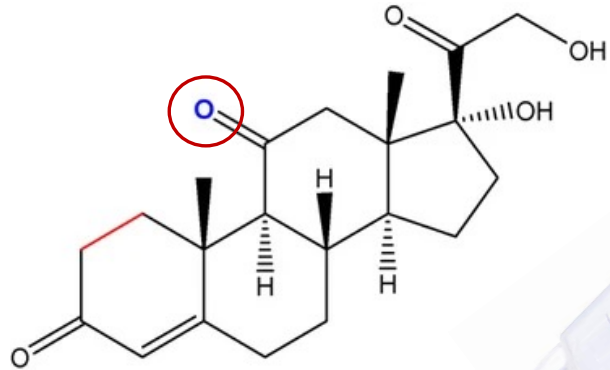
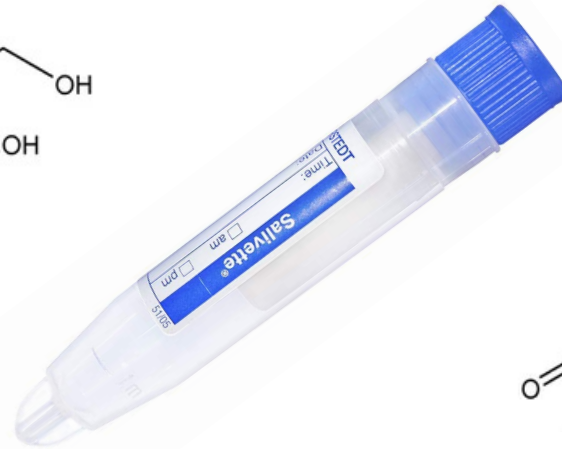


Saliv-kortison – kan det va nåt?

En reflektion om felkällor

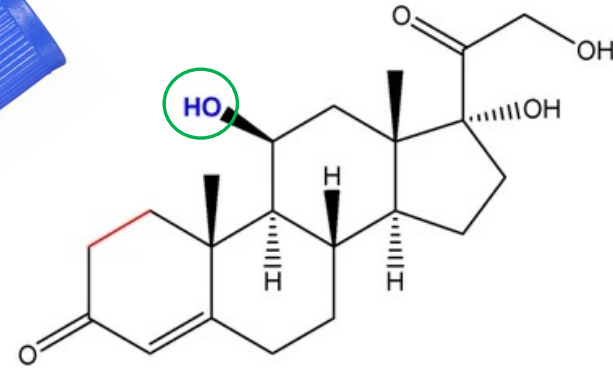


Kortison



Per Dahlqvist

Umeå



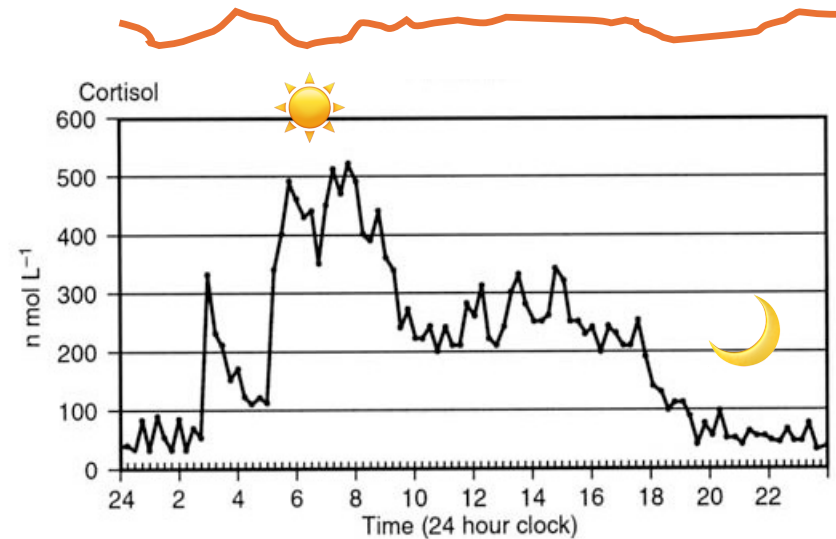
Kortisol

Svenska Endokrindagarna 2026

Rubbningar i kortisolaxeln – klinisk bild

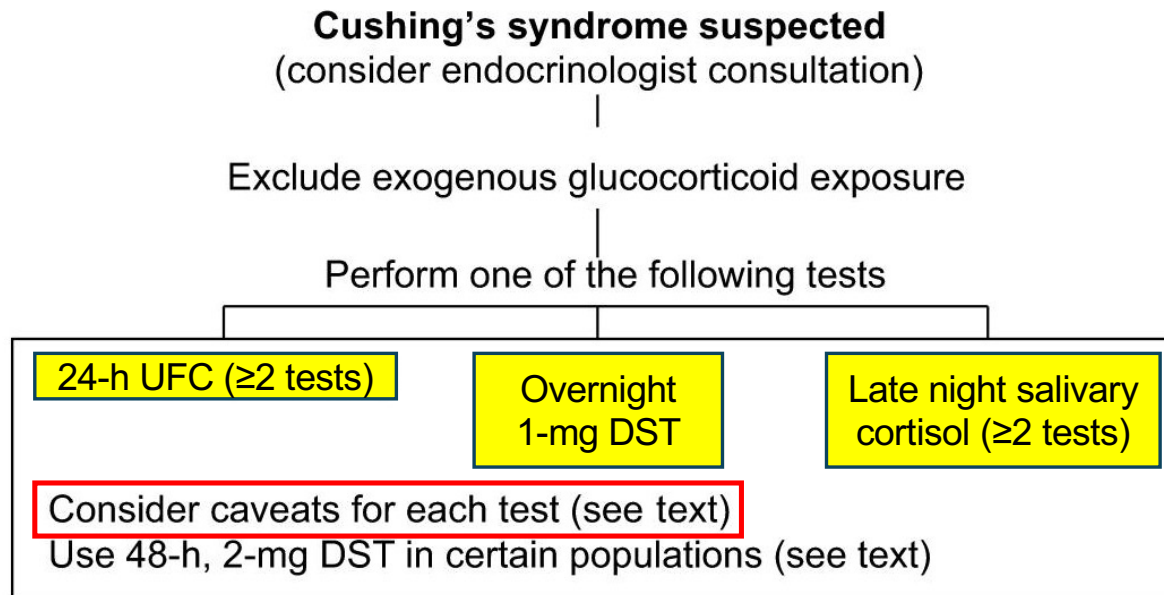


Cushings syndrom



...men bra att bekräfta med biokemi

Guidelines Cushing



The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Nieman, Biller, Findling, Newell-Price, Savage, Stewart, Montori, JCEM 2008

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



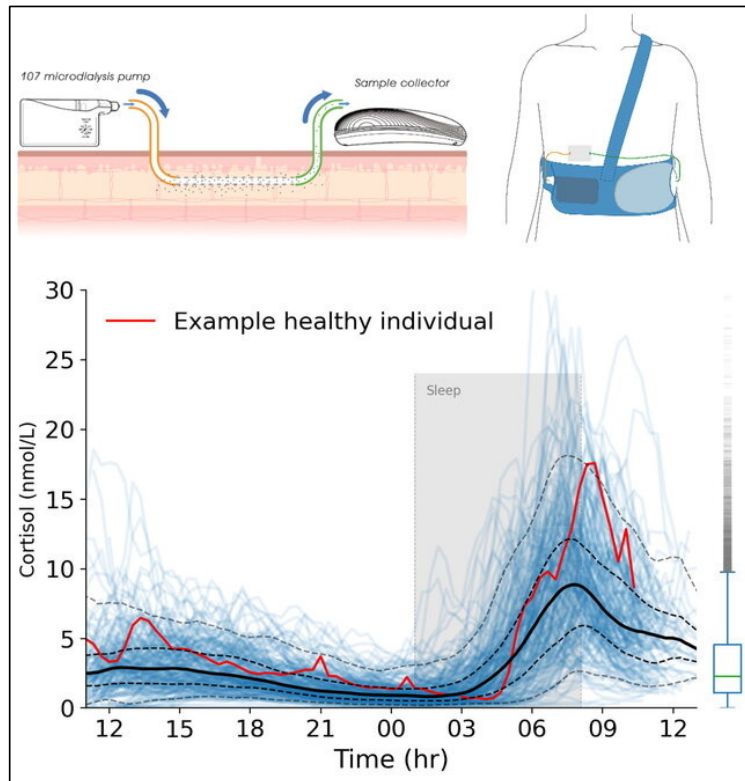
- **Misstänkt Cushings syndrom:**

- Bedömning av endokrinolog el. invärtesmedicinare med CS-erfarenhet
- Biokemisk screening med
 - Dexametasonhämningstest (1 mg)
 - Salivkortisol vid sänggåendet (x2)
 - Dygnsurinkortisol (x2)

- **Binjureincidentalom:**

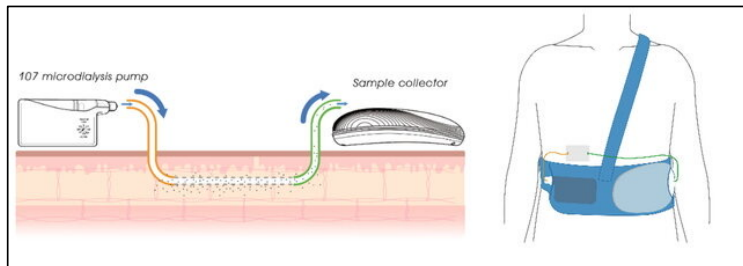
- Dexametasonhämningstest (1 mg)

Fritt kortisol i målorgan/vävnader?



Lightman et al Stress, 2024

Fritt kortisol i målorgan/vävnader

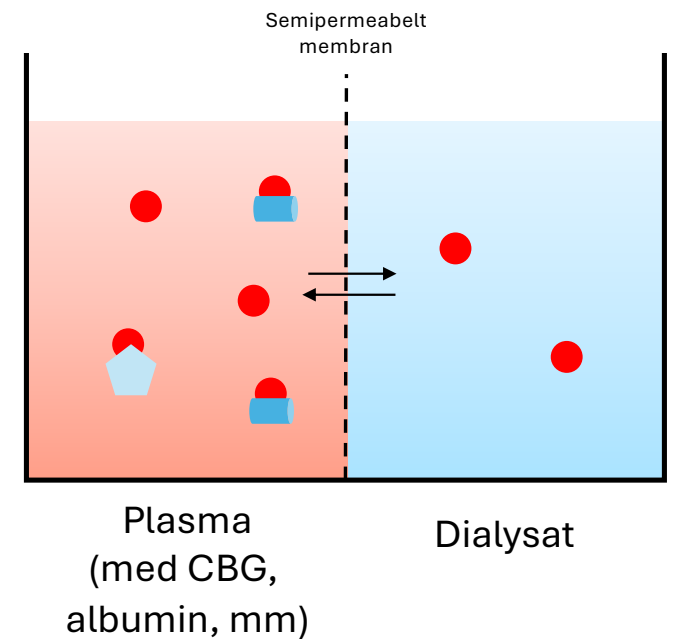


Lightman et al Stress, 2024

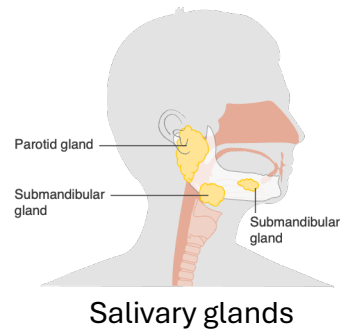
Fritt kortisol i blod

Analys med jämviktsdialys

- Separerar fritt kortisol från proteinbundet
- Tidskrävande och dyrt
- Inte för rutinanalyser i sjukvården



