
Diagnostikk av tomme jernlagre – ikke bruk s-jern

KLINIKK OG FORSKNING

GEIR MAGNE NØDTVEDT

OLE CHRISTEN LØVLI

Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk forskningssenter
7489 Trondheim

ARNE ÅSBERG

Avdeling for klinisk kjemi
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Ved diagnostikk av tomme jernlagre er analyse av s-ferritin anbefalt, men ennå rekvireres andre analyser. Vi undersøkte den diagnostiske nøyaktigheten av s-jern, s-transferrin, s-transferrinmetning, b-hemoglobin og erytrocytt-MCH for tomme jernlagre. Data ble hentet fra 3 029 kvinner i alderen 20 – 45 år. I fravær av beinmargaspirat benyttet vi s-ferritin som fasit for tomme jernlagre.

Høyest diagnostisk nøyaktighet har s-transferrin. S-jern bidrog ikke med vesentlig selvstendig informasjon og bør ikke brukes ved diagnostikk av tomme jernlagre.

Jernmangel er et vanlig problem i hele verden, særlig hos barn og kvinner i fertil alder (1). Men jernmangel er ikke et entydig begrep. Vi taler gjerne om tomme jernlagre når det er mangel på jern i vevene og erytropoesen viser laboratoriemessige tegn til jernmangel; og vi taler om jernmangelanemi når jernlagrene er tomme hos pasienter med anemi (1). Undersøkelser fra perioden 1980 – 95 viste at gjennomsnittlig 8 % av norske kvinner i alderen 16 – 48 år hadde tomme jernlagre, mens 2 % hadde jernmangelanemi (2).

Diagnostikk av tomme jernlagre blir oftest utført etter påvist anemi, men i noen situasjoner, som ved helsekontroll av gravide og i befolkningsundersøkelser, kan det være aktuelt å vurdere jernlagrenes størrelse uansett om personene har anemi eller ei.

Den eldste og best etablerte metode til diagnostikk av tomme jernlagre er histologisk undersøkelse av beinmarg (1, 3). I dag foretrekkes måling av s-ferritinnivå, noe som gir meget god diagnostisk nøyaktighet for tomme jernlagre (3, 4). Men fortsatt brukes s-jern, s-transferrin og s-transferrinmetning i en viss utstrekning. For eksempel ble det ved Regionsykehuset i Trondheim i 1998 utført 44 600 analyser av s-ferritin, 7 171 av s-jern og 3 474 av s-transferrin (produksjonsstatistikk, Avdeling for klinisk kjemi). Hvis det er ønskelig å bruke s-jern og s-transferrin i diagnostikk av tomme jernlagre, er det av interesse å vite om vi trenger å rekvirere begge analysene, eventuelt også s-transferrinmetning. Vi har ikke funnet publikasjoner som belyser denne problemstillingen. I denne undersøkelsen studerte vi den diagnostiske nøyaktigheten av s-jern, s-transferrin, s-transferrinmetning, b-hemoglobin og erytrocytt-MCH i diagnostikk av tomme jernlagre.

Materiale og metoder

Data ble hentet fra Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag 1995 – 97, der alle innbyggere over 20 år ble invitert til å delta. Av 94 194 inviterte møtte 65 333 (69 %). Undersøkelsen omfattet rundt 40 delprosjekter, og vår studie er basert på data fra to av disse.

I det ene prosjektet har Berit Borch-Iohnsen, Institutt for ernæringsforskning, Universitetet i Oslo, undersøkt jernstatus hos ikke-gravide og ikke-blodgivende kvinner i alderen 20 – 45 år. Til dette formål ble det tatt ekstra blodprøver av 3 090 kvinner. Analyser av s-ferritin, b-hemoglobin og b-erytrocytter ble utført, og erytrocytt-MCH ble kalkulert. Undersøkelse av erytrocytt-MCV ble oppgitt pga. at det kunne gå mer enn 24 timer fra prøvetaking til analyse, slik at holdbarhetstiden for analysen kunne overskrides. Blodprøvene ble oppbevart i romtemperatur før analyse. Prøvetaking eller analyser var ufullstendig for 61 kvinner.

I det andre prosjektet ble 65 238 personer screenet for arvelig hemokromatose, med analyse av s-jern og s-transferrin og kalkulering av s-transferrinmetning. Det var ikke krav om at personene skulle være fastende.

