



# **Betydningen av metodespesifikke referanseområder i diagnostikken av hypo- og hypercortisolisme**

**Overlege og Postdoc Grethe Åstrøm Ueland  
Endokrinologisk seksjon, Haukeland US**





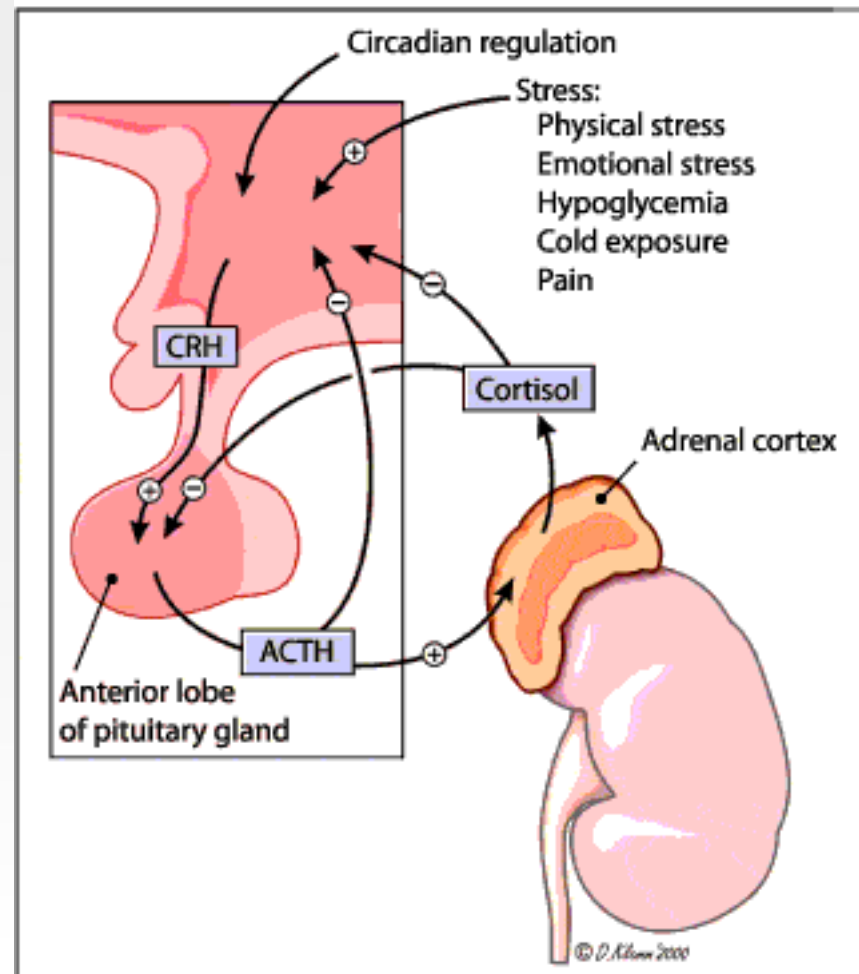
# Agenda

- Produksjon og regulering av cortisolsekresjon
- Årsaker til, og diagnostikk av hypocortisolisme
- Resultater fra Synacthenstudien
- Årsaker til, og diagnostikk av hypercortisolisme
- Resultater fra Dexamethasonstudien
- Resultater fra DHEA-S studien
- Konklusjon



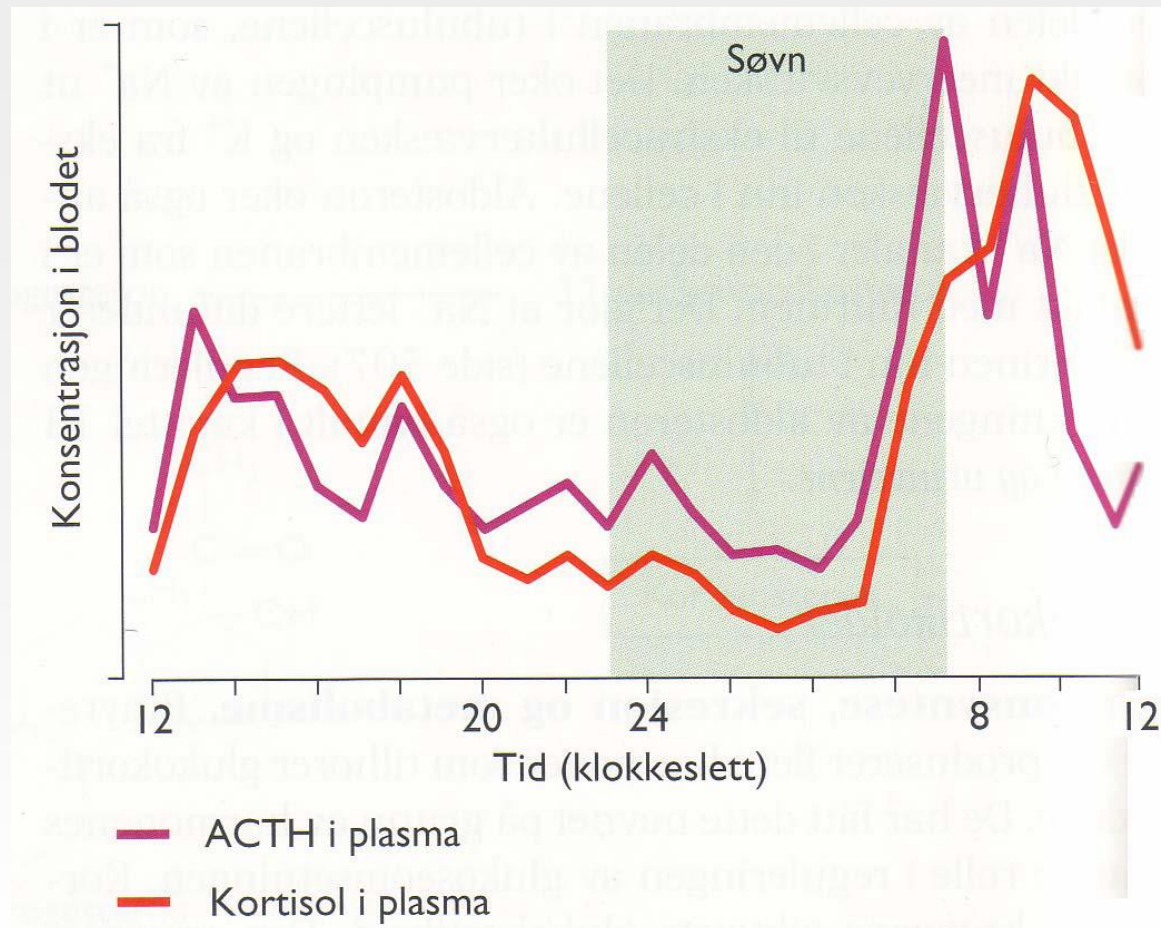


# Cortisolproduksjon





# Diurnal variasjon i cortisolsekresjonen





# Biologisk variasjon i cortisolsekresjonen

I følge Westgaard for Cortisol:

