

**GastroPanel®- ja Acetium®-keksinnöt: Dyspepsian ja helikobakteeri-infektion diagnostiikkaan tarkoitettu GastroPanel® -veritutkimus paljastaa mm. atrofisen gastriitin (hapoton maha) ja siihen liittyvät riskit, kuten maha- ja ruokatorvisyövän riskin. Acetium®-kapselit, jotka sitovat mahalaukussa karsinogeenistä asetaldehydiä vaarattomaksi yhdisteeksi, voivat mm. vähentää näiden vakavien syöpien riskiä.**

**GastroPanel® ja Acetium® -innovaatiot yhdessä ovat ainutlaatuinen yhdistelmä, joka voi auttaa ehkäisemään maha- ja ruokatorvisyöpää.** GastroPanel® löytää atrofisen gastriitin, johon liittyy kohonnut riski sairastua maha- ja ruokatorvisyöpään siinä vaiheessa kun ne vielä ovat hoidettavissa. Atrofisen gastriitti mahan runko-osassa, joka on tavallisesti parantumaton, johtaa mahalaukun pysyvään hapottomuuteen. Hapottomassa mahassa (jonka myös aiheuttaa pitkäaikainen PPI-lääkitys) suusta peräisin olevat mikrobit säilyvät hengissä ja tuottavat asetaldehydiä alkoholista ja ravinnon sisältämästä sokerista. Uudessa WHO:n vuonna 2009 julkistamassa syöpävaarallisten yhdisteiden luettelossa alkoholijuomien sisältämä ja alkoholista sisäsyntyisesti muodostuva asetaldehydi on luokiteltu ryhmään 1, kuten tunnetut syöpävaaralliset yhdisteet, kuten asbesti, tupakansavu ja bentseeni. Globaalisesti ruuansulatuskanavan mikrobien tai tupakansavun kautta tapahtuva asetaldehydialtistus liittyy arviolta neljään miljoonaan uuteen syöpään joka vuosi, mikä edustaa lähes 40 % kaikista syövistä. Näihin kuuluvat ylähengitysteiden ja ylemmän ruuansulatuskanavan syövät, sekä paksusuoli- ja keuhkosyöpä. Biohit on kehittänyt Acetium® tuotteita ja menetelmän, joilla voidaan vähentää fysikaalista ja ravintoperäistä asetaldehydialtistusta ([www.biohit.fi/tutkimus/tutkimussuunnitelmia](http://www.biohit.fi/tutkimus/tutkimussuunnitelmia)).

Euroopan komission asettaman tieteellisen asiantuntijaryhmän vuonna 2012 antaman yksimielisen suosituksen mukaan kosmeettisessa lopputuotteessa saa olla asetaldehydiä korkeintaan 5 mg/l ja suuveisiin asetaldehydiä ei saa lisätä lainkaan. Monet Suomessa myynnissä olevat alkoholijuomat ja elintarvikkeet ylittävät kosmeettisille tuotteille sallitun ylärajan moninkertaisesti ([www.biohit.fi/Laboratoriopalvelut](http://www.biohit.fi/Laboratoriopalvelut)).

Acetium-kapseli sitoo mahalaukussa karsinogeenistä asetaldehydiä henkilöillä, joilla on hapoton maha seuraavista syistä: 1) Atrofisen gastriitti, 2) PPI-lääkitys tai 3) Leikattu maha, samoin kuin henkilöillä, joilla on 4) Geenivirhe ja siitä johtuvan entsyymin puute asetaldehydinin poistamiseen tai 5) Krooninen helikobakteeri-infektio tuottaa asetaldehydiä. Acetium saattaa parantaa atrofisen gastriitin ja ennaltaehkäistä migreeni- ja sarjoittaisia päänsärkykohtauksia (tutkimuksia menossa). Acetium-imeskelytabletti sitoo tupakan savusta sylkeen liuennutta asetaldehydiä vaarattomaksi yhdisteeksi ja saattaa auttaa tupakasta vieroittamisessa (tutkimus käynnissä).

**Acetium-imeskelytabletti** sitoo tupakan savusta sylkeen liuennutta ja alkoholista suussa syntyvää asetaldehydiä vaarattomaksi yhdisteeksi ja saattaa auttaa tupakasta vieroittamisessa (tutkimus käynnissä). Acetium-imeskelytabletti poistaa 87 % runsaasti asetaldehydiä sisältävän alkoholijuoman välittömästä vaikutuksesta syljen asetaldehydiin ja yli 90 % tupakoinnin aikana sylkeen liukenevasta asetaldehydistä.

