Stanovenie LDL-cholesterolu novými rovnicami Martin a Sampson, porovnanie so starým Friedewaldom na reálnych dátach a na umelom súbore

Rudolf Gaško^{1, 2}

¹Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Michalovce

²Klinická epidemiológia a bioštatistika, Košice

Cieľ: LDL-cholesterol (LDL-C) je stanovovaný metódami, ktorých presnosť je významne ovplyvnená v rôznych klinických alebo analytických situáciách. Novo boli popísané dve výpočtové metódy stanovenia LDL-C, rovnica Martin a rovnica Sampson, ktorých vlastnosti porovnávame s Friedewaldovou rovnicou.

Súbor a metódy: Vzájomné porovnávanie LDL-C stanovené uvedenými 3 rovnicami boli vykonané na 4 reálnych súboroch lipidových dát, vytvorených pri rôznych predošlých štúdiách, o rozsahu od $n = 140$ po $n = 7\,393$ a na nami novo navrhnutom umelom súbore dát.

Výsledky: Rozdiel medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi rovnicami sa postupne zväčšuje so znižovaním hladín LDL-C, a to rovnako v podskupine nízkych hodnôt TG aj podskupinách stredných a vyšších hodnôt TG. Platí to pre všetky 4 reálne súbory aj pre umelý súbor. Tieto rozdiely sú tým viditeľnejšie, čím väčší je rozsah súboru. Pre umelý súbor bola celková zhoda medzi kategóriami LDL-C najnižšia pri porovnaní Friedewaldovej a Martinovej rovnice (83,1 %), vyššia medzi rovnicami Sampson a Martin (88,9 %) a najvyššia pri porovnaní rovníc Friedewald a Sampson (90,9 %). Vo všetkých 4 reálnych súboroch boli trendy nadhodnotenia a podhodnotenia medzi rovnicami úplne rovnaké ako v umelom súbore.

Záver: Výsledky klinických aj epidemiologických štúdií sú výrazne ovplyvnené použitou metódou stanovenia LDL-C. Pri porovnávaní výpočtových metód stanovenia LDL-C je možné s výhodou použiť popísaný umelý súbor.

Kľúčové slová: LDL cholesterol, Friedewaldova rovnica, rovnica Martin/Hopkins, rovnica Sampson, porovnanie metód.

Comparison of LDL-C calculation by Martin, Sampson and old Friedewald methods in real data and synthetic data set

Objective: LDL-cholesterol (LDL-C) is determined by methods whose accuracy is significantly affected in various clinical or analytical situations. Two computational methods have recently been described, the Martin equation and the Sampson equation, validity of which we compare with the Friedewald equation.

Methods: LDL-C comparisons determined by the 3 equations were performed on 4 real sets of lipid data, generated in various previous studies, ranging from $n = 140$ to $n = 7\,393$. We have created an artificial set of data on the extent of 900 members with equally distributed values of TC, HDL-C and TG throughout the commonly found range. Such a data set is independent of the phrase "we performed the calculations on our file". Comparisons were also made on this artificial file.

Results: The difference between the LDL-C values determined by the different equations gradually increases with decreasing LDL-C levels, both in the subgroup of low TG values and in the subgroups of medium and higher TG values. This applies to all 4 real files as well as to the artificial file. These differences are more visible the larger the file size. For the artificial set, the overall agreement between the LDL-C categories was lowest when comparing the Friedewald and Martin equations (83.1%),

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Rudolf Gaško

Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Michalovce

Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Andreja Hrehovčíka 185/1, 071 01 Michalovce, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e9–e17

Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 21. 1. 2021

higher between the Sampson and Martin equations (88.9%) and highest when comparing the Friedewald and Sampson equations (90.9%). In all 4 real sets, the trends of overestimation and underestimation between the equations were exactly the same as in the artificial set.

Conclusion: The results of clinical and epidemiological studies are significantly influenced by the method used to determine LDL-C. When comparing the calculation methods for determining LDL-C, it is possible to preferably use the described artificial set.

