

Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2025-07-02

S-/Saliv-Glukokortikoider

S-Kortisol(MS) (SKA07842)

S-Kortison (NPU54693)

S-Prednisolon (SKA01414)

S-Betametason (SKA04435)

S-Dexametason (NPU57883)

Saliv-Kortisol(MS) (SKA08298)

Saliv-Kortison (SKA03737)

Saliv-Prednisolon (SKA02545)

Saliv-Betametason (SKA04575)

Saliv-Dexametason (SKA06942)

Bakgrund, indikation och tolkning

Kortisol är den viktigaste glukokortikoiden hos människa. Det bildas i binjurebarkens zona fasciculata och zona reticularis. Syntes och sekretion stimuleras av ACTH, varför kortisolkoncentrationen i plasma varierar under dygnet med högst koncentration på morgonen och lägst vid midnatt. Omkring 90 % av Kortisol i plasma är proteinbundet (transkortin c:a 75 % och albumin c:a 15 %).

Huvudparten av den bildade mängden kortisol metaboliseras i levern och utsöndras som olika inaktiva derivat i urinen. Analys av kortisol i serum och/eller urin utgör förstahandsanalys vid utredning av misstänkt rubbning i binjurebarkfunktionen [1].

Hyperkortisolism (ökad glukokortikoidpåverkan) kan ha endogen (ökad bildning och frisättning av kortisol från binjurebarken) eller exogen orsak som vid tillförsel eller intag av suprafysiologiska doser av naturlig (kortisol) eller syntetisk glukokortikoid. På grund av negativ feedback ses vid behandling med syntetiska glukokortikoider sänkta halter av kortisol i serum. Sänkta kortisolhalter ses också vid primär och sekundär binjurebarksinsufficiens.

Bestämning av kortisol utförs vid misstanke på rubbningar i binjurebarkfunktionen förenade med ökad eller minskad frisättning av kortisol. Bestämning av syntetiska glukokortikoider (Prednisolon, Betametason och Dexametason) kan ge information vid utredningen av oklara rubbningar i binjurebarkfunktionen eller vid sänkta kortisolhalter av oklar anledning. Vid dexametasonhämningstest bör bestämningen av Kortisol kompletteras med mätning av Dexametason för att försäkra sig om att hämningen varit adekvat [2]. Den aktuella LC-MS/MS metoden är också användbar vid utredning av analytisk interferens i den immunologiska mätmetoden för Kortisol.

Mätning av kortisol och kortison i saliv är ett alternativ vid utredning av bl.a. misstanke på Cushings syndrom. Kortisol i saliv avspeglar den fria fraktionen av kortisol i plasma och koncentrationen är därför oberoende av bindarprotein i plasma. Provtagningen är också enkel och icke-invasiv vilket ger möjlighet till upprepad provtagning även i hem- eller arbetsmiljö. I saliv konverteras majoriteten av kortisol till kortison varför kortisol/kortison-kvoten i median är ca 0,2 till skillnad från i blod där man ser det omvända förhållandet. Således indikerar en kortisol/kortison-kvot på >1,0 på blodtillblandning eller exogen kortisoltillförsel och att provet inte är tillförlitligt. [3,5]

Analysprincip

Steroiderna analyseras med dess deuterium-inmärkt analoger som intern standard (IS).

Till serum eller saliv sätts acetonitril (ACN), innehållande IS, för fällning av proteiner, proverna centrifugeras, varefter supernatanten späds med mobilfas. Alla prover analyseras sedan med vätskekromatografi-masspektrometri (LC-MS/MS), en teknik som ger hög känslighet och mycket hög selektivitet.

LC-MS/MS systemet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplat till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker i en kolonn packade med silica-partiklar. Provmolekyler joniseras i jonkällan, med tekniken *electrospray ionization* (ESI). I första kvadrupolen selekteras molekyljonen för aktuell substans som sedan fragmenteras, vid specifik energi, i andra kvadrupolen. I den tredje kvadrupolen selekteras ett fragment av molekyljonen, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en detektor.