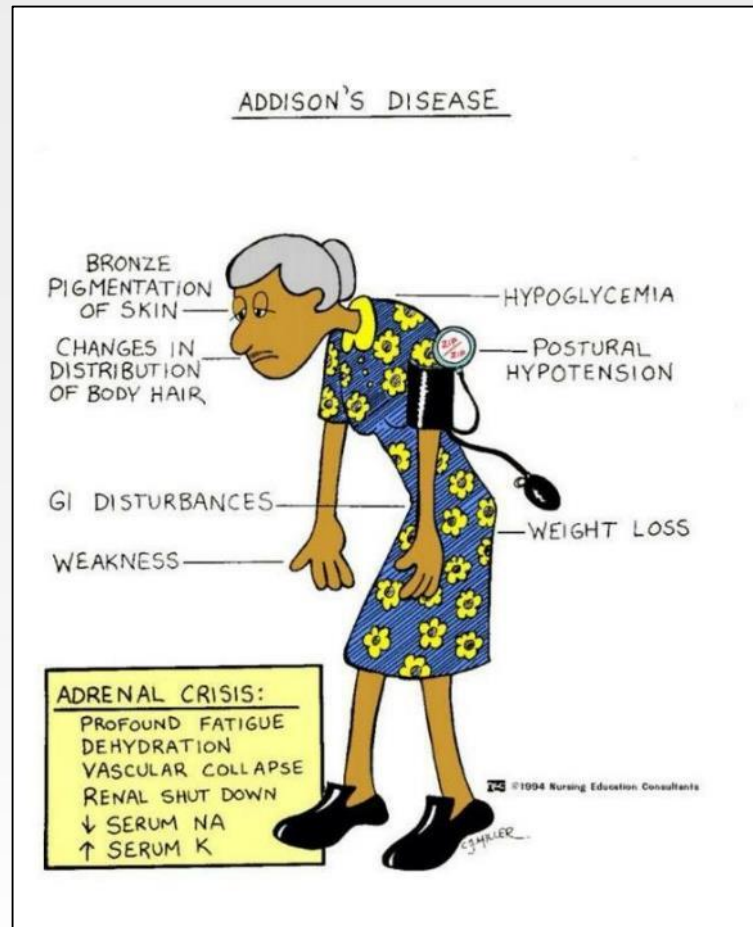
Within subject variation 21%

Between subject variatin 46%





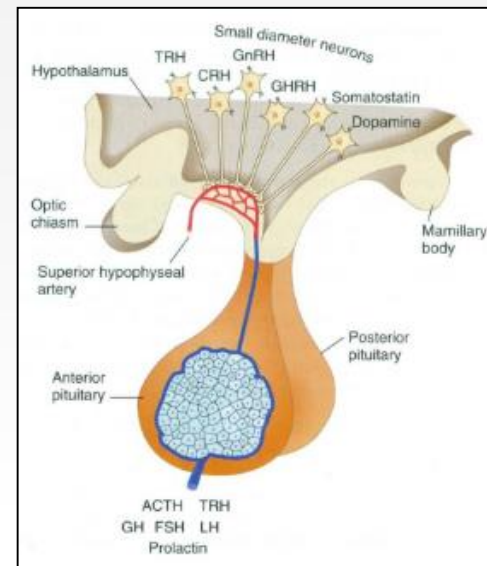
# Hypocortisolisme/ binyrebarksvikt





# Årsaker til binyrebarksvikt

- Primær binyrebarksvikt
- Sekundær binyrebarksvikt





# Test for binrebarksvikt: Synacthentest







# Hvordan tolkes Synacthentesten?

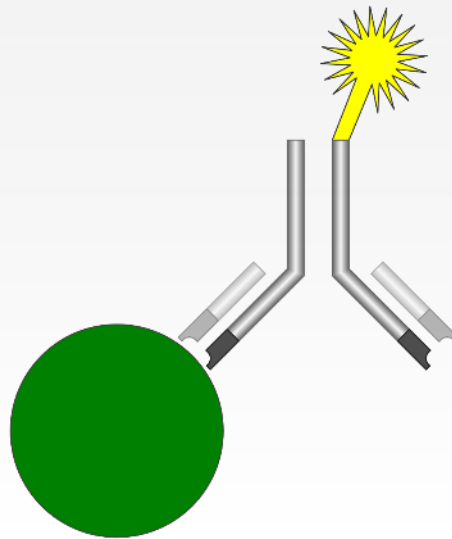
Normal test: S-cortisol  $>500$  nmol/L  
30 min. etter synacthen er gitt





# Problem med tanke på tolkningen

Cutoffverdien på 500 nmol/L baserer seg på gamle immunologiske metoder for måling av cortisol





# Synacthenstudien

## **The Short Cosyntropin Test Revisited: New Normal Reference Range Using LC-MS/MS**

Grethe Å Ueland ✉, Paal Methlie, Marianne Øksnes, Hrafnkell B Thordarson, Jørn Sagen, Ralf Kellmann, Gunnar Mellgren, Maria Ræder, Per Dahlqvist, Sandra R Dahl, Per M Thorsby, Kristian Løvås, Eystein S Husebye

*The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 103, Issue 4, 1 April 2018,  
Pages 1696–1703, <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02602>





# Hypotese

- Eksisterende cutoff for s-cortisol etter stimulering med Synacthen er for høy når cortisol måles med LCMS/MS
- Det er et potensiale for falsk positive tester, med unødvendig behandling med cortison av friske individer





# Mål

- Etablere ny cutoff for s-cortisol etter Synacthentest
- Estimere hvor mange pasienter som kan bli feil diagnostisert som syke dersom man bruker gamle kontra nye cutoffs for cortisol



