

Voordracht

Grenzen tussen ziek en gezond, vroeger en nu

W.E. ELION-GERRITZEN

Bij beslissingen op basis van laboratoriumuitslagen wordt de uitslag van de patiënt idealiter vergeleken met uitslagen die in niet-zieke individuen worden gevonden: normale waarden. Het begrip 'normaal' heeft meerdere betekenissen en normale waarden zijn in de loop van de vorige eeuw op verschillende wijze gedefinieerd en vastgesteld, met consequenties voor de beslissing: 'ziek' of 'gezond'.

In dit artikel wordt een persoonlijke visie gegeven op de evolutie van het begrip normaal. Betoogd wordt dat een aantal mijlpalen, publicaties of technische ontwikkelingen ons beeld van normale of referentiewaarden heeft beïnvloed. De tijd lijkt gekomen om onze bijdrage te leveren aan de rapportage van klinisch relevante c.q. streefwaarden.

Trefwoorden: normale waarden; referentiewaarden; streefwaarden; historie

Grenzen tussen ziek en gezond, vroeger en nu. Men kan ook zeggen: van normale waarden naar referentiewaarden, of van Gauss naar Naus, maar dat dekt de lading niet. Naar mijn mening heeft een aantal mijlpalen, publicaties of technische ontwikkelingen onze ideeën over 'normale waarden' gestuurd. Daarbij vormen de verschillende definities van normaal die Murphy in 1971 publiceerde een leidraad (1). Eigenlijk passeren die in de historie allemaal de revue (tabel 1). De aandacht voor normale waarden zoals wij daar nu over praten komt niet meteen op gang met de opkomst van routinematig laboratoriumonderzoek. Een belangrijke reden daarvoor is dat dit in het begin vooral om kwalitatieve bepalingen gaat.

Opkomst van de kwantitatieve klinische chemie en hematologie

Historisch gezien is urine het eerste materiaal waarop analyses worden uitgevoerd. Maar maaginhoud, etter, wondvocht, feces en sputum zijn ook snel populair. De ontwikkeling is aardig te zien aan de hand van het aantal bladzijden in leerboeken voor analisten uit de

Bewerking van een lezing voor de klinisch chemici in opleiding, 30 November 2006

Correspondentie: dr. W.E. Elion-Gerritzen, Burchtlaan 27, 2242 GJ Wassenaar
E-mail: fenw@eliongerritzen.nl

vorige eeuw dat aan de verschillende monstermaterialen is gewijd (tabel 2).

We zien een verdubbeling van aandacht voor bloed en een halvering voor urine. Overige materialen, zoals maaginhoud en gal, komen eigenlijk niet meer voor in de leerboeken. De eerste laboratoriumtesten zijn kwalitatieve testen voor het aantonen van bloed of gal in maaginhoud, of het aantonen van aceton in urine. De uitslag is positief of negatief: de stof is aanwezig of afwezig. Of men zich zorgen maakte over detectiegrenzen? Ik heb er niets over kunnen vinden.

Als begin 1900 bloed als monster breder beschikbaar komt door betere afnametechnieken en betere centrifuges (dikwijls nog handbediend), wordt dat ook langzamerhand het monstermateriaal van keuze. In diezelfde leerboeken en in de praktijk zien we hoe het aantal kwantitatieve tests in bloed toeneemt (tabel 3).

Tabel 1. Verschillende definities van 'normaal' (1)

Gemiddeld
Gezond
Conform een Gausse verdeling
Veel voorkomend
Ideaal, optimaal
Niet verontrustend, 'carrying no penalty'

Tabel 2. Percentage bladzijden in de leerboeken gewijd aan verschillende monstermaterialen

	bloed	urine	feces	overig
Steensma 1924 (2)	40	37	9	15
Muller 1934 (3)	46	39	5	9
Gorter & de Graaff 1943 (4)	41	32	12	14
Gorter & de Graaff 1956 (5)	54	27	8	11
Kreutzer 1989 (6)	74	21	5	0

Tabel 3. Aantal kwantitatieve bepalingen in bloed

Steensma (Amsterdam) 1924 (2)	4*
Muller (Utrecht) 1934 (3)	17
Gorter & de Graaff (Leiden/Utrecht) 1956 (5)	32
Dijkzigt ziekenhuis 1950 (7)	18
Streekziekenhuis Almelo 1984 (7)	80

