten har en ökad IgA nivå vilket bland annat kan ses vid alkoholorsakad leverskada. Det finns vetenskapliga publikationer som anger att ökade serum IgA nivåer ses hos 50–95% av patienter med alkoholinducerad leverskada. I Sverige ansågs det därför finnas belägg för att IgA stegring skulle kunna kopplas till alkoholinducerad leverskada, men att vi i regel tonat ner betydelsen under de senaste decennierna.



Den här bilden skapades med hjälp av DALL-E 2.

När den första referensmaterialet för proteinanalyser (CRM470) togs fram så behövde vi också ta fram referensintervall för de nya kalibreringarna. Det materialet kallades för Odensematerialet och samlades in i början av 1990-talet. Enligt uppgifter var materialet insamlat från personal som arbetade på laboratoriet i Odense. Tanken var att vi skulle använda det i hela Norden. Här uppstod det första problemet. Var referensintervallet transferabelt och kunde det gälla andra länder än Danmark?

I Sverige blev det framför allt en diskussion om IgA värdena hos äldre män som uppfattades som för höga för svenska förhållanden. Kopplingen mot alkoholskador gjorde det också lite känsligt. För 35 år sedan så kunde man nästan sätta likhetstecken mellan äldre män som arbetade på laboratorier och läkare. Man kunde ju inte direkt beskylla sina danska kollegor för att vara ett gäng alkoholister, utan det blev lite krystat och snabbt förklarades det från svenskt håll att de danska värdena inte var tillämpliga i Sverige utan vi behöll våra lägre gränsvärden. Jag hörde några gånger att den här skillnaden benämndes "Tuborgeffekten".

Danmark brukar hamna högt i världens lycklighetslista och ofta har de utsetts till världens lyckligaste land. Det är inte ovanligt att koppla alkohol och lycklighet till varandra. Sverige ligger betydligt längre ner på lycklighetslistan så det skulle ju kunna

försvara att vi inte hade så höga IgA värden i Sverige. Vi slog oss till ro med detta under ett antal år. Sedan gjorde laboratoriet i Kristianstad en studie där man samlade in friska individer i upptagningsområdet. Nu uppstod problem nummer två, för Kristianstadsborna hade lika höga IgA-nivåer som de som arbetade på laboratoriet i Odense. Antingen skulle vi nu säga att svenskar nog har höga IgA-värden av och till eller också förklara att Kristianstadsborna är en avvikande grupp som inte är representativa för övriga Sverige. Kristianstad ligger nära Danmark. Man kanske har danska gener från tiden då Skåne tillhörde Danmark? Sedan hade vi turandet över sundet där svenskarna drack på båtarna och handlade billig sprit i Danmark. Det fanns alltså ett antal orsaker till att Kristianstadsborna skulle ha kunnat drabbas av det dåliga inflytandet från Danmark. Sammantaget medförde det att nivåerna noterades, men fick inget riktigt genomslag i Sverige. Sedan kom problem tre, det vill säga Sollentunamaterialet. Det materialet bestod av friska individer som bodde i Sollentunaområdet (strax norr om Stockholm). Nu hade helt plötsligt de höga IgA värdena spritt sig upp till Mälardalen. Det kanske var så att även svenskar har ett högre IgA? Det blev svårt att förklara bort 3 olika referensmaterial, utan vi fick till slut acceptera att vi behövde höja referensintervallet för IgA i Sverige. Det är 6 mil från Sollentuna till Uppsala, så det var svårt att säga att de är helt annorlunda än Upplänningar.

Det blir lite komiskt då man tittar på det här i efterhand, men i grunden är det en diskussion om referensintervall är överförbara eller inte och vilka kriterier skall vi ha för det. Man behåller gärna de intervall som man redan har och även om de kanske är halvdåliga så har vi använt dem ett antal år och våra kliniker är nöjda. Det har ju ett värde i sig, så när vi skall byta ut det skall det nya vara klart bättre. Vi skulle tex vilja komplettera våra referensvärden för B12 och folat med barnreferensvärden. Det finns en hel del data i den kanadensiska Caliper studien, men problemet är att Canada har kostberikning, som sannolikt ger högre nivåer. Sverige kostberikar inte, så kan vi då ta värden från Caliper? Vi försöker nu hitta ett annat material från ett land som ej kostberikar.

