

NYHETSAVIS NR. 2/2019

Oktober 2019

INNHold:

Informasjon

- Hormonanalyser bør foregå samlet ved Hormonlaboratoriet.
- Ny prosedyre for samling av spytt med Salivette beholder.

Klinikk

- Diabetes insipidus og copeptin.

Analysenytt

- Genetisk analyse av laktasemangel (laktoseintoleranse).
- Ny metode for bestemmelse av kortisol i serum fra 18.06.19, og endrede referansegrenser fra 28.10.19.
- Hormonlaboratoriet har innført analyse av deksametason i serum fra 22.10.19.
- Nye referansegrenser for normetanefrin for barn fra 17.10.19.
- Ny analyse ved utredning av diabetes insipidus – copeptin i plasma fra 01.10.19
- Ny metode for bestemmelse av kortisol i spytt fra 30.08.19.
- Ny metode for bestemmelse av anti-21-hydroksylase antistoff i serum fra 05.08.19.
- Ny metode for bestemmelse av DHEA fra 06.05.19.

Nyheter fra forskningen

Oppdatert oversikt over akkrediterte analyser foreligger på:

<http://www.hormonlaboratoriet.no>

Hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker



INFORMASJON

Hormonanalyser bør foregå samlet ved Hormonlaboratoriet

Etter postens omlegginger har vi observert at vi i større grad mottar pasientprøver hvor mange av de analysene rekvirerende lege har bestilt på vår rekvisisjon er strøket over – antakelig analysert et annet sted - og vi er kun bedt om å analysere få av de opprinnelig bestilte hormonanalysene. Vi har mottatt klager fra rekvirenter som etterlyser prøvesvar fra oss på prøver vi ikke har mottatt. Rekvirerende lege bør være oppmerksom på dette og sørge for at analyser bestilt til Hormonlaboratoriet kommer helt frem til oss i sin helhet når dette er vesentlig for rekvirentens utredning og oppfølging av pasienten.

Hormonlaboratoriet legger mye arbeide i å benytte best mulig tilgjengelig teknologi for analyse av hormoner. Våre leger – med bred erfaring innen endokrinologi – ser over og kommenterer alle patologiske prøvesvar for å komme med forslag til aktuell diagnose og eventuelt supplerende utredning. For å komme med slike råd er vi helt avhengig av å se alle de aktuelle hormonakser i sammenheng.

For at rekvirerende lege skal kunne benytte Hormonlaboratoriets ekspertise må alle hormonanalysene foregå samlet hos oss. Når en lege bruker Hormonlaboratoriets rekvisisjon så er denne å betrakte som en kontrakt og alle analyser skal utføres hos Hormonlaboratoriet. Det er viktig at alle blod/urin/spytt prøver som skal analyseres for hormoner sendes i sin helhet til Hormonlaboratoriet. Ved en slik ordning kan Hormonlaboratoriet bruke av sin ekspertise til å hjelpe til med diagnostikken av hormonsykdommer på en god måte – til nytte for leger og pasienter.

Ny prosedyre for samling av spytt med Salivette beholder

Tampongen i Salivetten skal ligge i munnen i 2 minutter og skal ikke tygges på.

Hormonlaboratoriets prosedyre for samling av spyttprøver med Salivette er oppdatert. Endringen er at tampongen bare skal ligge i munnen og ikke tygges på.

Prøvemateriale samlet med Salivette benyttes til analysering av fritt kortisol i spytt.

Dersom dere har kopier av gammel prosedyre liggende, så ber vi dere om å kaste denne og erstatte den med ny versjon 6 fra 01.10.2019.

