

LDL-cholesterol 2005 – porovnávacie štúdiá stanovenia metódou Friedewaldovho vzorca a priamou metódou Wako: dizajn štúdie a základné závery

Gaško R.¹, de Cordova C. M. M.², Klímová E.³, Hefler C. M. R., Schoonjans F.⁴

¹Dôvera, zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava, pobočka Košice, Slovensko

²Departamento de Ciências Farmacéuticas, Fundacao Universidade Regional De Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil

³Neurologická klinika FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice, Slovensko

⁴Department of Endocrinology, University of Ghent, Belgium, a MedCalc Software, Mariakerke, Belgium

SÚHRN

Cieľ štúdie: Na veľkom súbore dát overiť závislosť hodnôt LDL-cholesterolu (LDL-C) vypočítaných metódou podľa Friedewalda od výšky triacylglycerolov (TAG). Ďalej overiť platnosť doporučení o dostačujúcom počte vzoriek pri štúdiách porovnávania 2 laboratórnych metód.

Typ štúdie: Retrospektívna observačná štúdia, korelačný výskum.

Názov a sídlo pracoviska: Medzinárodný *ad hoc* kolektív autorov z pracovísk – Dôvera, zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava, pobočka Košice, Slovensko; Departamento de Ciências Farmacéuticas, Fundacao Universidade Regional De Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil; Neurologická klinika FN L. Pasteura a LF UPJŠ, Košice, Slovensko; Department of Endocrinology, University of Ghent, Belgium, a MedCalc Software, Mariakerke, Belgium.

Materiál a metódy: Na konšekutívnom súbore 10 664 pacientov so širokou škálou chorôb boli v období rokov 2000–2002 merané hodnoty celkového cholesterolu, HDL-cholesterolu, LDL-C a TAG. LDL-C bol meraný priamou metódou Wako, setmi DiaSys LDL-C Select FS. Paralelne bol LDL-C vypočítaný metódou podľa Friedewalda, pri hodnotách TAG < 4,5 mmol/l. Porovnanie LDL-C meraného oboma metódami bolo vykonané postupom podľa Passinga a Babloka.

Výsledky: Je popísaný dizajn a základné závery štúdie. Rozdiel medzi priemernými hodnotami LDL-C nameranými priamou metódou a vypočítanými podľa Friedewalda ($F - D$) sa kontinuálne mení v závislosti od výšky TAG, a to od +0,50 mmol/l do -0,59 mmol/l. Pri randomizácii pacientov do 51 podsúborov, každý z nich s 200 pacientami, boli hodnoty $F - D$ 0,24 mmol/l (95% CI, 0,19–0,30). Do 95% CI zapadá 50 podsúborov zo všetkých 51 podsúborov. Parametre regresnej priamky podľa Passinga a Babloka boli vo všetkých 51 podsúboroch v rozmedzí 95% CI parametrov celého súboru 10 200 pacientov. Pre štúdie porovnávania dvoch metód postačuje výberový súbor o veľkosti 200 členov.

Kľúčové slová: LDL-cholesterol, priama Wako metóda, Friedewaldova metóda, porovnávacie štúdiá.

ABSTRACT

Gaško R., de Cordova C. M. M., Klímová E., Hefler C. M. R., Schoonjans F.: LDL-cholesterol 2005 – Method Comparison Study between Friedewald's Formula and Direct Wako Method: Design of Study and Basic Conclusions

Objective: On a big data sets to verify how LDL-cholesterol (LDL-C) is determined indirectly according to Friedewald's formula dependent on triglycerides (TG) concentration. At second, to verify recommendations about necessary sample size for method comparison studies based on regression analysis.

Design: Retrospective observational study. Correlational research.

Settings: International *ad hoc* team of authors from – Dôvera Health Insurance Inc., Bratislava, branch Košice, Slovakia; Departamento de Ciências Farmacéuticas, Fundacao Universidade Regional De Blumenau, Blumenau, Santa Catarina, Brazil; Clinic of Neurology, Faculty Hospital L. Pasteur and Medical School UPJŠ, Košice, Slovakia; Department of Endocrinology, University of Ghent, Belgium, and MedCalc Software, Mariakerke, Belgium.

Material and Methods: Consecutive 10 664 patients with different diseases. Total cholesterol, HDL-cholesterol, TG and LDL-C were measured in years 2000 to 2002. The determination of LDL-C was performed using direct Wako method, with DiaSys LDL-C Select FS sets. Second, LDL-C was calculated according to Friedewald's formula, if TG were less than 4.5 mmol/l. Intermethod comparison was performed using method of Passing and Bablok.

Results: Design of study and principle results are described. Difference between LDL-C determined with direct method and calculated according to Friedewald ($F - D$) is continuously dependent on TG values, from +0.50 mmol/l to -0.59 mmol/l. Second, after randomisation of patients into 51 subgroups, each with 200 persons, was difference $F - D$ 0.24 mmol/l (95% CI, 0.19 to 0.30). Parameters of regression line according Passing and Bablok were in all the 51 subgroups in 95%CI of parameters of group of 10 200 patients. For method comparison studies sample size of 200 seems to be enough.

Key words: LDL-cholesterol, direct Wako method, Friedewald's formula, method comparison study.

Úvod

Znižovanie hladiny cholesterolu v nízkodenzitných lipoproteínoch (LDL cholesterol, LDL-C) cirkulujúcich v krvnej plazme pozitívne ovplyvňuje kardiovaskulárnu prognózu pacientov s preexistujúcou koronárnou srdcovou chorobou, diabetes mellitus (4), porážkou (1,5), ako

aj kombináciou dvoch a viacerých preexistujúcich chorôb (21). Možnosť regresie aterosklerózy bola dokázaná (25). Znižovanie LDL-C pozitívne ovplyvňuje riziko vzniku uvedených chorôb u zdravých osôb. Klinický význam LDL-C je jasný. Preto je znižovanie hladiny lipidov dôrazne doporučované v primárnej aj sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii (32, 34, 35).

