

Miten iäkkään laboratorio-arvoja pitää tulkita?

Reijo Tilvis
Geriatripäivät
Oulu 28.1.2010

Aiheet

- Miksi laboratorioarvot muuttuvat vanhetessa?
- Mitkä muuttuvat ja mihin suuntaan?
- Muutosten merkitykset ennusteindikaattoreina väestötasolla
- Mitä poikkeava arvo merkitsee kliinisessä käytännössä?
Huom. Nyt ei tarkastella "tervettä ikääntymistä".

Miten laboratorioarvot muuttuvat vanhetessa?

Viiterajat ongelmallisia

- Vanhusväestön laboratorioarvojen viiterajoista on yllättävän vähän hyvin dokumentoitua tutkimustietoa.
- Kun tutkitaan edustavia otoksia ikääntyneitä henkilöitä väestötasolla, iän myötä yleistyvät kliiniset ja subkliiniset sairaudet – jokainen erikseen ja ne kaikki yhdessä – kuten myös niiden lääkehoidot vinouttavat useimpia laboratorioarvoja patologiseen suuntaan.
- Kuvaavin esimerkki on käsitys seerumin albumiinin laskusta vanhuudessa. Se laskee lähes kaikissa akuuteissa ja kroonisissa sairauksissa ja myös ravitsemushäiriöissä, mutta säilyy terveillä vanhuksilla normaalina.
- Näyttäisi siltä, että *laboratorioarvojen viiteväli levenisi* ja että niiden keskiarvo siirtyisi lievästi patologiseen suuntaan.

Vanheneminen ja laboratorioarvot Taustaksi yleistyksiä (1)

- Vanhenemisen vaikutukset laboratoriotutkimusten tuloksiin ovat selvästi vähäisempiä kuin sairauksien.
- Vanhenemiselle on tyypillistä kroonisten tulehdusprosessien aktivoituminen ja kasvutekijäteiden inaktivoituminen.
- Vanheneminen on metabolian siirtymistä anaboliasta kataboliaan.
- Vanhetessa muuttuvat selvimmin endokriiniset funktiot ja niitä kuvaavat laboratorioarvot.
- Elintapoja ja ravitsemustottumuksia peilaavat laboratorioidut noudattavat kaksois-S-käyrää.

Vanheneminen ja laboratorioarvot Taustaksi yleistyksiä (2)

- Elintoimintoja mittaavat laboratoriotulokset muuttuvat noin yhden prosenttiyksikön vuosivauhdilla.
- Epäspesifisten laboratoriotutkimusten luotettavuus elinspesifisten toimintojen mittareina heikentyy ikääntymisen myötä.
- Elimistön homeostaasia mittaavat laboratorioarvot ovat hyvin vakaita.

Poikkileikkaustutkimusten mukaan havaittavia
iänmukaisia muutoksia (1)

| | Nousee | Laskee | Ei muutu |
|------------------|-------------------------------|--|--|
| S- elektrolyytit | B-Gluk, urea-N, uraatti, S-Cu | Kokonais-Ca, S-P (miehillä), S-Zn | S-Na, S-K, S-Cl, S-Mg bikarbonaatti, kreatiniini |
| Veriarvot | | punasolut, Hb, valkosolut, seerumin rauta, transferrini, B-vitamiini, folaatti | verihutaleet |

Poikkileikkaustutkimusten mukaan havaittavia
iänmukaisia muutoksia (2)

| | Nousee | Laskee | Ei muutu |
|-----------|---|---|-----------------|
| Hormonit | | parathormoni, insuliini, c-peptidi, gastriini | |
| Entsyymit | ASAT (tai =), AFOS, HFOS, gamma-GT, CK ja CK-MB (↓hyvin vanhoilla) LDH, amylaasi, trypsiini | AFOS (hyvin vanhoilla) | ALAT |

Poikkileikkaustutkimusten mukaan havaittavia
iänmukaisia muutoksia (3)

| | Nousee | Laskee | Ei muutu |
|------------|-------------------------------|---|-----------------|
| Proteiinit | haptoglobiini, IgA, IgG | albumiini (tai =), prealbumiini, IgM, IgD | IgE |
| Lipidit | kolesteroli, triglyseridit | | |