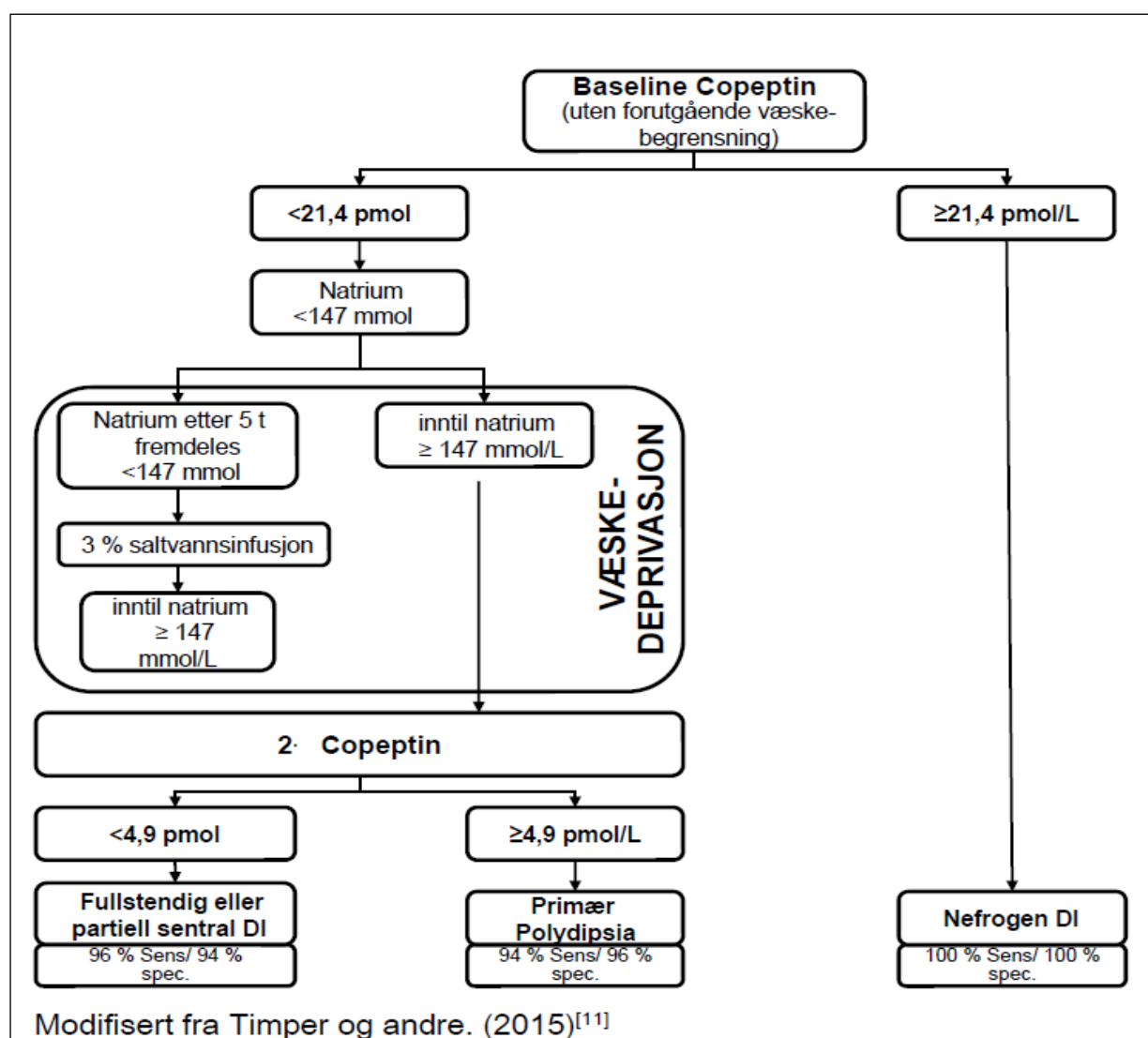
KLINIKK

Diabetes insipidus og copeptin

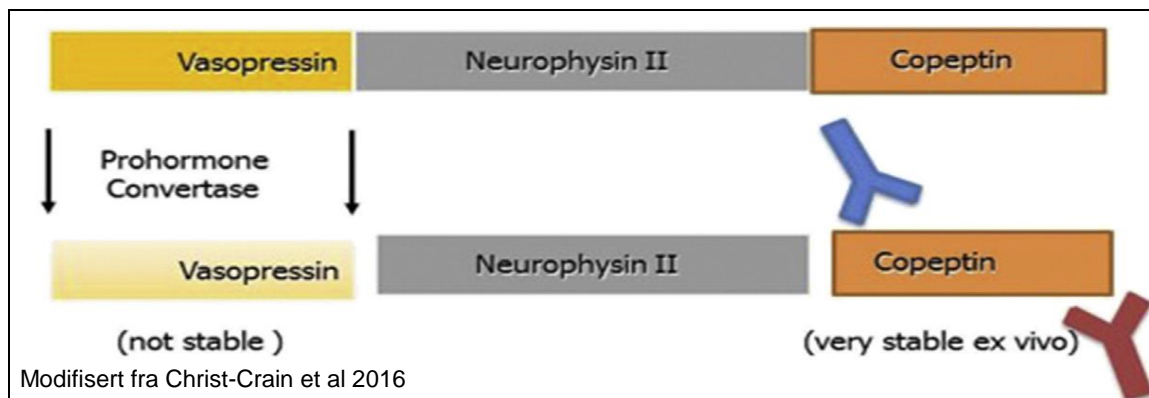
Sentral diabetes insipidus skyldes manglende sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH/Vasopressin) fra hypofysens baklapp. Nefrogen diabetes insipidus skyldes manglende respons på ADH i nyretubuli. Begge tilstander kan gi en veldig tørste og polyuri. Det er lik forekomst mellom kjønnene. Grenseoppgang mot primær polydipsi kan være vanskelig. Copeptin utskilles fra hypofysen i ekvimolare mengder med ADH, og benyttes som en surrogatmarkør i blodet for ADH. Indikasjonen for å måle copeptin er det samme som for ADH – først og fremst for å utelukke nefrogen diabetes insipidus.

Ved klinisk polydipsi og polyuri (>3 l/døgn) må drikke/diurese registreres i minst ett døgn. Mål p-osmolalitet og u-osmolalitet i andregangs vannlatning etter overnatt faste/tørste, påfølgende dag. Dersom s-natrium er normal, og u-osmolalitet stiger til mer enn 600 mosmol/kg, har pasienten ikke diabetes insipidus. Dersom fortsatt mistanke om diabetes insipidus og copeptin ≥ 21 pmol/l er nefrogen årsak sannsynlig. Ved copeptin < 21 pmol/l bør videre utredning for sentral diabetes insipidus vurderes.