Ser man på det här lite grand i efterhand så kan man konstatera att vi räknar med att 10% av svenska befolkningen har en hög (för hög) alkoholkonsumtion varav överkonsumtionen i många fall är okänd. Det i kombination att den övre referensintervalls-

gränsen är 97,5% så är det nog rimligt att vi får med en del högkonsumenter i referensintervallet, vilket kommer höja gränsen.

För många år sedan så var jag och hälsade på en dansk bekant som hade tagit över sin fars mekaniska verkstad. På kontoret stod pappans skrivbord. Det var ett stort och imponerande skrivbord och den nedersta skrivbordslådan till vänster var anpassad så man precis fick plats för en back med 30 flaskor Hof öl (33 cl flaskor, 4,6%). Enligt min bekant så drack hans far en back om dagen, men vissa dagar drack han "mycket". Jag fick aldrig någon riktig klarhet kring hur mycket var "mycket". Jag är inte heller säker på att det kan vara ett rimligt argument för att Sverige skall ha lägre referensintervall för IgA än Danmark.

Med tanke på att de flesta bryggerier i Sverige numera ägs av Carlsberg så kanske vi kan ersätta Tuborgeffekten som jag nämnde tidigare med en Carlsbergeffekt som omfattar både Sverige och Danmark och då ha samma referensintervall. Carlsbergeffekten kanske numera omfattar alla nordiska länder?



Orange taggsvamp (*Hydnellum aurantiacum*)
Foto: Henrik Alfthan.

Til manuskriptforfattere

Utfyllende forfatterinstruksjoner finnes på hjemmesiden, <http://www.nfkk.org/klinisk-biokemi-i-norden/instruksjoner>. Litteraturhenvisninger (maksimalt 20) nummereres i den rekkefølge de angis i manuskriptteksten og skrives i Vancouver-stil, men med bare de tre første forfatterne. Dersom artikkelen har mer en tre forfattere listes de tre første etterfulgt av "et al". Forfatterens 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. Dersom det er flere enn 20 referanser, må forfatteren velge ut de 20 viktigste som skal stå i bladet. De øvrige skal nummereres kronologisk i teksten, men leserne må kontakte forfatteren for å få dem.

Eksempler

Journal artikkel med inntil tre 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 tre forfattere:

2. Fiechtner M, Ramp J, England B, 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. <https://www.aacc.org/education-and-career/continuing-education> (Tilgjengelig april 2020).

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 vitenskapelige 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 styret består av: Mads Nybo (Odense), Nikki Have Mitchell (København), Anna Linko-Parvinen (Turku), Eeva-Riitta Savolainen (Oulu), Ólöf Sigurdardóttir (Akureyri), Leifur Franzson (Reykjavík), Yngve Thomas Bliksrud (Oslo), Inga Zelvyte (Jönköping), Bess Margrethe Frøyskov (Larvik). **Ordförande i NFKK:** Per Bjellerup (Västerås).

Redaktionen för Klinisk Biokemi i Norden

Hovedredaktør: Helle Borgstrøm Hager · Layout: kindly.dk · 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
Landspítali - University
Hospital Hringbraut
IS-101 Reykjavík
Telefon: +354 543 5033
ingunnth@landspitali.is



Finland

Sjukhuskemist Henrik Alfthan
Helsingfors Universitetscentralsjukhus
HUSLAB
Topeliusgatan 32
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

Överläkare Per Bjellerup
Laboratoriemedicin Västmanland
Västmanlands sjukhus
SE-721 89 Västerås
per.bjellerup@regionvastmanland.se

Count on the Enhanced Liver Fibrosis (ELF™) Test

Assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) progression and liver-related events with a simple blood test.

siemens-healthineers.com/elf

The ELF test is not available for sale in the U.S. Product availability may vary from country to country and is subject to varying regulatory requirements. ELF is a trademark of Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 30-19-14233-01-76. © Siemens Healthcare Diagnostics Inc., 2020



Scan and
read more