Vårt datasett er fremkommet ved en kobling av data fra de to prosjektene. Det inneholder variablene alder, s-ferritin, b-hemoglobin, b-erytrocytter, erytrocytt-MCH, s-jern, s-transferrin og s-transferrinmetning fra 3 029 kvinner. Prevalens av tomme jernlagre, definert som s-ferritin under 12 μ g/l, var 15 % (B. Borch-Iohnsen, personlig meddelelse).

Ferritin ble analysert på et Abbott AxSym-apparat med reagenser fra Abbott Laboratories, USA. Analysen er kalibrert mot WHO Ferritin 80/602 First International Standard. Øvre referansegrense med denne metoden er 110 μ g/l for kvinner og 200 μ g/l for menn. S-jern ble analysert på et Hitachi 911-apparat ved hjelp av en ferrozimmetode (5) med reagenser fra Boehringer Mannheim, Tyskland. Metoden ble kalibrert med Cfas, BM Ident. No.: 759350. S-transferrin ble analysert på samme Hitachi-apparat ved bruk av en immunturbidimetrisk metode med reagenser fra DAKO A/S, Danmark (6). Metoden ble kalibrert mot internasjonal standard CRM 470. S-transferrinmetning ble kalkulert som $100 \times (\text{s-jern} / 2 \times \text{s-transferrin})\%$, der konsentrasjonen av s-transferrin i μ mol/l ble beregnet ut fra en molekylvekt på 79 570. Faktoren 2 i nevneren kommer av at ett molekyl transferrin binder to atomer jern. B-hemoglobin og b-erytrocytter ble analysert på et Coulter JS-apparat fra Coulter, USA.

Diagnosen tomme jernlagre ble bestemt på grunnlag av s-ferritinverdi. Ulike grenser for s-ferritin har vært i bruk (4). For ikke å gjøre resultatene avhengig av én grenseverdi, undersøkte vi variablenes diagnostiske nøyaktighet for grenseverdier for s-ferritin fra 10 µ g/l til 20 µ g/l. Jo lavere grensen settes, jo høyere blir s-ferritins spesifisitet for tomme jernlagre, men jo lavere blir sensitiviteten (4).

Diagnostisk nøyaktighet ble vurdert for hver variabel alene (univariat) med "receiver operating characteristic" (ROC)-kurveanalyse (7), og for kombinasjoner av variabler (multivariat) med logistisk regresjon (8). Ved bruk av logistisk regresjon fremkommer modeller av formen: Sannsynlighet for tomme jernlagre = $eF/(1+eF)$, der for eksempel $F = k_0 + k_1 \times s\text{-jern} + k_2 \times s\text{-transferrin}$. Den diagnostiske nøyaktigheten av de ulike modellene ble sammenliknet med ROC-kurveanalyse, med modellenes estimerte sannsynlighet for tomme jernlagre som variabel. Logistisk regresjon ble utført ved hjelp av programmet SYSTAT, versjon 7.0 og ROC-kurveanalyse med programmet MedCalc, versjon 4.20.

Resultater

Den univariate diagnostiske nøyaktigheten for de ulike variablene går frem av tabell 1, som viser arealet under ROC-kurvene. Dette arealet kan tolkes som sannsynlighet for at testen plukker ut riktig person med sykdom (her tomme jernlagre) hvis den blir presentert for et stort antall par, en syk og en frisk (9). En ideell test har et areal under ROC-kurven lik 1. En test som ikke skiller mellom to helsetilstander, har arealet 0,5. For alle variablene blir den diagnostiske nøyaktigheten dårligere med økende grenseverdi for tomme jerndepoter. Men rangeringen er den samme ved hver grenseverdi, med s-transferrin som den beste testen.