Key words: LDL cholesterol, Friedewald equation, Martin/Hopkins equation, Sampson equation, method comparison.

Úvod

Impulzom pre túto prácu sa stala veta „Hlavním požadavkem pro klinickou prax nyní bude implementace guidelines do praxe.“ (1), ktorá sa vzťahuje ku novým doporučeniam európskych spoločností pre manažment dyslipidémií (2). Cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL-cholesterol, LDL-C) v krvnom sére zostáva aj v týchto guidelineoch primárnym terapeutickým cieľom pre prevenciu aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Je v nich krátka stať o metódach stanovenia LDL-C, so zhrnutím „Aby sa vyšlo niektorým problémom s Friedewaldovým vzorcom, bolo navrhnutých niekoľko modifikácií výpočtu LDL-C, ale je potrebné dokázať, či tieto zmeny sú lepšie ako Friedewaldov vzorec pre odhad kardiovaskulárneho rizika“. V rovnakom čase vydané ďalšie doporučenia európskych spoločností (3) majú už iné

znenie „Modifikovaná rovnica Martin-Hopkins môže byť výhodnejšia pre výpočet LDL-C“, čo je potrebné čítať ako Modifikovaná Friedewaldova rovnica Martin-Hopkins. Nakoniec, Martin-Hopkins rovnica je menovite doporučovaná už aj v niektorých národných klinických guidelineoch, postupne odvodzovaných od uvedených dvoch európskych guidelineov, napr. v poľskom (4), a podporu jej vyslovujú aj maďarskí autori (5).

Metodiky stanovenia LDL-C majú od publikovania Friedewaldovej rovnice (6) už takmer 50-ročnú históriu vývoja. Vývoj ide dvoma smermi. Jeden – meranie – sa snaží vyvinúť a vyrobiť primerane, resp. dostatočne harmonizované a štandardizované diagnostiká na priame meranie LDL-C, čo sa zatiaľ nie celkom darí (7). Druhý – stanovenie výpočtom – je postavený na predpoklade, formulovanom už vo Friedewaldovej práci, že LDL-C je možné s dostatočnou presnosťou vypočítať z iných, v sére

Obr. 1. Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt HDL-cholesterol a triglyceridy namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemer do hodnôt umelého súboru

Obr. 2. Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt celkový cholesterol a HDL-cholesterol namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemet do hodnôt umelého súboru

nameraných lipidových parametrov, najčastejšie z celkového cholesterolu (TC), HDL-cholesterolu (HDL-C) a triacylglycerolov (triglyceridov, TG).

Friedewaldova rovnica sa stala najbežnejšie používanou metódou stanovenia LDL-C v klinických laboratóriách na celom svete, stále ňou zostáva (a môže byť bed side dopočítaná klinikom). Európskou federáciou laboratórnej medicíny bol v roku 2019 vykonávaný dotazníkový prieskum, zameraný na manažment dyslipidémií, ktorého sa zúčastnilo 452 laboratórií z 28 štátov Európy (z nich 2 laboratóriá z ČR a 0 zo SR). Zo zverejnených anonymizovaných výsledkov (8) okrem iného vyplýva: 44 % laboratórií používa Friedewaldov výpočet, 0 % výpočet inou rovnicou, 34 % rutinne u všetkých patientskych vzoriek meranie niektorou priamou metódou, 22 % aj výpočet aj meranie, podľa rôznych kritérií. Paralelne bol vykonaný v auguste 2019 obdobne koncipovaný dotazníkový prieskum ktorého sa zúčastnilo 215 českých a slovenských laboratórií (9). Podľa jeho výsledkov 24 % laboratórií používa iba Friedewaldov výpočet, 59 % iba priame meranie, 11 % výpočet aj meranie.