Kortisol i saliv



● Cortisol

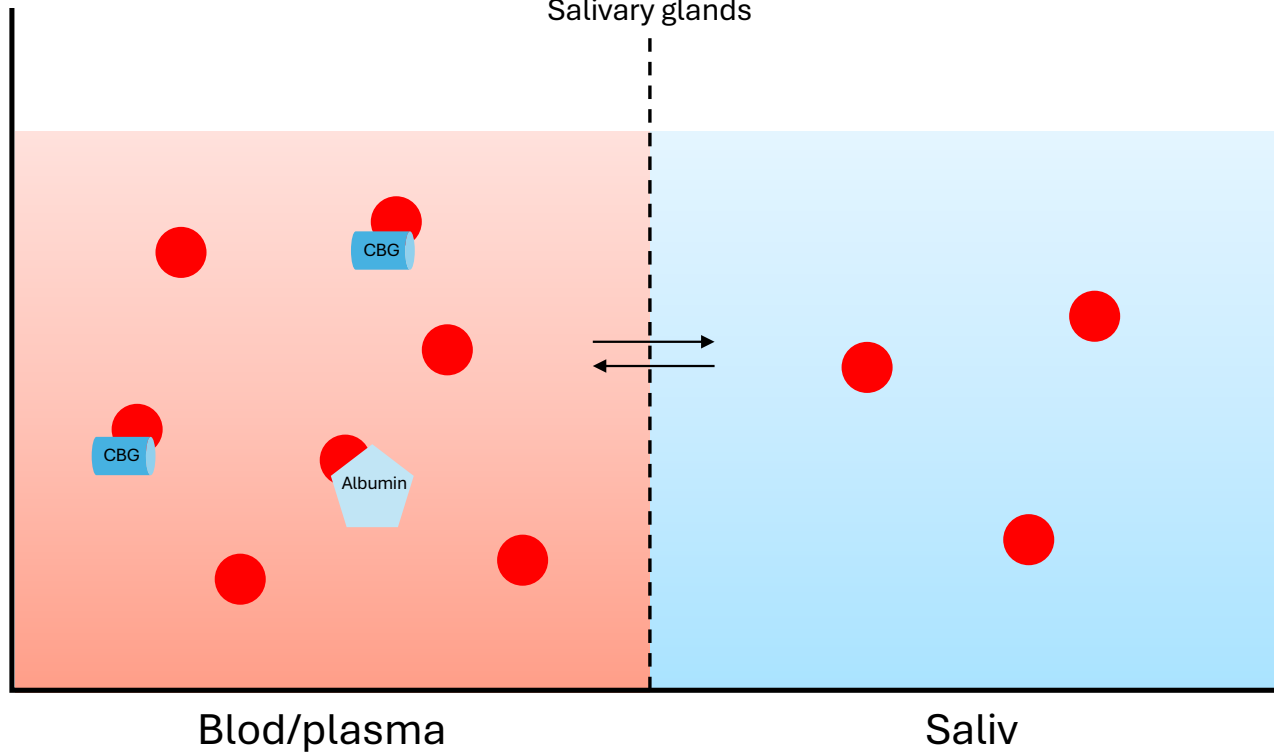


Bild från Marcus Imamovic

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



- **Misstänkt Cushings syndrom:**

- Bedömning av endokrinolog el. invärtesmedicinare med CS-erfarenhet
- Biokemisk screening med
 - Dexametasonhämningstest (1 mg)
 - Salivkortisol vid sänggåendet (x2)
 - Dygnsurinkortisol (x2)

Consider caveats for each test (see text)

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



• Dexametasonhämningstest 1 mg

- Väletablerat
- Testar normal hämbarhet/negativ feedback
- Hög sensitivitet för Cushing/MACS
- Kräver venprov

Läkemedel som inducerar CYP3A4
T.ex.: karbamazepin, andra antiepileptika,
rifampicin, johannesört, grapefrukt

Vid misstanke om "falskt högt" P-kortisol efter 1 mg dexametason
– fundera om [Dexametason] varit tillräcklig för hämning – överväg:

S-dexametason (S-glukokortikoider, Lund)

Felkällor

Nedsatt upptag T Dexametason ↑
(eller ej tagit tablett)

Ökad nedbrytning Dexametason ↑

Avvikande nivåer av CBG
(p-piller ↑, graviditet ↑, leversvikt↓)

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



• Dexametasonhämningstest 1 mg

- Väletablerat
- Testar normal hämbarhet/negativ feedback
- Hög sensitivitet för Cushing/MACS
- Kräver venprov

Felkällor

Nedsatt upptag T Dexametason ↑
(eller ej tagit tablett)

Ökad nedbrytning Dexametason ↑

Avvikande nivåer av CBG
(p-piller ↑, graviditet ↑, leversvikt↓)

Kvinnor med p-piller
32–53 % högre referensvärden

El Fahran et al Clin Endo (Oxf) 2013

För att undvika ”falskt högt” P-kortisol:
Sätt ut p-piller minst 6 veckor före provtagning

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



• Dygns-urinkortisol

- Väletablerat
- Värderar kortisolproduktion under hela dygnet
- Låg sensitivitet för hyperkortisolism
- Ganska jobbigt för patienten
- Mäter endast fritt kortisol (ej CBG-bundet)

- Bekräfta adekvat 24-tim samling med u-volym eller dU-kreatinin
- Undvik/tolka med försiktighet vid:
 - eGFR <60
 - dU-vol >3000 ml
- 2 x dU-kortisol
- Inte sällan normalt vid mildare Cushing

Felkällor

Ofullständig urinsamling ↓

Nedsatt njurfunktion ↓
(kreatininclearance < 60 ml/minut)

Stor urinvolym ↑
(>3000 ml/24 tim)

Stor dag – dag variation ↑ / ↓

Binjuretumörer

Nationellt vårdprogram

2023-01-10, Version 2.0

Hypofystumörer

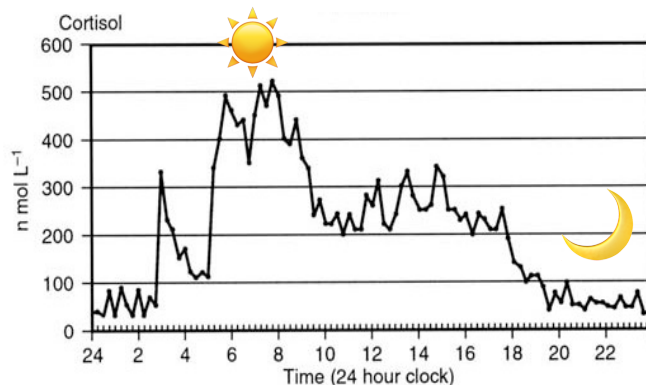
Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0



• Saliv-kortisol vid sänggåendet

- Väletablerat
- Värderar normal dygnsrytmik / ”nadir” på kvällen
- Enkelt för patienten
- Kräver referensområde för lokal analysmetod
- Mäter endast fritt kortisol (ej CBG-bundet)



Felkällor

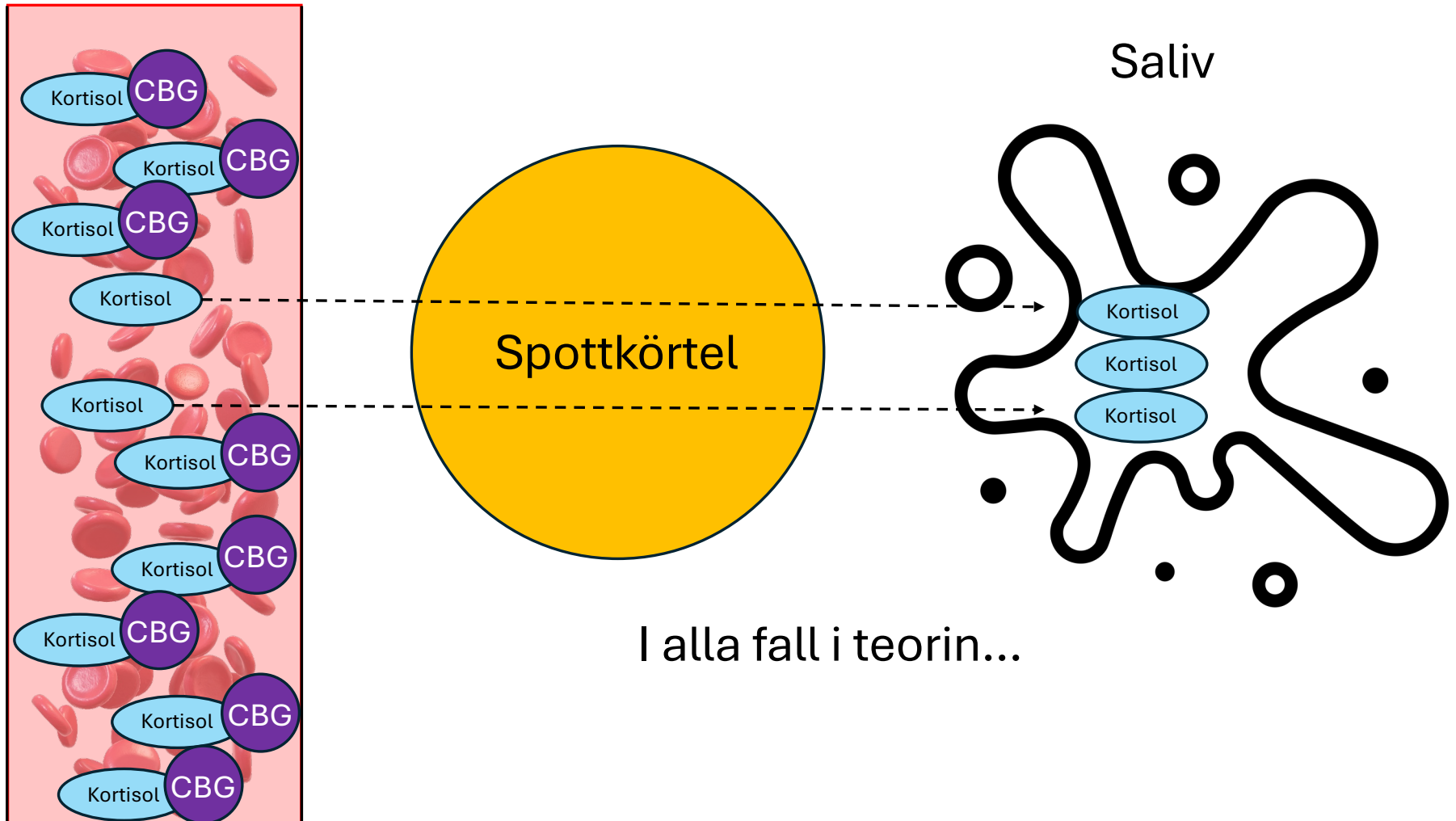
Avvikande dygnsrytm ↑
(skiftarbete, resor, etc)

Kontamination ↑
(hydrokortisonkräm, blod)

Avvikande nedbrytning → kortison

Stor dag – dag variation → x 2

Frisk + p-piller el gravid

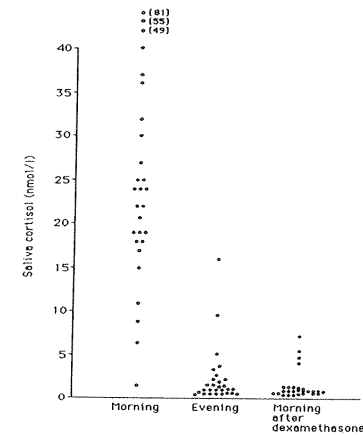


I alla fall i teorin...