**Alan viimeisintä kehitystä edustavaan, turvalliseen ja kustannustehokkaaseen GastroPanel®-tutkimukseen, joka antaa diagnoosin helikobakteeri-infektiosta ja atrofisesta gastriitista riskeineen, ei liity seuraavassa kuvattavien testien vakavia lääketieteellisiä ongelmia:**

Dyspepsian ja helikobakteeri-infektion diagnostiikassa <sup>13</sup>C ureahengitystestillä (UBT), ulosteen antigeenitestillä ja vasta-ainetesteillä ei saada diagnoosia helikobakteeri-infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttamasta mahalaukun atrofisesta gastriitista. Atrofisen gastriitin varhainen ja luotettava diagnoosi on

## Lisätietoja

tärkeä, usein elintärkeä, johtuen atrofisen gastriitin useista riskeistä, joita ovat esimerkiksi mahalaukun ja ruokatorven syövästä johtuvat tarpeettomat kuolemat.

Maha- ja ruokatorvisyövän riskien lisäksi atrofisen gastriitti (hapoton maha) voi johtaa B12-vitamiinin, raudan, magnesiumin, kalsiumin ja sinkin sekä eräiden lääkeaineiden imeytymishäiriöihin. Kalsiumin vaje aiheuttaa osteoporoosia ja B12-vitamiinin vaje voi aiheuttaa Alzheimerin tautia, dementiaa, depressiota ja ääreishermostovaurioita, sekä korkeaa homokysteiinipitoisuutta elimistössä, jonka puolestaan on ajateltu olevan itsenäinen riskitekijä ateroskleroosille, sydänkohtauksille ja aivohalvauksille. Dipyridamolin, joidenkin rautavalmisteen ja sienilääkkeiden (fluconazoli, itraconazoli), tyroksiinin ja atatsanoviirin imeytyminen on alentunut hapottoman mahan johdosta.

Mahalaukun runko-osan (korpus) atrofisen gastriitti ja PPI-lääkkeiden käyttö aiheuttavat hapottoman mahan. Hapottoman mahan myötä keuhkokuumeen riski, ja varsinkin seniori-ikäisillä vakavien suolistoinfektioiden (esim. giardiaasi, malaria, *Clostridium difficile* ja *E. coli* EHEC) riski voi olla lisääntynyt.

Helikobakteeri-infektioon liittyvä gastriitti voi kehittyä myös mahalaukun antrumien atrofiseksi gastriitiksi, joka lisää peptisen haavataudin ja mahasyövän riskiä. Samanaikainen korpuksen ja antrumien atrofisen gastriitti on suurin tunnettu mahasyövän riskitila.

Mikään kyseisestä kolmesta helikobakteeritestistä ei anna tietoa mahalaukun runsaasta haponerityksestäkään, mikä tieto saadaan GastroPanel-testillä, ja mikä ruokatorven refluksitautia sairastavalla saattaa aiheuttaa tämän taudin usein oireettomia komplikaatioita. Näitä ovat haavainen ruokatorventulehdus ja Barrett'in ruokatorvi, jotka ilman hoitoa saattavat johtaa ruokatorvisyöpään. Edellä esitetyn lisäksi <sup>13</sup>C ureahengitystesti ja ulosteen antigeenitesti voivat antaa jopa 50 % vääriä negatiivisia tuloksia helikobakteeri-infektioista, eli tämä infektio tautiriskeineen jää diagnosoimatta, silloin kun potilaalla on atrofisen gastriitti, MALT lymfooma tai vuotava peptinen haavatauti tai potilas saa parhaillaan antibiootti- tai PPI-hoitoa.

**Ylävatsavaivojen (dyspepsian) ja helikobakteeri-infektion diagnostiikkaa rasittavat edellä kuvatut vieläkin käytössä olevien testien lääketieteelliset ongelmat, jotka saattavat johtaa hoitovirheisiin ja vakavienkin sairauksien etenemiseen parantavan hoidon ulottumattomiin.**