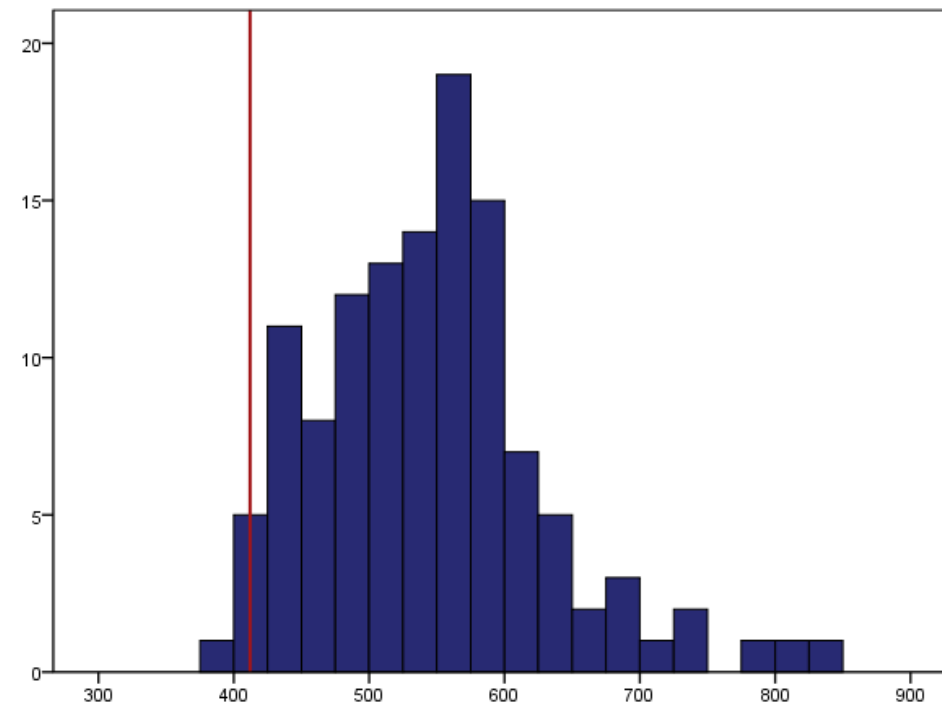


|                                        | Healthy controls <sup>a</sup> |           | Suspected AI |          | Suspected NCCAH |          |
|----------------------------------------|-------------------------------|-----------|--------------|----------|-----------------|----------|
| Patients, n                            | 121                           |           | 60           |          | 34              |          |
| Women, n (%)                           | 67                            | (55)      | 36           | (60)     | 33              | (97)     |
| Age, yrs (range)                       | 40                            | (23-68)   | 48           | (19-86)  | 27.5            | (17-66)  |
| Systolic blood pressure, mmHg (range)  | 128                           | (109-170) | 120          | (85-181) | 110             | (90-125) |
| Diastolic blood pressure, mmHg (range) | 78                            | (58-99)   | 75           | (60-105) | 74              | (60-82)  |
| Smokers, n (%)                         | 5                             | (4.1)     | 14           | (23)     | 4               | (12)     |
| BMI, kg/m <sup>2</sup> (range)         | 23                            | (15-33)   | 25           | (17-48)  | 24.5            | (20-39)  |
| Creatinine, µmol/L (range)             | 70                            | (50-100)  | 68           | (47-244) | 62.5            | (47-84)  |





# Distribusjon av cortisol 30 min. etter Synacthen i friske kontroll



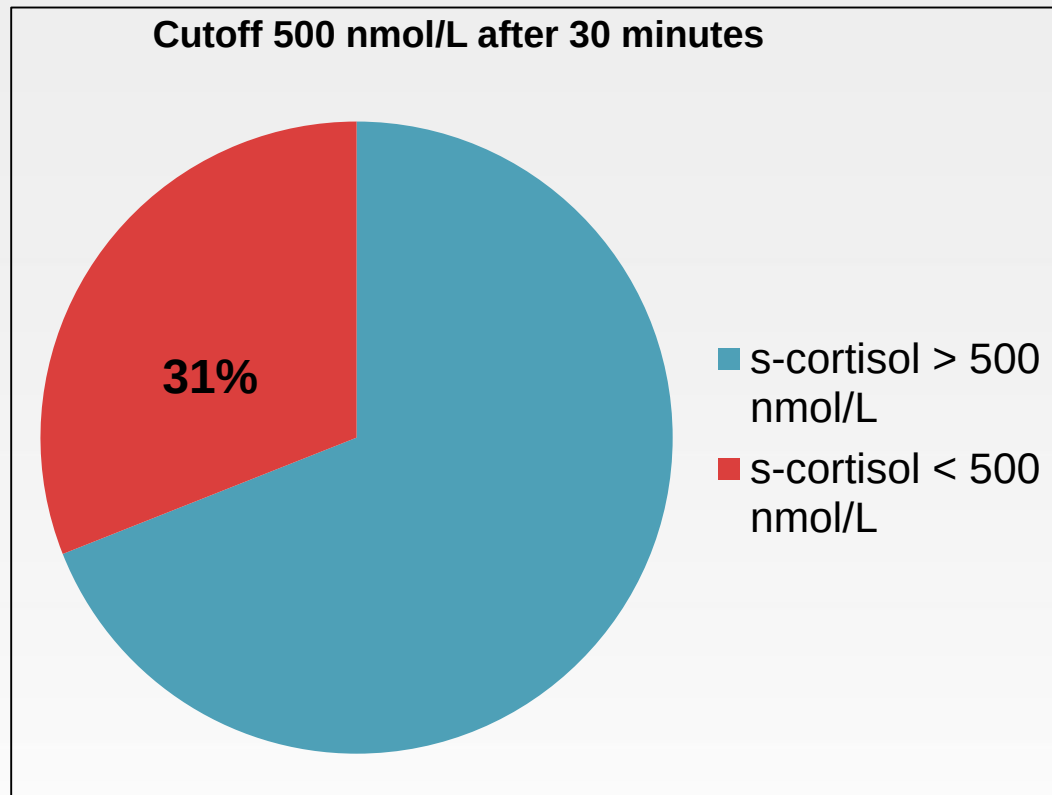
Cortisol 30 min (nmol/L)

2.5% for s-cortisol  
etter 30 min. var  
412 nmol/L





## S-cortisol respons på Synachten hos friske kontrollere

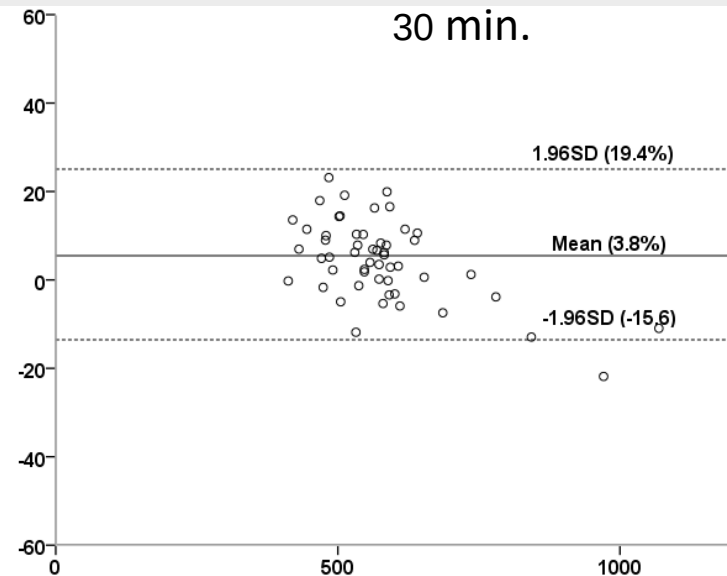
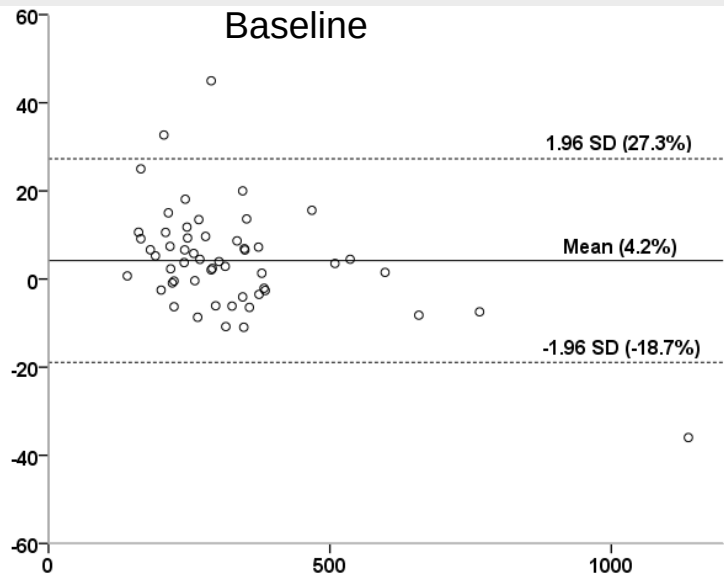