*Het ging hier om: Hb, celtelling, stoltijd, glucose (McLean) en ureum

Dat bloed de voorkeur krijgt is niet zo gek. Bloed is immers te zien als de transportband van de fabriek die het lichaam is. Voedingsstoffen, afvalstoffen, hormonen, etc., worden via de bloedbaan getransporteerd. Claude Bernard introduceert reeds in 1857 zijn concept van het 'milieu intérieur' en geeft daarmee een verklaring voor de constante samenstelling van het bloed. Onder normale omstandigheden blijkt de instroom van stoffen gelijk aan de uitstroom. Kennelijk is er het lichaam veel aan gelegen om deze 'steady state', homeostase, te bewaren. Het betekent ook dat wij een pathologische toename in de instroom van stoffen en/of een belemmering van de afvoer van stoffen zullen zien weerspiegeld in het niveau van die stof in het bloed.

Voor de ontwikkeling van de klinische chemie is het tweedelige standaardwerk van Peters en Van Slyke, uitgekomen in 1932 in Amerika, belangrijk geweest: *Quantitative Clinical Chemistry* (8).

Het eerste deel, 'Interpretation' (1267 blz.), met voor alle toen belangrijk geachte bestanddelen van bloed en urine eerst het normale fysiologische metabolisme, gevolgd door de afwijkingen bij pathologie. Het tweede deel, 'Methods' (957 blz.), met kwantitatieve bepalingen in bloed (30 in aantal) en urine (19 stuks), met als streven om voor elk bestanddeel een gravimetrische, een titrimetrische, een colorimetrische en een gasometrische methode (hun specialiteit) te beschrijven en waar mogelijk een macro- en een micromethode! Het kan niet anders of dit werk heeft veel bijgedragen aan de toename van kwantitatieve methoden en aan de ontwikkeling van ons vak.

Wat is normaal?

Het is duidelijk dat met die kwantitatieve bepalingen ook de vraag beantwoord moet worden: wat is nu normaal. Steensma voegt bij elke bepaling een uitgebreid hoofdstuk: 'Klinische Beteekenis' toe. Een voorbeeld voor ureum: "Onder normale omstandigheden bedraagt het hoogstens 0,5 gram per liter (8 mmol/l, we). Volgens Widal heeft een kwantitatieve bepaling bij chronische nefritis vooral waarde ten opzichte van de prognose. Bij een gehalte van 1-2 gram zou de levensduur gewoonlijk niet langer kunnen zijn dan een jaar. Bij een gehalte tussen 2 en 3 gram is de dood binnen enkele maanden, soms zelfs binnen enkele weken te verwachten." We zien dat er veel slagen om de arm worden genomen. Muller volstaat met de kale voorschriften met af en toe een vermelding van een normaal gehalte: "Kreatinine. Normaal is het gehalte 0,720 mGr per 100 cc, de pathologische grens is bij 3." Over het grijze gebied dat hij hiermee creëert geen woord. Gorter en de Graaf geven een los lijstje met 'Normale Cijfers', maar niets over de wijze van bepalen van deze waarden en niets over eventuele bewerking van de getallen.

Normaal is gemiddeld

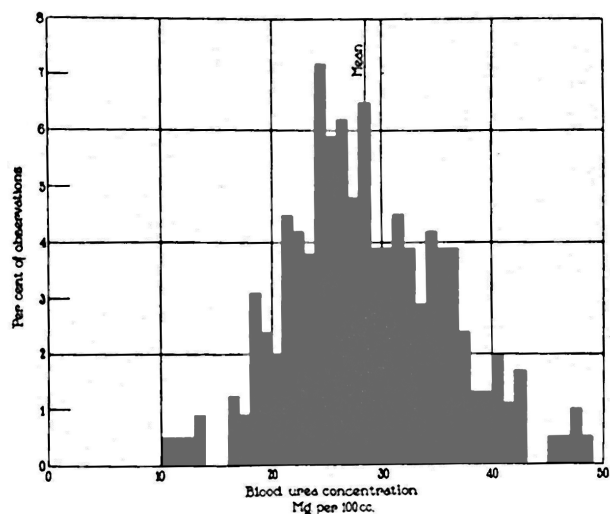
De discussie over de gemiddelde normale persoon, naar fysiek voorkomen, naar inkomen, naar (crimineel) gedrag etc. is in de 19e eeuw uitgebreid gevoerd. De fysioloog Claude Bernard voert een vlammend betoeg tegen statistische bewerking van resultaten gevonden bij medisch of biologisch onderzoek: als een