Obmedzenia Friedewaldovej rovnice sú dobre popísané. V snahe zlepšiť validitu bolo postupne odvodených niekoľko desiatok iných matematických rovníc na výpočet LDL-C. Ich úplný výpočet do roku

Tab. 1. Matrica hodnôt cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridov v umelom súbore. Prvé 3 stĺpce – hodnoty v mmol/l, následné 3 stĺpce – prepočítané hodnoty v mg/dL, teda mg %

TC (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
2,0	0,5	0,5	77,3	19,3	44,2
2,5	1,0	1,0	96,7	38,7	88,5
3,0	1,5	1,5	116,0	58,0	132,7
3,5	2,0	2,0	135,3	77,3	177,0
4,0	2,5	2,5	154,7	96,7	221,2
4,5	3,0	3,0	174,0	116,0	265,5
5,0		3,5	193,3		309,7
5,5		4,0	212,7		354,0
6,0		4,5	232,0		398,2
6,5		5,0	251,4		442,5
7,0		5,5	270,7		486,7
7,5		6,0	290,0		531,0
8,0			309,4		
Rozpätie hodnôt			Rozpätie hodnôt		
2,0–8,0	0,5–3,0	0,5–6,0	77,3–309,4	19,3–116,0	44,2–531,0

2010 bol publikovaný v systematickom prehľade (10) a pribúdajú ďalšie.

Od roku 2013 bola publikovaná séria prác s veľmi dobre doloženým výpočtom novej rovnice, ktorej názov sa ustálil, po prvotnom označení Novel method, na Martin/Hopkins, alebo Martin formula (11). V USA je na niektorých pracoviskách už rutinne používaná (12).

V tomto roku bola publikovaná ďalšia, sofistikovaná rovnica prvej autorky Maureen Sampson, Sampsonovej rovnica (13), ktorá okamžite vzbudila veľké očakávania a publikačné odozvy.

Z metodologického hľadiska možno všeobecne identifikovať dve slabé stránky porovnávania dvoch metód na stanovenie toho istého laboratórneho parametra, ktorými aplikovane na stanovenie LDL-C sú: 1. Každá publikácia má uvedenú vetu „merania boli vykonané na našom súbore pacientov“. Výsledky porovnania závisia od štruktúry súboru, na ktorom sa merania robia (inkluzívne a exkluzívne kritériá pre pacientov, veľkosť súboru, najnižšia a najvyššia hodnota lipidu v súbore, medián hodnôt, atď.) Preto porovnanie tých istých dvoch metód, z ktorých aspoň jedna je meraná (nie vypočítavaná) môže

Obr. 3. Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt celkový cholesterol a triglyceridy namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemer do hodnôt umelého súboru

Tab. 2. Základné demografické, antropometrické a biochemické charakteristiky všetkých 5 súborov

Súbor	Bratislava	HepaMeta	Kamezaki	Pool	Umelý súbor
n	140*	847	1655	7393	900
(n pre TG < 4,50 mmol/l)	138	836	1655	7199	675
Pomer pohlaví M/Ž	9/61	342/504	1451/204		
Vek (roky)	54,1 ± 14	34,1 ± 8,3	42,9 ± 10,3		
TC (mmol/l)	5,27 ± 1,45	4,94 ± 0,99	5,32 ± 0,87	5,05 ± 1,29	5,11 ± 1,82
Dir LDL-C (mmol/l)	3,21 ± 1,11	2,57 ± 0,68	3,28 ± 0,79	3,29 ± 0,69	
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,30	1,91 ± 0,33	1,64 ± 0,42	1,27 ± 0,42	1,71 ± 0,84
TG (mmol/l)	1,43 ± 1,01	1,29 ± 0,90	1,22 ± 0,68	1,71 ± 1,35	3,25 ± 1,73
BMI (kg/m ²)	26,1 ± 3,9	25,8 ± 5,3	23,8 ± 3,3		

Dir LDL-C – nízkodenzitný lipoproteín priamo meraný, HDL-C – vysokodenzitný lipoproteín, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, BMI – body mass index

*70 pacientov, každý mal merané dve vzorky, pred liečbou a počas liečby, analyzovaných bolo 140 vzoriek