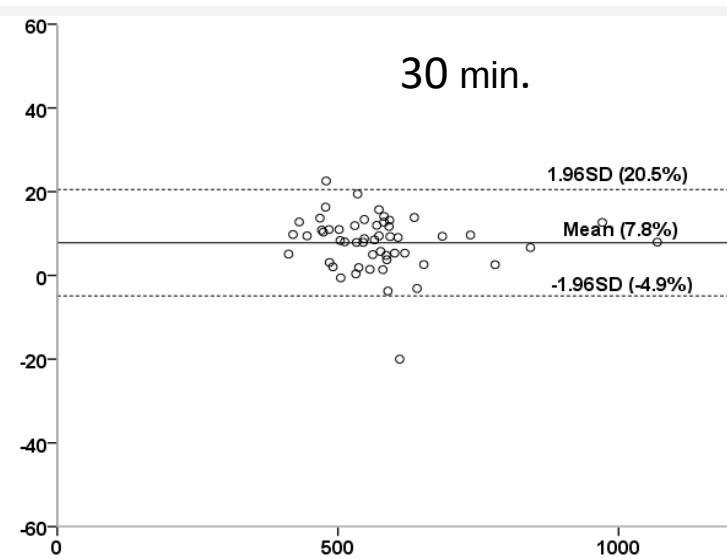
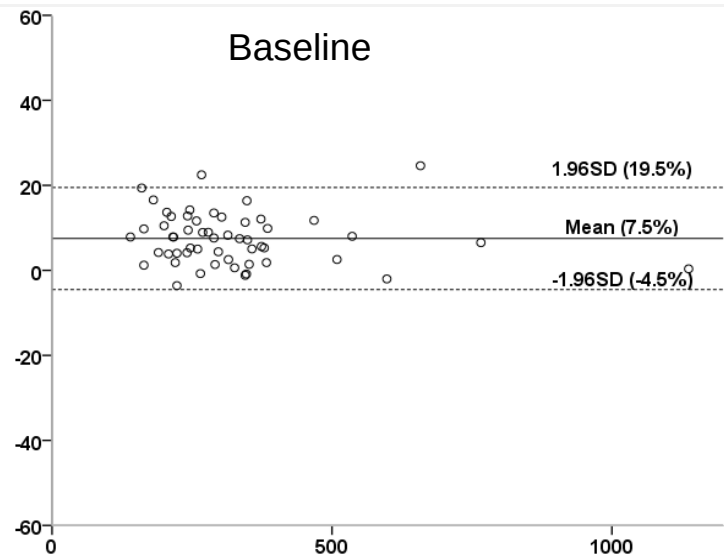
# Immunologiske metoder versus LCMS/MS for cortisol



Difference (%) Immulite 2000 versus LCMS



Difference (%) Roche II versus LCMS



S-Cortisol LCMS

S-Cortisol LCMS



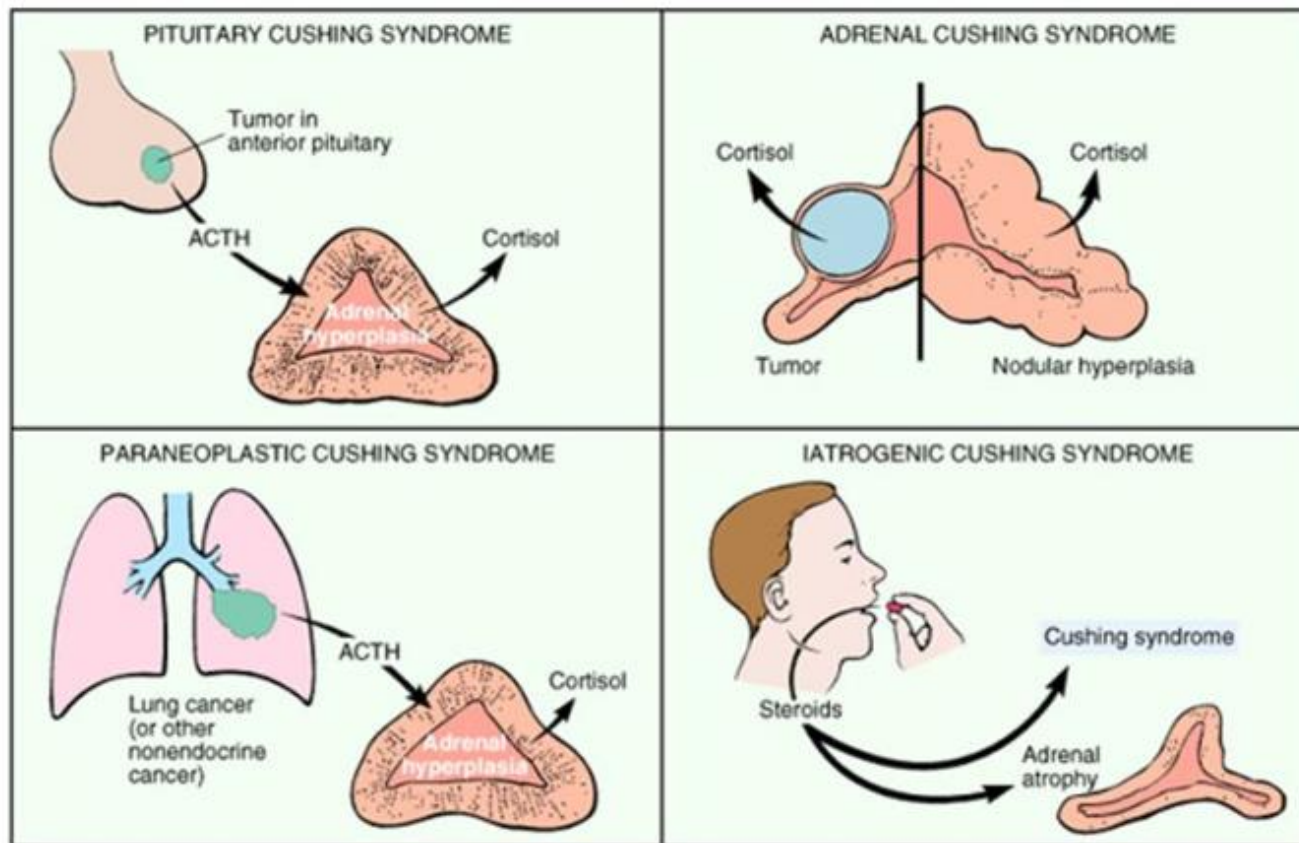
# Konklusjon

- LCMS/MS gir lavere cutoff for Synachtenstimulert s-cortisol
- En signifikant andel pasienter vil bli rekategorisert fra syk til frisk ved bruk av nye cutoffs
- Moderne immunoassays korrelerer bra med LCMS/MS, men måler litt høyere verdier