experiment een tweede maal anders uitkomt dan de eerste dan is er wezenlijk iets anders aan de hand, dus is middelen een kunstfout. Als verbazingwekkend voorbeeld van fout gebruik van het gemiddelde geeft hij de fysioloog die uit het urinoir op een station met veel internationaal verkeer urine verzamelt die hij als gemiddelde Europese urine bestempelt (9).

Maar het gemiddelde blijft een veel gebruikte maat, zoals ook in het hierboven gegeven voorbeeld voor creatinine in het boek van Muller. In het begin van de 20^e eeuw wordt vooral voor hematologische uitslagen vaak een gemiddelde vermeld. In een aantal gevallen wordt natuurlijk een gemiddelde als standaard gebruikt. In de Sahli-hemoglobinemeter wordt immers de kleur van verdund bloed vergeleken met een kleurstandaard, gebaseerd op een gemiddelde. Gorter en de Graaf melden: "Hemoglobinegehalte: normaal voor mannen: 13-19, gemiddeld 16 g%, normaal voor vrouwen: 11-17, gemiddeld 14 g%". Heden ten dage is bijv. de PTT - of je hem nu INR noemt of niet - nog steeds een ratio tussen stoltijd van een patiënt en stoltijd van een plasmapool, dus de referentie is een gemiddelde.

Normaal is gezond

In Nederland is er dus tot in de jaren '30 van de vorige eeuw weliswaar vermelding van normale waarden of grenswaarden, maar geen theoretische beschouwing daarover, laat staan een verantwoording over de herkomst ervan. Het is in Peters en Van Slyke dat ik een eerste beschouwing vind over normale waarden, hoewel er van een statistische bewerking van de data nog geen sprake is. Er wordt uitgebreid aandacht besteed aan verschil in geslacht en leeftijd, aan het verschil in normale waarden voor man en vrouw, aandacht voor de invloed van fysieke arbeid, van maaltijden. Maar wel steeds: gezonde of normale mensen. De normale waarden door hen gerapporteerd voor ureum zijn weergegeven in figuur 1. Het gehele gebied wordt als normaal bestempeld, zij het dat reeds wordt vermeld dat mensen die veel vlees eten een hoog ureum hebben.



Figuur 1. De normale waarden voor ureum volgens Peters en Van Slyke (8).

Normaal is conform een Gauss-verdeling

De volgende mijlpaal in dit verhaal is niet van een medicus, chemicus of fysioloog maar van een statisticus. In 1936 publiceert Fisher zijn 'Statistical methods for research workers' (10). Hij vat samen wat er aan statistische methoden op dat moment beschikbaar is en geeft deze voor de wetenschapper handen en voeten aan de hand van voorbeelden. De 'Law of Errors of the Mean' van Gauss - of was het Laplace? - gepubliceerd begin 1800 was natuurlijk bekend: de klokvormige frequentieverdeling van meerdere metingen van eenzelfde object, uitgedrukt als afwijkingen van het gemiddelde. Maar het is Fishers verdienste dat hij uitlegt hoe bijv. twee populaties uit elkaar zijn te halen met behulp van Student's T-test (1908). Ook geeft hij praktische voorbeelden voor correlatieberekeningen. Hij haalt in zijn boek uit 1936 de lengtemeting van 1375 vrouwen door Pearson en Lee uit 1903 aan en toont aan dat het hier inderdaad om een 'normale' verdeling rond het gemiddelde gaat, conform de Gauss-kromme, en hiermee is de trend gezet.