Ennen GastroPanel-keksinnön markkinoille tuloa yli kymmenen vuotta sitten atrofisen gastriitti riskeineen, minkä aiheuttaa helikobakteeri-infektio tai autoimmuunitauti, on saatu selville vain sattumalöydöksenä tähystys- ja koepalatutkimuksen (gastroskopian) yhteydessä. Näin lukuisat ihmiset ovat saaneet ilman diagnoosia potea useimmiten oireetonta hapotonta mahaa (korpuksen atrofista gastriittia), mistä sitten on voinut edetä mm. maha- tai ruokatorvisyöpä (mahdollisesti vähintään useita satoja vuodessa) tai B-12 vitamiinin vajeesta johtuvia sairauksia parantavan hoidon ulottumattomiin. On vain arvioita siitä, että kuinka paljon tätä on tapahtunut kuluneen yli kymmenen vuoden aikana monelle niistä ihmisistä joidenka ylävatsavaivaa (dyspepsian esiintyvyys 20–40 %:lla väestöstä) ja helikobakteeri-infektioita (iästä riippuen 20–70 %:lla väestöstä) on diagnosoitu mm. <sup>13</sup>C ureahengitystestillä (UBT). Vieläkään lääkäreille, puhumattakaan ylävatsavaivoja kärsivistä potilaista tai terveystarkastusta haluaville, ei useimmitenkään ilmoiteta, että UBT samoin kuin ulosteen antigeenitesti voivat antaa vääriä negatiivisia tuloksia tai nämä testit ja *H. pylori* vasta-ainetesti eivät löydä atrofista gastriittia eivätkä siihen liittyviä mahasyöpä- ym. riskejä.

## GastroPanel®-tutkimuksen indikaatioita – GastroPanelin käyttö yleislääkärin praktiikassa – iso tyydyttämätön tarve

- GastroPanel® pitäisi olla ensilinjan diagnostinen testi *H. pylori* infektion (5-80 % maailman väestöstä) osalta sekä kaikkien dyspepsiapotilaiden tutkimuksessa (dyspepsian esiintyvyys 20–40 %:lla länsimaisesta väestöstä).
- GastroPanel® testiä tulisi käyttää poissulkemaan tai varmistamaan korkea haponeritys refluksitautia sairastavilla, sen sijaan että heille annetaan koemielessä PPI-lääkitys. PPI-lääkkeiden pitkäaikaiskäyttöön liittyy lisääntynyt maha- ja ruokatorvisyövän riski.
- GastroPanel® merkkiaineet Pepsinogeeni I (PG I), Pepsinogeeni II (PG II), Gastriini-17 (G-17) ja *H. pylori* vasta-aineet paljastavat:
  - Henkilöt, joilla on kohonnut maha- ja ruokatorvisyövän riski, ts. potilaat, joilla on atrofinen gastriitti. Samoin henkilöt, joilla on matala syöpäriski; *H. pylori* -infektio ilman atrofista gastriittia antrumissa tai korpuksessa.
  - Varhainen ja luotettava *H. pylori* -infektion ja atrofisen gastriitin (AG) diagnoosi säästää kustannuksia ja estää monia sairauksia ja turhia maha- ja ruokatorvisyövän kuolemia.
- GastroPanel® soveltuu myös erityisryhmien testaamiseen, erityisesti autoimmuunitauteja sairastavien potilaiden tutkimiseen (monesti useampi autoimmuunisairaus samanaikaisesti), esim.:
  - potilailla, joilla autoimmuuni tyreoidiitti (kilpirauhasen tulehdus), voi olla lisäksi autoimmuuni atrofinen gastriitti (AAG, 18 %:lla tyreoidiittipotilaista) korpuksessa, siihen liittyvine seuraamuksineen,
  - tyyppin 1 diabetesta sairastavat, joilla voi esiintyä AAG ja esim. B12-vitamiinin puute (12 %:lla diabetes-potilaista) siihen liittyvine riskeineen,
  - potilaat, joilla on keliakia ja siihen mahdollisesti liittyvä AAG riskeineen, sekä
  - potilaat, joilla on nivelreuma, joilla saattaa löytyä AAG siihen liittyvine riskeineen
- Potilailla, joilla on AG tai AAG, B12 vitamiinin imeytyminen on häiriintynyt.
  - B-12-vitamiinin puute lisää riskiä sairastua masennukseen, Alzheimerin tautiin, dementiaan ja polyneuropatiaan (ääreishermostovaurioita). Tästä syystä kaikki potilaat, joilla todetaan masennusta, Alzheimerin tauti, dementiaa tai polyneuropatia, tulisi tutkia GastroPanel®-testillä, jotta suljetaan pois tai varmistetaan AG tai AAG mahan korpusosan limakalvolla.
  - B-12-vitamiinin puutoksen seurauksena homokysteiniä kertyy kudoksiin, mikä saattaa liittyä:
    - verisuonten kalkkeutumiseen - nämä potilaat tulisi tutkia GastroPanel®-testillä AG:n tai AAG:n varmistamiseksi tai poissulkemiseksi
    - sydänkohtauksiin – nämäkin potilaat tulee tutkia GastroPanel®-testillä
    - aivohalvaukseen – myös näillä potilailla GastroPanel® testi on aiheellinen.
- Edelleen, potilailla, joilla on AG tai AAG korpuksessa, kalsiumin, raudan, magnesiumin ja sinkin imeytyminen on häiriintynyt. Matala kalsium liittyy osteoporoosiin ja matala seerumin rauta puolestaan raudanpuutosanemiaan.
- Kaikki osteoporoosia ja luunmurtumille herkät tai anemiaa sairastavat tulisi tutkia GastroPanel®-testillä, jotta voidaan poissulkea tai varmistaa AG tai AAG.
- Keuhkokuumeen riski ja erityisesti vanhemmilla henkilöillä myös riski sairastua fataaleihin suolistoinfektioihin (giardiasis, malaria, *Clostridium difficile* ja *E. coli* EHEC) voi olla merkittävästi