Metódy stanovenia LDL-C sa vyvíjajú a menia. Referenčná metóda, preparatívna ultracentrifugácia, sa v rutinnej diagnostike nepoužíva zo známych dôvodov – prístrojová a časová náročnosť a cena. Pred 33 rokmi bola publikovaná práca (9), podľa ktorej sa LDL-C vypočítava v diagnostike a v klinickej epidemiológii doteraz. Komerčné diagnostické súbory na meranie LDL-C prešli veľkým vývojom. V roku 1998 bola popísaná prvá neprecipitačná priama metóda stanovenia LDL-C, homogénna metóda tretej generácie (16). T.č. sú komerčne dostupné diagnostické súbory viacerých výrobcov založené na 5 vzájomne odlišných metódach (16). Žiadna z týchto metód nikde vo svete doteraz definitívne nevytlačila Friedewaldovu metódu.

Nedávno boli tesne po sebe a nezávisle na sebe publikované 3 práce porovnávajúce stanovenie LDL-C Friedewaldovou metódou s niektorou v súčasnosti používaných metód (7, 13, 26), ktorých výnimočnosťou je vysoký počet osôb, u ktorých boli merania vykonané. Pri porovnávacích štúdiách metód je minimálny odporúčaný počet 40 patientskych vzoriek. Vysoký počet vzoriek – od 100 do 200 – je odporúčaný pri hodnotení, či špecifita novej metódy je podobná špecifite porovnávacjej metódy (30, 33). Pri takýchto počtoch sú súbory o veľkosti 10 000 a viac patientskych vzoriek mimoriadne vhodné na overenie platnosti štatistických pravdepodobností na skutočne nameraných súboroch dát. Dali sme si za cieľ vyťažiť z dát, ktoré vytvorili základ uvedených 3 prác (7, 13, 26) ich novým spracovaním štandardnými postupmi používanými pri porovnaní dvoch metód, novými štatistickými postupmi, ako aj ich vzájomnou komparáciou, čo najviac nových informácií. Pri spracovaní boli použité princípy Evidence Based Laboratory Medicine (18).

V tomto článku bude popísaný dizajn štúdie, pracovné postupy, jej základné závery a stručná diskusia súvisiacej literatúry, predovšetkým recentnej, publikovanej v rokoch 2004–2005.

Materiál a metódy

Táto štúdia hodnotí krvné vzorky 10 664 pacientov, ktorí boli poukázaní do laboratória k vykonaniu vyšetrení celkového cholesterolu, LDL-C, HDL-C a triacylglycerolov (TAG, v anglickom texte TG) v čase od januára 2000 do decembra 2002. Ich vek bol v rozpätí od 14 do 93 rokov; žien bolo 5 846 (54,82 %) a mužov 4818 (45,18 %). Krvné vzorky boli odoberané po 12–14 hodinách bez príjmu potravy, inkubované v teplej vodnej lázni 15 minút kvôli koagulácii, a centrifugované pri 2000 × g počas 5 minút. Sérum bolo separované a vyšetrenia boli vykonané v deň odberu krvi.

Stanovenie TAG a celkového cholesterolu bolo vykonané vyšetrovacími súpravami Triglycerides FS (DiaSys Diagnostic Systems GmbH & Co. KG, Holzheim, Nemecko), a Cholesterol (BioSystems S.A., Barcelona, Španielsko), presne podľa stanovenia výrobcu, na analyzátore Spectrum CCX II (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA). Testy boli kalibrované setom CCX Multicalibrator (Abbott), s trojbodovou krivkou.

Stanovenie HDL-C bolo vykonané homogénnou metódou bez precipitácie súpravou HDL-C Immuno FS (DiaSys). Testy boli vykonané s použitím špeciálneho programovania na analyzátore Spectrum CCX II (Abbott) s kalibrátorom TruCal (DiaSys).

Stanovenie LDL-C homogénnou metódou bolo vykonané setom LDL-C Select FS (DiaSys), presne podľa stanovenia výrobcu. Metóda je založená na selektívnej ochrane LDL-C pridaním reagensu 1 [Goodov pufer, pH 6,8, 22 mmol/l, cholesterol esteráza > 2 kU/l, cholesterol oxidáza > 2 kU/l, N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyanilín (H-DAOS) 0,43 mmol/l, kataláza > 400 kU/l, finálne koncentrácie]. Cholesterol v ostatných lipoproteínoch je katalyzovaný cholesterol oxidázou, a vytvorený peroxid vodíka je rozložený katalázou. Po 5 minútach, po pridaní reagensu 2 (Goodov pufer, pH 7,0, 22 mmol/l, 4-aminoantipyrín 0,68 mmol/l, peroxidáza > 3 kU/l, finálne koncentrácie), LDL-C je uvoľnený pre enzymatické spracovanie za využitia Trinderovej reakcie. Originálna metóda bola vyvinutá firmou Wako Pure Chemical Industries, Japonsko. Všetky reagensy sú vo forme stabilných roztokov. Podľa výrobcu, sa nevyskytuje interferencia s triacylglycerolmi do hodnoty 11 mmol/l, bilirubínom do 1000 μmol/l, hemoglobínom do 300 mmol/l, alebo kyselinou askorbovou do 2830 μmol/l. Testy boli vykonané s použitím špeciálneho programovania na analyzátore Spectrum CCX II (Abbott) s kalibrátorom TruCal (DiaSys).

Pre vzorky s hodnotou TAG < 4,5 mmol/l, hodnota LDL-C bola vypočítaná podľa Friedewaldovho vzorca: $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2,2)$ (9). Variačný koeficient meraných testov bol stanovený analýzou výsledkov získaných počas 20 po sebe nasledujúcich dní, použitý materiál Accumark control serum (Sigma Diagnostics, St. Louis, MO, USA), číslo 111K6403. Variačný koeficient LDL-C meraného homogénnou metódou bol 4%. Variačné koeficienty meraní celkového cholesterolu, TAG, a HDL-C boli 3%, 4%, a 3%. Pokiaľ ide o meranie LDL-C, National Cholesterol Education Program (NCEP), USA, doporučuje nepresnosť ≤ 4 % (32). Merania vykonané v laboratóriu spĺňali toto kritérium.