I testsituasjon kan copeptin brukes for å vurdere hypofysens utskillelse av ADH (Se eksempel fig. 1). Det er kjent at konsentrasjonen av copeptin øker like raskt som ADH ved forandringer i osmolaritet, reduksjon i blodtrykk eller ved uspesifikt stress. Copeptin er et glykosylert peptid på 39 aminosyrer og del av samme prohormon som ADH (Se fig. 2). Det frigjøres derfor fra nevrohypofysen i ekvimolare mengder med ADH. Analytisk er copeptin mer stabil, og enklere å analysere enn ADH.



Figur 1. En baseline copeptin-verdi på $\geq 21,4$ pmol/l identifiserer pasienter med nefrogen diabetes insipidus. En andre copeptin-verdi etter væskemangel med en grenseverdi på 4,9 pmol/l kan skille mellom pasienter med fullstendig og delvis diabetes insipidus (<4,9 pmol/l) og pasienter med primær polydipsi ($\geq 4,9$ pmol/l).



Figur 2. Prohormon prosesseres og genererer ADH /vasopressin, neurophysin II og copeptin.

ANALYSENYTT

Genetisk analyse av laktasemangel (laktoseintoleranse)

For å kunne utnytte sukkeret i morsmelken er høy laktaseaktivitet viktig/nødvendig hos nyfødte, og evnen til å spalte laktose holder seg fram til ca 3-årsalder. Deretter vil laktaseaktiviteten gradvis avta og fra ca 13-årsalder finner man liten eller ingen laktaseaktivitet hos størsteparten av verdens befolkning. Hos nordeuropeere derimot, er evnen til å spalte laktose bevart inn i voksen alder. Dette skyldes genetiske varianter, som ligger ca 13910 basepar oppstrøms for laktasegenet.