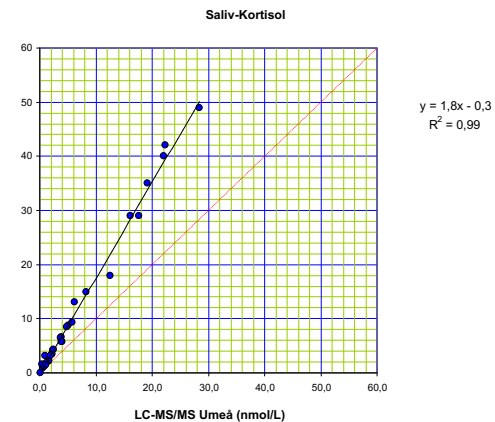
Salivkortisol i Umeå

- Använts sedan slutet av 1980-talet
- Kl. 08, kl. 23 och efter LDDST (1 mg)
- Salivette[®]-rör i hemmet
- RIA-metoder (Farnos/Orion Diagnostica)

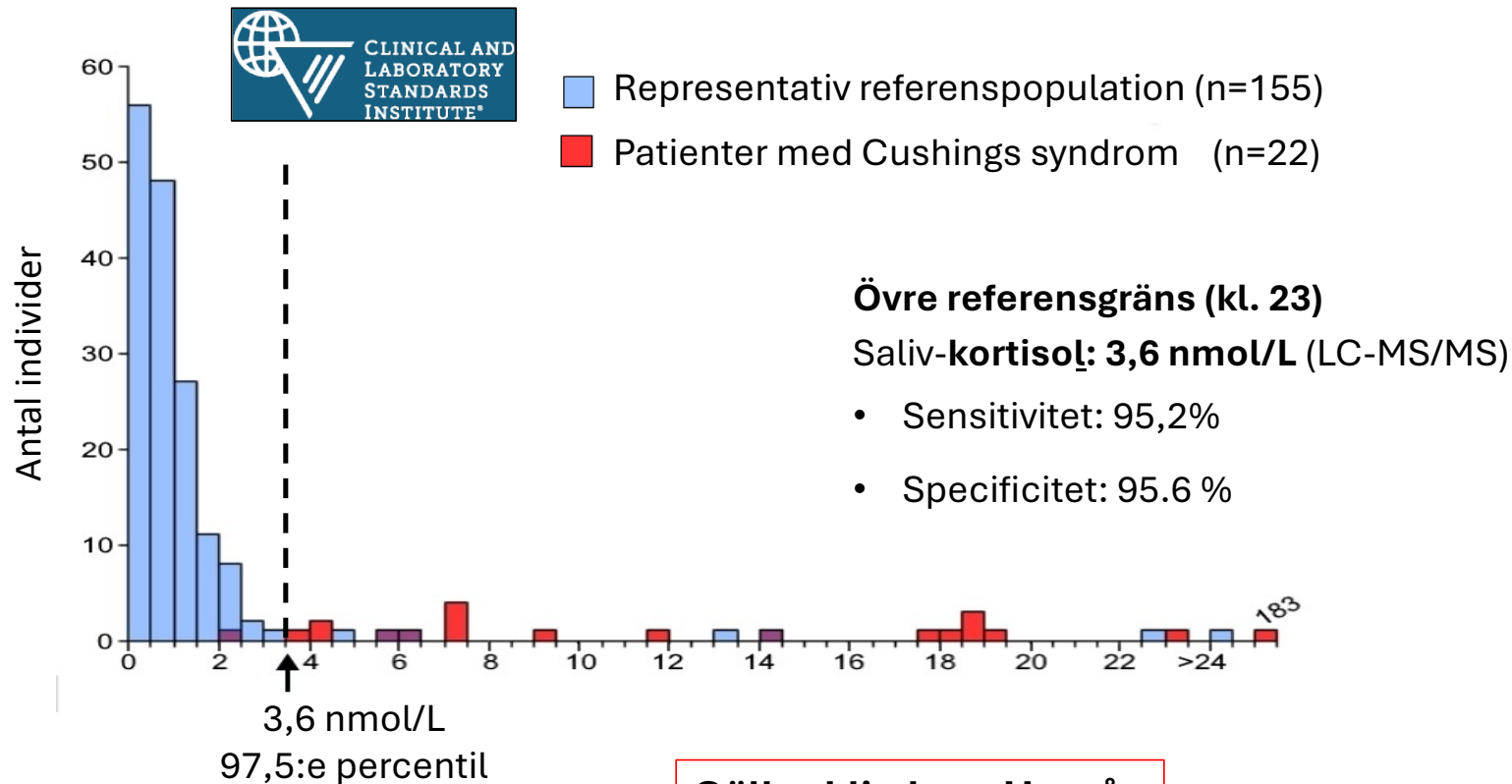
- Fr.o.m. januari 2013 **LCMS/MS**
- Helt specifik för kortisol
 - Ingen korsreaktivitet med kortisolmetaboliter eller exogena glukokortikoider
- Lägre värden ($\approx 50\%$) jmf. RIA-metoder
- **Referensområde för metoden saknades**



Hägg E, Olsson T, Grankvist K. *Horm Metab Res.* 1990

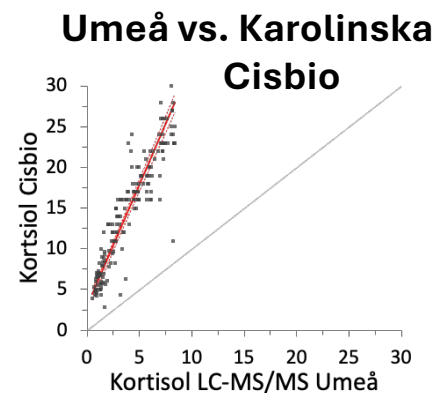
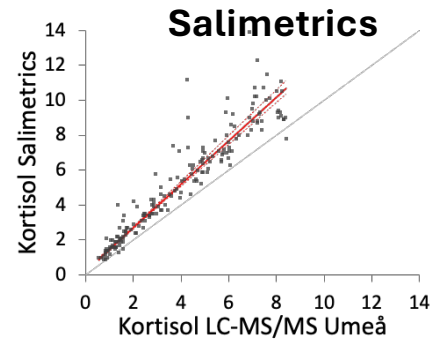
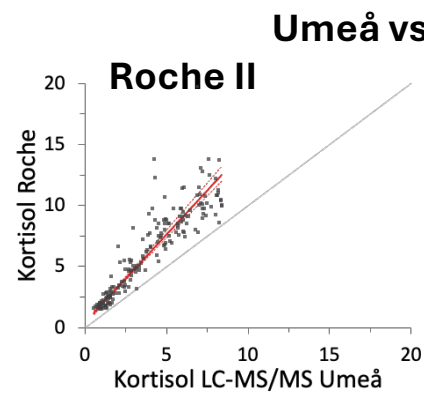
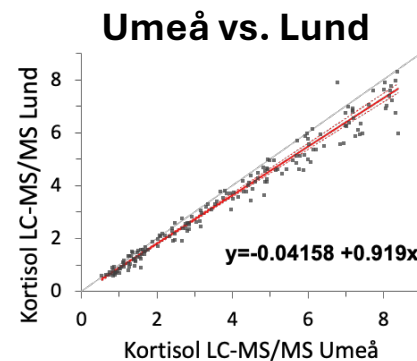
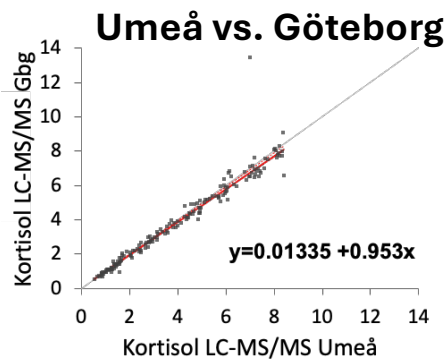


Nytt referensområde saliv-kortisol kl. 23





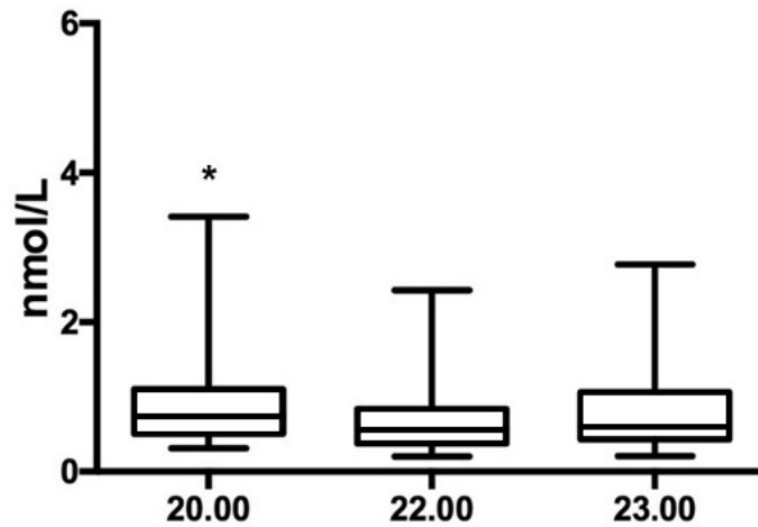
Lokala referensområden måste etableras



- Referensmaterialet (n=155) + Cushingprover (n=22) delades
- Referensområden beräknade för analysmetoder på alla universitetslaboratorier
- Uppsala och Karolinska använder numera Roche II

Måste provet tas kl. 23?

Salivkortisol

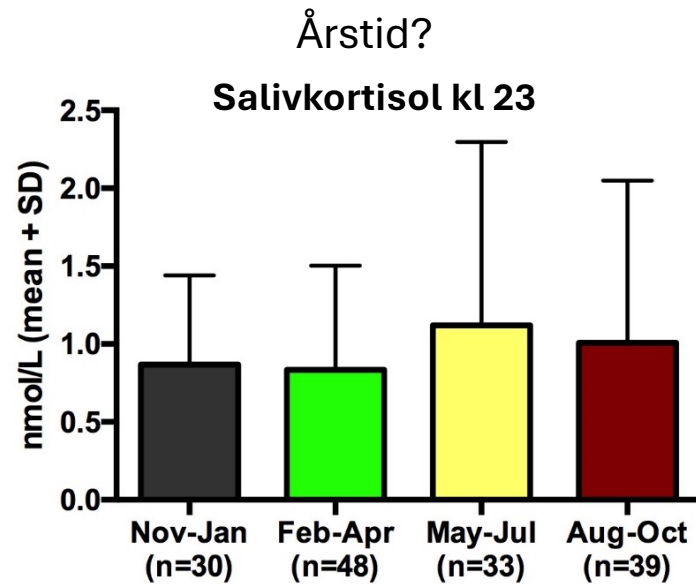


Nej

- Kl. 22–23 - OK

”Bedtime salivary cortisol”

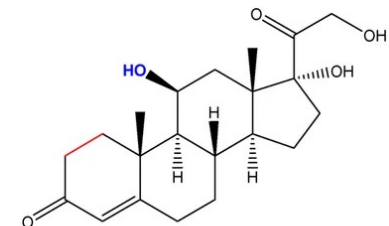
Annat som kan påverka kvälls-salivkortisol?