Door Elveback et al. is er in 1970 op gewezen dat zich een hardnekkig misverstand wellicht tot op de dag van vandaag voordoet (11). In hun artikel 'Health, Normality and the Ghost of Gauss' brengen zij in herinnering dat de verdeling van Gauss is gevonden bij meerdere metingen aan eenzelfde object en niet bij metingen aan verschillende objecten. Zij citeren Rietz, die in 1927 schrijft dat de aanhangers van Gauss vooruitgang belemmeren door het verkeerde idee dat afwijkingen van de normale curve te wijten zijn aan gebrek aan data (12). Elveback et al. voegen daaraan toe dat er zelfs vandaag (1970) nog artsen afstuderen die ervan zijn overtuigd dat je altijd op het gemiddelde zal uitkomen, als je maar genoeg data hebt. Dit impliceert vervolgens dat er een gemiddelde ware waarde zou zijn. Maar misverstand of geen misverstand, mede door het werk van Fisher wordt voor het beschrijven van een populatie met een afwijking van het gemiddelde die op toeval berust, het gemiddelde en de Gauss-kromme de keus. En dan is het toepassen van die statistiek, gemiddelde $\pm 2SD$, op laboratoriumuitslagen slechts een kwestie van tijd. Eind jaren '40 dringt met een toename in kwantitatieve testen die statistiek door in het klinisch laboratorium.

In 1953 publiceren Wootton en King in de Lancet 'Normal values for blood constituents' (13). Bij 50-100 gezonde personen, mannen en vrouwen van 18-50 jaar, vinden zij dat maar de helft van de populaties 'normal' is en de andere helft scheef. Maar met een lognormale curve kunnen die populaties wel worden beschreven. In hun artikel zeggen Wootton en King dat het vanwege die scheve verdelingen niet juist is om gemiddelde $\pm 2SD$ te hanteren en zij stellen voor een range van 80% van de waarden te hanteren als echt normaal; de waarden die daarbuiten vallen moeten worden gezien als 'suspect of abnormality'. De bredere range bevat 98% van de waarden en aan getallen daarbuiten moet dus een groter gewicht worden toegekend.

In het degelijke Amerikaanse leerboek van Henry 'Clinical Chemistry. Principles and Techniques' uit 1964 wordt 'normaal' het gemiddelde $\pm 2SD$ van de normale of de lognormale verdeling van gezonde personen

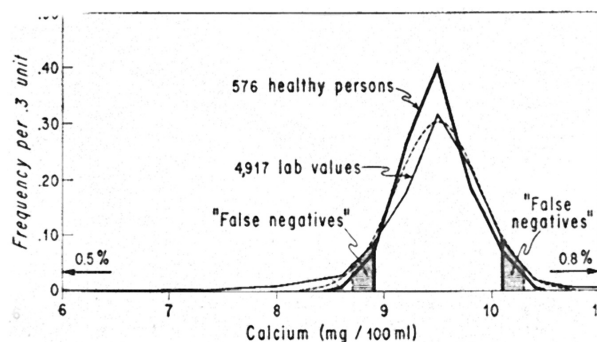
(14). Hij vindt de 80%- en 98%-ranges van Wootton niet handig. Hij noemt ook de door Herrera voorgestelde percentile of nonparametrische methode, waarbij van de gezonde populatie aan beide zijden 2,5% van de waarden wordt afgekapt (15). De gezonde mens blijkt moeilijk te definiëren: geslacht, leeftijd, ras, klimaat, seizoen, dieet, tijd van de dag, menstruatie, zwangerschap, nuchter/niet nuchter etc., spelen alle een rol. Maar in de praktijk wordt ook in zijn boek slechts verschil gemaakt tussen mannen en vrouwen. In 1968 neemt het invloedrijke American College of Clinical Pathologists de statistisch gedefinieerde 'normal range' aan als het gemiddelde $\pm 2SD$.

Tot in de jaren '70 doen we in de Nederlandse laboratoria dus ons best om gezonden te verzamelen, 'normale' waarden zijn bedoeld 'gezonde' waarden te zijn. We moeten die waarden wel zelf bepalen, want we zijn ervan overtuigd dat iedere methode en ook iedere ziekenhuispopulatie zijn eigen normale waarden kent. Het is de kunst om voor vaststelling van die waarden voldoende proefpersonen te vinden, donoren, rekruten, ziekenhuispersoneel, en als we er 50-100 kunnen vinden dan zijn we blij.