Obr. 4. Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Martin oproti rovnici Friedewald pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava

na dvoch rôzne zostavených a definovaných súboroch priniesť veľmi rozdielne výsledky. 2. Nová metóda sa neporovnáva s metódou zlatého štandardu, ktorou je preparatívna ultracentrifugácia s beta kvantifikáciou, ale vo veľkej časti prác buď s niektorou z priamych metód merania alebo s niektorou inou výpočtovou metódou. Do roku 2010 bolo identifikovaných spolu 63 porovnávacích štúdií, z nich 27 % porovnávalo beta kvantifikáciu s rôznymi rovnicami, 48 % niektorú z priamych metód s rôznymi rovnicami a 25 % rôzne rovnice medzi sebou (10). Tým samozrejme dochádza ku porovnávaniu novej metódy s metódami zaťaženými oproti zlatému štandardu rôzne veľkými systematickými chybami.

V tejto práci porovnávame hodnoty LDL-C získané Friedewaldovou rovnicou s hodnotami získanými rovnicami Martin a Sampson, na niekoľkých reálnych súboroch. Zároveň prezentujeme porovnanie uvedených rovníc na umelom súbore dát, vytvorenie a význam ktorého sme teoreticky popísali (14) a teraz konfrontujeme s reálnymi dátami.

Materiál a metódy

- Umelý súbor. Navrhli sme vytvorenie umelého súboru (synthetic data set), v ktorom sú zastúpení „probandi“ s rovnomerne rozlo-

ženými hodnotami cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridov, v odstupe 0,5 mmol/l, v rozpätí, ktoré zahŕňa hraničnú oblasť medzi fyziologickými a patologickými hodnotami. Po rozbere 7 veľkých reálnych súborov pacientov, ktoré boli použité v dobre dokumentovaných lipidologických štúdiách (podrobnosti viď 14) bolo rozpätie hodnôt zvolené tak, aby zahŕňalo 95 až 99% hodnôt týchto súborov. Výsledná matica hodnôt je uvedená v tabuľke 1.

Matrica $13 \times 6 \times 12$ poskytuje 936 možných kombinácií. Z nich 36 kombinácií znamená negatívnu hodnotu non-HDL-cholesterolu, preto boli ako nereálne vynechané. Zostávajúci 900 kombinácií predstavuje 900 členov umelého súboru.

- Súbor Bratislava. Súbor popísaný v práci (15). V pôvodnej práci sa vyhodnocoval vzťah medzi aterosklerotickou dyslipidémiou, hypotyreózou a hypertyreózou a účinok liečby na lipoproteínové spektrum u pacientov s hypotyreózou a hypertyreózou pred liečbou a počas liečby.
- Súbor HepaMeta. Súbor popísaný v práci (16). Dáta z prierezovej štúdie HepaMeta. Údaje boli získané od pacientov rómskej a nerómskej (kaukazskej) populácie. Cieľom tohto projektu bolo zmapovať

výskyt vírusovej hepatitídy B a metabolického syndrómu v populácii žijúcej na východnom Slovenskom.

- Súbor Kamezaki. Súbor popísaný v práci (17). Charakteristika súboru: Zamestnanci Nuclear Science Research Institute, Tokai-mura, Japonské cisárstvo, preventívne vyšetrení v júni 2009.
- Súbor Pool ČR + SR. Pool všetkých vzoriek od 7 laboratórií zo Slovenska a 5 laboratórií z Česka, poskytnutých pri riešení výskumného grantu Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2009–2011. Podrobnosti sú uvedené v práci (18). Charakteristika súboru: Konsekutívne súbory

vzoriek krvi doručené do príslušných laboratórií od januára do marca 2010, bez popisu dôvodu indikácie vyšetrenia.

Výber súborov bol robený s úmyslom overiť, ako sa rozsah súboru prejavuje na rozložení a tvare grafov.

Základné demografické údaje a hodnoty antropometrických a biochemických vyšetrení všetkých 5 súborov sú uvedené v tabuľke 2. Tabuľka vznikla kompiláciou údajov uvedených v pôvodných prácach, časť údajov bola dopočítaná.