Pitkittäistutkimukset korjaavat kuvaa

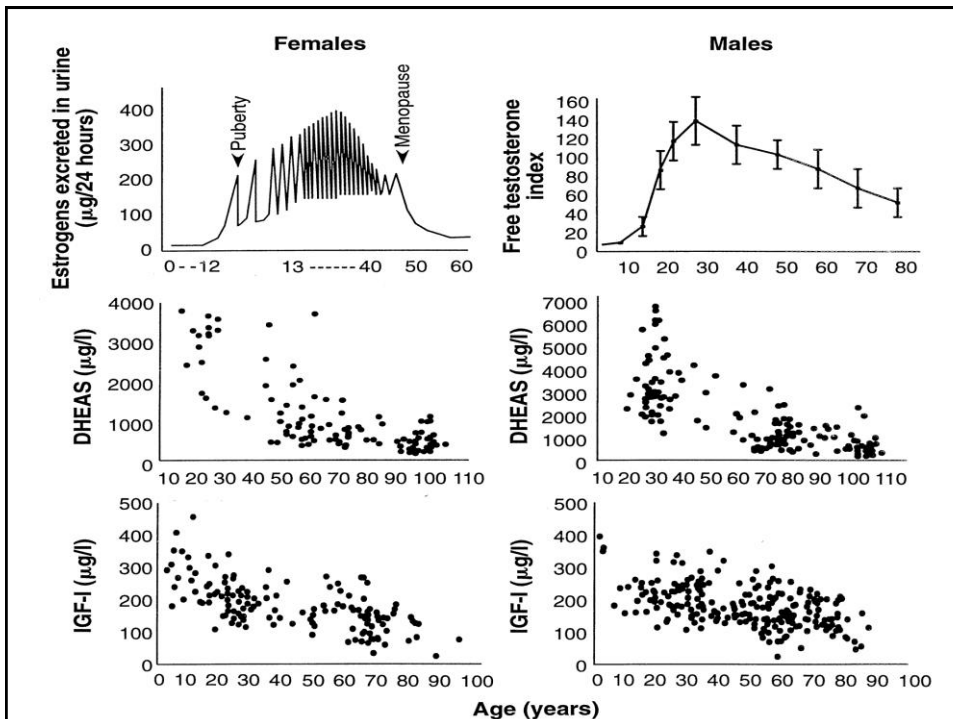
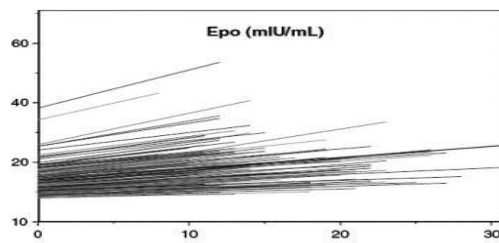
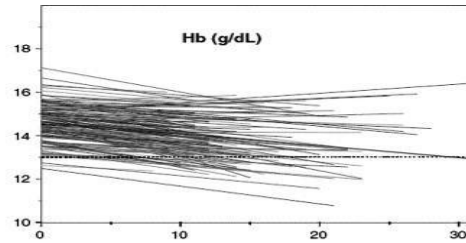
- Myöhäisvanhuudessa myös lipidit laskevat:

Kokonaiskolesteroli: miehillä 75 v >
naisilla 80 v >

HDL-kolesteroli: Naiset > 65 v, miehillä vähemmän

Triglyseridit laskevat vasta viimeisinä vuosina?

Hb laskee ja Epo nousee pitkäaikaisseurannassa



Iän vaikutukset insuliinieritykseen ja glukoosimetaboliaan

- Glukoositoleranssin heikentyminen alkaa n. 40 ikävuoden iässä.
- Insuliinin erityis ei juuri vähene.
- Plasman paastoinsuliiniarvo nousee hyvin vähän iän myötä, mutta on korkea aikuistyyppin (Tyyppi II) sokeritaudissa.
- Paastoverensokeri nousee vain vähän (n. 0,056 mmol/l/10 vuotta).
- Sokerirasituskokeessa verensokerin nousu selvempi:
 - 1 tunnin arvo 0,50 mmol/l/10 vuotta
 - 2 tunnin arvo 0,28 mmol/l/10 vuotta

