

Järn – för mycket och för litet – vad mäter vi?

Järnbrist är ett vanligt tillstånd och för diagnos och utvärdering finns många olika tester – några av de vanligaste beskrivs här.

Den totala mängden järn hos en vuxen människa uppgår till mellan tre och fyra gram och den största delen finns bundet i de röda blodkropparnas hemoglobin. Beroende på balansen mellan järntag och järnförluster finns också en varierande mängd förrådsjärn. Järnet tas upp i tunntarmen och transporteras sedan till blodbildningen i benmärgen och till olika järnförråd. Vid transporten är järn bundet till ett speciellt plasmaprotein, transferrin. Endast en liten del av kroppens järn (mindre än en tusendel) finns som sådant transferrinbundet transportjärn och det byts ut snabbt, ca 10 gånger per dygn.

Järnbrist

Järnbrist, och dess följd tillstånd, järnbristanemin, har alltid varit vanliga och t ex under 1800-talet betraktades bleksot, Chloros, som ett verkligt folkhälsoproblem. Man var fortfarande runt förra sekelskiftet inte helt klar över orsaken utan antog att för litet frisk luft, enformiga arbeten och stillasittande bidrog. Nu vet vi att järn är nödvändigt inte bara för bildningen av hemoglobin i de röda blodkropparnas förstadier utan också för många andra viktiga processer i ämnesomsättningen. Människokroppen är bra på att bevara det järn som finns men marginalerna är små eftersom upptaget av järn ur födan inte är särskilt effektivt. Detta gör att risken för att järnförråden töms ut ökar t ex vid stora menstruationsblödningar eller blodförluster av annan art.

Järn i serum. Järnet i blodplasma finns alltså bundet till transferrin och mängden varierar under dygnet beroende på olika blodbildningshastighet. Eftersom mängden transportjärn är så liten kommer redan små ändringar i "flödet" av järn till och från plasma att ge stora ändringar i järnet. Upp till 40% variation ses under dygnet varför provtagning alltid skall ske standardiserat på morgonen då man har högst plasmajärn. Vid järnbrist ses låga järnvärden men tyvärr kompliceras järnbristdiagnostiken av att även inflammation och infektion sänker järnvärdena pga en omfördelning.

De normala järnnivåerna ligger i området 10–35 μmol, ibland anges ett lägre referensintervall för kvinnor; man beskriver då en realitet vid undersökning av "friska" personer – kvinnor har som grupp lägre järnförråd, förluster vid menstruationsblödningar och graviditeter kan vara svåra att kompensera vid normal kost. För att i tveksamma fall avgöra om ett lågt P-Järn beror på järnbrist eller på någon sjukdom åtföljd av en inflammatorisk reaktion måste andra tester användas.

TIBC. Total Iron Binding Capacity, TIBC, anger hur mycket järn som maximalt kan bindas av plasma eller serum. Eftersom järnet där är bundet till transferrin är TIBC ett indirekt mått på transferrinkoncentrationen. Vid järnbrist ökar bildningen av transferrin och resultatet blir att TIBC ökar vid järnbrist. Vid inflammatoriska tillstånd däremot minskar transferrin och TIBC. Detta ger möjlighet att använda järnmättnadsgraden (P-Fe/TIBC) som hjälpmedel – den blir låg vid järnbrist och normal vid inflammation. TIBC fungerar bra som diagnostiskt test men har tyvärr många nackdelar som klinisk analys och man kan ersätta TIBC med beräkningar som grundas på direkt analys av

transferrinkoncentrationen i plasma. Man vet nämligen att varje molekyl transferrin som mest kan binda två järnatomer.

Osäkerhetsfaktorer vid dessa beräkningar ligger i svårigheten med standardisering av transferrinanalysen och att olika genetiska varianter av transferrin och förändringar av molekylens sammansättning förekommer. Vid användning av TIBC och transferrin måste hänsyn också tas till att graviditet och östrogentillförsel (p-piller) höjer värdena. Vid utveckling av nya metoder har man därför sökt alternativ som mäter järnförrådets storlek – ex. Ferritin.

Ferritin. Ferritin består av ett protein, apo-ferritin, med järn bundet till sig. Det finns i de flesta av kroppens celler och utgör den normala formen för lagring av järn. Även i plasma finns ferritin och det speglar den totala mängden ferritin, d.v.s. järnförrådets storlek. Man brukar uppskatta att $1\mu\text{g/L}$ P-Ferritin motsvaras av 8 mg förrådsjärn. Referensvärden för ferritin varierar beroende på metod och de personer som undersökts. Utöver att män har högre värden så ser man också en ökning med stigande ålder, hos kvinnor är denna ökning inte uppenbar förrän efter efter att menstruationsblödningarna upphört. Man ser också högre värden rapporterade från länder med relativt hög andel kött i kosten. Förekomst av hemokromatos ger också högre värden. Genetiskt betingad (hereditär, "idiopatisk") hemokromatos är en sjukdom med ökad upplagring av järn i kroppen. Tillståndet är vanligt i vissa populationer (framför allt hos kaukasier) och man ser siffror som uppskattar frekvensen anlagsbärare till 8–10% av befolkningen medan kanske en på tusen får sjukdomen. Vid utvecklad hemokromatos ses mycket höga ferritinvärden men också de som bär anlaget utan att vara sjuka kan ha höga ferritinvärden.