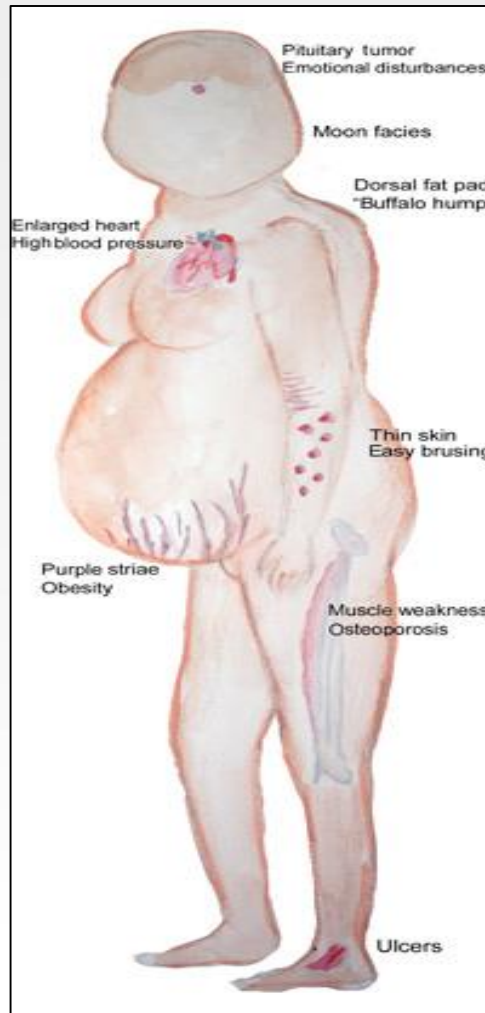


# Årsaker til hyperkortisolisme (Cushing syndrom)





# Symptom og funn- Hypercortisolisme





# Tester for hypercortisolisme



Blodprøver



Spyttprøver kveld

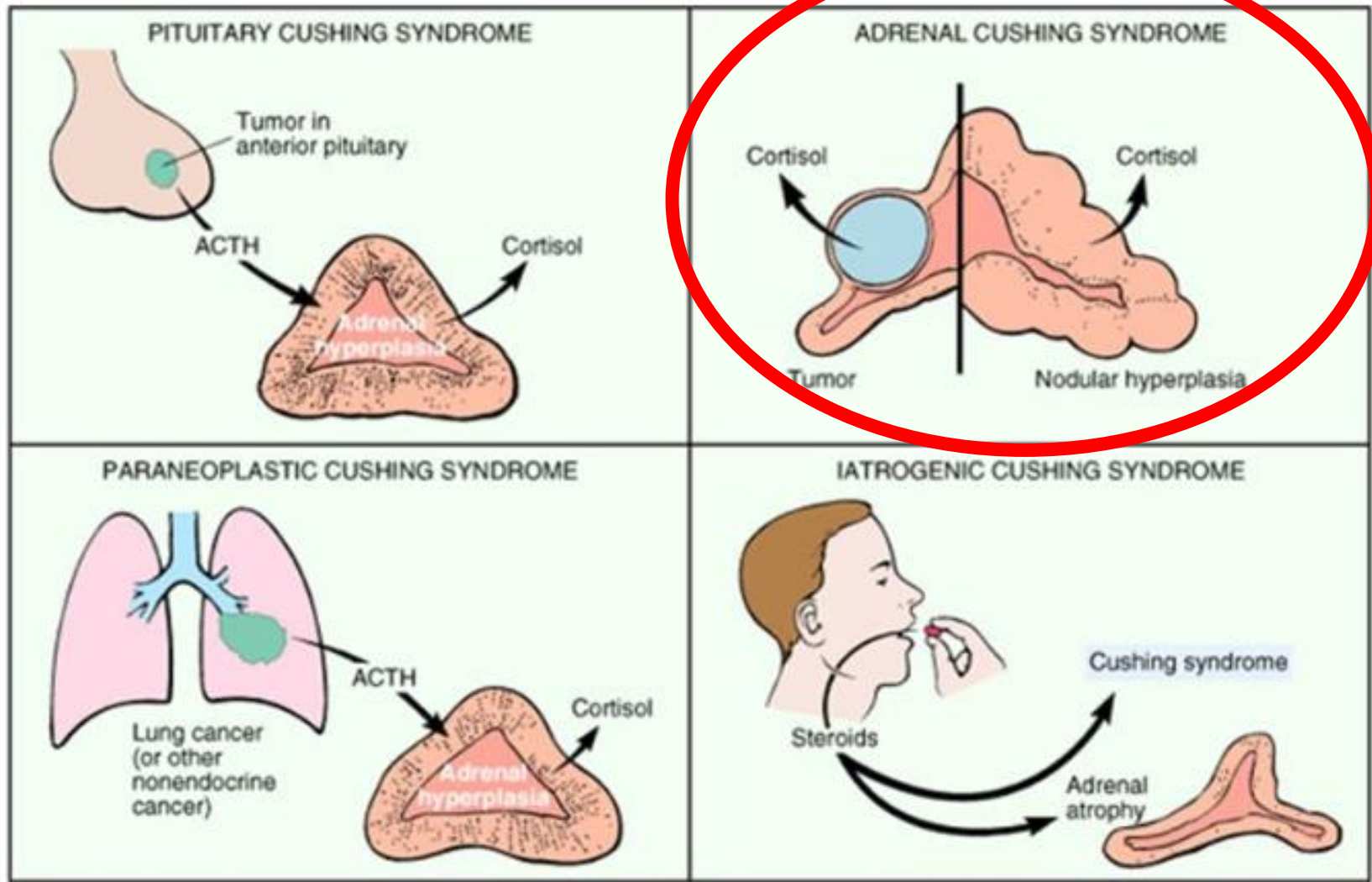


1 mg dexamethasonesuppresjonstest



Døgnurin cortisol

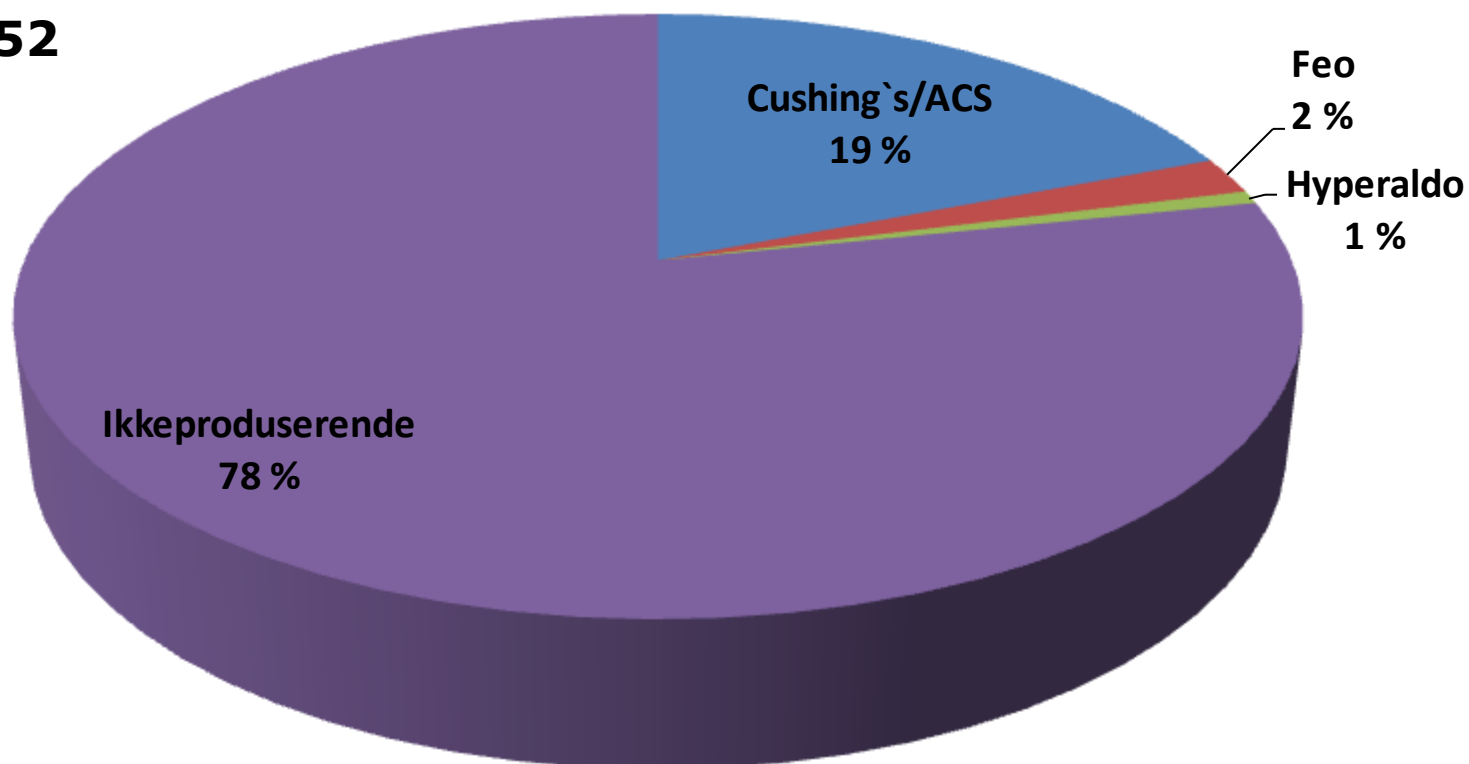
# Autonom cortisolsekresjon





# Forekomst av ACS

**N=152**





# Hvorfor skal vi finne disse pasientene

Man er IKKE i risiko for å utvikle fulminant Cushing`s syndrom, selv om man har autonom cortisol sekresjon. Oppfølgingsstudier har vist at dette skjer i  $< 1\%$  av tilfellene







# Hvorfor skal vi finne disse pasientene

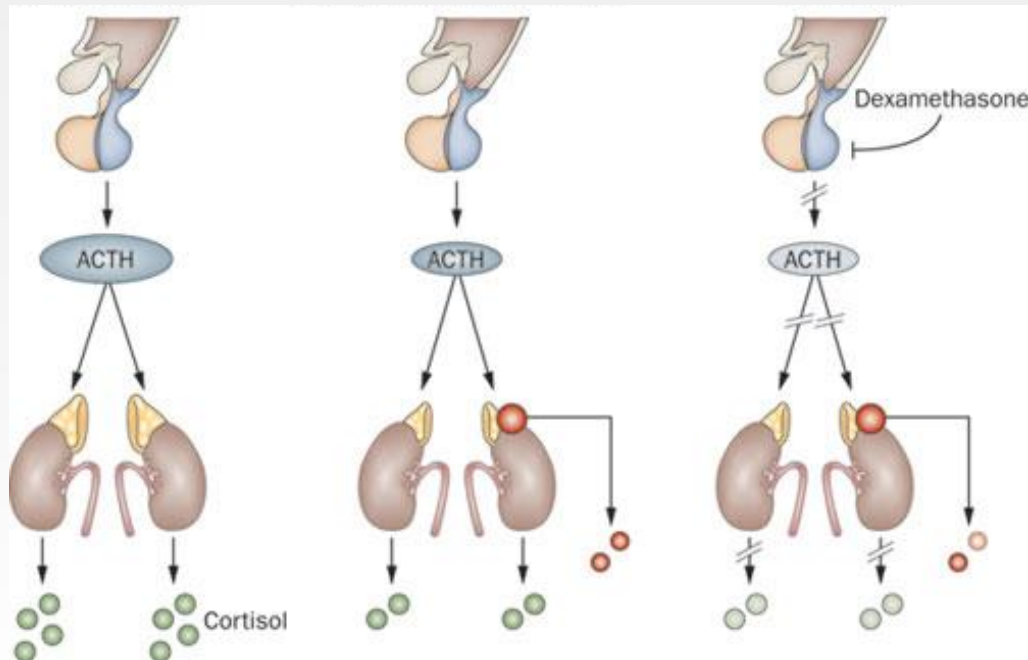
Autonom cortisolsekresjon er vist å være assosiert med metabolsk syndrom og gir øket forekomst av hypertensjon, diabetes og overvekt, og noen studier har og vist endringer i kolesterolmetabolismen





# Diagnostikk av ACS

- Kort dexametason suppresjonstest  
s- cortisol  $> 50$  nmol/L





# Inndeling av autonom cortisolsekresjon:

- Kort dexametason suppresjonstest
  - S-cortisol mellom 50 og 138 nmol/L kalles «mild autonomous cortisol secretion»
  - S-cortisol  $> 138$  nmol/L kalles «autonomous cortisol secretion»