- Ingen skillnad
 - Kön
 - BMI >30
 - Tobak
- Något högre:
 - Diabetes
 - Hypertoni
 - Ålder ≥70 år
- **Ej behov för separata referensområden för undersökta subgrupper**

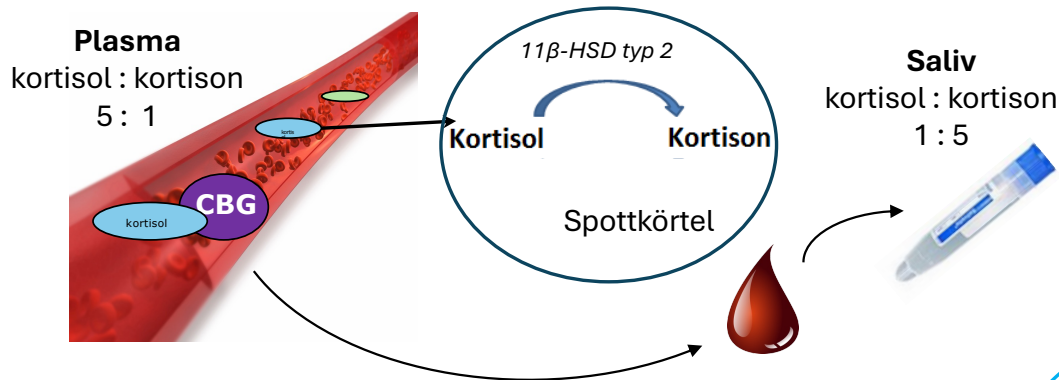
Så när har jag nytta av saliv-kortisol kl. 23?

- Ett till diagnostiskt verktyg för screening – misstänkt Cushing
 - dU-kortisol - ibland svårt samla/felkällor
 - Problem med Dexametason (t.ex. Karbamazepin)
 - Problem med P-kortisol (t.ex. P-piller)
 - Enkelt för patienten!
- En pusselbit till i det diagnostiska pusslet
 - Cushing ofta svårt både kliniskt och biokemiskt
- Upprepad provtagning vid misstanke om cyklisk Cushing
- Långtidsuppföljning efter operation av Mb Cushing
 - Tidigaste tecknet på recidiv är avvikande dygnsrytm/högt kvällskortisol
 - Enkelt för patienten!

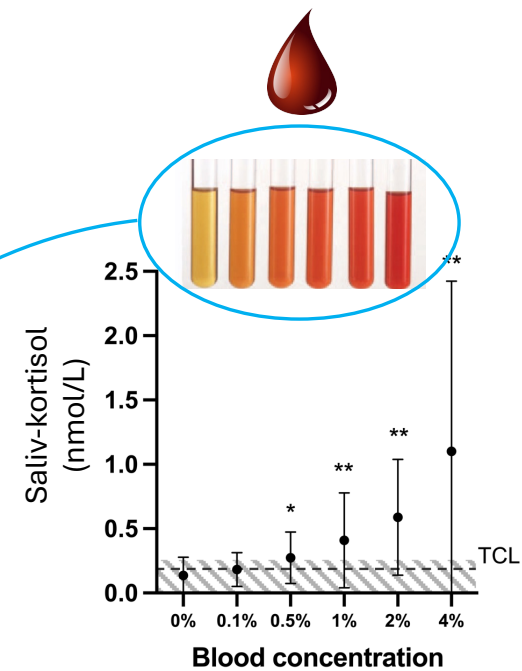


Problem med saliv-kortisol? 1) Blodkontamination

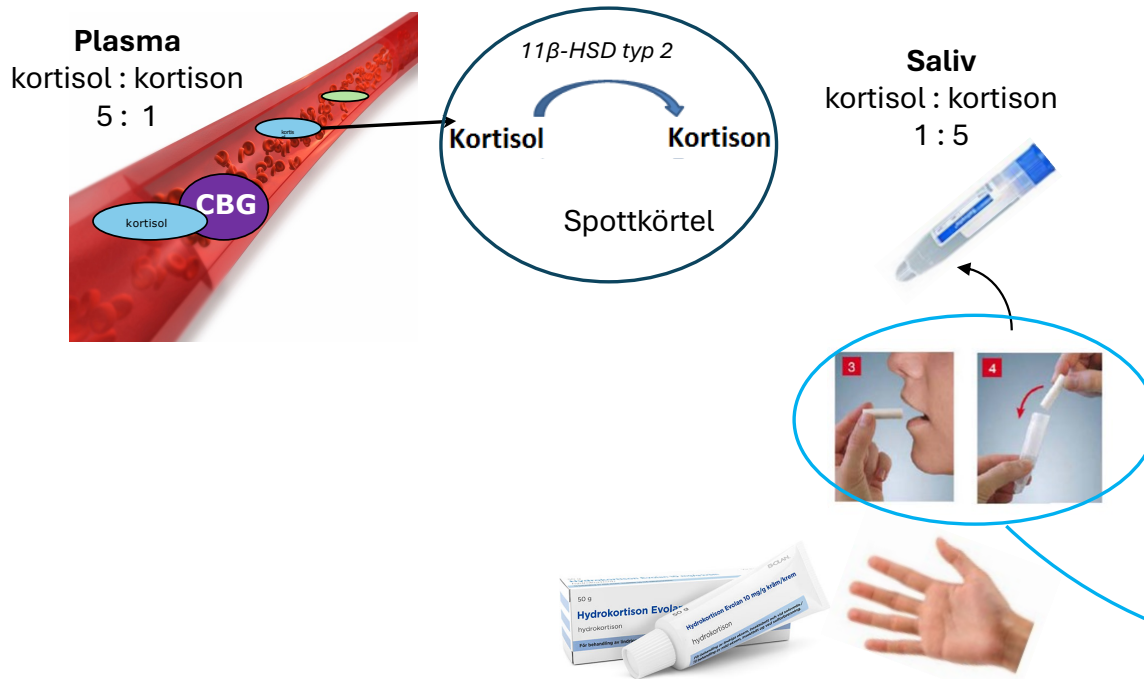
Falskt höga saliv-kortisol



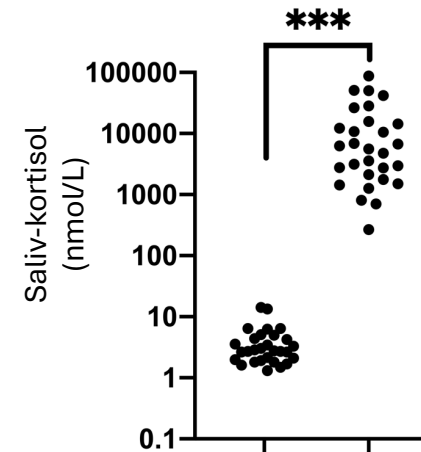
Lösning:
Kassera prov vid synlig missfärgning



Problem med saliv-kortisol? 2) Hydrokortisonkräm



Falskt höga saliv-kortisol



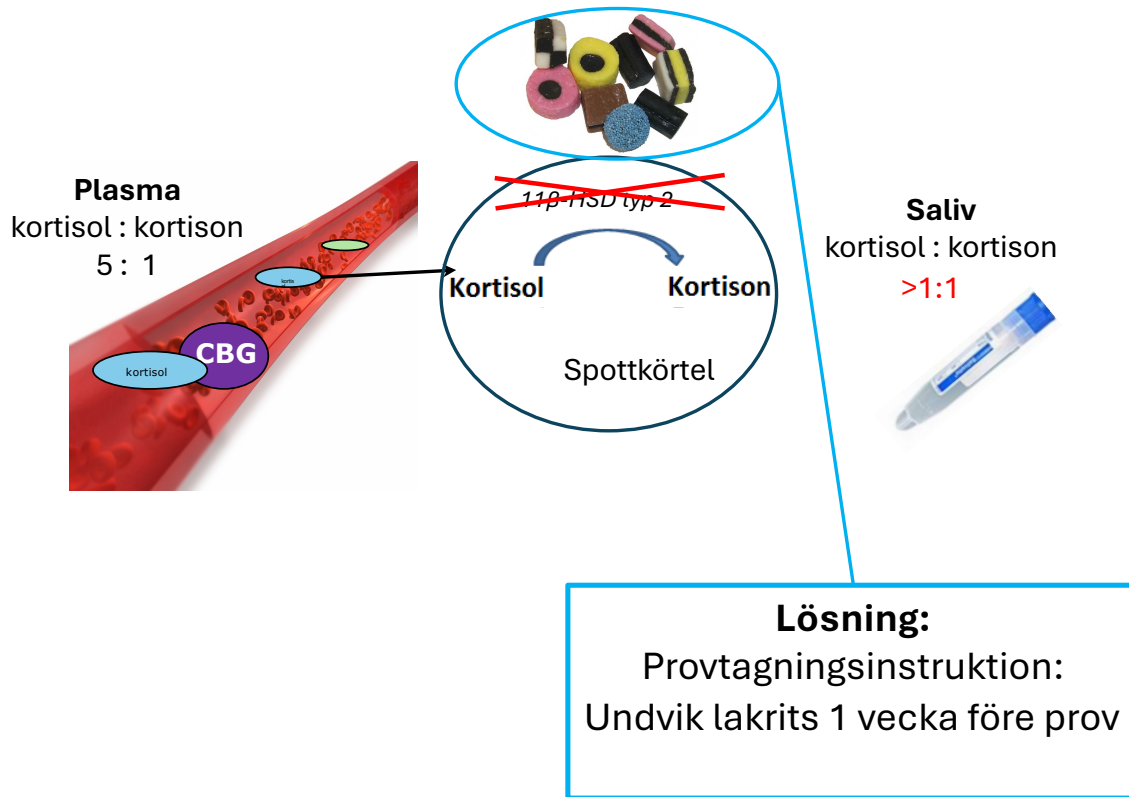
Lösning:

Provtagningsinstruktion:

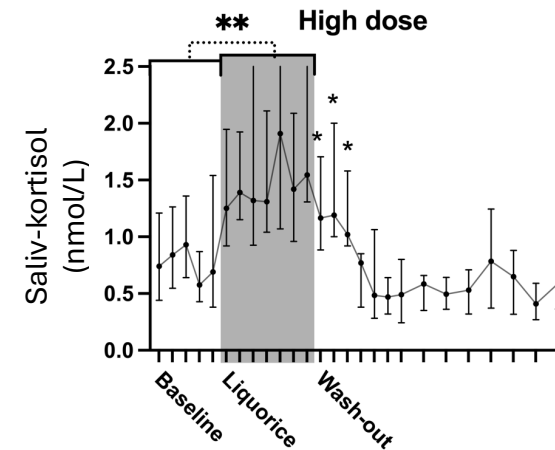
1. Undvik kortisonkräm i samb m prov
2. Ta inte i "tussen"
3. Använd handskar
4. Misstänk vid tolkning