Seerumin kilpirauhashormonipitoisuuksiin iäkkäillä vaikuttavia tekijöitä (1)

Kuljetusproteiinien TBG (thyroid binding protein), TBPA (thyroid binding prealbumin) ja TBA (thyroid binding albumin) seerumipitoisuuden muutokset

- maksasairaudet
- nefroottinen syndrooma
- aliravitsemus
- septiset sairaudet
- postoperatiivinen tila
- estrogeenisubstituutio
- anaboliset steroidit

Muutokset tyroksiinin sitoutumisessa kuljetusproteiineihin

- salisylaatit
- hepariini
- diatsepaami
- sulfonyyliureat

Seerumin kilpirauhashormonipitoisuuksiin iäkkäillä vaikuttavia tekijöitä (2)

Tyroksiinin konversio trijodityroksiiniksi heikentynyt

- vaikeat yleissairaudet
- propranololi

Kilpirauhashormonien metabolian kiihtyminen

- fenytoiini ja muut maksan entsyymejä indusoivat yhdisteet

Plasmavolyymin muutokset

- diureettihoito

TSH:n eritykseen vaikuttavat tekijät

- dopamiiniagonistit (bromokriptiini)
- dopamiinin esiasteet (L-dopa)
- dopamiiniantagonistit (metoklopramidi)
- histamiiniantagonistit (simetidiini)

Heterogeenisyys lisääntyy eli varianssi leviää

- Esimerkkinä vanhenemiseen liittyvästä yksilöiden välisten erojen kasvusta voidaan pitää punasolujen koon vaihtelun lisääntymistä (anisosytoosi).
- Se lisääntyy myös useimpien ikääntymiseen liittyvien sairauksien myötä ja anisosytoosin aste ennakoii sekä myöhempää sairastuvuutta että kuolevuutta.
- Taustamekanismiksi epäillään mm. kroonisia infektoita ja oksidatiivista stressiä, jotka vaikuttavat punasolujen tuotantoon ja hajoamiseen.

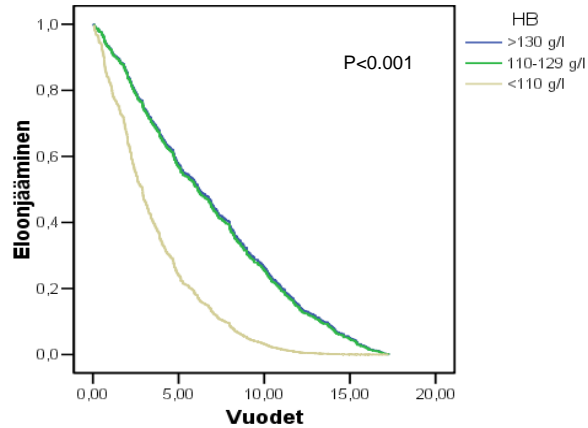
Lähes kaikki poikkeavuudet ovat heikentyneen ennusteen merkkejä väestötasolla

- Esimerkiksi matala Hb on osoittautunut selväksi sekä sairastavuutta että kuolleisuutta ennustavaksi löydökseksi niin väestöjen seurantatutkimuksissa kuin erilaisissa potilasaineistoissakin.
- Väestötasolla matalan Hb:n voi arvioida kertovan ennusteeltaan merkityksellisten sairauksien esiintyvyydestä ja yksittäisissä sairauksissa Hb:n laskun voidaan nähdä ilmentävän niiden vakavuusastetta.
- Lievästi alentunut Hb on myös vanhusten raihnastumisen yksi tavallinen löydös ja sen kehittymistä ennakoiva havainto.