# Feilkilder relatert til dexamethason testen:

- Ikke tatt tabletten
- «Fast metabolizers»
- Medikamenter som påvirker omsetningen av dexamethason
- Forstyrrelser i bindeproteiner





# Måling av dexamethason

**Clinical Study**

G Å Ueland and others

Dexamethasone suppression test

176:6

705-713

## Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test

**Grethe Å Ueland<sup>1,2,3</sup>, Paal Methlie<sup>1,2</sup>, Ralf Kellmann<sup>3</sup>, Marit Bjørgaas<sup>4</sup>,  
Bjørn O Åsvold<sup>4,5</sup>, Ketil Thorstensen<sup>4</sup>, Oskar Kelp<sup>6</sup>, Hrafnkell B Thordarson<sup>2</sup>,  
Gunnar Mellgren<sup>1,3</sup>, Kristian Løvås<sup>1,2</sup> and Eystein S Husebye<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway, <sup>2</sup>Department of Medicine and <sup>3</sup>The Hormone Laboratory, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>4</sup>Department of Endocrinology, St. Olav's Hospital, Trondheim, Norway, <sup>5</sup>Department of Public Health and General Practice, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway, and <sup>6</sup>Department of Endocrinology, Akershus University Hospital, Lørenskog, Norway

Correspondence  
should be addressed  
to G Å Ueland  
**Email**  
[geas@helse-bergen.no](mailto:geas@helse-bergen.no)