Imamovic M Endocrine Connections 2022

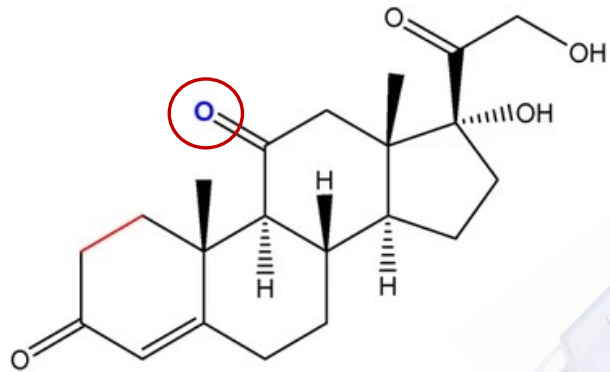
Problem med saliv-kortisol? 3) Lakrits



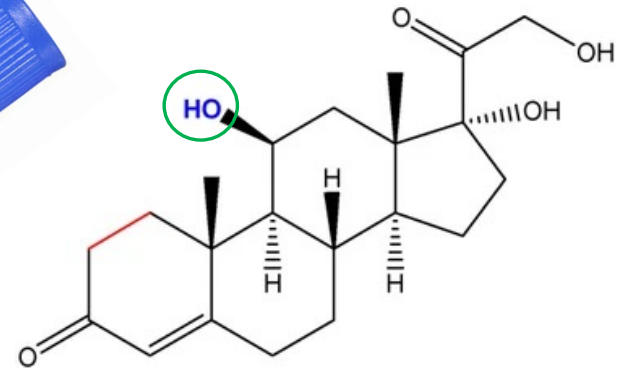
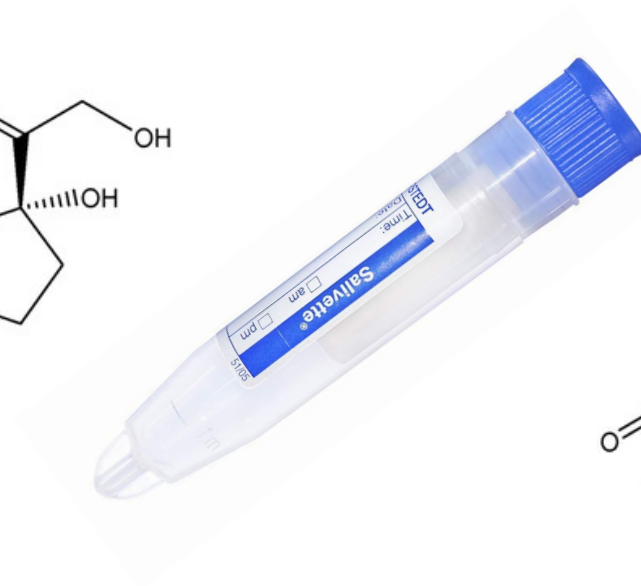
Falskt höga saliv-kortisol



Men saliv-kortison då?

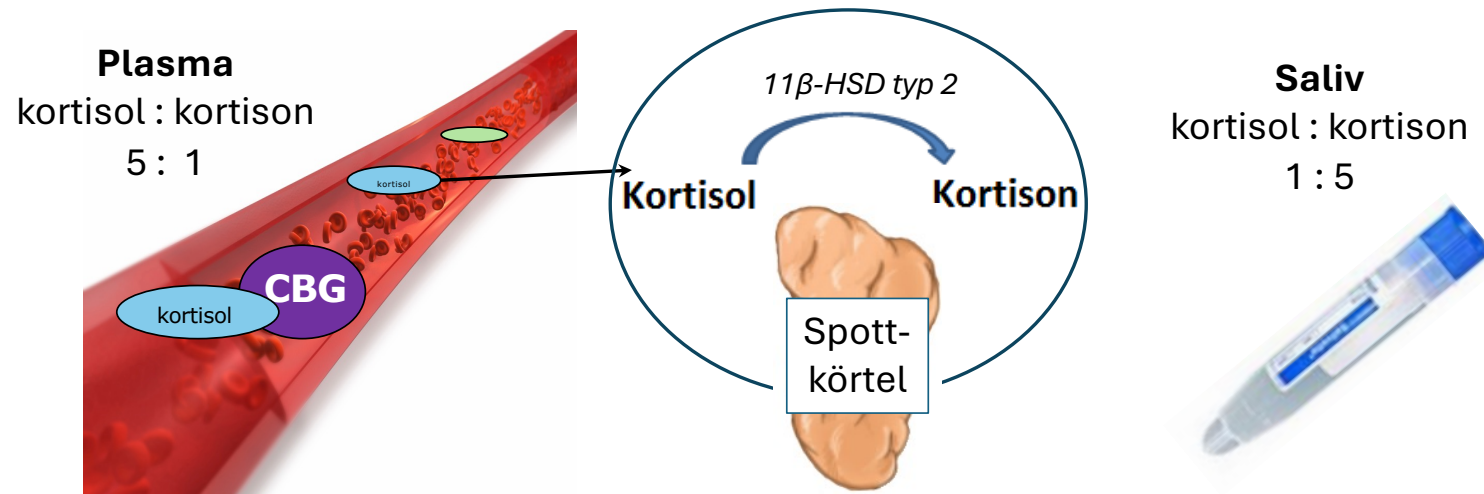


Kortison



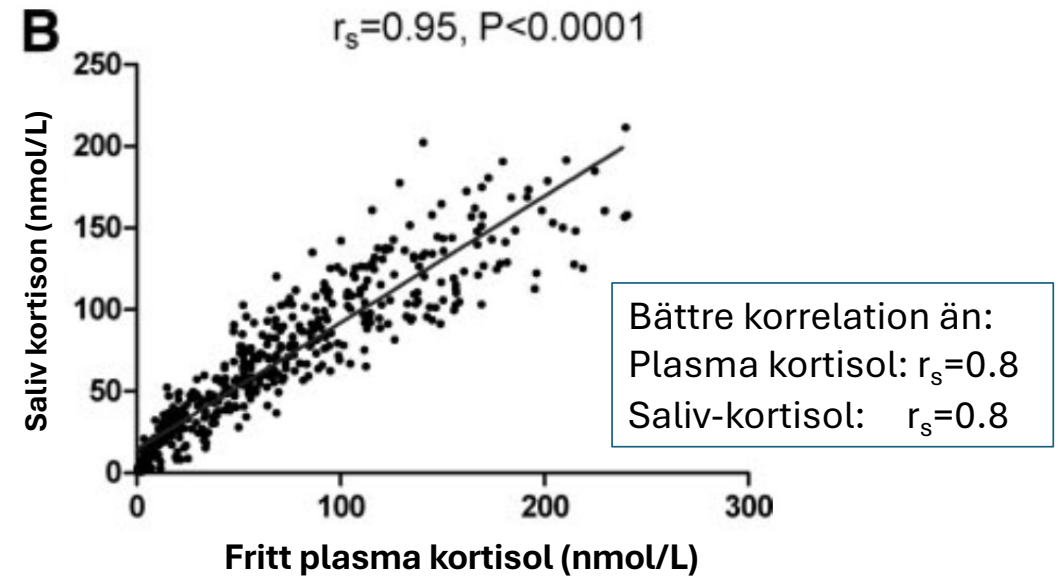
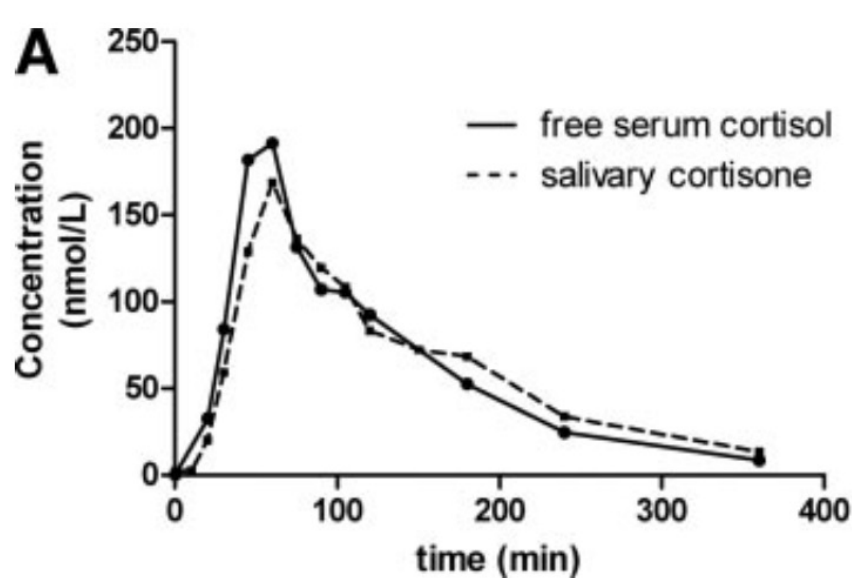
Kortisol

Salivkortisol och salivkortison

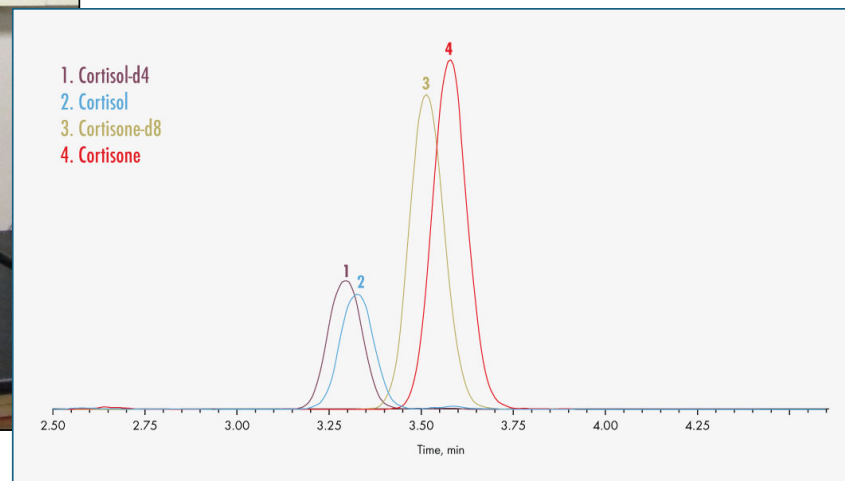
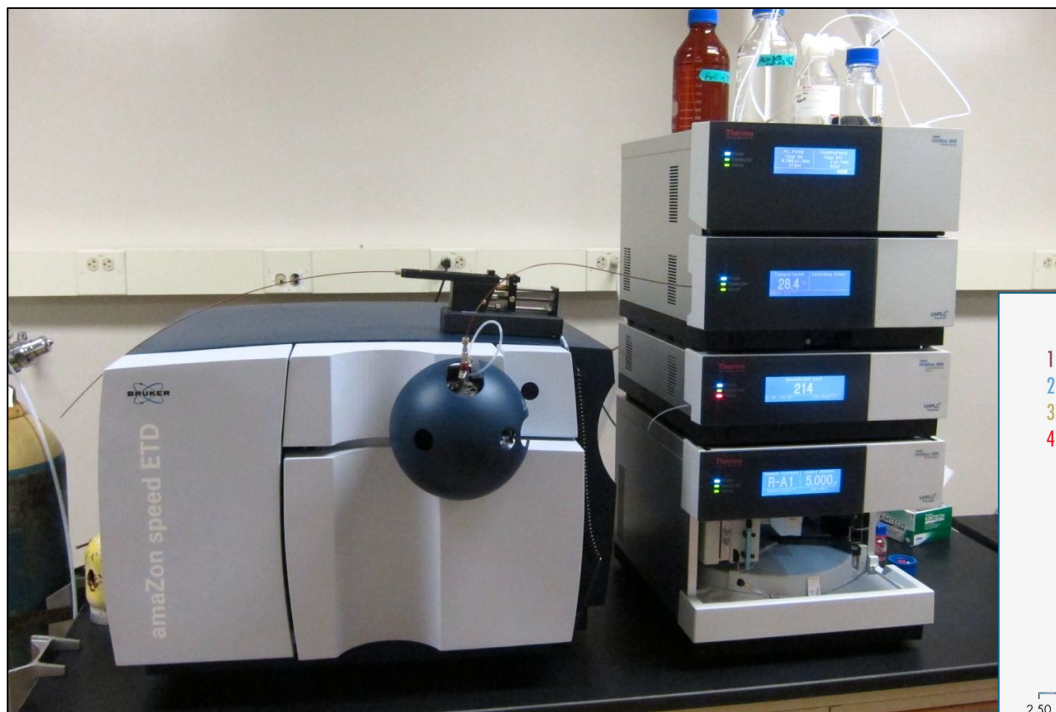