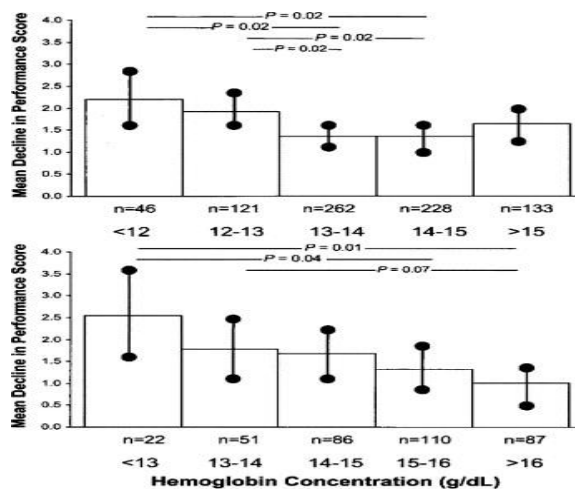
Mitä poikkeava arvo merkitsee?

1. Mikä on niiden ennustemerkitys?
2. Mikä on diagnostinen arvo?
3. Tarvitaanko toimenpiteitä?

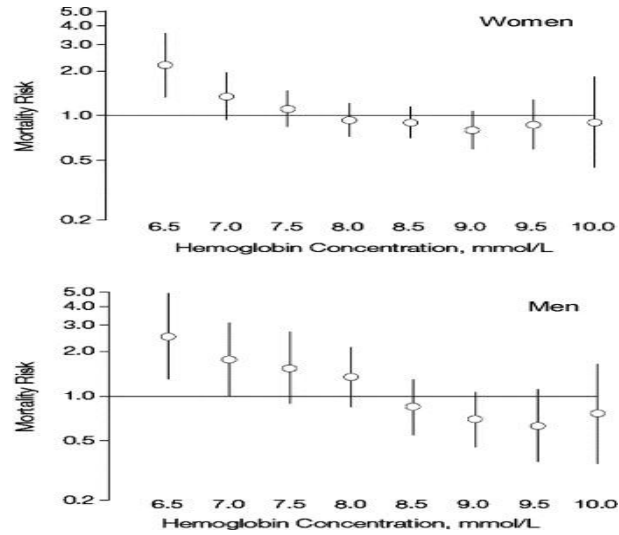
Helsinkiiläisten 75-85-vuotiaiden elinennuste 17-vuoden seurannassa



