

# Stanovení LDL-cholesterolu – stále nevyřešený problém: vypočít, nebo změřit? – editorial

V. Soška

Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

## Vohnout B et al. Evaluation of alternative calculation methods for determining LDL cholesterol. Vnitř Lék 2008; 54(10): 961–964.

Zatímco stanovení celkového cholesterolu, triglyceridů a HDL-cholesterolu (HDL-C) jsou vyšetření v dnešní době již standardizovaná a spolehlivá, stanovení koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) zůstává stále vyšetřením do určité míry problematickým. Důvodů je více, mezi hlavní patří:

1. heterogenita částic LDL (low density lipoproteins)
2. neexistence ostré hranice mezi VLDL (very low density lipoproteins), IDL (intermedial density lipoproteins) a LDL, které při svém katabolismu v krvi přecházejí plynule jedna v druhou.

V současné době existují 2 hlavní přístupy ke zjištění koncentrace LDL-C v krvi – výpočet a přímé měření, přičemž oba tyto přístupy mají své výhody a nevýhody.

### Výpočet LDL-C

Výpočet LDL-C podle Friedewalda pochází již z roku 1972 [1] a stále nebyl překonán pro svoji jednoduchost a dostatečnou spolehlivost (samozřejmě při dodržení omezujících pravidel – viz dále). Výpočet vychází z následujících faktů: celkový cholesterol (T-C) v krvi je dán součtem cholesterolu obsaženého v částicích VLDL, IDL, LDL a HDL. Protože koncentrace částic IDL v krvi je v téměř vždy zanedbatelná

(mimo velmi vzácnou dysbetalipoproteinemii), vzorec tuto položku nebere k potaz a platí:

$$\text{LDL-C} = \text{T-C} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C}).$$

Stanovit koncentraci VLDL-C je ale velmi obtížné, a je proto třeba zvolit jiný přístup k jeho kvantifikaci. Friedewaldův výpočet vychází z faktu, že částice VLDL nesou většinu triglyceridů v krvi – za předpokladu, že je pacient nalačno a že nemá v krvi chylomikra (sérum není chylózní) ani IDL. Za této situace je poměr mezi molární koncentrací triglyceridů a cholesterolu ve VLDL asi 2,2 : 1. Podělíme-li tedy koncentraci triglyceridů v krvi číslem 2,2, získáme koncentraci cholesterolu ve VLDL a vzorec pak vypadá takto:

$$\text{LDL-C} = \text{T-C} - (\text{HDL-C} + \text{triglyceridy}/2,2).$$

Výše uvedený výpočet neplatí za situace, kdy je koncentrace triglyceridů nad 4,5 mmol/l. Pak bývají částice VLDL atypicky velké, mění se v nich poměr mezi molární koncentrací triglyceridů a cholesterolu, nebo jsou přítomna chylomikra. Použití Friedewaldova vzorce je proto omezeno koncentrací triglyceridů 4,5 mmol/l, přítomností chylomikr v krvi a samozřejmě i přítomností IDL (dysbetalipoproteinemie). Jsou-li však tato omezení dodržena, získáme Friedewaldovou rovnicí poměrně velmi spolehlivý výsledek koncentrace LDL-C v krvi.

Další výpočty LDL-C, uvedené např. v článku v tomto čísle Vnitřního lékařství, vznikly na základě snahy vypočít koncentraci LDL-C s větší přesností a bez uvedených omezujících pravidel, např. s využitím koncentrace apolipoproteinu B (apo B). Zavedení položky apo B do výpočtu ale postrádá logiku: známe-li koncentraci apo B, nemusíme již počítat LDL-C, protože apo B je lepším prediktorem rizika než LDL-C a v současné době již byly publikovány i cílové hodnoty apo B pro různé rizikové skupiny osob [2]. Navíc stanovení apo B je mnohonásobně dražší, takže jedna z výhod výpočtu LDL-C oproti přímému měření (nic to nestojí) mizí. Ani další vzorce nepřinesly výhody oproti Friedewaldově rovnici.

### Přímé měření LDL-C

Principem těchto metod je snaha pomocí různých pomocných látek „separovat“ v krvi částice LDL od ostatních lipoproteinů a změřit obsah cholesterolu v takto získané frakci. To je v praxi ale velmi obtížné pro plynulý přechod mezi VLDL – IDL – LDL a pro heterogenitu částic LDL. I metody „přímého měření“ proto stanovují LDL-C s určitou chybou. Starší metody měly stejná omezení jako výpočet (triglyceridy nad 4,5 mmol/l), a nebyly tedy žádným přínosem. Současně používané metody jsou již výhodnější, ale i zde vysoká hladina trigly-

ceridů zavádí do stanovení chybu a při hodnotě triglyceridů nad 11 mmol/l již tyto metody nemají být používány (dávají chybný výsledek). Srovnáme-li LDL-C vypočtený podle Friedewalda a přímo měřený (tedy za situace, kdy jsou triglyceridy do 4,5 mmol/l), najdeme většinou při přímém stanovení LDL-C v průměru o něco vyšší hodnotu než při výpočtu. To ale ještě nemusí znamenat, že výpočet „podhodnocuje“ koncentraci LDL-cholesterolu, jak je to formulováno v článku v tomto čísle Vnitřního lékařství. Stejně tak je totiž možné tvrdit, že přímé měření „nadhodnocuje“ koncentraci LDL-C. Srovnáváme totiž mezi sebou 2 různé metody, z nichž žádná není metodou referenční. Za referenční metodu je v současné době považována tzv.  $\beta$ -kvantifikace, tedy stanovení LDL-C preparativní ultracentrifugací, kdy jsou děleny krevní lipoproteiny podle jejich denzity. Nutno ale dodat, že „díky“ heterogenitě LDL částic ani tato metoda nemusí dávat vždy zcela správné výsledky. Jediným způsobem, jak jednoznačně odlišit LDL částice od ostatních lipoproteinů, je jejich dělení podle přítomnosti jednotlivých apolipoproteinů: pouze LDL nesou jeden jediný apolipoprotein B-100, ostatní lipoproteiny nesou více typů apolipoproteinů (ovšem většina navíc také apo B-100).