Pacienti boli z-, a laboratórne merania boli vykonané v Blumenau, štát Santa Catarina, Brazílska federatívna republika. Preto originálne boli použité konvenčné jednotky, nie SI jednotky. Výsledky boli prepočítavané na SI jednotky. Konverzné faktory sú:

$LDL-C [mg/dl] \times 0,02586 = LDL-C [mmol/l]$, $TAG [mg/dl] \times 0,01125 = TAG [mmol/l]$.

Štatistická analýza

Porovnanie metód stanovenia LDL-C, homogénnej Wako a vypočítanej podľa Friedewaldovho vzorca, bolo vykonané metódou podľa Passinga a Babloka (19, 20). Ku zhodnoteniu, nakoľko vhodný je lineárny model rozloženia dát, bol použitý cusum test pre linearitu (19). Bivariálna korelácia bola analyzovaná výpočtom Pearsonovho korelačného koeficientu, s hodnotou p. Hodnoty p < 0,05 boli pokladané za štatisticky významné. Boli vypočítané 95%-né konfidénčné intervaly (CI) všetkých hodnôt, ako rozpätie, vo vnútri ktorého by malo ležať 95% všetkých meraní štatistického testu prislúchajú-

cich do príslušného základného súboru. Pri interpretácii boli preferované hodnoty CI pred testovaním štatistických hypotéz (10). Súbor bol testovaný na normalitu rozdelenia dát Kolmogorovým-Smirnovým testom. Ak nebola hypotéza o normálnosti distribúcie zamietnutá, boli v ďalšom spracovaní použité parametre aritmetický priemer a štandardná (smerodajná) odchýlka. Všetky výpočty boli vykonané a grafy kreslené v programe MedCalc for Windows, Version 8.0.1.0. (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) (31). Randomizácia za účelom dosiahnutia štruktúrnej homogenity skupín bola vykonaná pomocou tabuľky náhodných čísel. Princípy všetkých použitých štatistických postupov sú detailne popísané v práci Sheskina (23).

Štatistické výpočty boli vykonané v Košiciach (Slovensko) a čiastočne v Mariakerke (Belgicko).

Dizajn štúdie

- Zdrojové dáta – hodnoty cholesterolu, HDL-C, TAG, LDL-C stanoveného priamou metódou a Friedewaldovým výpočtom u 10 664 osôb – boli upravené spôsobom uvedeným v postupovom diagrame (obr. 1).

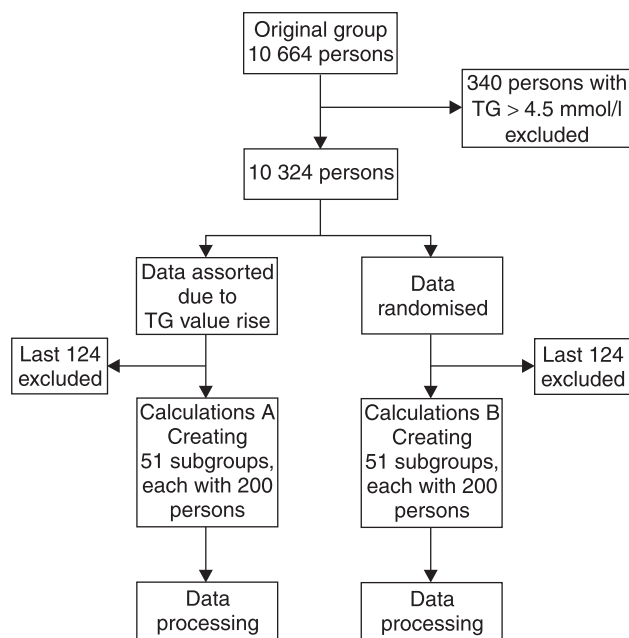


Fig. 1. Flow diagram of patients LDL-cholesterol processing

- V ramene A boli dáta osôb zoradené podľa hodnoty TAG vzostupne. Bolo vytvorených 51 podsúborov, každý s $n = 200$ členov. Každý podsúbor bol spracovaný samostatne štatistickým postupom uvedeným v časti Štatistická analýza.
- V ramene B boli dáta osôb zoradené randomizovane. Každý osobe bolo priradené číslo z tabuľky náhodných čísel. Osoby boli zoradené podľa priradených náhodných čísel vzostupne. Bolo vytvorených 51 podsúborov, každý s $n = 200$ členov. Každý podsúbor bol spracovaný samostatne štatistickým postupom uvedeným v časti Štatistická analýza.
- Číselné údaje boli vyjadrené číselne v tabuľkách a graficky.
- Bola vykonaná komparácia údajov uvedených v 3 veľkých štúdiách (7, 13, 26), ďalej pôvodnej štúdií

Friedewalda (9), a rozsahom menších štúdií publikovaných v rokoch 2004–2005 (22, 27).

- Boli získané a sumarizované literárne údaje, s akcentom na literatúru rokov 2004–2005, popisujúce metodické problémy priameho stanovenia LDL-C, interpretačné problémy hodnôt LDL-C získaných rôznymi metódami, vzťah klinických prác a predovšetkým zásadných epidemiologických štúdií ku metódam stanovenia LDL-C. Ďalej boli použité literárne údaje s popisom novo navrhovaných metód výpočtu (odvodenia) hodnôt LDL-C z iných laboratórných parametrov, a popisom novo navrhovaných markerov rizika aterosklerózy ako náhrady LDL-C.
- Podrobnejšie sú parciálne výsledky, grafické znázornenie a ich interpretácia popísané v ďalších prácach (Gasko, R. Cordova, C. M. M. Je stanovenie LDL-cholesterolu Friedewaldovou rovnicou dostatočne spoľahlivé? Lekársky Obzor, 2005, v tisku; Gaško R. et al. LDL-cholesterol – štúdiá porovnania dvoch metód – neštandardné štatistické postupy. 2005, v príprave).