Rozloženie hodnôt TC, HDL-C a TG v súboroch bolo vykreslené dvojrozmernými bodovými grafmi. Na posúdenie kompatibility medzi

Tab. 3. Zhoda medzi kategóriami LDL-C podľa rôznych rovníc. Výpočty z umelého súboru

A. Sampson LDL-C vs Friedewald LDL-C						
Sampson LDL-C (mmol/l)						
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Friedewald LDL-C (mmol/l)	< 1,81	396	42	0	0	438 (48,7 %)
	1,81–2,56	0	74	34	0	108 (12,0 %)
	2,57–4,90	0	0	277	4	281 (31,2 %)
	> 4,90	0	0	2	71	73 (8,1 %)
	Spolu	396 (44,0 %)	116 (12,9 %)	313 (34,8 %)	75 (8,3 %)	900
Sampson v porovnaní s Friedewald LDL-C: celková zhoda 818/900 = 90,9 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 80/900 = 8,9 %, podhodnotenie 2/900 = 0,2 %						
B. Martin LDL-C vs Friedewald LDL-C						
Martin LDL-C (mmol/l)						
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Friedewald LDL-C (mmol/l)	< 1,81	354	66	18	0	438 (48,7 %)
	1,81–2,56	0	54	54	0	108 (12,0 %)
	2,57–4,90	0	0	267	14	281 (31,2 %)
	> 4,90	0	0	0	73	73 (8,1 %)
	Spolu	354 (39,3 %)	120 (13,3 %)	339 (37,7 %)	87 (9,7 %)	900
Martin v porovnaní s Friedewald LDL-C: celková zhoda 784/900 = 87,1 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 152/900 = 16,9 %, podhodnotenie 0/900 = 0,0 %						
C. Martin LDL-C vs Sampson LDL-C						
Martin LDL-C (mmol/l)						
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Sampson LDL-C (mmol/l)	< 1,81	354	42	0	0	396 (44,0 %)
	1,81–2,56	0	74	42	0	116 (12,9 %)
	2,57–4,90	0	4	297	12	313 (34,8 %)
	> 4,90	0	0	0	75	75 (8,3 %)
	Spolu	354 (39,3 %)	120 (13,3 %)	339 (37,7 %)	87 (9,7 %)	900
Martin v porovnaní so Sampson LDL-C: celková zhoda 800/900 = 88,9 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 96/900 = 10,7 %, podhodnotenie 4/900 = 0,4 %						

Tab. 4. Súčasné problémy pri kvantifikácii LDL-C. Prevzaté z (19), čiastočne upravené

Príčina	Problém
Analytická	
Nové terapie: veľmi nízka koncentrácia LDL-C	Zväčšenie chyby merania a výpočtu (napr. Friedewald)
Testovanie lipidov bez 12 hodín nalačno	Postprandiálna variácia TG pri výpočte LDL-C
Zvyšujúca sa prevalencia obezity, diabetu a mierne alebo veľmi zvýšených TG	Nešpecifické systematické skreslenie (bias) pri hypertriglyceridémii (> 175 mg/dl; > 2 mmol/l) a dyslipidemických vzorkách
Vysoký lipoproteín (a)	nadhodnotenie LDL-C stanoveného výpočtom aj meraním
Klinická	
Zvyšujúca sa prevalencia obezity a diabetu	LDL-C je menej prediktívny marker
Zvyškové kardiovaskulárne riziko (pri liečbe)	Zvyškové riziko nevysvetlené LDL-C
Personalizovaná medicína	LDL-C má u niektorých pacientov nízku alebo žiadnu diagnostickú a prediktívnu hodnotu

