

# Oppdaterte referanseintervaller for klinisk-kjemiske komponenter

## Sammendrag

**Bakgrunn.** De referanseintervaller som i dag brukes til klinisk-kjemiske komponenter er mange av gammel dato. For å oppdatere disse referanseintervaller ble et fellesnordisk prosjekt (Nordic reference interval project, NORIP) organisert.

**Materiale og metode.** I alt 102 nordiske laboratorier, hvorav 31 norske, deltok i prosjektet, og det ble i alt inkludert 3 036 personer over 17 år. I serum og/eller plasma ble i alt 25 komponenter målt.

**Resultater.** Nye, fellesnordiske referanseintervaller for 25 komponenter i serum og plasma er beregnet. Disse er gjort alders- og kjønnsespesifikke når statistiske kriterier tilsa at dette var riktig.

**Fortolkning.** De nasjonale faglige selskaper i Sverige, Danmark, Finland og Norge har anbefalt at forslagene til referanseintervaller blir tatt i bruk, og det samme vil med all sannsynlighet skje på Island. I Norge ble referanseintervallene for sju enzymer tatt i bruk i mai 2003, mens intervallene for de øvrige 18 komponenter anbefales tatt i bruk våren 2004. Med unntak for alkalisk fosfatase (ALP), laktatdehydrogenase (LD), amylase og pancreasamylase skjer det ingen samtidig endring av målemetodene. Medisinske beslutningsgrenser affiseres derfor i prinsippet ikke av endringene i referanseintervaller.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 1506

### Petter Urdal

[petter.urdal@ullevaal.no](mailto:petter.urdal@ullevaal.no)  
Klinisk kjemisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Bjørn Bolann

Laboratorium for klinisk biokjemi  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
og  
Seksjon for medisinsk biokjemi  
Institutt for indremedisin  
Universitetet i Bergen

### Sverre Marstein

Sentrallaboratoriet  
Sentralsykehuset i Vestfold  
3100 Tønsberg

### Pål Rustad

Først Medisinske Laboratorium  
1051 Oslo

### Heidi Steensland

Norsk Klinisk Kjemisk Kvalitetskontroll  
Klinisk kjemisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

### Arne Åsberg

Avdeling for medisinsk biokjemi  
St. Olavs Hospital

De fleste klinisk-kjemiske komponenter som nå måles, har vært målt i flere tiår. I denne tiden har analysemetodene endret seg meget, men tilhørende referanseintervaller er bare i beskjeden grad blitt justert. Det er en arbeidskrevende oppgave å samle et referansemateriale. Ved de fleste laboratorier har man derfor nøyd seg med å hente inn et passende referanseintervall fra litteraturen, noe som har medført at man har benyttet til dels foreldede referanseintervaller samt at det har vært en betydelig variasjon i referanseintervall selv mellom laboratorier som har benyttet samme målemetode.

De fleste målemetoder for en gitt komponent gir resultater som i liten grad avviker fra hverandre. Det er derfor bare unntaksvis grunnlag for referanseintervaller som avviker mye mellom laboratorier. Varierende og dårlig funderte referanseintervaller er et praktisk problem både for klinikere og laboratorier. Ut fra dette har Nordisk forening for klinisk kjemi gjennomført et prosjekt (NORIP, Nordic reference interval project) hvor 102 nordiske laboratorier har deltatt og 3 036 personer over 17 år ble inkludert. De inkluderte personene oppfattet seg som friske og brukte ikke reseptbelagte medikamenter annet enn p-piller og østrogen (ramme 1). Blodprøve ble tatt og i alt 25 komponenter



## Hovedbudskap

- Nye referanseintervaller for klinisk-kjemiske analyser er nylig beregnet i et nordisk samarbeid
- Endringer i referanseintervallene affiserer i utgangspunktet ikke medisinske beslutningsgrenser

ble målt i serum og/eller plasma. Alle laboratorier fikk tilsendt en kalibrator og nivåsatte sin målemetode med denne, hvilket minimerte nivåforskjellene mellom laboratoriene.