Den genetiske årsaken til arvelig evne til å kunne spalte laktase (laktasepersistens) varierer mellom ulike folkegrupper. Sekvensvarianten c.-13910C>T i forkant av laktasegenet (LCT) er den vanligste årsaken til laktasepersistens blant voksne nordeuropeere hvor opptil 90% av befolkningen har denne varianten. Utbredelsen av denne varianten er betydelig lavere blant sør- og østeuropeere, samt i andre befolkningsgrupper. Laktasepersistens i afrikanske og arabiske populasjoner skyldes vanligvis andre varianter, som LCT c.-13907C>G, c.-13913T>C, c.-13915T>G eller c.-14010G>C.

Ved klinisk mistanke om laktoseintoleranse kan en gentest avsløre om man har bevart evne til å spalte laktase eller ikke. Metoden undersøker varianter i posisjon -13910 oppstrøms for laktase-genet, rs4988235 C/T. I tillegg vil varianter som LCT c.-13907C>G, c.-13913T>C og c.-13915T>G kunne påvises.

Metoder for laktase-genotyping som kun undersøker sekvensvarianten c.-13910C>T vil ha begrenset nytteverdi for personer med genetisk opphav utenfor Nord-Europa.

Analysemetodene ved Hormonlaboratoriet kan påvise flere genvarianter som er relatert til laktasepersistens i ulike folkegrupper fra Afrika, Midtøsten og Nord-Europa.

Laktasemangel forekommer hos flertallet av verdens voksne befolkning og skyldes redusert laktaseaktivitet i tynntarmens slimhinne. Mangel på laktaseenzym vil medføre at laktose (melkesukker) fra mat og drikke ikke brytes ned til monosakkaridene glukose og galaktose, men føres nedover i tarmen med påfølgende magesmerter, luftproblemer og diaré, hovedsakelig etter inntak av melkeprodukter. Laktasemangel kan være genetisk betinget, eller sekundært til andre sykdommer som cøliaki, Mb. Crohn og akutt

gastroenteritt. Gastrointestinalt ubehag som følge av inntak av melkeprodukter kan også skyldes melkeallergi (allergi mot melkeprotein), eller ha ukjent årsak.

Prøvemateriale: 3 ml EDTA-fullblod. Glasset fylles helt og blandes ved å snu det opp-ned 8-10 ganger. Prøven må ikke sentrifugeres og kan sendes med vanlig post.

Indikasjon: Testen er spesifikk for laktoseintoleranse og kan ikke si noe om andre årsaker til at en person ikke tåler melk. Den kan imidlertid brukes til å utelukke laktoseintoleranse som årsak til melkeintoleranse.

Forventede funn: Det er betydelige etniske forskjeller. Blant nordeuropeere er forekomsten av arvelig laktoseintoleranse (-13910CC) forbundet med laktoseintoleranse hos ca. 10 %, mens den er betydelig høyere blant sør- og østeuropeere og asiater. Frekvensen av de andre mutasjonene og deres tilknytning til laktose-toleranse er mer usikker. Ved avvikende svar vil resultatet verifiseres med sekvensering for sikker diagnose. Hos personer med annen etnisitet en nordeuropeisk, bør man være liberal med å utføre laktosebelastning, uavhengig av genetisk testing.

For oversikt over Hormonlaboratoriets genetiske analyser, se Genetikkportalen: genetikkportalen.no/

Ny metode for bestemmelse av kortisol i serum fra 18.06.19, og endrede referansegrenser fra 28.10.19.

Hormonlaboratoriet endrer rutinemetode for kortisol til kompetitiv elektrokjemiluminescensimmunassay (ECLIA) fra Roche Diagnostics. Dette er en helautomatisert metode som gir raske svar.

Det er også mulig å rekvirere kortisol med LC-MS metode som har liten kryssreaktivitet mot syntetiske steroider og derfor er mer spesifikk. Dette må da rekvireres særskilt og lengre svartid må påregnes.