Tabell

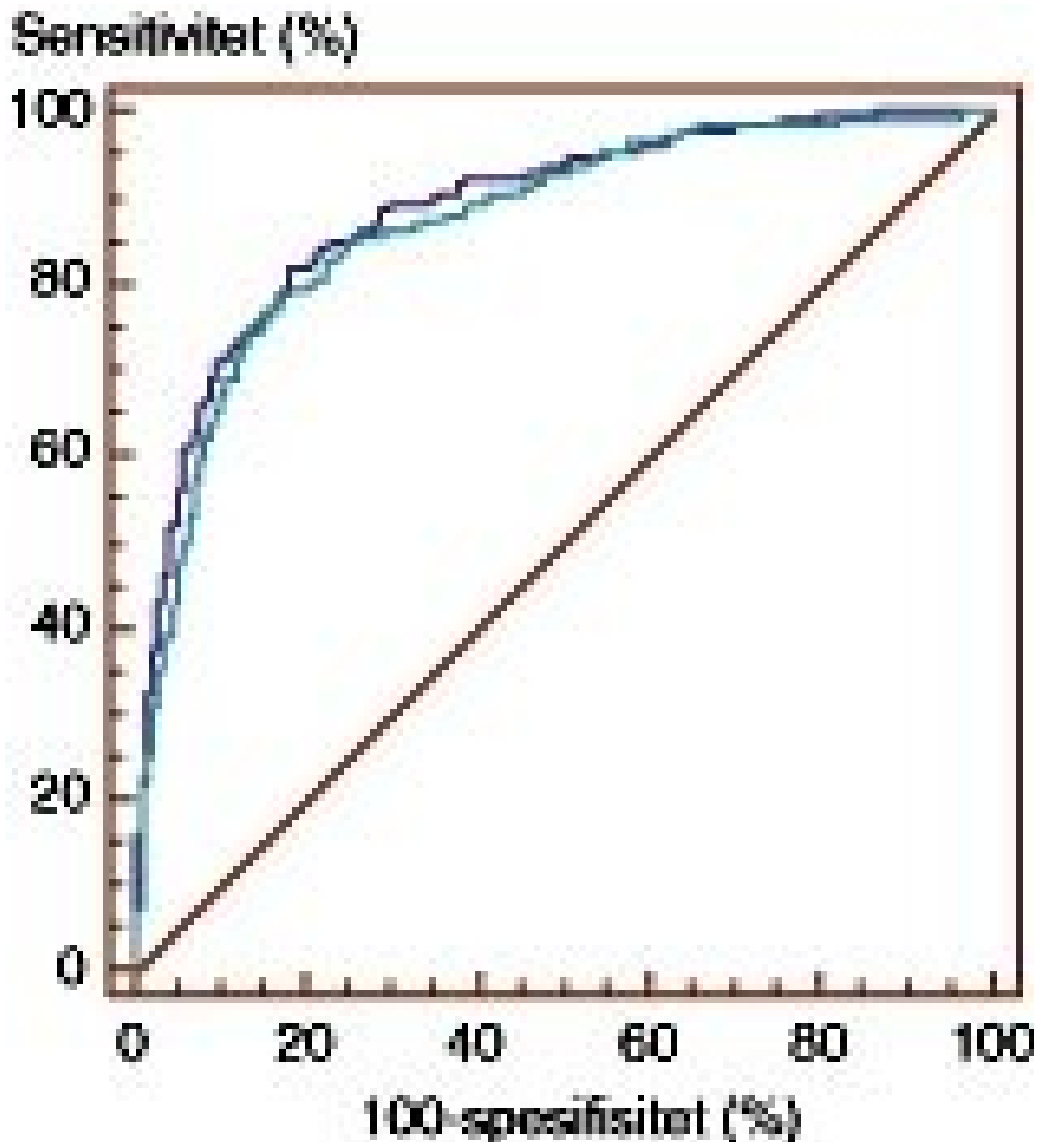
Test	Areal under ROC-kurve. Grense for tomme jernlagre, s-ferritin i µ g/l											
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	
Transferrin	0,809	0,804	0,799	0,786	0,776	0,770	0,760	0,755	0,752	0,750	0,749	
Transferrinmetning	0,797	0,778	0,762	0,743	0,733	0,725	0,710	0,698	0,689	0,680	0,676	
MCH	0,755	0,750	0,732	0,721	0,711	0,700	0,685	0,676	0,673	0,666	0,656	
Hemoglobin	0,752	0,735	0,712	0,700	0,693	0,681	0,669	0,659	0,657	0,648	0,645	
Jern	0,733	0,710	0,692	0,673	0,665	0,658	0,646	0,633	0,624	0,615	0,610	
Erytrocytter	0,527	0,517	0,514	0,514	0,516	0,515	0,516	0,514	0,514	0,512	0,516	
Alder	0,510	0,501	0,501	0,513	0,520	0,515	0,517	0,518	0,522	0,521	0,526	

Multivariat analyse ble utført ved to grenseverdier for tomme jernlagre, s-ferritin under henholdsvis 10 µ g/l og 15 µ g/l. For hver grenseverdi startet vi med den beste testen fra den univariate analysen, la til den nest beste, sjekket om den hadde statistisk signifikant koeffisient, og så videre til alle variabler var undersøkt. Ikke ved noen grenseverdi bidrog s-transferrinmetning og erytrocytt-MCH med selvstendig informasjon. Sammenlikning av modellene med ROC-kurveanalyse viste ikke noe signifikant ($p < 0,05$) bidrag fra b-erytrocytter og alder.