Srovnání výpočtu a přímého stanovení LDL-C má ale ještě další roviny – rovinu finanční a rovinu klinické využitelnosti výsledků. Z hlediska finančního výpočet nestojí nic, zatímco přímé stanovení znamená další náklady, což při milionových počtech tohoto stanovení v ČR za rok znamená nezanedbatelné zatížení systému zdravotního pojištění. Tvzení, že výpočet je dražší než přímé měření (protože je k němu třeba stanovit celkový cholesterol, triglyceridy a HDL-C), neobstojí, protože tyto 3 parametry jsou v praxi stejně stanoveny vždy, i když je LDL-C měřen přímo. V praxi jsem se nesetkal s tím, že by lékař požadoval stanovit izolovaně pouze LDL-C bez ostatních parametrů.

Mnohem důležitější je ale klinický pohled na využitelnost výsledků obou

metod stanovení. Je třeba si uvědomit, že cílové hodnoty LDL-C ve všech doporučeních (evropská, česká, americký NCEP a další) byly získány v klinických studiích, ve kterých byl LDL-C vždy získáván výpočtem podle Friedewalda, ne přímým měřením. Jinými slovy: cílové hodnoty ve všech současných doporučeních platí pro LDL-C vypočtený podle Friedewalda. Za této situace není relevantní úvaha, zda výpočet „podhodnocuje“ skutečnou koncentraci, nebo ne.

Z klinického hlediska je otázkou, zda musíme nutně znát hladinu LDL-C u osob, které mají zvýšené triglyceridy nad 4,5 mmol/l (výpočet LDL-C nelze použít). Před nasazením hypolipidemik u osob v primární prevenci je nutný odhad rizika. Pro tento odhad vystačíme s T-C nebo poměrem T-C/HDL-C (tabulky SCORE v Evropě včetně ČR), nebo T-C a HDL-C (bodové hodnocení v USA). Přesné stanovení LDL-C proto není důležité pro posuzování rizika ICHS u osob v primární prevenci, jak to v článku v tomto čísle Vnitřního lékařství uvádějí autoři. Hodnota LDL-C z téhož důvodu není nutná ani pro rozhodnutí o tom, zda u osoby v primární prevenci má být zahájena léčba hypolipidemiky. Hodnotu LDL-C je však velmi důležité znát u osob léčených hypolipidemiky (a to se týká také většiny nemocných v sekundární prevenci a nemocných s diabetem), protože LDL-C je hlavním cílem léčby. Ani v tomto případě ale není nezbytně nutné znát jeho hladinu u osob s triglyceridy nad 4,5 mmol/l. Podle platných doporučení má být u osob s triglyceridy nad 4,5 mmol/l použit místo LDL-C náhradní cílový parametr, kterým je buď non HDL-C ( $\text{non HDL-C} = \text{T-C} - \text{HDL-C}$ ), nebo apo B [2,3]. Pro oba tyto parametry jsou stanoveny cílové hodnoty, jinými slovy současná doporučení se obejdou bez stanovení LDL-C přímým měřením.

Co tedy říci závěrem? Lékař zabývající se problematikou léčby osob s dyslipidemií by se měl zajímat o to, jakým způsobem „jeho“ laboratoř LDL-C stanovuje, a měl by brát při posuzování výsledků v úvahu následující skutečnosti:

- Cílové hodnoty LDL-C pro léčbu nemocných byly získány na základě výpočtu LDL-C získaného podle Friedewalda.
- Jiné výpočty LDL-C než podle Friedewaldovy rovnice nelze v praxi doporučit, protože dávají většinou odlišné výsledky.
- Výsledky přímého měření LDL-C se nemusí shodovat s hodnotou vypočtenou, většinou je přímým měřením získána hodnota o něco vyšší (nemusí tomu tak ale být vždy). V praxi to může znamenat, že pak některé nemocné léčíme k nižším hodnotám, než jsou hodnoty cílové. To samozřejmě nemusí být na závadu, může to ale znamenat podávání vyšší dávky léků, a tím vyšší náklady na léčbu a/nebo vyšší riziko nežádoucích účinků.
- Pro stanovení rizika u osob v primární prevenci není nutné znát hodnotu LDL-C.
- U nemocných s triglyceridy nad 4,5 mmol/l, kteří jsou léčeni hypolipidemiky a u nichž lékař nemá k dispozici hodnotu LDL-C (laboratoř používá výpočet podle Friedewalda), má být použit jako náhradní cíl léčby buď non HDL-C, nebo apolipoprotein B.

## Literatura

1. 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: 499–502.
2. Vavrková H, Soška V, Rosolová H et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lék 2007; 53: 181–197.
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). NIH Publication 02–5215. Circulation 2002; 106: 3143–3420.

doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.  
www.fnusa.cz  
e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2008