Saliv kortison korrelerar väl med fritt plasma kortisol

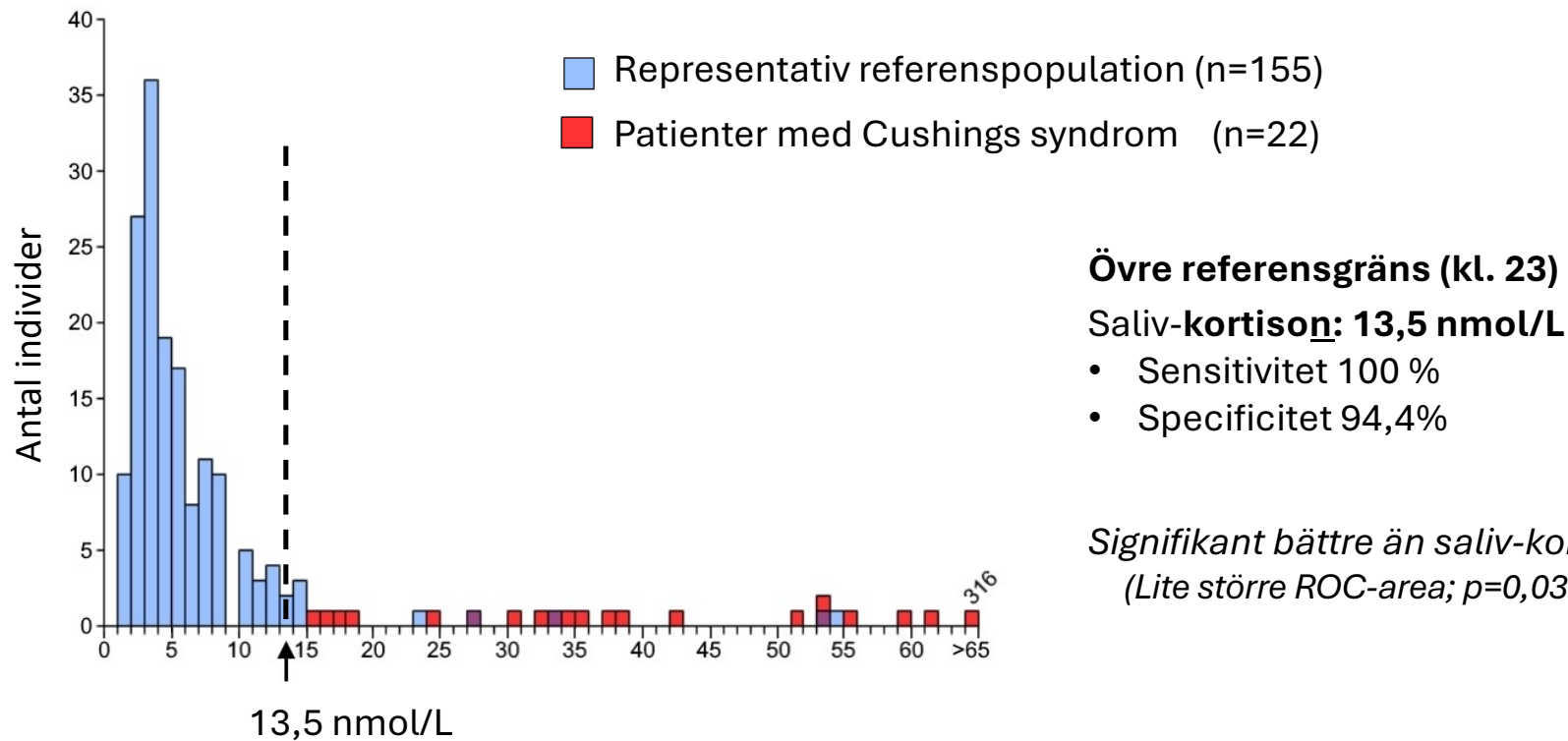
Surrogatmarkör fritt plasma kortisol



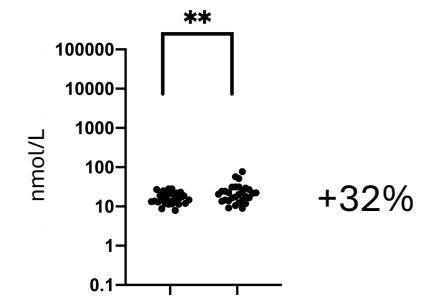
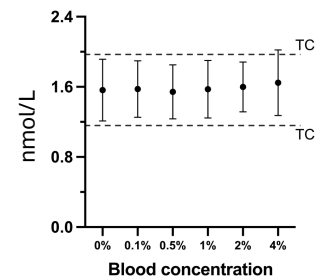
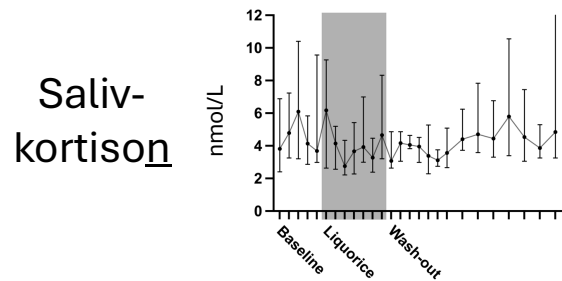
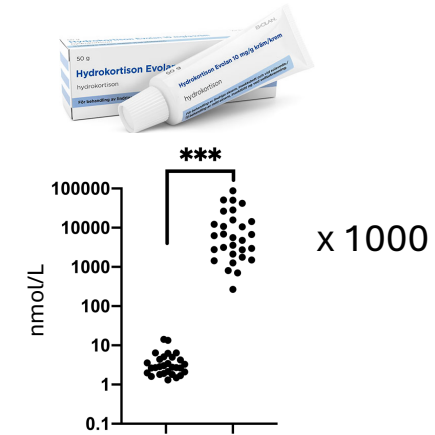
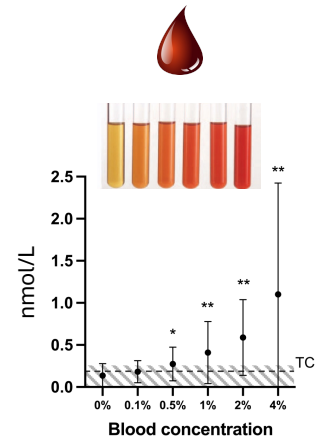
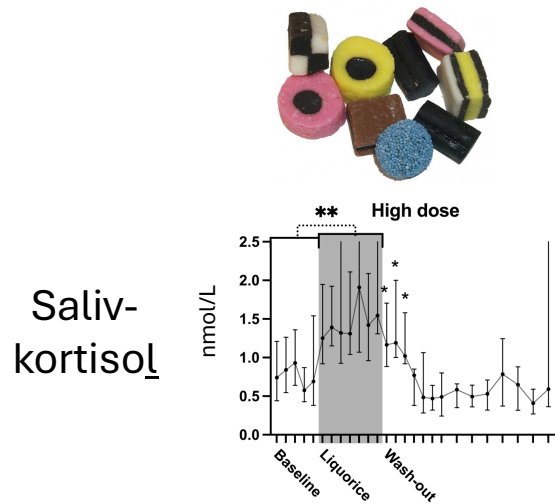
LCMS/MS – kortisol₂ och kortison₂



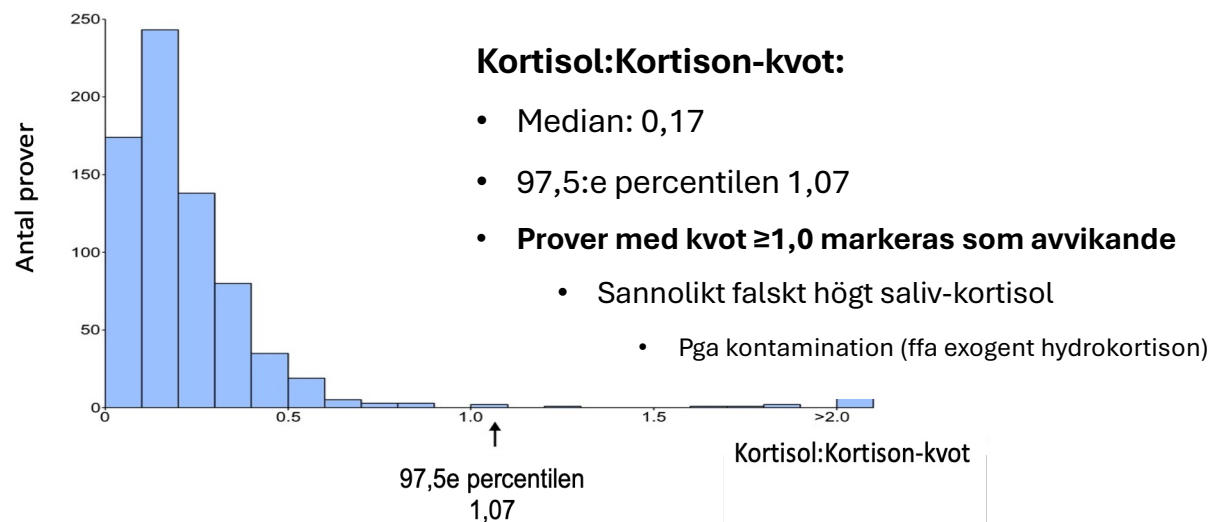
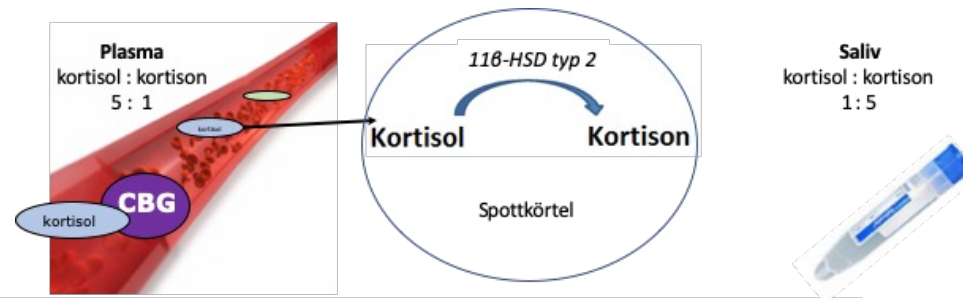
Referensområde saliv-kortison kl. 23



Saliv-kortison påverkas inte av felkällorna



Kvot saliv-kortisol:kortison - kvalitetsmarkör



Bäcklund N et al, Eur J Endocrinol 2020

53-årig kvinna op. Mb Cushing 2003

- Typ 1 diabetes sedan 2000. Insulinpump
- Recidivrisk Mb Cushing \approx 25% (10 år) – sena recidiv förekommer
- Livslång uppföljning med biokemisk screening rekommenderas
 - I första hand med salivkortisol (el P-kortisol) kl. 22–23
- Uppföljning i december – mår bra, gått upp några kg
- HbA1c 76 mmol/mol, Vikt 76,5 kg (BMI 29,5)



LC-MS/MS (nmol/L)	2025-11-04 kl. 21	2025-11-05 kl 22
Saliv-kortisol (<3,6)	8,39	13,6

Recidiv?