## Forslag til referanseintervaller

NORIP har publisert, både som artikkel (1) og på sine Internett-sider (2), alders- og kjønnsespesifikke referanseintervaller for de 25 komponenter som ble målt samt for kalkulerte parametere som transferrinmetning, albuminkorrigert kalsium og LDL (low density lipoprotein)-kolesterol (tab 1) (3). De nasjonale faglige selskaper i Sverige, Danmark, Finland og Norge har anbefalt at NORIPs forslag til referanseintervaller blir tatt i bruk, og det samme vil med all sannsynlighet skje på Island.

I Norge ble referanseintervallene for sju enzymer (ALP, alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), gammaglutamyltransferase (GT), LD, amylase og pancreasamylase) tatt i bruk mai 2003 (4). Samtidig tok man i bruk internasjonalt anbefalte målemetoder for ALP, LD, amylase og pancreasamylase. Dette førte umiddelbart til en

## Ramme 1

### Inklusjonskriterier for referansepersoner

- Føle seg frisk
- Være over 17 år
- Ikke være gravid eller ammende
- Ikke vært alvorlig syk siste måned
- Ikke gitt blod siste fem måneder
- Ikke tatt reseptbelagte midler utover p-piller eller østrogentilskudd siste to uker

**Tabell 1** Referansintervaller<sup>1</sup> for 17 klinisk-kjemiske komponenter i serum

| Komponent                     | Kjønn <sup>2</sup> | Alder <sup>2</sup> (år) | Forslag   |        |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------|-----------|--------|
| Albumin                       | –                  | 18–39                   | 36–48     | g/l    |
|                               | –                  | 40–69                   | 36–45     | g/l    |
|                               | –                  | ≥ 70                    | 34–45     | g/l    |
| Bilirubin                     | –                  | –                       | 5–25      | μmol/l |
| CK                            | Kvinner            | –                       | 35–210    | U/l    |
|                               | Menn               | 18–49                   | 50–400    | U/l    |
|                               | Menn               | ≥ 50                    | 40–280    | U/l    |
| Fosfat                        | Kvinner            | –                       | 0,85–1,50 | mmol/l |
|                               | Menn               | 18–49                   | 0,75–1,65 | mmol/l |
|                               | Menn               | ≥ 50                    | 0,75–1,35 | mmol/l |
| Glukose <sup>3</sup>          | –                  | –                       | 4,0–6,0   | mmol/l |
| Jern                          | –                  | –                       | 9–34      | μmol/l |
| Kalium                        | –                  | –                       | 3,6–4,6   | mmol/l |
| Kalsium                       | –                  | –                       | 2,15–2,51 | mmol/l |
| Kalsium, albuminkorrigert     | –                  | 18–49                   | 2,17–2,47 | mmol/l |
|                               | –                  | ≥ 50                    | 2,17–2,53 | mmol/l |
| Kolesterol                    | –                  | 18–29                   | 2,9–6,1   | mmol/l |
|                               | –                  | 30–49                   | 3,3–6,9   | mmol/l |
|                               | –                  | ≥ 50                    | 3,9–7,8   | mmol/l |
| HDL-kolesterol                | Kvinner            | –                       | 1,0–2,7   | mmol/l |
|                               | Menn               | –                       | 0,8–2,1   | mmol/l |
| LDL-kolesterol                | –                  | 18–29                   | 1,3–4,3   | mmol/l |
|                               | –                  | 30–49                   | 1,5–4,8   | mmol/l |
|                               | –                  | ≥ 50                    | 2,0–5,4   | mmol/l |
| Kreatinin                     | Kvinner            | –                       | 50–90     | μmol/l |
|                               | Menn               | –                       | 60–100    | μmol/l |
| Magnesium                     | –                  | –                       | 0,71–0,94 | mmol/l |
| Natrium                       | –                  | –                       | 137–145   | mmol/l |
| Protein                       | –                  | –                       | 62–78     | g/l    |
| Triglyserider <sup>3</sup>    | –                  | –                       | 0,45–2,60 | mmol/l |
| Jernbindende kapasitet (TIBC) | –                  | –                       | 49–83     | μmol/l |
| Transferrinmetning            | Kvinner            | 18–49                   | 10–50     | %      |
|                               | Kvinner            | ≥ 50                    | 15–50     | %      |
|                               | Menn               | –                       | 15–57     | %      |
| Urea                          | Kvinner            | 18–49                   | 2,6–6,4   | mmol/l |
|                               | Kvinner            | ≥ 50                    | 3,1–7,9   | mmol/l |
|                               | Menn               | 18–49                   | 3,2–8,1   | mmol/l |
|                               | Menn               | ≥ 50                    | 3,5–8,1   | mmol/l |
| Urinsyre                      | Kvinner            | 18–49                   | 155–350   | μmol/l |
|                               | Kvinner            | ≥ 50                    | 155–400   | μmol/l |
|                               | Menn               | –                       | 230–480   | μmol/l |