Základné výsledky

- Základné výsledky spracovania ramena A a B sú uvedené v tabuľkách 1 a 2. V tabuľke 3 je prehľadne uvedené porovnanie výsledkov iných publikovaných prác porovnávajúcich 2 metódy stanovenia LDL-C, z nich jednu podľa Friedewalda.
- Rozdiel medzi priemernými hodnotami LDL-C nameranými priamou metódou a vypočítanými podľa Friedewalda ($F - D$) sa kontinuálne mení v závislosti od výšky TAG, a to od $+0,50$ mmol/l po $-0,59$ mmol/l.
- Pri randomizácii pacientov do 51 podsúborov boli hodnoty $F - D$ $0,24$ mmol/l (95% CI, $0,19-0,30$). Do 95% CI zapadá 50 podsúborov zo všetkých 51 podsúborov. Parametre regresnej priamky podľa Passinga a Babloka boli vo všetkých 51 podsúboroch v rozmedzí 95% CI parametrov celého súboru 10 200 pacientov. Pre štúdie porovnania dvoch metód postačuje výberový súbor o veľkosti 200 členov.
- Hodnota priemerného rozdielu $F - D$ v publikovaných štúdiách je podmienená predovšetkým rozložením hodnôt TG v skúmaných súboroch. V populáciách rôznych etnických skupín je rozloženie hodnôt TG rozdielne, z toho rezultujú rôzne priemerné hodnoty TG v skúmaných súboroch.
- Priame stanovenie LDL-C rôznymi metodickými postupmi nie je harmonizované. To môže spôsobovať menšie, avšak relevantné rozdiely $F - D$.

Diskusia

Problém metódy stanovenia LDL-C je problémom, ktorý riešia laboratórni pracovníci (29). V prácach klinických, resp. preventívnych kardiológov je obchádzaný. V zásadnej práci (11), ktorá popisuje a sumarizuje výsledky 5 veľkých klinických štúdií s ovplyvňovaním lipidového statusu liečbou statínmi, je uvedená symptomatická ve-

Table 1. Calculations for 51 subgroups, grouped according to their TG value. Correlation and regression analysis. For more description see text