Nye referansegrenser kl. 07.00 - 09.00 for begge kjønn:

1-6 år: 10- 470 nmol/l

7-12 år: 50- 440 nmol/l

13-15 år: 60- 520 nmol/l

≥ 16 år: 130- 600 nmol/l

kl. 18.00-21.00: < 50 % av morgenverdiene

Prøvemateriale begge analyser: 0,5 ml serum

Funksjonell sensitivitet: 3,0 nmol/l

Måleområdet: 3,0 -1750 nmol/l

Korrelasjon mot tidligere metode: $r = 0,986$

Hormonlaboratoriet har innført analyse av deksametason i serum fra 22.10.19.

Metoden er væskechromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS).

Deksametason blir ekstrahert fra serum, separert fra steroidhormoner og interferenser ved hjelp av omvendt-fase LC og detektert med MS/MS. Metoden er utviklet ved Hormonlaboratoriet.

Klinisk beslutningsgrense ved deksametason hemningstest, begge kjønn, ≥ 18 år:
> 3,3 nmol/l er tilstrekkelig for hemning av kortisol (< 50 nmol/l).

Prøvemateriale: 0,7 ml serum

Funksjonell sensitivitet: 0,25 nmol/l

Måleområdet: 0,25-50 nmol/l

Nye referansegrenser for normetanefrin for barn fra 17.10.19.

Normetanefrin er en analyse som brukes i utredning av mistenkt feokromocytom og paragangliom. Hormonlaboratoriet har gjennomgått nyere litteratur, og endrer på grunnlag av dette laboratoriets referansegrenser for normetanefrin for barn. For voksne er det ingen endring, med unntak av at aldersgruppen 18-39 år nå er 16-39 år. Analysemetoden er ikke endret.

Nye referansegrenser, begge kjønn:

1 dag -1 mnd: < 2,7 nmol/l

2-6 mnd: < 2,3 nmol/l

7-12 mnd: < 1,7 nmol/l

13 mnd-3 år: < 1,1 nmol/l

4-15 år: < 0,82 nmol/l

Ny analyse ved utredning av diabetes insipidus – copeptin i plasma fra 01.10.19

Indikasjonen for å måle copeptin er det samme som for ADH (anti diuretisk hormon) – først og fremst for å skille mellom nefrogen og sentral diabetes insipidus som årsak til polydipsi og polyuri (diurese > 3 liter per døgn).

Copeptin frigjøres fra nevrohypofysen i ekvimolare mengder med ADH, og kan derfor brukes som surrogatmarkør for ADH. Analytisk er den mer stabil, og enklere å analysere enn ADH.

Analyse av ADH ble lagt ned 01.10.19, dvs ADH-prøver som mottas etter dette blir analysert for copeptin.

Metoden er et ikke-konkurrerende immunoassay fra Thermo scientific (BRAHMS Copeptin proAVP kryptor).

Prøvemateriale: 0,5 ml frosset EDTA plasma

Måleområdet: 1,1 – 2000 pmol/l

Ny metode for bestemmelse av kortisol i spytt fra 30.08.19.

Ny metode er væskekromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS).

Kortisol blir ekstrahert fra spytt, separert fra andre steroidhormoner og interferenser ved hjelp av omvendt-fase LC og detektert med MS/MS. Metoden er utviklet ved Hormonlaboratoriet.

Nye referansegrenser (begge kjønn, > 20 år):

kl. 07.00 - 09.00: < 22 nmol/l

kl. 21.00 - 23.00: < 2,8 nmol/l eller < 50 % av morgenverdiene

Prøvemateriale: spytt

Funksjonell sensitivitet: 0,5 nmol/l

Måleområdet: 0,5-1000 nmol/l

Korrelasjon mot tidligere metode: $r = 0,99$

Ny metode for bestemmelse av anti-21-hydroksylase antistoff i serum fra 05.08.19.

Hormonlaboratoriet har tatt i bruk en ELISA-metode fra RSR Limited.

Ny referansegrense: < 0,4 U/ml

Prøvemateriale: 0,5 ml serum

Måleområdet: 0,2-100 U/ml

Ny metode for bestemmelse av DHEA fra 06.05.19.