<sup>1</sup> Referansintervallene er beregnet ut fra 2,5–97,5-percentilene i fordelingen av resultater

<sup>2</sup> Alders- og/eller kjønnsspesifikke referansintervaller er oppgitt dersom det foreligger sikker endring av alder og/eller kjønn, vurdert med statistiske kriterier (3)

<sup>3</sup> For beregning av referansintervaller for glukose og triglyserider ble bare prøver tatt etter minst 12 timers faste benyttet

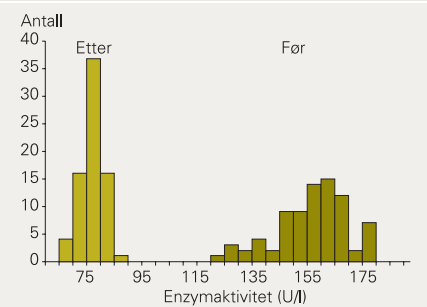
samling hva angår nivået på disse komponenter, som vist i figur 1 for ALP. De foreslåtte referansintervallene for det siste enzymet (kreatinkinase, CK) samt for de øvrige 17 komponentene er anbefalt tatt i bruk i løpet av våren 2004. Forut for dette vil det enkelte laboratorium analysere kalibratorer med kjente verdier for å sikre at målemetodene ligger på riktig nivå (2). Det er en forutsetning for å kunne benytte de nye referansintervallene.

### For noen komponenter blir endringene tydelige

Kreatininnivået måles i dag i økende grad med en spesifikk, enzymatisk målemetode,

som gir noe lavere verdier enn det den vanlige Jaffé-metoden gir. De nå anbefalte referansintervaller fra NORIP er basert på slike enzymatiske målemetoder og ligger derfor noe lavere enn dem man tidligere benyttet. Dersom man bruker den mer uspesifikke Jaffé-metoden, må denne nivåsettes mot enzymatisk metodes nivå før man kan benytte de anbefalte referansintervaller.

For kalsium og kalium er de anbefalte referansintervallene snevrere enn man er vant til, spesielt er øvre referansegrense lavere. Dette kan skyldes at NORIP krevde en nøye standardisert prøvetaking og nøye nivåsettning av analysene. Til daglig har laborato-

**Figur 1**


Fordeling av ALP-resultater i et normal-serum analysert av norske laboratorier før og etter overgang til en standardisert målemetode i mai 2003. Resultatene ble oppnådd av Norsk klinisk kjemisk kvalitetskontroll, som sendte ut ett og samme serum til alle norske laboratorier for analyse i desember 2002 (før) og september 2003 (etter)

riene vansker med å opprettholde så høy kvalitet. Det enkelte laboratorium kan derfor måtte vurdere å utvide sitt referanseintervall noe ut fra den kvalitet på prøvetaking og målinger som de er i stand til å holde.