Obr. 5. Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Martin oproti rovnici Sampson pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava

výpočtami LDL-C rovnicami podľa Friedewalda, Martina a Sampsona sa použilo niekoľko prístupov. Boli urobené výpočty zhody a nezhody medzi kategóriami LDL-C vytvorenými klinicky relevantnými hranicami: < 1,81 mmol/l; 1,81–2,56 mmol/l; 2,57–4,90 mmol/l; > 4,90 mmol/l, čo zodpovedá < 70 mg/dL, 70–99 mg/dL; 100–189 mg/dL; > 189 mg/dL. Nezhoda medzi výpočtami LDL-C, v stratifikovaných kategóriách podľa výšky TG, bola vizuálne hodnotená s použitím Bland-Altmanových grafov s výpočtom absolútnych rozdielov na zvislej ose grafov. Kategórie TG boli zvolené nasledovne: < 1,69 mmol/l; 1,69–2,25 mmol/l; 2,26–4,50 mmol/l, čo zodpovedá < 150 mg/dL; 150–199 mg/dL; 200–399 mg/dL. Hodnoty v mg/dL pre LDL-C aj TG uvádzame preto, lebo tieto jednotky sú používané v minimálne 7 štátoch Európy (8) a vo veľkej časti ostatných kontinentov a vo veľkej časti literatúry.

Na všetky výpočty a vykreslenia všetkých grafov bol použitý MedCalc Statistical Software verzia 19.4.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

Výsledky

Obrázky 1, 2 a 3 ilustrujú rozloženie dvojíc hodnôt TC, HDL-C a TG v reálnych súborech v porovnaní s rozložením v umelom súbore. Umelý súbor zahŕňa 99,8% hodnôt súboru Kamezaki, 99,3% súboru HepaMeta,

98,3% súboru Bratislava a 97,4% súboru Pool. Rozloženie hodnôt je v rôznych súborech rôzne.

Pre výpočty a grafy prezentované ďalej boli z reálnych súborov vylúčené všetky hodnoty TG nad 4,50 mmol/l. V umelom súbore boli ponechané z didaktických dôvodov aj vyššie hodnoty TG.

Pre umelý súbor bola celková zhoda medzi kategóriami LDL-C najnižšia pri porovnaní Friedewaldovej a Martinovej rovnice (83,1%), vyššia medzi rovnicami Sampson a Martin (88,9%) a najvyššia pri porovnaní rovníc Friedewald a Sampson (90,9%). V porovnaní s Friedewaldom obe rovnice Martin a Sampson vykazovali vysoký podiel reklasifikácie smerom nahor (16,9% a 8,9%) a nízky podiel reklasifikácie smerom dole (0,0% a 0,2%). V porovnaní so Sampsonovou metódou Martinova rovnica preklasifikovala 10,7% pacientov do vyššej kategórie a 0,4% do nižšej kategórie.

Vo všetkých 4 reálnych súborech boli trendy nadhodnotenia a podhodnotenia medzi rovnicami úplne rovnaké ako v umelom súbore. Relatívne počty nadhodnotených aj podhodnotených pacientov silne kolísali, v závislosti na rozložení hodnôt TC, HDL-C a TG v jednotlivých súborech. Najvyšší počet celkovej zhody bol v súbore Bratislava, porovnanie Friedewald a Sampson (98,6%), najnižší počet celkovej zhody bol v súbore Pool, porovnanie Friedewald a Martin (82,9%).

Na obrázkoch 4, 5 a 6 Bland-Altmanove grafy ukazujú, že rozdiel medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi rovnicami sa postupne zväčšuje so znižovaním hladín LDL-C, a to rovnako v podskupine nízkych hodnôt TG aj podskupinách stredných a vyšších hodnôt TG. Platí to pre všetky reálne súbory a rovnako aj pre umelý súbor. Tieto rozdiely sú tým viditeľnejšie, čím väčší je rozsah súboru.

Diskusia

LDL-cholesterol je zásadný laboratórny parameter, primárny terapeutický cieľ dyslipoproteínmií, metabolických ochorení hromadného výskytu. Je stanovovaný metódami – či priamymi alebo nepriamymi – u ktorých je známe, že presnosť nimi získaných výsledkov je významne ovplyvnená v rôznych klinických alebo analytických situáciách. Prehľad uvádza tabuľka 4.