## Lisätietoja

lisääntynyt hapottoman mahan seurauksena, johon on johtanut AG, AAG tai PPI-lääkkeiden käyttö. Kaikki potilaat, joilla on näitä infektioita, tulisi tutkia GastroPanel®-testillä AG:n ja/tai AAG:n poissulkemiseksi tai toteamiseksi.

- Kaikki, joilla todetaan AG tai AAG GastroPanelilla tulee lähettää gastroskopiaan diagnoosin ja hoidon varmistamiseksi.

On huomioitava, että <sup>13</sup>C ureahengitystesti (UBT), ulosteen antigeenitesti tai *H. pylori* vasta-ainetesti eivät paljasta atrofista gastriittia. UBT ja ulosteen antigeenitesti voivat antaa väärän negatiivisen tuloksen jopa 50 %:ssa *H. pylori* -infektioita, erityisesti, jos potilaalla on *H. pylori* -infektion tai autoimmuunitaudin aiheuttama atrofinen gastriitti, vuotava peptinen haavatauti, krooninen PPI-käyttö, antibioottihoitoa, tai MALT-lymfooma, minkä on aiheuttanut *H. pylori* -infektio. GastroPanel®-tutkimus on myös sopiva terveiden oireettomien henkilöiden seulontaan, koska *H. pylori* -infektio, AG tai AAG niihin liittyvine riskeineen ovat usein oireettomia.

Biohit Oyj tähdentää, että verinäytteestä tehtävä GastroPanel ei ole mahasyöpätesti vaan mm. mahasyövän riskin löytävä testi. Se löytää luotettavasti oireettoman ja dyspepsiapotilaan helikobakteeri-infektion ja mahalaukun limakalvon surkastuman (atrofisen gastriitin) sekä niihin liittyviä riskejä ajoissa parantavan hoidon ulottuviin.

Vuonna 2012, 16 johtavan gastroenterologin ryhmä 12:sta eri maasta julkaisi yhteisen kannanoton, jonka mukaan atrofisen gastriitin seulonta ja toteaminen GastroPanel-testillä on erittäin perusteltua (1). Samalle kannalle päätyi myös laaja ns. Maastrich IV suositus, jossa veritestejä suositellaan osaksi mahalaukun helikobakteeri-infektion ja atrofisen gastriitin tutkimus- ja hoitoketjua (2). Näiden lisäksi Kiotossa annettiin laajaan kansainväliseen konsensuskseen perustuva suositus, jonka mukaan GastroPanel testiin kuuluvien biomerkkiaineiden käyttö mahalaukun sairauksien diagnostiikassa ja seulonnassa on erittäin soveltuva menetelmä korvaamaan mahalaukun tähytykset, joista suuri osa tehdään aivan turhaan (3). Edelleen vuonna 2012, 63 asiantuntijaa 24 maasta totesivat, että mahalaukun limakalvon surkastuma (atrofisen gastriitti) voi johtaa muun muassa mahasyöpään ja siksi sitä on seurattava säännöllisin väliajoin (4). Atrofisen gastriitin löytyminen vaatii mahan tähytyksen ja säännöllisen seurannan. Mahasyövän varhaistoteaminen ja hoitaminen parantaa potilaan ennustetta merkittävästi. Nykyisen käytännön mukaan mahasyöväet todetaan lähes aina liian myöhään, koska nykykäytännössä helikobakteeri-infektion diagnostiikassa käytettävät testit (<sup>13</sup>C ureahengitystesti ja ulosteen antigeenitesti) eivät löydä luotettavasti helikobakteeri-infektiota. Kyseiset testit eivät löydä mahalaukun limakalvon surkastumaa (atrofista gastriittia) eivätkä myöskään siihen liittyviä riskejä kuten maha- ja ruokatorvisyöpä sekä B12-vitamiinin, raudan ja kalsiumin vajetta riskeineen.