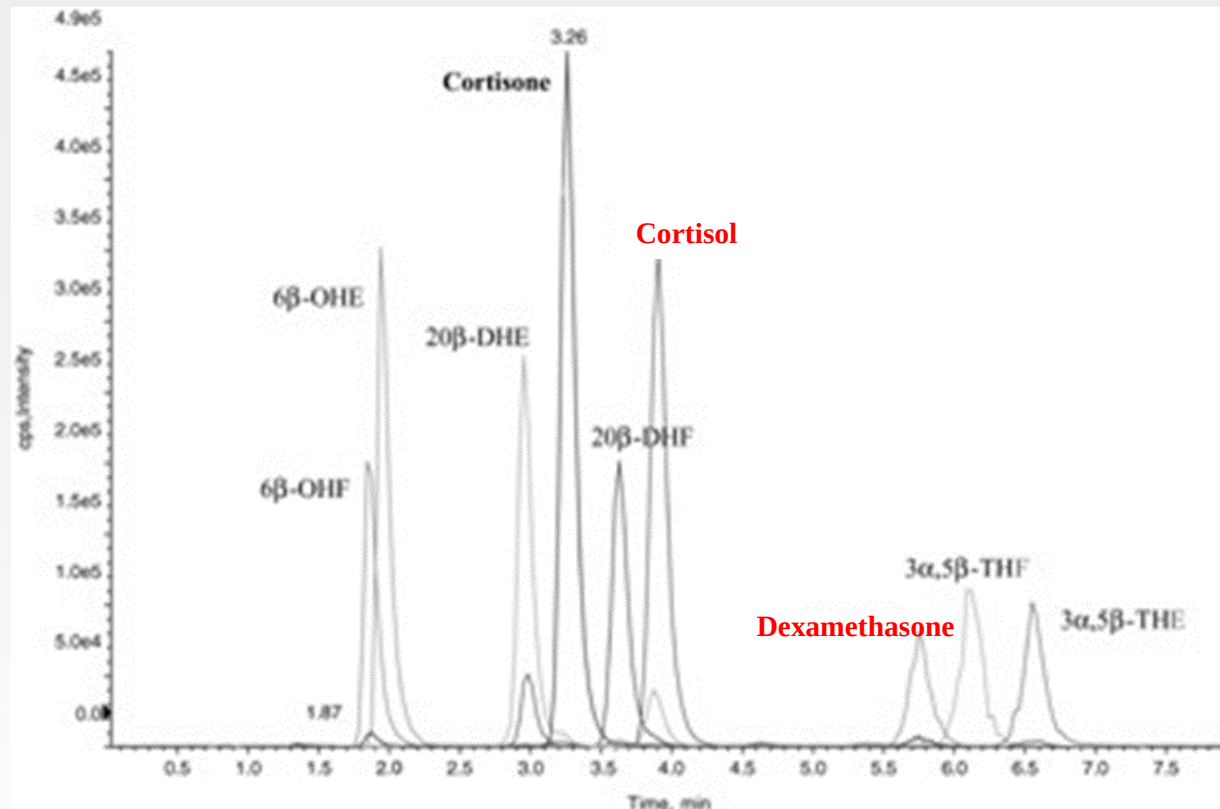
# Feilkilder relatert til dexamethasontesten:

- Ikke tatt tabletten
- «Fast metabolizers»
- Medikamenter som påvirker omsetningen av dexamethason
- Forstyrrelser i bindeproteiner



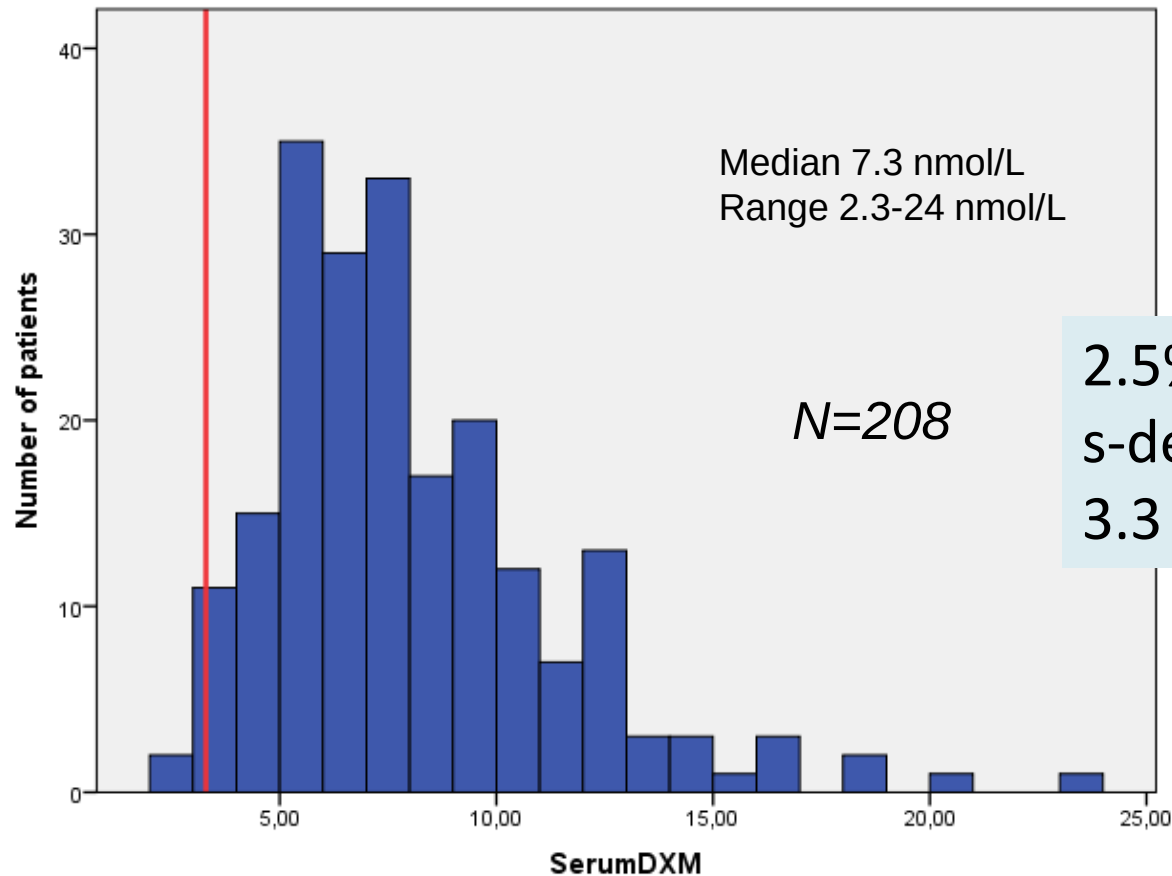


# Simultan måling av cortisol og dexamethason på LCMS/MS





# Etablering av cutoffgrense for dexamethason



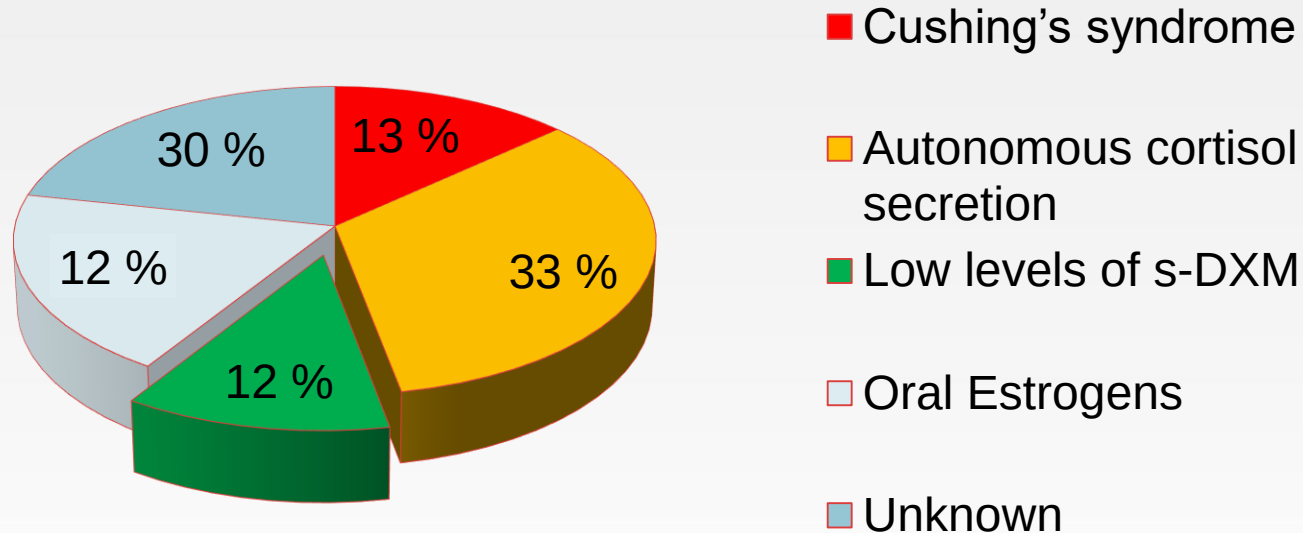
2.5% for  
s-dexamethasone  
3.3 nmol/L





# Betydningen av dexamethasonmåling

**12% av positive DSTs kunne forklares av lavt s-DXM**



**N=83**





# Konklusjon

- $S\text{-DXM} \geq 3.3 \text{ nmol/L}$  er tilstrekkelig for å suppressere cortisol etter kort dexamethasontest
- 12% av alle positive dexamethasontester var forårsaket av lave nivå av s-DXM
- Simultan måling av s-DXM og s-cortisol økte spesifisiteten av dexamethasontesten