Calculations A

Groups	TG range [mmol/l]	Passing and Bablok regression, equation $Y = A + BX$				Cusum test*	Arithmetic mean			Pearson correlation	
		Intercept A	95% CI	Slope B	95% CI		D	F	F - D [mmol/l]	r**	95% CI for r
1-200	0.20-0.52	5.7500	-0.7778 to 11.6667	1.1500	1.0833 to 1.2222	P > 0.10	2.29	2.80	0.51	0.9159	0.8903 to 0.9357
201-400	0.52-0.60	8.9459	2.5122 to 14.2759	1.1081	1.0517 to 1.1707	P > 0.10	2.57	3.08	0.51	0.8992	0.8689 to 0.9228
401-600	0.60-0.65	3.4615	-2.8308 to 9.6047	1.1538	1.0930 to 1.2154	P > 0.10	2.78	3.27	0.49	0.9156	0.8899 to 0.9355
601-800	0.65-0.70	11.4242	6.0286 to 18.0000	1.0606	1.0000 to 1.1143	P > 0.10	2.84	3.31	0.47	0.9363	0.9166 to 0.9514
801-1000	0.70-0.74	2.8154	-3.2273 to 9.4615	1.1385	1.0769 to 1.2045	P > 0.10	2.67	3.14	0.47	0.9367	0.9171 to 0.9517
1001-1200	0.74-0.78	9.0000	3.0000 to 14.1212	1.0857	1.0303 to 1.1429	P > 0.05	2.74	3.20	0.46	0.9419	0.9240 to 0.9558
1201-1400	0.78-0.82	8.4819	2.2000 to 14.8400	1.0723	1.0200 to 1.1333	P > 0.10	2.98	3.47	0.49	0.9321	0.9111 to 0.9482
1401-1600	0.82-0.86	9.6154	4.1250 to 15.0000	1.0462	1.0000 to 1.0938	P > 0.10	2.91	3.30	0.39	0.9488	0.9329 to 0.9610
1601-1800	0.86-0.88	14.6846	9.3200 to 18.2339	1.0154	0.9839 to 1.0600	P > 0.10	3.05	3.50	0.45	0.9571	0.9437 to 0.9674
1801-2000	0.88-0.91	3.1776	-3.6066 to 9.4658	1.0921	1.0411 to 1.1475	P > 0.10	3.13	3.55	0.42	0.9432	0.9256 to 0.9567
2001-2200	0.91-0.95	8.9365	2.6053 to 15.0000	1.0507	1.0000 to 1.1053	P > 0.10	3.04	3.48	0.44	0.9484	0.9324 to 0.9607
2201-2400	0.95-0.98	8.0427	2.6522 to 13.5070	1.061	1.0141 to 1.1087	P > 0.10	3.17	3.60	0.43	0.9536	0.9392 to 0.9647
2401-2600	0.98-1.01	2.0304	-3.2586 to 7.4423	1.0814	1.0385 to 1.1264	P > 0.05	3.33	3.71	0.38	0.9442	0.9268 to 0.9575
2601-2800	1.01-1.04	6.7500	0.2632 to 14.0000	1.0556	1.0000 to 1.1053	P > 0.10	3.25	3.68	0.43	0.9517	0.9367 to 0.9633
2801-3000	1.04-1.07	5.0161	-1.0429 to 10.4231	1.0645	1.0192 to 1.1143	P > 0.05	3.09	3.45	0.36	0.952	0.9370 to 0.9635
3001-3200	1.07-1.10	7.0294	0.9891 to 12.2687	1.0588	1.0149 to 1.1087	P < 0.05	3.18	3.57	0.36	0.9483	0.9322 to 0.9606
3201-3400	1.10-1.12	16.0645	12.0000 to 20.8571	0.9677	0.9286 to 1.0000	P > 0.10	3.16	3.54	0.38	0.927	0.9046 to 0.9443
3401-3600	1.12-1.16	3.7170	-2.6346 to 10.9180	1.0605	1.0078 to 1.1154	P > 0.10	3.23	3.69	0.46	0.9349	0.9148 to 0.9503
3601-3800	1.16-1.19	1.3875	-6.2174 to 8.0395	1.075	1.0263 to 1.1304	P > 0.10	3.43	3.80	0.37	0.9328	0.9121 to 0.9487
3801-4000	1.19-1.23	9.1341	2.3019 to 14.9352	1.0244	0.9815 to 1.0755	P > 0.05	3.47	3.82	0.35	0.9441	0.9268 to 0.9575
4001-4200	1.23-1.25	10.0000	5.4407 to 15.4451	1.0000	0.9634 to 1.0339	P > 0.10	3.45	3.79	0.34	0.9453	0.9283 to 0.9584
4201-4400	1.25-1.28	2.0909	-3.6462 to 7.9911	1.0606	1.0179 to 1.1038	P > 0.10	3.35	3.65	0.30	0.9509	0.9355 to 0.9626
4401-4600	1.28-1.32	0.5501	-5.5402 to 6.3415	1.0697	1.0244 to 1.1161	P > 0.10	3.48	3.79	0.31	0.948	0.9318 to 0.9604
4601-4800	1.32-1.35	7.2984	1.7074 to 11.2062	1.0105	0.9794 to 1.0532	P > 0.10	3.54	3.85	0.31	0.9442	0.9269 to 0.9575
4801-5000	1.35-1.38	1.7000	-5.9868 to 10.5000	1.0667	1.0000 to 1.1316	P > 0.10	3.38	3.72	0.34	0.9188	0.8941 to 0.9380
5001-5200	1.38-1.42	9.5000	3.3864 to 13.5000	1.0000	0.9722 to 1.0455	P > 0.10	3.61	3.91	0.30	0.9548	0.9407 to 0.9656