Ny metode er væskekromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS).

DHEA blir ekstrahert fra serum, separert fra andre steroidhormoner og interferenser ved hjelp av omvendt-fase LC og detektert med MS/MS. Metoden er utviklet ved Hormonlaboratoriet.

For ny metode vil man i lavt måleområde (<10 nmol/l) forvente lavere måleresultat enn med gammel metode. Forskjellen vil forventes å bli mindre med økende verdi, og for verdier mellom 10 og 25 nmol/l vil man forvente liten eller ingen forskjell. Over 25 nmol/l vil man forvente litt høyere konsentrasjoner med ny metode.

Nye referansegrenser:

Jenter/kvinner

≤ 11 år: ≤ 14 nmol/l

12- 49 år: ≤ 27 nmol/l

≥ 50 år: ≤ 20 nmol/l

Gutter/menn

≤ 13 år: ≤ 14 nmol/l

14- 40 år: ≤ 27 nmol/l

≥ 41 år: ≤ 16 nmol/l

Referansegrenser for Tannerstadier:

TS	Jenter	Gutter
I	≤ 10 nmol/l	≤ 8 nmol/l
II	≤ 17 nmol/l	≤ 13 nmol/l
III	≤ 26 nmol/l	≤ 18 nmol/l
IV og V	≤ 27 nmol/l	≤ 23 nmol/l

Prøvemateriale: 0,7 ml serum
Funksjonell sensitivitet: 1,0 nmol/l
Måleområdet: 1,0 - 400 nmol/l
Korrelasjon mot tidligere metode: $r = 0,94$

Nyheter fra forskningen

Publikasjoner siden sist

- Juvodden HT, Viken MK, Nordstrand SEH, Viste R, Westlye LT, Thorsby PM, Lie BA, Knudsen-Heier S. HLA and sleep parameter associations in post-H1N1 narcolepsy type 1 patients and first-degree relatives. *Sleep*. 2019 Oct 14
- Balasuriya CND, Larose TL, Mosti MP, Evensen KAI, Jacobsen GW, Thorsby PM, Stunes AK, Syversen U. Maternal serum retinol, 25(OH)D and 1,25(OH)2D concentrations during pregnancy and peak bone mass and trabecular bone score in adult offspring at 26-year follow-up. *PLoS One*. 2019 Sep
- Panton KK, Mikkelsen G, Irgens WØ, Hovde AK, Killingmo MW, Øien MA, Thorsby PM, Åsberg A. New reference intervals for cortisol, cortisol binding globulin and free cortisol index in women using ethinyl estradiol. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019 Sep.
- Svanevik M, Risstad H, Hofso D, Blom-Høgestøl IK, Kristinsson JA, Sandbu R, Småstuen MC, Thorsby PM, Mala T, Hjelmæsæth J. Bone Turnover Markers After Standard and Distal Roux-en-Y Gastric Bypass: Results from a Randomized Controlled Trial. *Obes Surg*. 2019 Sep.
- Jorde R, Stunes AK, Kubiak J, Joakimsen R, Grimnes G, Thorsby PM, Syversen U. Effects of vitamin D supplementation on bone turnover markers and other bone-related substances in subjects with vitamin D deficiency. *Bone*. 2019 Jul.
- Juvodden HT, Alnæs D, Lund MJ, Dietrichs E, Thorsby PM, Westlye LT, Knudsen S. Hypocretin-deficient narcolepsy patients have abnormal brain activation during humor processing. *Sleep*. 2019 Jul.



Postadresse: Hormonlaboratoriet, Oslo universitetssykehus HF, Postboks 4959 Nydalen, 0424 Oslo.
Gateadresse: Bygg 23, Aker sykehus, Trondheimsveien 235.
Telefon: 22 89 47 08, *Telefaks:* 22 15 87 96
E-post: hormonlab@ous-hf.no *Internett:* <http://www.hormonlaboratoriet.no>
Hormonlaboratoriet - Facebook: www.facebook.com/hormonlaboratoriet

[Klinikk for laboratoriemedisin – MBK](#)

Oslo universitetssykehus, Aker