Uttalade sänkningar (ofta används gränsen $10\mu\text{g/L}$) av ferritin innebär alltid låga järnförråd. Tyvärr påverkas även ferritin av inflammation och ferritinstegringen efter t.ex. en hjärtinfarkt kan vara långvarig. Vid järnbrist är dock stegringen mindre uttalad och ett lågt P-Ferritin innebär järnbrist även vid samtidig inflammation. Ferritin är alltså användbart för att närmare utreda fall med oklar sänkning av P-Järn och för att konstatera järnbrist innan anemi utvecklats.

Analys. Vid val av analyser för utredning av en patients järnstatus måste man väga in både analystekniska aspekter, kostnad och metodens lämplighet för just den aktuella frågeställningen. Då det gäller misstänkt järnbrist kan man säga att direkt analys av P-Ferritin är det enklaste sättet, värdena sjunker tidigt vid järnbrist, provtagningen är okomplicerad och man får ett mått på järndepåerna. P-Järn reagerar betydligt senare vid utveckling av järnbrist och man har många felkällor. P-Järn är emellertid en relativt billig analys med god teknisk analyskvalitet. Man måste därför räkna med att järnbestämningar en tid behåller sin position vid dessa utredningar. Ur diagnostisk synvinkel intar bestämning av järnmättnadsgrad med hjälp av TIBC (eller P-Transferrin) en mellanposition – det reagerar senare än ferritin men före P-Järn.

Under uppbyggnad av järnförråden, exempelvis vid behandling av en järnbristanemi, kommer hemoglobinvärdet och järnmättnaden ofta att normaliseras innan ferritin stiger som ett tecken på att blodbildningens behov tillfredsställs innan järnförråden byggs upp.

De klassiska sk blodkroppindex, alltså beräkningar av de röda blodkropparnas storlek och hemoglobinnehåll, är sena tecken på blodbrist. De påverkas i regel först då anemin är ett faktum och har därför sin största användning för att närmare beskriva en anemi och leda utredningen på rätt spår.

Vid misstänkt ökad järnupplagring (hemokromatos, leversjukdom, ökad ineffektiv erythropoes, transfusionssideros) är givetvis ferritin en mycket värdefull analys
– dessutom kan man utföra genetisk diagnostik för att utreda misstänkta fall av genetiskt betingad hemokromatos.

Nya analyser

Transferrinreceptorn. Järn transporteras som nämnts till benmärgen bundet till transferrin. På ytan av de omogna röda blodkropparna finns en receptor som underlättar järnets transport in i cellen och som dessutom tycks vara av betydelse för bildningen av ferritin. Transferrinreceptorn finns även i en lösform i plasma och dess bildning ökar vid järnbrist. Man har visat att bestämning av transferrinreceptorn kan vara ett bra, tidigt tecken då järnbrist utvecklas och detta kan vara av värde i situationer då ferritinvärdena är svårbedömda, t ex vid samtidig inflammation.

Hypokroma erythrocyter. Om det föreligger en brist på järn under bildningen av röda blodkroppar minskar bildningen av hemoglobin och blodkropparna blir små och "bleka" dvs de har ett lågt hemoglobinnehåll. Med speciella instrument, som analyserar blodceller med sk flödescytometri, kan hemoglobinnehållet i ett stort antal röda blodkroppar bestämmas i ett vanligt blodprov. Man kan då beräkna andelen blodkroppar med lågt hemoglobinnehåll, de hypokroma erythrocyterna. Det har visat sig att dessa ökar markant i en tidig fas av anemiutvecklingen. Analysen har framför allt kommit till användning inom njurmedicinen för att upptäcka vad man kallar för funktionell järnbrist hos patienter som behandlas med erythropoietin. Detta hormon, som stimulerar bildningen av röda blodkroppar, används vid svår njursjukdom för att motverka den anemi som ofta förekommer.

Retikulocyter. Retikulocyter är namnet på nybildade röda blodkroppar. Med speciella färgämnen och flödescytometriska metoder kan man studera retikulocyterna och deras hemoglobinnehåll. Denna analys kan komma att bli betydelsefull för att snabbare se förändringar i samspelet mellan blodbildning och järntillgång.

Mats Bergström

Överläkare, klinisk kemi