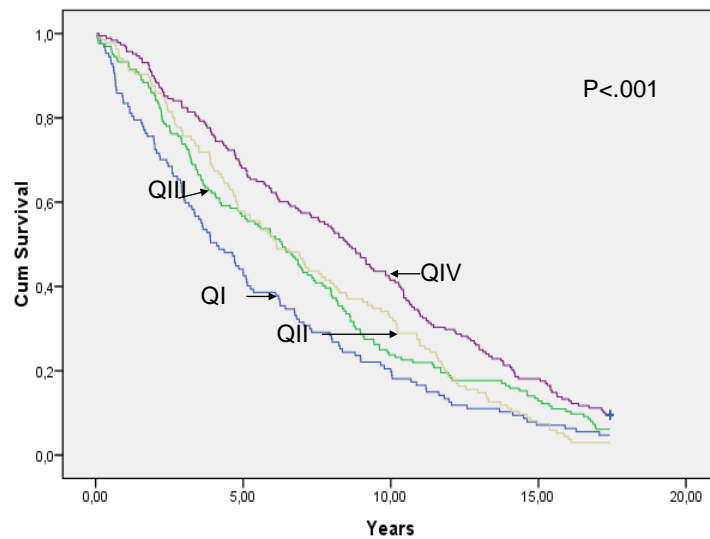
Hb toimintakyvyn ennustajana



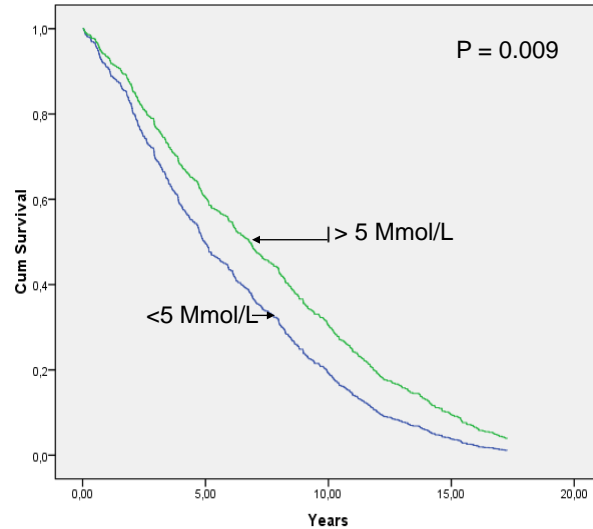
HB kuolleisuuden ennustajana



Kaplan-Meier Curves by Baseline Cholesterol

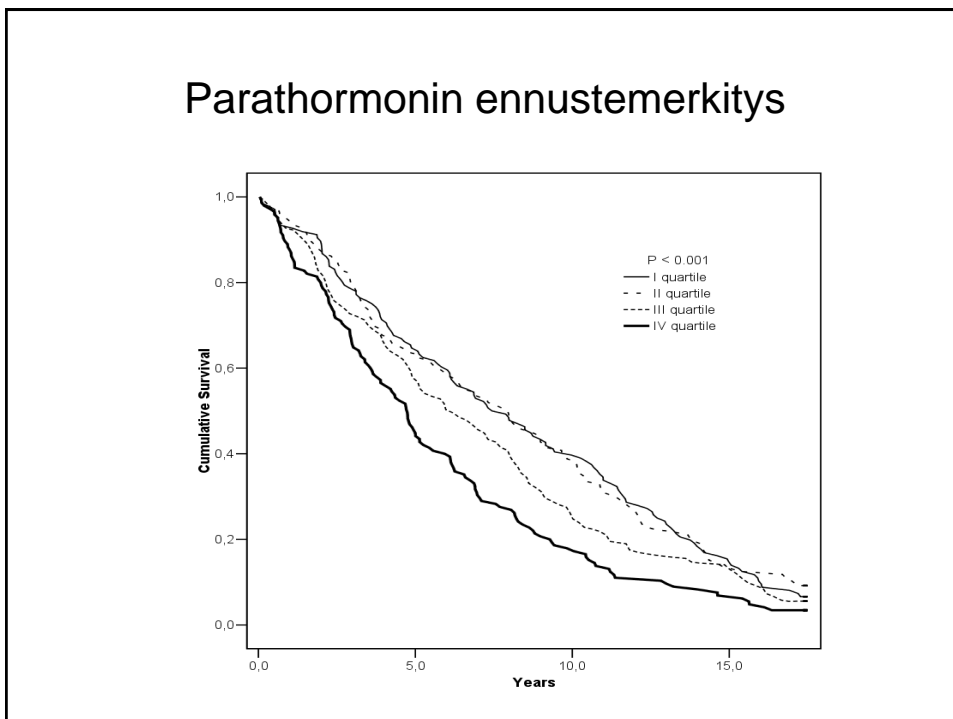
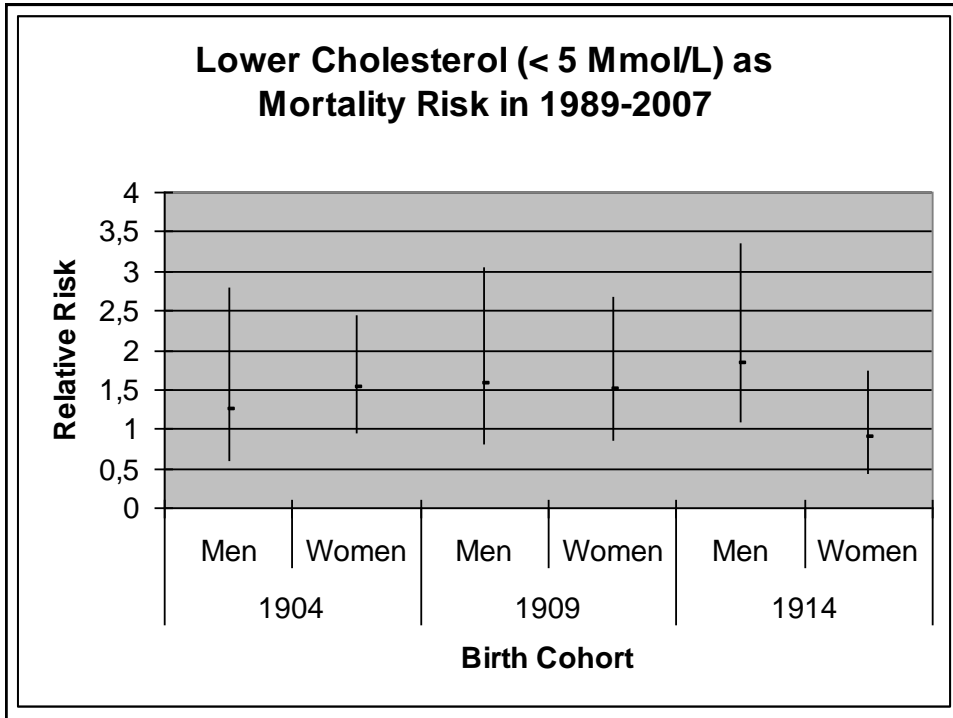