53-årig kvinna op. Mb Cushing 2003

- Typ 1 diabetes sedan 2000. Insulinpump
- Recidivrisk Mb Cushing \approx 25% (10 år) – sena recidiv förekommer
- Livslång uppföljning med biokemisk screening rekommenderas
 - I första hand med salivkortisol (el P-kortisol) kl. 22–23
- Uppföljning i december – mår bra, gått upp några kg
- HbA1c 76 mmol/mol, Vikt 76,5 kg (BMI 29,5)



LC-MS/MS (nmol/L)	2025-11-04 kl. 21	2025-11-05 kl 22
Saliv-kortisol (<3,6)	8,39	13,6
Saliv-kortison (<13,5)	2,98	4,80
Sa-kortisol/kortison (<1)	2,82	2,83

Recidiv?
Njaeä – kortison normalt
Kortisol:Kortison-kvot hög
Troligen provkontamination

53-årig kvinna op. Mb Cushing 2003

- Typ 1 diabetes sedan 2000. Insulinpump
- Recidivrisk Mb Cushing $\approx 25\%$ (10 år) – sena recidiv förekommer
- Livslång uppföljning med biokemisk screening rekommenderas
 - I första hand med salivkortisol (el P-kortisol) kl. 22–23
- Uppföljning i december – mår bra, gått upp några kg
- HbA1c 76 mmol/mol, Vikt 76,5 kg (BMI 29,5)




LC-MS/MS (nmol/L)	2025-11-04 kl. 21	2025-11-05 kl 22	2025-11-14 kl 21	2025-11-15 kl 22
Saliv-kortisol (<3,6)	8,39	13,6	2,81	1,16
Saliv-kortison (<13,5)	2,98	4,80	6,82	4,76
Sa-kortisol/kortison (<1)	2,82	2,83	0,41	0,24

**Förnyat prov bekräftar – normalt kvälls-kortisol & kortison.
Nu kvot <1, dvs ej kontaminerat prov**

När hjälper saliv-kortison?



- Alltid – lite högre diagnostisk precision än kortisol – Cushings syndrom
- Ingen risk för falskt höga värden vid
 - Kontamination Hydrokortisonkräm (\approx)
 - Kontamination blod
 - Lakrits eller annan påverkan 11B-HSD2
- Kvot kortisol/kortison = kvalitetskontroll  – om >1 falskt högt kortisol
- Lita på saliv-kortison (eller ta om provet)

Kan man ta saliv-kortisol_{on} efter Dex?

- Särskilt värdefullt vid avvikande CBG
 - P-piller, hypoproteinemi (leversvikt/nefros)
- Referensvärden etablerade
- Enkelt för patienten!



- Sensitivitet...cut-off...MACS?

Saliv-kortisol - Hur?

- Salivette® cortisol rör
- Skickas hem till patienten med
- Skriftliga provtagningsinstruktioner
 - Ej äta, röka, snusa träna < 1 timme
 - Ej borsta tänderna el dricka < 30 min före prov
 - Ej lakrits veckan före prov
 - Undvik att ta i "tussen" med kortisonkräm-fingrar
 - Kan användas kl. 22-23 och efter Dexametasonhämningstest
- Sparas i kylskåp
- Åter till lab. inom 4 dagar (vårdcentral/mott/post)
 - Om >4 dagar till lab. – frys in -20°C
- Svarstid – analyseras oftast 1 gång/vecka



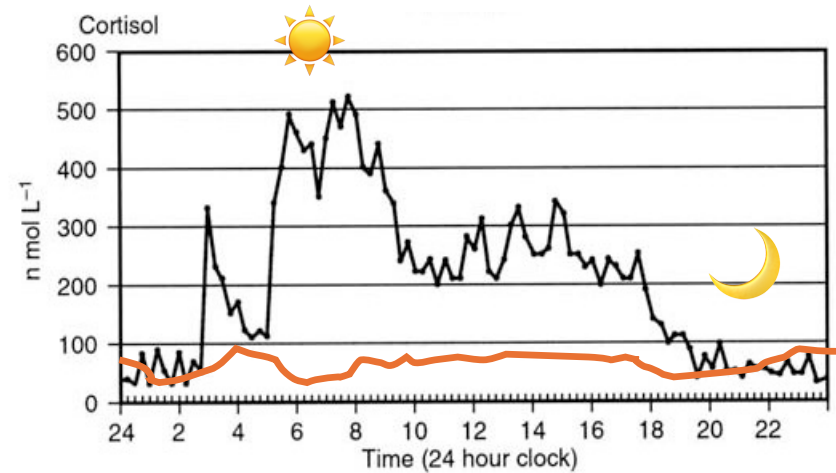
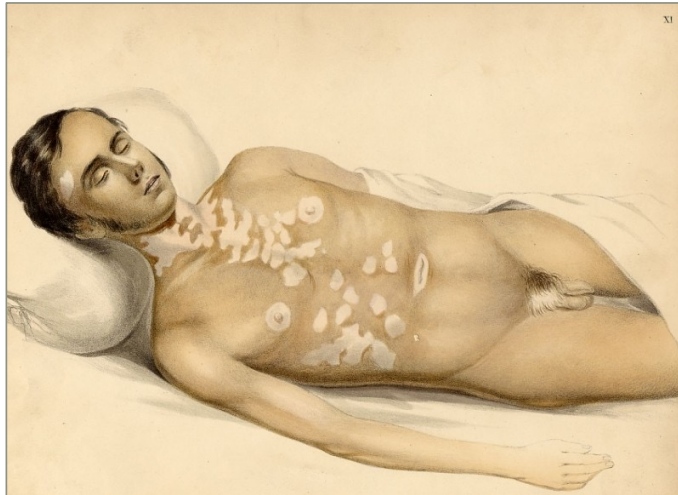
Saliv-kortison (LCMS-MS)

- Umeå
- Sahlgrenska
- Lund

Binjurebarkssvikt – har salivprover någon plats?



THOMAS
ADDISON
1793 - 1860



Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

Bornstein et al 2016

2.0 Optimal diagnostic tests

2.1 We suggest the standard dose (250 µg for adults and children ≥2 y of age, 15 µg/kg for infants, and 125 µg for children <2 y of age) iv corticotropin stimulation (30 or 60 min) test over other existing diagnostics tests to establish the diagnosis of adrenal insufficiency. Peak cortisol levels below 500 nmol/L (18 µg/dL) (assay dependent) at 30 or 60 minutes indicate adrenal insufficiency. (2|⊕⊕○○)

2.2 We suggest the low-dose (1 µg) corticotropin test for diagnosis of PAI only when the substance itself is in short supply. (2|⊕⊕○○)

2.3 If a corticotropin stimulation test is not feasible, we suggest using a morning cortisol <140 nmol/L (5 µg/dL) in combination with ACTH as a preliminary test suggestive of adrenal insufficiency (until confirmatory testing with corticotropin stimulation is available). (2|⊕○○○)

Hypofystumörer

Nationellt vårdprogram

2024-06-25, Version 2.0

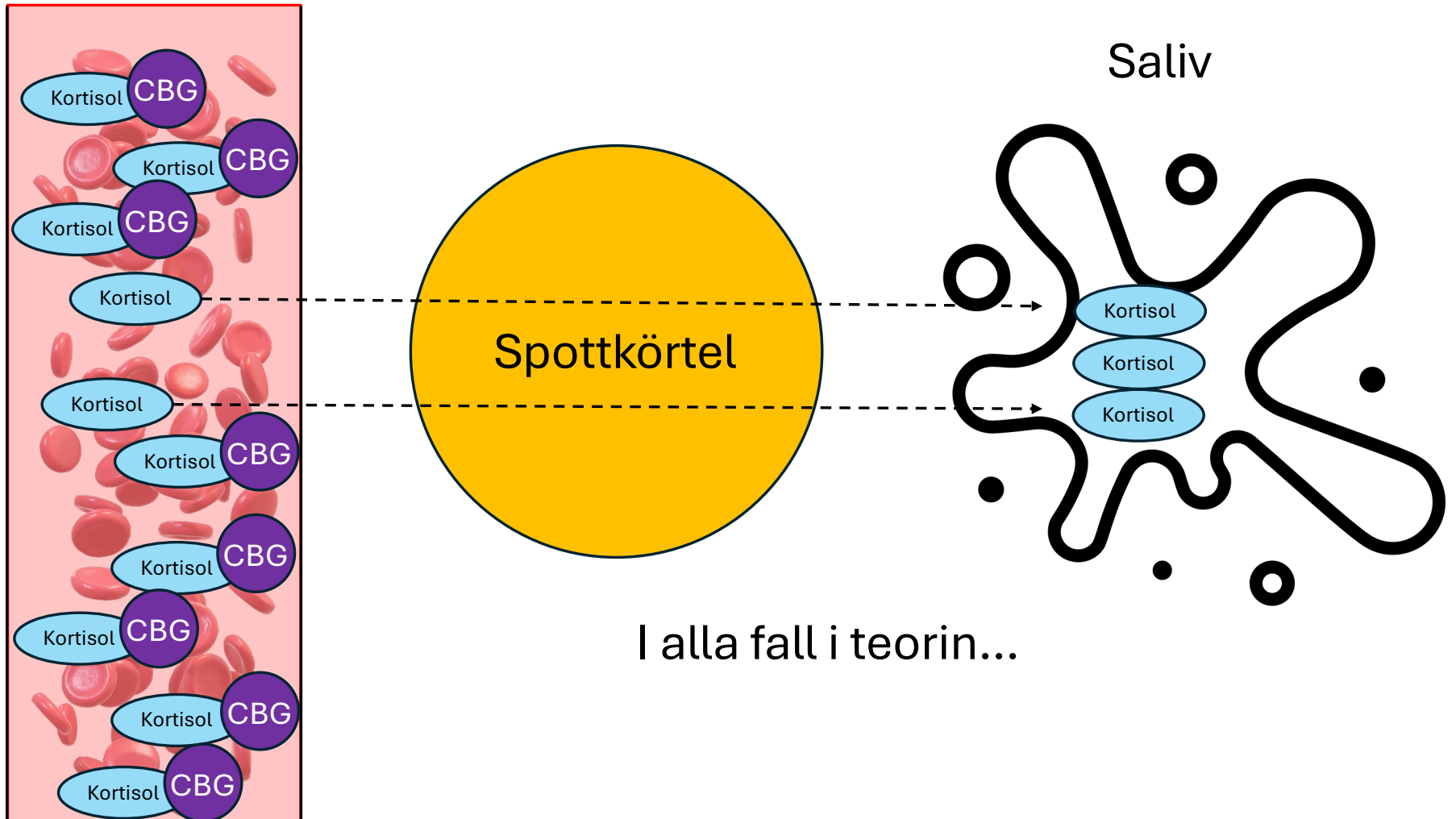


- Kortisol <100 nmol/L kl. 08.00 anger stark misstanke om binjurebarksinsufficiens. GRADE 1.
- Kortisol >350 nmol/L kl 08.00 hos opåverkad patient talar starkt mot binjurebarksinsufficiens. GRADE 1.
- Om kortisol kl. 08.00 <350 nmol/L eller klinisk misstanke om binjurebarksinsufficiens utförs Synacthentest (250 µg iv).
Vid normalt svar: Kortisol >450 nmol/L efter 30 min (Equalis rekommendation S025 Version 1.0). Notera att man kan få ett falskt normalt svar vid Synacthentest de närmaste veckorna efter en akut hypofysskada. GRADE 2. Mer sällan använda alternativ till Synacthentest (250 µg iv) är lågdos Synacthentest (1 µg) och insulintoleranstest.
- Observera att p-piller, östrogensubstitution och graviditet ökar CBG-nivåerna och kan ge falskt för höga s/p-kortisolvärden.