Referensintervall

Riktområde serum

Kortisol kl. 06-10: 133 – 537 nmol/L, kl. 16-20: 68 – 327 nmol/L [3]

Kortison kl. 08-10: 28 - 90 nmol/L [4]

Prednisolon -

Betametason -

Dexametason > 3,3 nmol/L vid Dexametasonhämningstest [2]

Riktområde saliv [5]

Kortisol kl. 08: 2,7–22,9 nmol/L, kl 22-23: <3,7 nmol/L

kl. 08: efter lågdexametasonhämning: <0,80 nmol/L

Kortison kl. 08: 14,4-57,5 nmol/L, kl 22-23: 1,5–13,5 nmol/L

Kl. 08: efter lågdexametasonhämning: <3,6 nmol/L

Kortisol/Kortisonkvot <1,0

Metodkaraktistika

Interferenser och felkällor

Påverkan av hemolys, hyperlipidemi, hyperbilirubinemi och uremi är inte testad men antas vara försumbar tack vare den höga selektiviteten hos LC-MS/MS.

Mätområde (serum och saliv)

Komponent	Kvantifieringsgräns, nmol/L	Mätintervall, nmol/L
Kortisol	0,50	0,50–1000
Kortison	0,50	0,50–1000
Prednisolon	1,0	1,0–1000
Betametason	0,50	0,50–1000
Dexametason	0,50	0,50–1000

Mätosäkerhet

Mätosäkerheten är beräknad på analys av interna kontrollprover. CV för nivå 3, 600 resp. 400 nmol/L baseras på 60 prover analyserade under 16 månader. CV för nivå 1,5 nmol/L baseras på 10 prover analyserade under en månads tid.

Komponent	Mätosäkerhet, CV% (serum och saliv)					
	Nivå (nmol/L)	Mellan dag (CV %)	Nivå (nmol/L)	Mellan dag (CV %)	Nivå (nmol/L)	Mellan dag (CV %)
Kortisol	1,5	10,1	3,0	8,5	600	4,5
Kortison	1,5	9,5	3,0	7,3	400	4,4
Prednisolon	1,5	7,7	3,0	7,4	600	3,1
Betametason	1,5	4,8	3,0	8,3	600	4,2
Dexametason	1,5	8,2	3,0	5,7	600	3,7

Riktighet

Externt kontrollprogram ”UK Neqas for Steroid Hormones”, Birmingham Quality, finns för S-kortisol, S-prednisolon och S-dexametason. Externa kontrollprover analyseras vid 11 tillfällen per år, och tre prover vid varje tillfälle.

Dessutom finns externt kontrollprogram ”UK Neqas for Salivary Steroids”, Birmingham Quality, för Saliv-kortison och Saliv-kortisol. Externa kontrollprover analyseras vid 6 tillfällen per år, och tre prover vid varje tillfälle.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser [Bilaga 1].

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk kemi och farmakologi [7].

Övrig information

Metoden är endast ackrediterad för Kortisol i serum.

Referenser

1. Theodorsson E, Berggren Söderlund M, red. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Lund: Studentlitteratur 2018, 10:e upplagan sid 308-325.
2. Ueland G, Methlie P, Kellmann R et al. Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. Eur J Endocrinol 2017; 176:705-713
3. Roche produktblad: Cortisol II, REF 06 687 733 190, 2016-06, V 5.
4. Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D et al. Reference intervals for plasma concentrations of adrenal steroids measured by LC-MS/MS : Impact of gender, age, oral contraceptives, body mass index and blood pressure status. Clin Chim Acta 2017 ; 470 :115-124
5. Bäcklund N, Brattsand G, Israelsson M et al. Reference intervals of salivary cortisol and cortisone and their diagnostic accuracy in Cushing's syndrome. European Journal of Endocrinology (2020) 182, 569-582.
6. [LCMSMS AB SCIEX QTRAP 5500-1 Lund](#). Dok ID 9673186
7. [Utvärdering i programvara Analyst, Specialkemi 1](#). Dok ID 9677278
8. [Validering – Glukokortikoider](#). Dok ID 19-98
9. [Analysprotokoll - Glukokortikoider](#). Dok ID 9650121
10. [Serum av plasma_Lund](#). Dok ID 9671173
11. [Instrumenthandledning LCMSMS AB SCIEX QTRAP 6500plus-2](#). Dok ID 9643621
12. [Glukokortikoider på 6500plus-2](#). Dok ID 22-217