Den beste modellen ved begge grenseverdiene hadde variablene s-transferrin, b-hemoglobin og s-jern, men bidraget fra s-jern var bare så vidt statistisk signifikant.

For å teste modellene med og uten s-jern mer realistisk, ble materialet delt i to ved at vi tildelte hvert individ et tilfeldig tall mellom 0 og 1, og delte ved verdien 0,5. Gruppe 1 ble bestående av 1 555 og gruppe 2 av 1 474 individer. Randomiseringen var vellykket, for vi fant ingen vesentlige forskjeller mellom gruppene når vi sammenliknet gjennomsnittet av de ulike variablene.

Gruppe 1 brukte vi til å estimere koeffisientene for modell M1 med variablene s-transferrin, b-hemoglobin og s-jern, og modell M2 med variablene s-transferrin og b-hemoglobin. Modellene testet vi på gruppe 2 ved hjelp av ROC-kurveanalyse. Resultatet fremgår av tabell 2, som ikke viser noen statistisk signifikante forskjeller mellom modellene ved noen grenseverdi for tomme jernlagre. Figur 1 viser ROC-kurvene for M1 og M2 ved s-ferritin lik 10 µ g/l som grenseverdi.



Figur 1 ROC-kurveanalyse for modellene M1 (heltrukket linje) med variablene s-transferrin, b-hemoglobin og s-jern og M2 (stiplet linje) med variablene s-transferrin og b-hemoglobin. S-ferritingrense for tomme jernlagre er 10 µ g/l. Arealet under ROC-kurvene kan tolkes som sannsynlighet for at testen plukker ut riktig person med sykdom (her tomme jernlagre) hvis den blir presentert for et stort antall par, en syk og en frisk. Modellene er fremkommet ved bruk av logistisk regresjon, og har formen: Sannsynlighet for tomme jernlagre = $e^F / (1 + e^F)$. I modell M1 vil for eksempel $F = k_0 + k_1 \times \text{s-transferrin} + k_2 \times \text{b-hemoglobin} + k_3 \times \text{s-jern}$

Tabell

Modell	<ul style="list-style-type: none"> • Areal under ROC-kurve (SD) • Grense for tomme jernlagre, s-ferritin i μ g/l 	
	10	15
M1	0,880 (0,016)	0,818 (0,015)
M2	0,869 (0,017)	0,812 (0,015)

Diskusjon

En undersøkelse av diagnostisk nøyaktighet står og faller med diagnosen, eller ”gullstandard”. I dette tilfellet burde vi ideelt sett ha farget beinmargsaspirat og satt diagnosen tomme jernlagre ut fra mikroskopifunn. Av etiske, økonomiske og praktiske årsaker var det umulig. Vi har brukt den nest beste ”gullstandard”, s-ferritin. I en metaanalyse der jerninnhold i beinmargsaspirat var fasit, hadde s-ferritin et areal under ROC-kurven lik 0,95 i diagnostikk av tomme jernlagre hos pasienter med anemi (4). Fordi s-ferritin er et akuttfaseprotein, ble den diagnostiske nøyaktighet undersøkt for en undergruppe som hadde inflammasjon, leversykdom eller neoplastiske sykdommer. Arealet under ROC-kurven var nesten like stort for denne undergruppen, 0,93, men optimal grenseverdi lå høyere (4).

Vårt materiale hadde ingen data om eventuell inflammasjon, så vi kunne ikke justere grenseverdien etter slike opplysninger. Vi valgte likevel å undersøke den diagnostiske nøyaktigheten til variablene ved ulike grenseverdier for s-ferritin, for å gjøre konklusjonene mindre avhengig av én valgt grenseverdi. Økende grenseverdier for s-ferritin gir fallende diagnostisk nøyaktighet. Forklaringen kan dels være at personer med mindre uttalt jernmangel inkluderes, og lettere grad av sykdom er vanskeligere å finne enn uttalt grad; dels at vi med økende grenseverdier inkluderer flere pasienter med lagerjern i gruppen med antatt tomme jernlagre.