Normaal is veel voorkomend

Waarschijnlijk is het Hofmann die als eerste in de jaren '60 normale waarden in poliklinische patiënten bepaalt (16, 17) en dat gaat prima, vindt hij, als je er maar genoeg hebt, bijv. 500-2000. Het is tegen zijn publicatie dat Elveback et al. uit de gezaghebbende Mayo Clinics hun reeds geciteerde artikel 'Health, normality and the ghost of Gauss' in de JAMA schrijven. Zij vergelijken Hoffmans benadering met de normale waarden gevonden in gezonden en vinden significante verschillen zoals uit figuur 2 voor calcium blijkt.

De verdeling van de aselechte populatie blijkt breder dan die van de gezonde populatie en dus wordt pathologie gemist. In het geval van calcium wordt 20% van de gevallen van primaire hyperparathyreoïdie gemist. Vanwege het normaal-lognormaalprobleem stellen zij voor de gevonden waarden in gezonden aan weerszijden met 2,5% af te kappen en die vervolgens 'clinical limits' te noemen in plaats van 'normal limits'. En dat wordt dan bij ons de procedure van keuze, al het rekenen aan standaarddeviaties met tafelrekenmachientje of rekenlineaal en het gedoe met logaritmisch grafiekenpapier is behoorlijk tijdrovend. De term normale



Figuur 2. De normale waarden voor calcium volgens Elveback et al. (11).

waarden blijft bestaan. Maar dan haalt de techniek ons in. Met de introductie van Skeggs' Autoanalyzer en de opvolgers daarvan, de SMA 6 en SMA 12, komen veel patiëntendata beschikbaar. Het screenen op biochemische afwijkingen komt in zwang. Van elke poliklinische patiënt wordt in een ommezien een SMA-12-profiel gedaan. Het is duidelijk dat het merendeel van de uitslagen 'normaal' is en de beslissing om al die poliklinische uitslagen te gebruiken voor het vaststellen van normale waarden is snel genomen, zeker als computers beschikbaar komen die de grote aantallen uitslagen statistisch kunnen bewerken. De discussie over ziek of gezond wordt nauwelijks meer gevoerd. In 1967 publiceert Bhattacharya zijn methode om uit grote populaties poliklinische uitslagen een Gauss- of Gamma-verdeling te destilleren (18), in ons land bekend geworden door het proefschrift van Naus in 1982 (19). Ik meen dat dit tot vandaag de methodiek van keuze is.

Even terug naar Murphy's definities van normaal: van gemiddeld, via gezond, conform Gauss-curve (normaal of lognormaal) zijn we min of meer ongemerkt naar 'veel voorkomend' overgegaan als definitie van normaal.

Intussen komt er in de jaren '70 vanuit Scandinavië een krachtige stroming op gang, die heeft geleid tot de officiële verandering van de term 'normale waarden' naar 'referentiewaarden'. Graesbeck stelt dat het woord 'normaal' veel betekenissen heeft en dat de term 'referentiewaarden' de voorkeur verdient (20). Referentiewaarden moeten dan ook altijd een bijvoeglijk naamwoord hebben, ze moeten zijn toegesneden op het probleem waarop de clinicus het antwoord zoekt: "The word 'reference values' should always be accompanied or preceded by a word qualifying the state of health, e.g. health associated, unselected, diabetic, age/sex related, etc.". Na veel vergader over alle concepten in een democratisch proces publiceert de IFCC in de jaren 1987-1991 de Approved Recommendation (1986) on the Theory of Reference Values in zes delen: de theorie, de selectie van personen, de voorbereiding van de proefpersonen voor de bloedafname en de bloedafname zelf, de controle van het analytisch proces, de statistische methoden en de presentatie (21). Bijvoorbeeld: voor epidemiologische onderzoeken en preventieve geneeskunde moet men uitgaan van gezonde personen en alle individuen met pathofysiologische aandoeningen - een lijst is bijgesloten - moeten worden uitgesloten. Dat is heldere taal. Een oproep van de IFCC om nog eens goed na te denken over wat we nu eigenlijk willen met laboratoriumuitslagen, in ieder geval goed te definiëren waar je mee bezig bent en vervolgens te doen wat je van plan was. Gewoon een kwaliteitshandboek avant la lettre voor normale waarden en dan ook een nieuwe naam: referentiewaarden. Die naamsverandering, daar deed iedereen aan mee, maar het lijkt alsof - in ieder geval in Nederland - de tank van Batthacharya niet meer te stuiten was en het bewerkelijke protocol van de IFCC raakte op de achtergrond. De vraag is natuurlijk, is dat erg, is dat verkeerd? Geven de referentiewaarden van poliklinische uitslagen, veel voorkomende waarden, be-