5201-5400	1.42-1.45	4.9375	-1.6538 to 9.0000	1.0313	1.0000 to 1.0769	P > 0.10	3.80	4.12	0.32	0.9464	0.9298 to 0.9592
5401-5600	1.45-1.49	0.8333	-6.3247 to 8.0000	1.0533	1.0000 to 1.1134	P > 0.10	3.48	3.77	0.29	0.9238	0.9005 to 0.9419
5601-5800	1.49-1.53	6.5833	-0.2961 to 11.5244	1.0093	0.9756 to 1.0583	P > 0.10	3.70	4.01	0.31	0.9322	0.9114 to 0.9483
5801-6000	1.53-1.58	1.7167	-3.4072 to 7.0000	1.0333	1.0000 to 1.0719	P > 0.10	3.73	3.97	0.24	0.9596	0.9469 to 0.9693
6001-6200	1.58-1.62	6.5000	0.6304 to 11.8837	1.0000	0.9651 to 1.0435	P > 0.10	3.71	3.94	0.23	0.947	0.9306 to 0.9597
6201-6400	1.62-1.67	4.0000	-2.8529 to 9.2667	1.013	0.9778 to 1.0588	P > 0.05	3.82	4.03	0.21	0.9507	0.9354 to 0.9625
6401-6600	1.67-1.71	9.1654	3.0000 to 15.1980	0.9843	0.9406 to 1.0247	P < 0.01	3.59	3.81	0.22	0.9445	0.9273 to 0.9577
6601-6800	1.71-1.76	4.8047	-2.5349 to 11.3281	1.0156	0.9688 to 1.0698	P > 0.10	3.76	3.99	0.23	0.9423	0.9244 to 0.9561
6801-7000	1.76-1.81	8.9750	2.2411 to 15.7209	0.975	0.9302 to 1.0179	P > 0.10	3.69	3.88	0.19	0.9455	0.9286 to 0.9585
7001-7200	1.81-1.87	4.7135	-3.5000 to 11.1301	1.0112	0.9675 to 1.0645	P < 0.05	3.80	4.04	0.24	0.9277	0.9056 to 0.9449
7201-7400	1.87-1.91	-1.6304	-9.3077 to 5.5682	1.0217	0.9773 to 1.0769	P < 0.05	3.78	3.93	0.15	0.9251	0.9022 to 0.9428
7401-7600	1.91-1.98	4.0000	-2.3333 to 8.8929	1.0000	0.9643 to 1.0370	P > 0.10	3.90	4.03	0.13	0.9571	0.9437 to 0.9674
7601-7800	1.98-2.04	4.0000	-4.0135 to 9.2222	1.0000	0.9630 to 1.0541	P > 0.10	3.85	4.03	0.18	0.9362	0.9166 to 0.9514
7801-8000	2.04-2.10	0.7619	-7.4429 to 8.6250	1.0238	0.9688 to 1.0857	P < 0.01	3.64	3.80	0.16	0.9345	0.9142 to 0.9500
8001-8200	2.10-2.17	-8.2345	-16.2698 to -0.8778	1.0695	1.0222 to 1.1270	P < 0.01	3.86	3.98	0.12	0.9448	0.9276 to 0.9579
8201-8400	2.17-2.25	-3.2731	-11.6667 to 4.3580	1.0463	0.9886 to 1.1111	P > 0.10	3.73	3.87	0.14	0.8783	0.8422 to 0.9066
8401-8600	2.25-2.33	-1.9091	-9.6129 to 6.1000	1.0101	0.9600 to 1.0645	P > 0.10	3.87	3.92	0.05	0.9328	0.9120 to 0.9487
8601-8800	2.33-2.43	1.0000	-4.5505 to 8.0052	1.0000	0.9479 to 1.0404	P < 0.01	3.78	3.84	0.06	0.944	0.9266 to 0.9573
8801-9000	2.43-2.54	-9.9844	-18.6447 to -1.5266	1.0703	1.0106 to 1.1316	P > 0.05	3.84	3.88	0.04	0.9336	0.9131 to 0.9494
9001-9200	2.54-2.68	5.2355	-3.0000 to 11.3750	0.9513	0.9079 to 1.0000	P < 0.01	4.02	3.97	-0.05	0.9425	0.9247 to 0.9562
9201-9400	2.68-2.82	-3.8710	-10.2532 to 3.5241	0.9871	0.9379 to 1.0316	P < 0.05	4.00	3.92	-0.08	0.9447	0.9276 to 0.9579
9401-9600	2.82-3.00	-2.2200	-9.8475 to 7.0385	0.9908	0.9359 to 1.0450	P < 0.05	3.88	3.87	-0.01	0.9376	0.9183 to 0.9524
9601-9800	3.00-3.23	-10.2017	-19.6406 to -2.4167	1.0327	0.9792 to 1.0938	P > 0.10	3.90	3.77	-0.13	0.933	0.9126 to 0.9491
9801-10000	3.23-3.61	-3.6791	-13.2778 to 4.9830	0.9574	0.8977 to 1.0185	P > 0.05	4.08	3.84	-0.24	0.897	0.8657 to 0.9209
10001-10200	3.61-4.06	-12.3594	-19.7667 to -3.7732	0.9844	0.9278 to 1.0333	P > 0.10	4.12	3.73	-0.39	0.932	0.9105 to 0.9478
1-10200	0.20-4.06	11.1351	9.0000 to 12.2609	0.9865	0.9783 to 1.0000	P < 0.01	3.47	3.72	0.25	0.926	0.9227 to 0.9282
10201-10324	4.07-4.50	-12.9943	-27.0980 to -2.4891	0.9324	0.8587 to 1.0098	P > 0.10	3.99	3.40	-0.59	0.898	0.8577 to 0.9278