Pokým nebude vytvorená a daná na trh dostatočne presná metóda, a to vo všetkých uvedených situáciách, budú pokračovať pokusy s nepriamymi metódami stanovenia LDL-C. Inou možnosťou do budúcnosti by bolo nahradenie LDL-C ako primárneho terapeutického cieľa, niektorým iným laboratórnym parametrom (20). Zároveň ale pripomeňme, že v nedávnej minulosti sa do tejto pozície intenzívne presadzoval HDL-cholesterol, čo sa však ukázalo ako slepá cesta, korelácia bez kauzality, ako precízne popisujú Davey Smith a Phillips (21).

Prezentované výpočty a grafy dokladujú, že medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi tromi rovnicami sú rozdiely, ktoré sa zväčšujú s nízkymi aj vyššími hodnotami TG, a nezávisle od hodnôt TG aj s nízkymi hodnotami LDL-C. Ku rovnakým záverom došla aj štúdia Zafir a spol. (22) a pri porovnaní 12 rovníc aj štúdia Piani a spol. (23).

V úvode sme popísali dve metodologicky slabé stránky porovnávania metód stanovenia LDL-C. Použitie umelého súboru je spôsob, ktorým možno prvý z nich eliminovať. Ak sa budú výpočtové metódy stanovenia LDL-C, popísané v minulosti či novo navrhované, porovnávať na štandardnom umelom súbore, odpadne veľký prvok neistoty merania vyplývajúci zo zloženia výskumného súboru pacientov, na ktorom je porovnávanie vykonávané. Porovnanie bude kedykoľvek a kdekoľvek reprodukovateľné. Presnejšie povedané, raz vykonané výpočty budú nemenné a všeobecne platné. Prezentované grafy dokladujú, že porovnávanie na umelom súbore poskytujú rovnaké výsledky ako porovnávanie na reálnych súboroch. Čím je reálny súbor početnejší, tým viac sa tvar príslušných grafov približuje tvaru grafov z umelého súboru. Druhú slabú stránku tento postup úplne eliminovať nedokáže. Z jasných dôvodov nemôžeme vykonať meranie LDL-C na umelom súbore metódou preparatívnej ultracentrifugácie. Bola preto navrhnutá ako „kvázi gold standard“ (reference measurement procedure) pre porovnávacie štúdie metóda, ktorá je, podľa dnešného stavu pozna-

Obr. 6. Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Sampson oproti rovnici Friedewald pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava

nia, najspoľahlivejšou výpočtovou metódou stanovenia LDL-C, rovnica Martin. Eliminuje sa tým aspoň prvok neistoty spočívajúci v tom, že sa ako „náhradný gold standard“ v rôznych výskumoch a rôznych publikáciách používa buď široká škála priamych metód merania LDL-C – nedostatočne vzájomne harmonizovaných a zatažených rôzne veľkými chybami; alebo – zo zotrvačnosti či zo zvyku – Friedewaldova rovnica, ktorej podstatne vyššia miera nepresnosti oproti Martinovej rovnici je overená.

Záver: Spektrum metód na stanovenie – opatrnejší termín je odhad – LDL-C sa rozšírilo o ďalší výpočet, metódu Sampson. Vzhľadom na možnú nepresnosť merania LDL-C je v klinickej praxi u osôb so zvýšenými TG, s dyslipoproteínómiou, diabetes mellitus, obezitou a veľmi nízkym LDL-C doporučené rutinne merať apoB a vypočítať non HDL-C (2). Laboratória by mali vo výsledkovej listine uvádzať metódu použitú

pri stanovení LDL-C. Pri porovnávaní výpočtových metód stanovenia LDL-C je možné s výhodou použiť popísaný umelý súbor. Tento príspevok priniesol upozornenie na výrazné ovplyvnenie akýchkoľvek retrospektívnych aj prospektívnych klinických štúdií aj epidemiologických štúdií použitou metódou stanovenia LDL-C.