werkt volgens Naus, de arts geen goed referentiepunt? Allereerst is er een praktisch punt. De testresultaten die door Naus en Batthacharya zijn bestudeerd, zijn verzameld in de tijd van meerkanaalsanalysatoren, de tijd waarin veel aselect werd gescreend, terwijl artsen vandaag worden geacht poliklinische patiënten alleen met een gerichte aanvraag naar het laboratorium te sturen. De vraag is of de huidige populaties poliklinische patiëntenresultaten voldoende 'gezonden' bevatten om geschikt te zijn voor deze benadering. Een voorwaarde voor de Batthacharya-statistiek is immers dat het gemiddelde van gezonde en testpopulatie hetzelfde is. Ik geef een voorbeeld, dat mijzelf na aan het hart ligt (22, 23). IJzergebrek is een conditie die bij vrouwen voor de menopauze veel voorkomt. IJzergebrek leidt bij uitgeputte voorraad tot bloedarmoede.

In Nederland heeft 1 op de 6 vrouwen een uitgeputte ijzervoorraad en 1 op de 3 tekenen van ijzertekort (24). Als we in de hal van het centraal station gaan staan en van alle jonge vrouwen het hemoglobinegehalte meten, dan krijgen we een aardige Gauss-kromme met een ondergrens bij 7,5 mmol/l en we zeggen dat dat normaal is. Maar intussen heeft 1/3 van die vrouwen een conditie die dat hemoglobinegehalte nadelig, laag, kan beïnvloeden. En, gek genoeg, ik heb in de literatuur geen studie kunnen vinden waarbij 'normale waarden' voor hemoglobine werden bepaald waar voldoende rekening wordt gehouden met dat ijzertekort. Een complicerende factor is dat ferritine een acutefaseeiwit is en daardoor geen goede maat voor ijzersufficiënte. Studies over ijzersuppletie aan vrouwen registreren hemoglobinewaarden van ca. 8 mmol/l en hoger (25-27).

Ik denk dat we het met die ondergrens van 7,5 mmol/l voor hemoglobine voor vrouwen niet goed doen. Een nog sterker voorbeeld is ferritine, een test die pas wordt aangevraagd als het Hb te laag is bevonden met het gevolg dat waarden van 5-30 µg/l worden gemeten voor vrouwen. Veel voorkomend: ja, maar bij dergelijke ferritinewaarden is er maximaal een spoor ijzer in het beenmerg aanwezig.

Kortom, kunnen we er wel op vertrouwen dat onze poliklinische populatie voldoende 'gezonden' bevat? Doen we het wel goed met onze veel voorkomende waarden, of is de patient gebaat bij optimale of ideale waarden? Kunnen we waarden binnen die referentiewaarden straffeloos verwaarlozen, behoeven ze geen aandacht, 'carrying no penalty'?

Normaal is optimaal: 'carrying no penalty'

Er zijn twee ontwikkelingen geweest die ons met de neus op de feiten hebben gedrukt.

Allereerst de Framingham-studie, waaruit is gebleken dat mensen met een cholesterolgehalte vanaf 5,2 mmol/l, tot dan toe nog als volstrekt normaal beschouwd, reeds een verhoogd risico op hart- en vaatziekten lopen (28). De gangbare bovengrens van de referentiewaarden of normale waarden voor cholesterol was toen, en is in veel ziekenhuizen nog steeds, 6,5-7,0 mmol/l.

Ten tweede publiceerden Galen en Gambino in 1975 hun boek 'Beyond Normality. The predictive Value and Efficiency of Medical Diagnosis' (29), in Ne-