*Cusum test for linearity - if P > 0.05, no significant deviation from linearity, if P < 0.05, significant deviation from linearity

**P values for r for all the lines P < 0.0001

D = Direct

F = Friedewald formula

Table 2. Calculations for 51 subgroups, grouped according to their TG value randomly. Correlation and regression analysis. For more description see text

Calculations B								
Groups	Passing and Bablok regression, equation $Y = A + BX$				Cusum test*	Arit.mean	Pearson correlation	
	Intercept A	95% CI	Slope B	95% CI		F - D [mmol/l]	r**	95% CI for r
1-200	8.5000	1.4394 to 16.2049	1.0000	0.9508 to 1.0606	P > 0,10	0.23	0.9371	0.9177 to 0.9521
201-400	10.0045	3.3462 to 17.8000	0.9889	0.9333 to 1.0385	P < 0,05	0.238	0.9285	0.9066 to 0.9455
401-600	7.0000	1.0000 to 15.9368	1.0000	0.9425 to 1.0435	P > 0,05	0.228	0.9344	0.9141 to 0.9500
601-800	10.7679	2.6304 to 18.9615	0.9821	0.9231 to 1.0435	P < 0,05	0.217	0.9108	0.8838 to 0.9318
801-1000	15.1111	6.0000 to 21.2500	0.9444	0.9000 to 1.0000	P > 0,10	0.212	0.9229	0.8994 to 0.9412
1001-1200	12.3889	4.8621 to 20.1837	0.9778	0.9184 to 1.0345	P > 0,10	0.228	0.902	0.8724 to 0.9250
1201-1400	11.4242	4.3103 to 18.0000	0.9848	0.9375 to 1.0345	P > 0,10	0.233	0.9299	0.9084 to 0.9465
1401-1600	11.9894	4.7800 to 18.8276	0.9858	0.9310 to 1.0400	P < 0,05	0.256	0.9022	0.8727 to 0.9252
1601-1800	11.0000	2.2295 to 15.8232	1.0000	0.9596 to 1.0656	P > 0,10	0.279	0.9327	0.9120 to 0.9487
1801-2000	9.2925	2.8772 to 15.0000	1.0189	0.9744 to 1.0702	P > 0,10	0.328	0.9363	0.9166 to 0.9514
2001-2200	11.7581	5.9649 to 18.0775	0.9919	0.9437 to 1.0351	P > 0,10	0.3	0.9301	0.9086 to 0.9467
2201-2400	11.7581	5.1250 to 19.5877	0.988	0.9298 to 1.0417	P > 0,10	0.259	0.9261	0.9034 to 0.9436
2401-2600	10.0000	3.0182 to 17.2973	1.0000	0.9459 to 1.0545	P < 0,01	0.261	0.9278	0.9056 to 0.9449
2601-2800	12.0849	4.5417 to 19.5455	0.9811	0.9242 to 1.0417	P > 0,10	0.266	0.8938	0.8619 to 0.9186
2801-3000	9.0000	3.3333 to 16.5000	1.0000	0.9455 to 1.044	P > 0,05	0.259	0.9111	0.8841 to 0.9320
3001-3200	9.0000	0.9706 to 14.4444	1.0000	0.9556 to 1.0588	P > 0,10	0.248	0.9326	0.9118 to 0.9486
3201-3400	4.7609	-3.4194 to 12.1071	1.0435	0.9821 to 1.1129	P > 0,05	0.282	0.9129	0.8864 to 0.9334
3401-3600	11.7613	3.4714 to 20.0185	0.991	0.9259 to 1.0571	P > 0,10	0.282	0.8919	0.8596 to 0.9172
3601-3800	5.1724	-3.5446 to 12.2423	1.023	0.9658 to 1.0893	P > 0,10	0.209	0.9034	0.8743 to 0.9261
3801-4000	14.0693	6.7431 to 22.1635	0.9604	0.9038 to 1.0139	P > 0,10	0.233	0.9332	0.9126 to 0.9491
4001-4200	11.5717	5.8778 to 17.2153	0.9774	0.9306 to 1.0222	P > 0,10	0.238	0.9435	0.9260 to 0.9570
4201-4400	16.6250	8.0000 to 22.4051	0.9423	0.8987 to 1.0000	P > 0,10	0.217	0.9328	0.9121 to 0.9488
4401-4600	17.9945	10.0000 to 23.8000	0.9451	0.9000 to 1.0000	P > 0,10	0.3	0.9428	0.9251 to 0.9565
4601-4800	12.0056	4.0000 to 19.7967	0.9781	0.9187 to 1.0390	P < 0,01	0.204	0.9109	0.8838 to 0.9318
4801-5000	13.4836	5.7714 to 19.5500	0.9836	0.9250 to 1.0429	P > 0,10	0.22	0.9234	0.9000 to 0.9415
5001-5200	7.0000	0.3362 to 16.3710	1.0000	0.9355 to 1.0517	P > 0,10	0.209	0.9074	0.8794 to 0.9292
5201-5400	8.0000	-1.3644 to 15.4451	1.0000	0.9451 to 1.0678	P > 0,10	0.202	0.9119	0.8852 to 0.9327
5401-5600	7.0000	-0.5847 to 17.2581	1.0000	0.9355 to 1.0508	P > 0,05	0.209	0.9182	0.8932 to 0.9375
5601-5800	12.4333	5.7500 to 18.5909	0.9667	0.9221 to 1.0122	P > 0,10	0.197	0.9424	0.9245 to 0.9561
5801-6000	13.5099	5.6905 to 21.4545	0.9604	0.9091 to 1.0159	P > 0,10	0.212	0.9201	0.8958 to 0.9390
6001-6200	9.7057	3.7872 to 16.9839	0.9858	0.9355 to 1.0319	P > 0,10	0.194	0.9393	0.9205 to 0.9538
6201-6400	10.3817	3.0556 to 16.6786	0.9785	0.9286 to 1.0317	P > 0,05	0.158	0.93	0.9085 to 0.9466
6401-6600	5.1134	-3.8182 to 12.6429	1.0206	0.9643 to 1.0909	P > 0,10	0.256	0.9181	0.8931 to 0.9374
6601-6800	13.0000	5.7849 to 19.2500	1.0000	0.9423 to 1.0538	P > 0,05	0.326	0.9136	0.8873 to 0.9340
6801-7000	12.2863	4.0268 to 20.0155	0.9862	0.9278 to 1.0446	P < 0,05	0.272	0.9158	0.8902 to 0.9357
7001-7200	10.0000	3.8250 to 16.5526	1.0000	0.9474 to 1.050	P > 0,10	0.303	0.9347	0.9145 to 0.9502
7201-7400	13.7794	6.5000 to 22.0301	0.9466	0.8916 to 1.0000	P > 0,10	0.189	0.9051	0.8764 to 0.9274
7401-7600	4.3750	-5.1757 to 12.8438	1.0417	0.9844 to 1.1081	P < 0,05	0.274	0.9276	0.9053 to 0.9447
7601-7800	7.2684	-3.0488 to 14.9423	1.0211	0.9615 to 1.0976	P > 0,10	0.261	0.889	0.8558 to 0.9149
7801-8000	7.8340	-0.3553 to 14.6857	1.0179	0.9630 to 1.0789	P > 0,10	0.266	0.9188	0.8940 to 0.9379
8001-8200	7.4016	0.1923 to 13.8788	1.0164	0.9697 to 1.0769	P > 0,10	0.238	0.9242	0.9010 to 0.9421
8201-8400	13.9500	8.2586 to 19.3966	0.975	0.9310 to 1.0230	P > 0,10	0.29	0.9477	0.9314 to 0.9602
8401-8600	12.4091	5.3628 to 19.7000	0.9818	0.9273 to 1.0354	P > 0,10	0.24	0.9205	0.8962 to 0.9393
8601-8800	12.3600	4.9167 to 20.2128	0.9733	0.9149 to 1.0333	P > 0,10	0.212	0.912	0.8853 to 0.9328
8801-9000	4.9545	-3.8571 to 12.4156	1.0182	0.9610 to 1.0893	P > 0,10	0.23	0.896	0.8648 to 0.9204
9001-9200	14.4310	8.9259 to 20.8333	0.9655	0.9167 to 1.0123	P > 0,10	0.277	0.9348	0.9147 to 0.9503
9201-9400	16.0357	8.8284 to 23.1829	0.9286	0.8780 to 0.9851	P > 0,10	0.189	0.9156	0.8899 to 0.9355
9401-9600	15.6000	9.5000 to 22.7419	0.9556	0.9032 to 1.0000	P > 0,10	0.256	0.8762	0.8396 to 0.9050
9601-9800	10.3018	2.6905 to 18.1959	0.991	0.9324 to 1.0476	P > 0,10	0.23	0.9075	0.8795 to 0.9293
9801-10000	10.0000	3.0263 to 17.4595	1.0000	0.9459 to 1.0526	P > 0,10	0.292	0.9302	0.9088 to 0.9468
10001-10200	15.5741	9.3039 to 21.8354	0.963	0.9114 to 1.0098	P < 0,01	0.292	0.9213	0.8972 to 0.9399
1-10200	11.1351	9.0000 to 12.2609	0.9865	0.9783 to 1.0000	P < 0,01	0.253	0.9255	0.9227 to 0.9282

*Cusum test for linearity - if P > 0.05, no significant deviation from linearity, if P < 0.05, significant deviation from linearity

**P values for r for all the lines p < 0.0001

D = Direct

F = Friedewald formula

Table 3. Comparison of calculated versus direct measurement of LDL-cholesterol levels in different articles

Ref.	N	N1*	N1/N [%]	Difference D - F [mmol/l]	Time of data collection	Direct method (D) used
13	20 224	19 343	95.6 %	0,50 ± 0,31	09/2001–09/2002	Wako
26	9 477	8 138	85.9 %	less + 4,0 %	1991–2001	beta quantification
7	10 664	10 324	96.8 %	minus 0,25	01/2000–12/2002	Wako
9	448	409	91.3 %	0,22	before 1972	preparative ultracentrifugation
27	47	42	89.4 %		2003	Wako
22	1 079	1 055	97.8 %	0,13	2002–2003	?