17-Year Cumulative Surviving by Serum Cholesterol (adjusted for age and gender)



Mortality Risk of low cholesterol (<5 mmol/l) of persons (aged 75, 80, and 85) in 17-year follow-up

| Hazard Ratio | 95% CIs | P-value |
|---|-------------|---------|
| Unadjusted | | |
| 1.49 | 1.17- 1.90 | <0.001 |
| Adjusted for age and gender | | |
| 1.39 | 1.29-1.77 | 0.009 |
| Adjusted for age, gender, functioning and objective health (VAS-scale) | | |
| 1.05 | 0.76-1.38 | 0.676 |
| Adjusted for age, gender, and cognition (MMSE-score) | | |
| 1.22 | 0.94-1.57 | 0.120 |
| Adjusted for age, gender, and systolic blood pressure | | |
| 1.49 | 1.14 – 1.91 | 0.002 |
| Adjusted for age, gender, body mass index, and cognition (MMSE-score) | | |
| 1.37 | 1.37- 1.85 | 0.033 |



län myötä muuttuvien fysiologiaa mittaavien laboratorioarvojen ennustemerkitys **väestötasolla**

- Jos arvot **laskevat** myöhäisvanhuudessa, *matalat* arvot ovat huonon ennusteen merkkejä:
-lipiditasot, verenpaine, paino (BMI) etc.
- Jos arvot **nousevat** myöhäisvanhuudessa, *korkeat* arvot ovat huonon ennusteen merkkejä:
-PTH
- Toistuvat määritykset ilmaisevat, missä kohdassa yksilö on menossa omalla yksilöllisellä kaksois-S-käyrällään.

Epäspesifisyys lisääntyy

- Mitä epäspesifisempi testi lähtökohdaltaan, sitä suurempi on diagnostinen ongelma ikääntyneillä
- Spesifisempien testien kohdalla tämä on otettava huomioon, esimerkkinä D-dimeeri.

Esimerkkinä D-dimeeri

- Nousee iän myötä
- Mutta, normaali D-dimeeri sulkee keuhkoembolian 60 %:lla <40-vuotiaista, mutta vain 5 %:lla >80-vuotiaista (Righini M ym. Am J Med 2000;109;347-61).
- Jos raja-arvo nostetaan yli 70-vuotiailla 0.5 mg/l arvoon 0.6 mg/l, kuvantamistarve puolittuu (NMT-luku laskee 6.3:sta 3.2:een.).

Poikkeavien arvojen tulkinnan kolme peruskysymystä

- Kuin paljon poikkeaa? >3 SD yleensä patologinen iäkkäilläkin.
- Mikä on laboratoriolöydöksen suhde kliiniseen epäilyyn?
- Kuinka yleinen on poikkeavan laboratoriolöydöksen mahdollisesti selittävä sairaus?

Lopuksi

- Selvästi poikkeava ”diagnostinen” laboratorioarvo on vanhimmillakin merkki sairaudesta. Todennäköisyys tähän jopa kasvaa vanhetessa.
- Lievät poikkeavuudet on tarkasteltava ”profiileina”, joista diagnostinen apu (Esim. la,ca,krea koholla = myelooma jne).
- **Vanhenemisen vaikutuksia ei ole syytä liioitella tässäkään asiassa.**
- Elämä on laboratorioarvojen dynamiikkaa!