Når man estimerer koeffisienter og tester modellen på det samme materialet, kan man ved logistisk regresjon og andre metoder for diskriminantanalyse overvurdere den diagnostiske nøyaktigheten til en modell. Årsaken er at koeffisientene alltid blir mer eller mindre spesialtilpasset til det materialet de er estimert i. Derfor bør man estimere koeffisientene til modellene i ett materiale og teste modellene på et annet. Fordi vårt materiale var stort nok til det, valgte vi å dele det i to; estimerte koeffisientene på den ene halvparten og testet modellenes diagnostiske nøyaktighet på den andre halvparten.

Det mest iøynefallende funnet i undersøkelsen vår er at når s-transferrin og b-hemoglobin er kjent, bidrar ikke s-jern eller s-transferrinmetning med selvstendig informasjon til diagnostikk av tomme jernlagre. Ved Medline-søk har vi ikke funnet andre arbeider som belyser akkurat samme problemstilling, men en undersøkelse av 93 gravide afrikanske kvinner viste at den diagnostiske nøyaktigheten til s-jern er langt dårlige enn til s-transferrin (10), og i en undersøkelse av 101 anemiske pasienter med andre medisinske problemer var s-transferrinmetning langt dårligere enn s-transferrin (11). Diagnosen tomme jernlagre ble i begge undersøkelser stilt ved mikroskopi av farget beinmargsaspirat.

En mulig svakhet ved vår undersøkelse er at prøven til s-jern ikke nødvendigvis ble tatt om morgenen. Det er vel kjent at s-jern viser døgnvariasjoner (12). På den annen side er prøvetaking i den kliniske hverdag langt fra ideell, prøver til s-jern tas ikke alltid fastende og våre resultater kan være representative for en slik situasjon.

Vi må konkludere at s-jern bør utgå som analyse ved mistanke om tomme jernlagre hos asymptotiske kvinner i fertil alder. Hvorvidt s-jern har noen plass i diagnostikk av tomme jernlagre i andre populasjoner, gjenstår å vise. Allmenne krav til vitenskapelighet og sparsomhet tilsier dermed at klinisk bruk av denne analysen i diagnostikk av tomme jernlagre bør opphøre. Er det ønskelig å bruke analyser i tillegg til s-ferritin, kan s-transferrin være et alternativ, men vi har ikke vist at den bidrar med selvstendig informasjon i tillegg til s-ferritin. De siste årene har det kommet noen arbeider som antyder at serumkonsentrasjonen av løselig transferrinreseptor kan bidra med selvstendig informasjon når s-ferritin er kjent (13, 14). Denne analysen er foreløpig lite tilgjengelig.

Vi takker Berit Borch-Iohnsen for tillatelse til bruk av data fra hennes undersøkelse.

LITTERATUR

1. Cook JD. Iron-deficiency anaemia. *Baillières Clin Haematol* 1994; 7: 787 – 804.
2. Borch-Iohnsen B, Trygg K. Past and present: iron status and iron intake among adults in Norway. *Scand J Nutr* 1997; 41: 125 – 8.
3. Rybo E. Diagnosis of iron deficiency. *Scand J Haematol* 1985; 34 (suppl 43): 1 – 39.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willian A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145 – 52.
5. Siedel J, Wahlefeld A, Ziegenhorn J. AACC meeting abstract. *Clin Chem* 1984; 30: 975.
6. DAKO A/S. Human serum transferrin. Glostrup: DAKO A/S, 1994.
7. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 283 – 98.
8. Pagano M, Gavreau K. Principles of biostatistics. Belmont: Duxbury Press, 1993: 427 – 42.
9. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29 – 36.
10. van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103: 817 – 24.
11. Kis AM, Carnes M. Detecting iron deficiency in anemic patients with concomitant medical problems. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 455 – 61.
12. Ulvik R, Romslo I. Døgnvariasjon i serumjernkonsentrasjonen hos friske mennesker. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1977; 97: 552 – 3.
13. Means RT jr., Allens J, Sears DA, Schuster SJ. Serum soluble transferrin receptor and the prediction of marrow aspirate iron results in a heterogenous

group of patients. Clin Lab Haematol 1999; 21: 161 – 7.

14. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. Blood 1997; 89: 1052 – 7.

Publisert: 30. mai 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 7. juni 2026.