For CK er øvre referansegrense, spesielt hos menn under 50 år, klart høyere enn den man tidligere hadde. Man vet at fysisk aktivitet gir økt CK-nivå. Personer med kraftig muskelbruk siste uke før prøvetaking ble derfor utelukket fra CK-materialet. Til tross for dette fant man en hale av høye CK-verdier. Ved å splitte opp på ukedag for prøvetaking fant man en betydelig opphopning av høye CK-verdier på mandager og tirsdager. Det taler for at fysisk aktivitet i helgen bidro til de høye verdier. De anbefalte referansintervaller er nok derfor representative for en befolkning med den grad av fysisk aktivitet som utøves i Norden i dag.

### Serum og plasma

NORIP har forslag til referansintervaller både for serum og plasma. Tabell 1 viser serumforslagene. For plasma er de foreslåtte referansintervaller, som ventet, lavere for totalprotein og kalium og høyere for glukose (1). LD-nivå ble bare målt i serum, men man får vanligvis lavere verdier når man måler i plasma.

### Alder og kjønn

Av de 3 036 inkluderte personer var 262 over 69 år, og bare 37 var over 79 år. NORIP gir derfor pålitelige referansintervaller for aldersgrupper opp til 79 år, men har for få data til å egne referansintervaller for personer over 79 år kan beregnes. NORIP inneholdt ikke prøver fra barn og ungdom under 18 år. Referansintervaller for disse aldersgrupper må derfor fremdeles beregnes ut fra hva andre har funnet, slik det er gjort for enzymene (5).

## Biobank

Det er etablert en biobank (NOBIDA) som inneholder nedfrysede prøver av serum, plasma og fullblod fra de 3 036 referansepersonene, samt prøver av det kalibrator- og kontrollmateriale som ble benyttet i prosjektet. Dermed kan man ved fremtidige endringer av målemetoder lettere beregne nye referanseintervaller og sikre at disse er sporbare til de etablerte referanseintervaller. Likeledes kan man bestemme referanseintervaller for ytterligere komponenter utover dem som allerede er tatt med i prosjektet.

## Referansegrenser og beslutningsgrenser

Referansegrenser må ikke forveksles med beslutningsgrenser. Referansegrensene angir konsentrasjonsintervallet som dekker 95 % av resultatene fra friske personer, og det er disse som nå justeres. Beslutningsgrenser angir de verdier som skiller en viss behandling fra en annen behandling eller ingen behandling. Disse burde langt på vei kunne forbli uendret, siden målemetodene er uendret, her unntatt målemetodene for ALP, LD, amylase og pancreasamylase. Men mange føler et betydelig, nesten juridisk ansvar for å finne årsaken til et svar som ligger utenfor referanseintervallet. For disse, og for andre, må det være positivt at man nå bør kunne vente færre falskt abnorme svar, dvs. svar som egentlig er normale, men som feilaktig blir flagget som patologiske.

## Litteratur

1. Rustad P. Reference intervals for 25 of the most frequently used properties in clinical chemistry. *Klinisk Biokemi i Norden* 2003; 15: 10–17.
2. Rustad P. Nordic reference interval project. [www.furst.no/norip/](http://www.furst.no/norip/) (20.10.2003).
3. Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, Fraser CG, Jørgensen N. Objective criteria for partitioning gaussian-distributed reference values into subgroups. *Clin Chem* 2002; 48: 338–52.
4. Strømme JH, Lande K, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Nye referanseintervaller for sju serumenzymer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1310.
5. Strømme JH, Lande K, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Suggested reference intervals for 8 serum enzymes based on the data from the NORIP database. [www.furst.no/norip/reports/enz.htm](http://www.furst.no/norip/reports/enz.htm) 20.10.2003.