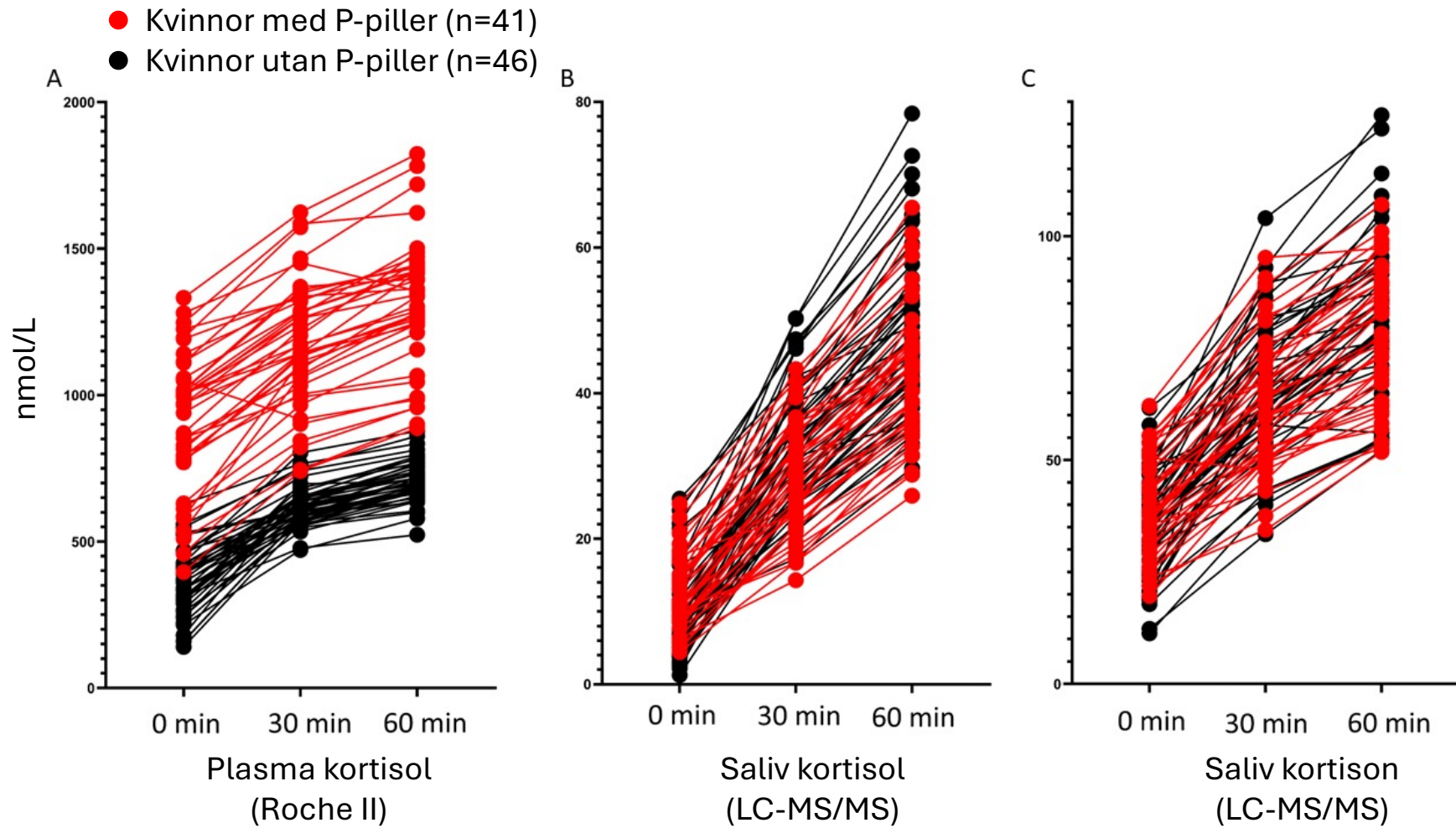


- Total serum cortisol is the preferred measurement, except in patients with abnormalities of corticosteroid-binding globulin (CBG) or albumin (eg, patients with decreased CBG due to advanced cirrhosis or nephrotic syndrome, or those with increased CBG due to oral estrogens) [1].
- In the setting of abnormal CBG, the usual serum cortisol thresholds may lead to an incorrect diagnosis.
- Measurements of salivary cortisol may be useful in patients with abnormalities of CBG, although few laboratories have established ACTH-stimulated salivary cortisol thresholds.

Frisk + p-piller el gravid






I alla fall i teorin...



Ännu ej etablerat referensområde/gränsvärde i

Men arbete pågår...

Studie	Antal deltagare	Gold standard	Sa-kortisol (nmol/L)		Sa-kortison (nmol/L)	
			30 min	60 min	30 min	60 min
 El-Farhan JCEM 2024	139 män + kv	P-kortisol >430 (30 min)	10,3			
 Hellan JCEM 2025	128 män + kv	P-kortisol >412 (30 min) >485 (60 min)	8,1	12,6	24,4	32,4
 Bäcklund JCEM 2023	87 kvinnor (P-piller +/-)	P-kortisol >450 (30 el 60 min)	17	26	37	49

**Gränser varierar för olika analysmetoder
måste etableras/valideras på varje lab**

Wake-up salivary cortisone

NEJM
Evidence

Debono et al 2023



- 208 patienter: hög misstanke om binjurebarkssvikt (55 ± 16 år, 49% kvinnor)
- Binjurebarkssvikt (n=91/208) om Synacthentest (30 min) P-kortisol <430 nmol/L (Roche Elecsys II)
- Saliv-prov vid uppvaknandet (06:19-07:30)

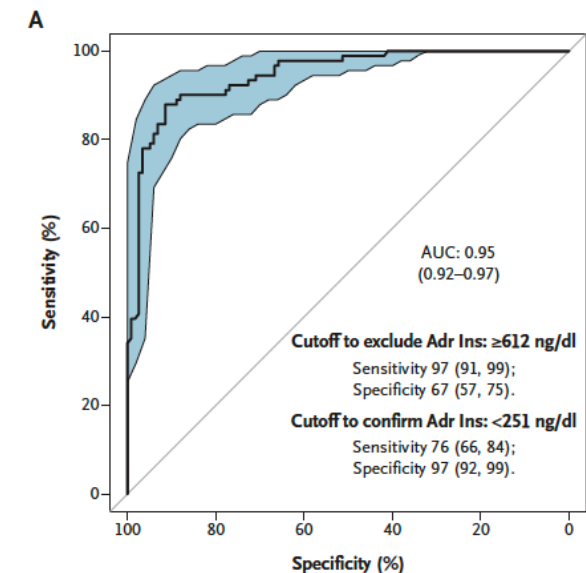
Saliv-kortison_u vid uppvaknandet (LC-MS/MS)

- >17 nmol/L: Negativt prediktivt värde för AI: 96%
- <7 nmol/L: Positivt prediktivt värde för AI: 95%

Saliv-kortisol_l vid uppvaknandet (LC-MS/MS)

- >5 nmol/L: NPV AI: 94%
- <1 nmol/L: PPV AI: 93%

180/216 (83%) föredrog saliv-prov i hemmet före kliniskt Synacthentest




Referensvärden: saliv-kortison kl. 08

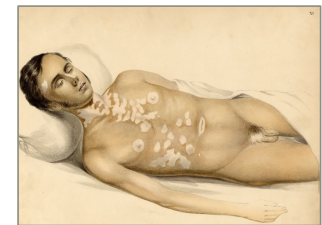
Referenskohort n=153

Cortisone	Nedre referens (95% CI)
Umeå	14.4 (13.6–17.3)
Göteborg	14.1 (12.1–17.2)
Lund	13.0 (11.7–15.1)

Binjurebarkssvikt – har salivprover någon plats?

- **Ännu ej validerat mot patienter med binjurebarkssvikt** 
- Vid klinisk misstanke om binjurebarkssvikt och svårtolkat Synacthen-test pga. P-piller/gravid/hypoalbuminemi

- Saliv-kortison (LC-MS/MS):
 - Morgon-prov >17 nmol/L
...utesluter *sannolikt* kortisolbrist
 - Synacthen-stimulerat (250 μ g) saliv-kortison >37 (30 min) och >49 nmol/L (60 min)
MEN EJ validerat i Sverige än för män, postmenopausala kvinnor och barn
- Saliv-kortisol fungerar sannolikt också med väletablerade cut-off



Work in progress...

Framtiden – pågående studier

- Analys av Dexametason i saliv – bekräfta tillräcklig koncentration
 - 11-dehydrodexametason
- Saliv-kortison vid Dexametasonhämningstest för diagnos MACS
- Referensområde morgon-saliv kortisol/kortison under graviditet
- Referensområde/cut-off Svenska laboratorier
 - Morgon-saliv kortisol/kortison
 - Vid Synacthentest
- Nasalt Synacthentest + saliv-kortison (för barn, men även vuxna)

Tack !

Medicin/Endokrin, Umeå

- Nils Bäcklund
- Marcus Imamovic
- Katarina Iselid
- Tommy Olsson

Klinisk kemi, Umeå

- Göran Brattsand
- Marlen Israelsson
- Staffan Lundstedt

Insamling Cushingpatienter

- Pia Burman, Malmö
- Oskar Ragnarsson, Göteborg
- Katarina Berinder, Karolinska
- Charlotte Høybye, Karolinska
- Britt Edén Engström, Uppsala
- Jeanette Wahlberg, Linköping

Övriga kliniska laboratorier

- Elisabeth Aardal-Eriksson, Linköping
- Ulla Rüetschi & Göran Oleröd, Göteborg
- Inga Bartuseviciene, Stockholm
- Anders Isaksson, Lund