# Hva er problemet i diagnostikken av ACS



- En test med flere feilkilder, fare for både å finne for mange (falsk positive)
- Bruker tester for fulminant CS i diagnostikk av ACS (ikke validert)





# Tester for hypercortisolisme



Blodprøver



Spyttprøver kveld



1 mg dexamethasonesuppresjonstest



Døgnurin cortisol



## Målet med denne studien:

- Retrospektivt evaluere “diagnostisk performance” av de tradisjonelle testene for fulminant CS i setting Autonom cortisolsekresjon





## Materiale og metode:

|                                                                 | NFI (n= 110)     | ACS (n=60)       |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Women, n (%)</b>                                             | 65 (56)          | 41 (76)          |
| <b>Age, median yrs (range)</b>                                  | 60 (29-82)       | 60.5 (50-86)     |
| <b>BMI, median kg/m<sup>2</sup></b>                             | 28.1 (18.3-42.6) | 26.0 (16.4-45.2) |
| <b>Antihypertensive medication, n (%)</b>                       | 59 (51%)         | 35 (65%)         |
| <b>Diabetes Mellitus, n (%)</b>                                 | 10 (8.6)         | 11 (20.4)        |
| <b>Osteoporosis, n (%)</b>                                      | 11 (9.5)         | 11 (20.4)        |
| <b>Creatinine, median <math>\mu\text{mol//L}</math> (range)</b> | 75(40-131)       | 72 (39-971)      |

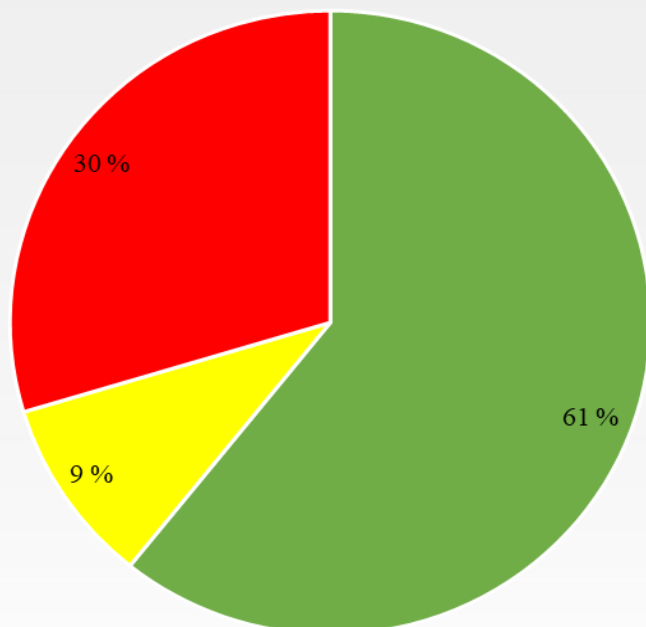
NFI- Nonfunctioning adenomas  
ACS- Autonomous cortisol secretion





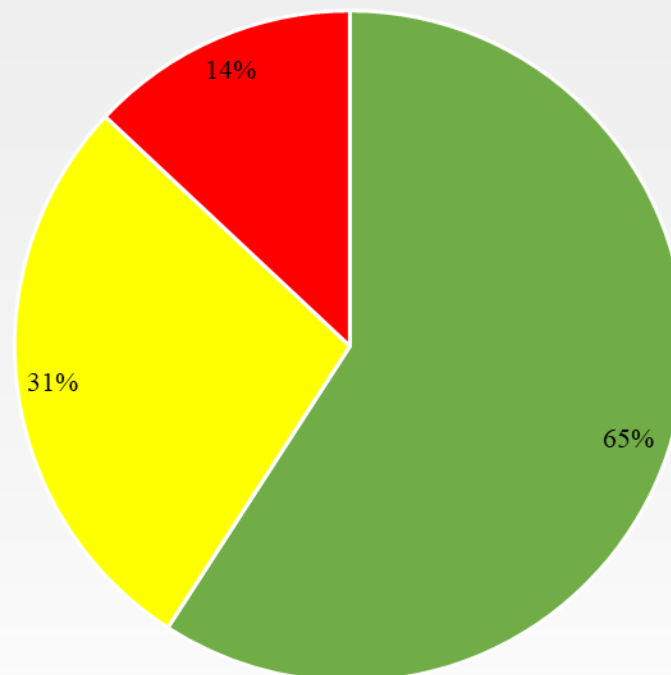
# Spyttcortisol kveld

NFI



■ Zero ■ One ■ Two

ACS



■ Zero ■ One ■ Two





# Døgnurin cortisol

|                                          | ACS        |
|------------------------------------------|------------|
| <b>UFC, median nmol/24 hours (range)</b> | 72 (2-371) |
| <b>≥ positive UFC positive</b>           | 7          |
| <b>1 out of 1 UFC positive, n</b>        | 1          |
| <b>1 out of 2 UFC positive, n</b>        | 4          |
| <b>2 out of 2 UFC positive, n</b>        | 2          |







# Konklusjon hypercortisolisme

- Spyttcortisol kveld diskriminerer dårlig mellom cortisolproduserende og ikkeproduserende binyretumores, med høy forekomst av både falsk positive og falsk negative resultat
- Døgnurin cortisol er for lite sensitive til å fange lavgradig Autonom cortisolsekresjon





# Konklusjon all over

Vi er helt avhengige av metodespesifikke referanseområder i diagnostikken av cortisolsykdommer, for å minske faren for både over- og underdiagnostikk





# Acknowledgement

## **Supervisors:**

**Eystein S. Husebye**

Paal Methlie

Kristian Løvås

Gunnar Mellgren

Marianne Grytaas

Maria Ræder

Per Dahlqvist

Dag Eirik Jøssang

## **Coauthors:**

Hrafnkell Thordarson

Ralf Kellmann

Martin Biermann

Sandra R. Dahl

Per M. Thorsby

Oskar Kelp

Jørn Sagen

Kristin Viste

Anette Heie

Marit Bjørgaas

Bjørn O. Åsvold

Marianne Øksnes

## **Institutions:**

University of Bergen

The endocrine department, HUS

The hormone laboratory, HUS

The hormone laboratory, Aker UH

Akershus University Hospital

Umeå University Hospital, Sweden

St. Olavs Hospital, Trondheim