derland door van der Helm gepropageerd, waarin het verhaal van sensitiviteit, specificiteit, ROC-curves en voorspellende waarden, likelihood ratio's. Populair gezegd: hoe haal ik meer uit de laboratoriumuitslag. Deze ontwikkelingen hebben groot gevolg gehad voor de medische besluitvorming, voor het antwoord op de vraag wat vinden we normaal, wat zijn actiegrenzen voor artsen. Eigenlijk heeft de arts niet zoveel aan die 'veel voorkomende' waarden. Hij wil naar de laatst genoemde definitie van normaal: kan straffeloos worden verwaarloosd, 'carrying no penalty' (tabel 1). Dat wil zeggen: hij wil 'evidence based medicine' bedrijven. Normaal/niet normaal zegt niet zoveel. Wat zijn de risico's? De omschakeling naar die manier van denken heeft nogal wat voeten in de aarde gehad. Er is in die tijd een artikelenserie in de JAMA met als titel: 'Medical decisionmaking: Chess or Combat' (30). De klinisch georiënteerde artsen, gewend aan 'combat', aan beslissingen in onzekerheid, aan 'oorlog', binden de strijd aan met de nieuwe lichte die alles in protocollen wil vatten en 'evidence based' wil werken. 'Evidence based medicine' heeft het pleit gewonnen. Zo kan dus de arts in plaats van: "uw uitslagen zijn normaal", steeds vaker tegen de patient zeggen: u heeft een goede prognose, met uw laboratoriumwaarde is de kans op ziekte A of B klein. Dat lijkt een klein verschil, maar het is een grote verworvenheid. Hoe reageren wij op die ontwikkeling? Blijft de bovengrens van cholesterol 6,5 mmol/l of zelfs 7,0 mmol/l en laten we de risico-inschatting geheel aan de arts? Of vinden we een manier van rapporteren waarin de risico's zijn vervat. Muskiet is er duidelijk over in zijn verhaal over 'epigenetics' (31). Hij stelt dat de optimale waarde voor LDL cholesterol < 1,8 mmol/l is, terwijl de gangbare referentiewaarde < 4,7 mmol/l is, en zegt dat klinisch chemici er beter aan zouden doen 'streefwaarden' te rapporteren.

Laten we premenopauzale vrouwen rondlopen zonder ijzervoorraad? Of streven we naar een optimale waarde voor ferritine en Hb en zo naar een optimale fysieke conditie?

Een ander voorbeeld is vitamine D. De inname daarvan zou 100 µg/dag moeten zijn om averse gevolgen van vitamine-D-deficiëntie te voorkomen. De huidige aanbevolen hoeveelheid is 1,5-15 µg. De Gezondheidsraad adviseert vitamine-D-suppletie aan zwangeren en ouderen. Huisartsen en verloskundigen weigeren in hun wijsheid daaraan gevolg te geven, omdat het nut onbewezen zou zijn. Zij staan daarin alleen. De averse gevolgen van vitamine-D-deficiëntie staan niet meer ter discussie. Zo worden Van der Meer et al. (32) in het American Journal of Clinical Nutrition gecorrigeerd in een commentaar van de hoofdredacteur (33). Zij vinden in 50% van de allochtone en in 8% van de autochtone populatie vitamine-D-deficiëntie. Dit percentage vindt de hoofdredacteur al indrukwekkend, maar hij zegt dat de werkelijke percentages nog groter zijn, omdat de gehanteerde bovengrens van normaal van 25 nmol/l achterhaald is en ca. 80 nmol/l moet zijn, vastgesteld op klinische gronden en niet op een Gaussverdeling in de populatie zoals die in het verleden werd gebruikt. Deze voorbeelden zijn niet de enige. De American Diabetes Association spreekt al van een

te hoge nuchtere glucose bij plasmaglucozewaarden van 5,5-6,0 mmol/l (34). Microalbumine wordt geacht een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor te zijn ook binnen het huidige 'referentiegebied' (35).

Kortom: 'time for change' en uitdagingen te over voor klinisch chemici!