Verinäytteestä helposti tehtävän GastroPanelin on osoitettu olevan erittäin kustannustehokas testi. Mahasyövän riskin ja eri riskitekijöiden seulominen säästää Nordic Healthcare Groupin kehittämän kustannuslaskentamallin mukaan yhden ikäluokan (esimerkiksi 50-vuotiaiden) terveydenhuolto-kustannuksia Suomessa valtakunnallisella tasolla jopa yli 60 miljoonaa euroa, mutta tämä edellyttää uusien tehokkaiden menetelmien käyttöönottoa ja tarjontaa. Maailmalla miljoonia potilaita on jo testattu näillä biomerkkiainetesteillä.

Tavanomaisilla testeillä, joita käytetään dyspepsian ja helikobakteeri-infektion diagnosointiin, esim. <sup>13</sup>C-ureahengitystestillä (UBT) tai ulosteen antigeeni- tai vasta-ainetestillä ei voida diagnosoida tarkasti mahan hapontuotannon tasoa eikä helikobakteeri-infektiota tai autoimmuunitaudin aiheuttamaa atrofista gastriittia

## Lisätietoja

(AG), joihin liittyy mahasyövän riski ja muita seurauksia. Potilailla, joilla on atrofisen gastriitti, MALT-lymfooma tai vuotava peptinen haavatauti, ja potilailla, jotka käyttävät PPI-lääkitystä tai antibiootteja, UBT tai ulosteen antigeenitesti antavat usein virheellisen negatiivisen tuloksen, jolloin helicobakteeri-infektio riskeineen jää havaitsematta (5-9).

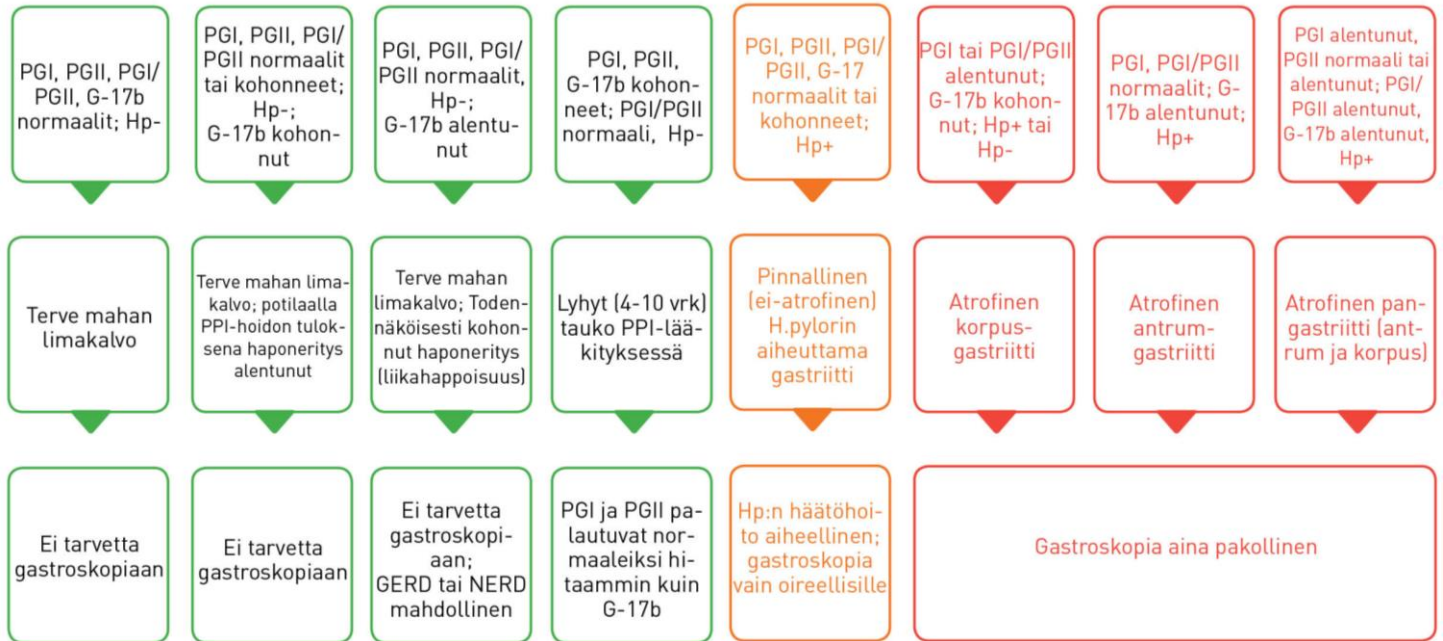
GastroPanel-testillä voidaan diagnosoida mahalaukun runko-osan (korpus) tai pohjaosan (antrum) tai molempien atrofisen gastriitti. Sen sijaan gastroskopiassa eli mahalaukun tähystyksessä atrofisen gastriitin tarkka diagnoosi ei ole aina mahdollista muutamasta pienestä koepalasta, jotka edustavat vain pientä otosta aikuisen mahalaukun limakalvon alueesta. Patologin tekemä diagnoosi limakalvon surkastumisesta (erityisesti lievästä surkastumisesta) on subjektiivinen diagnoosi, jossa on huomattavaa vaihtelua havainnoijien välillä. Samoin gastroskopian tarkkuus riippuu tähystyksen tekevän lääkärin kokemuksesta ja pätevydestä. GastroPanelissa tällaisia puutteita ei ole, sillä se on automatisoitu ELISA-pohjainen laboratoriotestit. Itse asiassa tähystyksessä otetun koepalan histologinen tutkimus ei ole luotettava standardi (10), vaikka sitä tällä hetkellä käytetään sellaisenaan. Sen rajoitukset diagnostisessa tarkkuudessa verrattuna seerumin biomerkkiaineisiin tulisi ottaa huomioon (11, 12).