Podakovanie

Za poskytnutie údajov spracovávaných v tejto práci ďakujeme: MUDr. Mgr. Zuzana Mináriková, PhD, IV. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika; prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD a MUDr. Martin Janičko, PhD, obaja I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika; Fumihiko Kamezaki, M.D., PhD, 2nd Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

LITERATÚRA

1. Vráblik M. Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019. Vnitř Lék 2020; 66(1): 52–59.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188. Dostupné z DOI: doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med 2020; 58: 496–517. Dostupné z DOI: doi.org/10.1515/cclm-2019-1253.
4. Solnica B, Sygietowicz G, Sitkiewicz D, et al. Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci 2020; 16(2): 237–252. Dostupné z DOI: doi.org/10.5114/aoms.2020.93253.
5. Reiber I, Mark L, Paragh G, Toth PP. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol level calculated using the modified Martin/Hopkins estimation or the Friedewald formula with direct homogeneous assay measured low-density lipoprotein cholesterol. Arch Med Sci 2020; 16: 237–252. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97847.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 ; 18(6): 499–502. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499
7. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. Atherosclerosis 2014; 233: 83–90. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016.
8. De Wolf, HA, Langlois MR, Suvisaari J, et al. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The Cardiac MARKER Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) Study. Clin Chim Acta 2020; 508: 267–272. Dostupné z DOI: doi:10.1016/j.cca.2020.05.038
9. Friedecký B, Vecka M, Kratochvíla J, Štěpánková M. Stanovení lipidů. Dotazník dle kontrolního programu RFA SEKK 2019, FONS bulletin 2019; 29: 14–20.
10. Gaško R. Systematický prehľad: Porovnanie priamych a nepriamych metód stanovenia LDL-cholesterolu. Lab Diagnostika 2011; 16: 37–65.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA 2013; 310: 2061–2068. Dostupné z DOI: doi:10.1001/jama.2013.280532.
12. El Khoury JM, Remaley AT, Nordestgaard BG, et al. Perspectives on the Changing Landscape of Measuring Cardiovascular Risk Related to LDL. Clin Chem 2019; 65(12): 1487–1492. Dostupné z DOI: doi: 10.1373/clinchem.2019.307306.
13. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiology 2020; E1–E9. Dostupné z DOI: doi:10.1001/jamacardio.2020.0013
14. Gaško R, Hefler M. Štandardizované porovnávanie rovníc na stanovenie LDL cholesterolu – Metodická štúdia. Lab Diagnostika 2020; 25: 25–34.
15. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, et al. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. Lipids Health Dis 2014; 13(1): 158. Dostupné z DOI: 10.1186/1476-511x-13-158.
16. Jarčuška P, Janičko M, Kružliak P, et al. Hepatitis B virus infection in patients with metabolic syndrome: A complicated relationship. Results of a population based study. Eur J Intern Med 2014; 25(3): 286–290.
17. Kamezaki F, Sonoda S, Nakata S, Otsuji Y. A direct measurement for LDL-Cholesterol increases hypercholesterolemia prevalence: Comparison with Friedewald calculation. J UOEH 2010; 32(3): 2011–220.
18. Gaško R, Rácz O, Jedličková B, et al. V akej zhode sú výsledky priameho a počítaného stanovenia LDL-cholesterolu v hraničných hodnotách podľa Európskych odporúčaní (2007)? Multicentrická štúdia. Cardiol Letters 2011; 20(6): 468–475.
19. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. Clin Chem 2018; 64(7): 1006–1033. Dostupné z DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037.
20. DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. BMJ Evidence-Based Medicine Epub ahead of print: [01.09.2020]. Dostupné z DOI: doi:10.1136/bmjebm-2020-111413.
21. Davey Smith G, Phillips AN. Correlation without a cause: an epidemiological odyssey. Int J Epidemiol 2020; 49(1): 4–14. Dostupné z DOI: doi: 10.1093/ije/dyaa016.
22. Zafir B, Saliba W, Flugelman MY. Comparison of Novel Equations for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Undergoing Coronary Angiography. J Atheroscler Thromb 2020; 27: 1-15. Dostupné z DOI: doi.org/10.5551/jat.57133.
23. Piani F, Cicero AFG, Ventura F, et al. Evaluation of twelve formulas for LDL-C estimation in a large, blinded, random Italian population. Int J Cardiol, in press, available online 11.02.2021. Dostupné z DOI: doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.009.