Literatuur

- Murphy AE. The normal and the perils of the sylleptic argument. *Persp Biol Med* 1971/1972; 52: 566-82.
- Steensma FA. Methoden der chemische en microscopische diagnostiek 4e druk. Amsterdam: Scheltema en Holkema, 1924.
- Muller P. Klinische Methoden scheikunde en microscopie. 2e druk. Utrecht: erven J Bijleveld, 1934.
- Gorter E, de Graaff WC. Klinische diagnostiek. 5e druk. Leiden: Stenfert Kroese, 1943.
- Gorter E, de Graaff WC. Klinische diagnostiek. 6e druk. Leiden: Stenfert Kroese, 1956.
- Kreutzer HJH. Klinisch-chemisch laboratoriumonderzoek. Heron reeks. Utrecht/Antwerpen 1989.
- Persoonlijke informatie.
- Peters JP, van Slyke DD. Quantitative clinical chemistry. London: Bailliere, Tindall and Cox, 1932.
- Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. Reprint of first English translation by Greene HC, Dover ed., 1957.
- Fisher RA. The design of experiments. 2e druk. Edinburgh/London: Oliver and Boyd, 1937.
- Elveback LR, Guillier CL, Keating F. Health, normality and the ghost of Gauss. *J Am Med Ass* 1970; 211: 69-75.
- Rietz HL. Mathematical statistics, Carus mathematical monograph no.3. Math Ass of America Chicago, Open-Court Publ., 1927.
- Wootton IDP, King EJ. Normal values for blood constituents. Interhospital differences. *Lancet* 1953-I: 470-1.
- Henry RJ. Clinical Chemistry. Principles and Techniques. New York: Hoeber Medical Division, Harper & Row, 1964.
- Herrera L. The precision of percentiles in establishing normal limits in medicine. *J Lab Clin Med* 1958; 52: 34-42.
- Hoffmann RG. Statistics in the practice of medicine. *J Am Med Ass* 1963; 185: 864-73.
- Hoffmann RG, Waid ME. A new scale of normal values for physicians. *Gen Pract* 1964; 30: 112-21.
- Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components *biometrics* 1967; 23: 115-35.
- Naus AJM. De berekening van referentiewaarden in de klinische chemie uit analyseresultaten van een patientenpopulatie. Proefschrift RU Limburg Maastricht, 1982.
- Graesbeck R. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29, suppl. 126:192.
- IFCC Scientific Committee on the theory of reference values. Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 1-6. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 336-42, id: 639-44, id: 657-62. Id. 1988; 26: 593-8, Id 1991; 29: 531-5.
- Elion-Gerritzen WE. Op zoek naar optimale waarden voor hemoglobine en ferritine voor vrouwen van 15-50 jaar. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1999; 24: 266-74.
- Elion-Gerritzen WE. IJzergebrek bij premenopauzale vrouwen en criteria voor ijzersuppletie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 11-4.
- Brussaard JH, Brants HAM, Bouman M, Loewik MRH. Iron intake and iron status among adults in the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (suppl 3) : S51-8.
- Natvig H, Vellar OD. Studies on hemoglobin values in Norway 8. Hemoglobin, hematocrit and MCHC values in adult men and women. *Acta Med Scand* 1967; 182: 193-205.

26. Viteri FE, Ali F, Tujague J. Long-term weekly iron supplementation improves and sustains non-pregnant women's iron status as well or better than currently recommended short-term daily supplementation. *J Nutr* 1999; 129: 2013-20.
27. Tee ES, Kandiah M, Awin N, Chong SM, Satgunasingam N, Kamarudin L. School-administered weekly iron-folate supplements improve hemoglobin and ferritin concentration in Malaysian adolescent girls. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 1249-56.
28. Thomas HE, Kannel WB, Dawber TR, McNamara PM. Cholesterol-Phospholipid ratio in the prediction of coronary heart disease. The Framingham study. *N Engl J Med* 1966; 275: 701-5.
29. Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: John Wiley & Sons, 1975.
30. Crosby WH. Chess and combat: the algorithm in medicine. *J Am Med Ass* 1977; 238: 2721.
31. Muskiet FAJ. Evolutionaire geneeskunde. U bent wat U eet, maar U moet weer worden wat U at'. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2005; 30: 163-184.
32. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I et al. High prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in the Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 350-3.
33. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy, an on-going epidemic. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 273-4.
34. Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005; 353: 1454-62.
35. Aarnloev J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.

Summary

Elion-Gerritzen WE. Healthy or ill? Decision limits in the present and past. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 205-210.

In medical decision-making based on laboratory results, patient's test results are compared to 'normal values': values found in non-afflicted, healthy individuals. Over the years, these 'normal values' have been defined and established in different ways. This had its consequences on the decision whether patients were considered healthy or ill. In this paper, a personal view is given on the evolution of the concept of normal values. A number of milestones, publications and technical developments appear to have influenced our views. It is argued that the time has come for clinically relevant, health-related reference values.

Keywords: reference values; normal values; health-related reference values; history