Kun tutkimuksen tekevät taitava gastroenterologi ja patologi, vastaavuus GastroPanelin ja mahalaukun koepalasta tehtävän tutkimuksen välillä on erittäin hyvä, painotetulla kappa-testillä mitattuna yli 0,8 (lähes täydellisen raja) (13). On tärkeää huomata, että diagnoosi mahalaukun surkastumisesta, jossa mahalaukun koepaloja ei käytetä, eli pelkästään gastroskopiaan perustuva diagnoosi, on hyvin subjektiivinen (14). Kun GastroPanel osoittaa, että mahalaukun limakalvo on terve (ei helicobakteeri-infektiota ja/tai ei atrofista gastriittia), kliiniset oireet aiheuttaa usein toiminnallinen ruoansulatushäiriö tai muu toiminnallinen häiriö, johon ei liity orgaanista mahan limakalvon sairautta.

**GastroPanelin merkkiaineprofiilit**

## GastroPanel® – tulkintakaavio

**GastroPanel testillä (PGI, PGII, PGI/PGII, G-17b, Hp-Ab) todettavat rakenteelliset ja toiminnalliset ylävatsaoireiden syyt**



  Rakenne on normaali    
   Yleislääkärin hoidettavissa    
   Syytä hakeutua erikoislääkärille; gastroskopia ja koepalat

**Lähteet:**

- 1) Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K and Sung J: Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. Scand J Gastroenterol 47: 136–147, 2012.
- 2) Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM and Kuipers EJ: European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut 61: 646-664, 2012.
- 3) Sato K et al. 2014 Serological tests (Pepsinogen I and II and anti-H.pylori antibody) are useful for selecting subjects at high risk for gastric cancer. The Kyoto Global Consensus Meeting on H. pylori Gastritis. Time for a change. January 30th – February 1st, 2014. Kyoto, Japan. (lähetetty julkaistavaksi)

- 4) Dinis-Ribeiro M et al. 2012 Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.
- 5) Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1005-1009.
- 6) Savarinoa V, Vignierib S, Cella G. The 13C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1999;45:118-122 doi:10.1136/gut.45.2008.i18
- 7) Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35(2):138-141.
- 8) Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007; 12(3):231-237.
- 9) Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(2):280–322.
- 10) Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, Koike T, Ohara S, Sipponen P, Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and a normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009;15 (7):853-859.
- 11) Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H and Talley NJ: Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:448-1455.
- 12) Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor P, Liang H, Dawsey S, Liu B, Fan JH, Abnet C. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009;58:636–42. doi:10.1136/gut.2008.168641.
- 13) Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885–891.
- 14) Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arai K, Yamamichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori levels. *Int J Cancer* 2008; 123: 917–926.