* N1 = N with TG < 4,5 mmol/l

ta: „Although this difference (between Friedewald formula and direct methods) could be of some significance for treatment decision, to avoid confusion the distinction will not be emphasized in the discussion to follow.“ Obdobne, v ďalšom prehľade (1) nie je žiadna zmienka o metódach stanovenia LDL-C. Nakoniec, klinickí epidemiológovia v prácach iba konštatujú, alebo bez komentára popisujú použitú Friedewaldovu metódu.

Pretože priame metódy sa vyvíjajú, je potrebné robiť opakované komparácie Friedewaldovej metódy s priamym stanovením. Priame metódy nie sú vzájomne harmonizované, môžu medzi nimi byť (veľké?) rozdiely (2, 16). Matrica krvnej plazmy má vplyv na presnosť stanovenia priamych metód (28). Pokiaľ nebudú tieto metódy harmonizované, bude klinická interpretácia nimi získaných výsledkov vždy obtiažna (12).

Doporučenia klinických guidelineov, čo sa týka stratifikácie pacientov podľa hodnôt LDL-C a hraníc LDL-C stanovených pre hypolipemickú liečbu, sa tak isto menia. Aktuálne platné sú v USA (32), z nich odvodené v SR platia (34, 35). Avšak, ani guideliney nie sú harmonizované! V práci (3) bolo 100 po sebe nasledujúcich pacientov bez klinických príznakov kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) hodnotených pomocou 7 rôznych guidelineov. Predikcia rizika vzniku KVO bola podľa rôznych guidelineov zásadne odlišná, riziko > 20% do 10 rokov bolo stanovené u 32–53 % pacientov. Čo sa týka doporučenia hypolipemickej liečby, tá bola doporučená u 52 % podľa NCEP, 26 % podľa európskych guidelineov, 35 % podľa britských guidelineov, 5 % podľa Sheffieldskej tabuľky.

Z uvedeného vyplýva, že závery rozsiahlej domácej práce, vykonanej v rokoch 1997–1998 (24) sú teraz už neaktuálne, vzhľadom na iné dnes používané priame metódy a iné dnes používané guideliney.

Naše výsledky potvrdzujú a ďalej rozvíjajú poznatok, že správnosť LDL-C počítaného Friedewaldovou metódou je závislá od výšky TAG (8, 17). Hodnoty bias sa kontinuálne menia. Bias je možné korigovať matematickým prepočtom. Obávame sa však, že jeho publikovanie by iba rozšírilo rad už existujúcich publikovaných formúl a vzorcov, ktoré sa v praxi neujali.

Naše výsledky potvrdzujú, že pri štúdiách porovnávania dvoch laboratórnych metód sú súbory o n = 200 po sebe nasledujúcich (konsektívnych) patientskych vzoriek postačujúce (30, 33), samozrejme za splnenia podmienky správneho metodického postupu pri vykonávaní vyšetrovania a štatistického spracovania (14). Obdobne aj pri stanovení referenčných hodnôt (15) sú súbory tejto veľkosti postačujúce. Väčšie súbory nepri-nášajú podstatnú novú informáciu.

Záverom – popri už prezentovaných poznatkoch – sa domnievame, že výsledky nepreukázali žiadny zásadný dôvod na prínos používania priamej metódy LDL-C v rutínnej diagnostike. V súlade s veľkým množstvom iných kvalitných prác uzatvárame, že stanovenie LDL-C výpočtom podľa Friedewalda zostáva naďalej dostatočne spoľahlivým, nepoškodzuje pacienta. Isteže, toto stanovisko môže byť v budúcnosti pri možnosti používania skutočne spoľahlivej metódy merania LDL-C zmenené.

Autorský príspevok: RG – idea práce, koordinácia práce, štatistické výpočty a grafy, diskusia. CMMC – zber krvných vzoriek, meranie lipidových parametrov. EK – klinická interpretácia a diskusia. CMRH – štatistické výpočty, interpretácia. FS – štatistické výpočty.

Konflikt záujmov: Nie je deklarovaný. Príprava tejto práce nebola podporená žiadnym výrobcom laboratórnych diagnostík ani farmaceutickým priemyslom, priamo ani skrytou formou.

Literatúra

1. Amarenco, P., Lavallee, P., Touboul, P. J. Stroke prevention, blood cholesterol, and statins. *Lancet Neurol.*, 2004, 3, p. 271–278.
2. Bayer, P., Veinber, F., Couderc, R. et al. Évaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage direct du cholestérol-LDL. *Ann. Biol. Clin.*, 2005, 63, p. 27–41.
3. Broedl, U. C., Geiss, H. CH., Parhofer, K. Comparison of current guidelines for primary prevention of coronary heart disease. *J. Gen. Intern. Med.*, 2003, 18, p. 190–196.
4. Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., Peto, R. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361, p. 2005–2016.
5. Collins, R., Armitage, J., Parish, S., Sleight, P., Peto, R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 2004, 363, p. 757–767.
6. De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2004, 173, p. 381–391.
7. De Cordova, C. M. M., Schneider, C. R., Juttel, I. D., de Cordova, M. M. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10 664 patients. *Arq. Brasil. Cardiol.*, 2004, 83, p. 482–487.

8. **Franzini, C., Valente, C., Luraschi, P.** Low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B: relationships among the different measurements. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2004, 64, p. 703–708.
9. **Friedewald, W. T., Levy, R. I., Fredrickson, D. S.** Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 1972, 18, p. 499–502.
10. **Gaško, R.** Koniec p-hodnoty v medicínskej štatistike – stále ešte nie, ale už na dohľad. *Lab. Diagnostika*, 2004, 9, s. 67–71.
11. **Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N. B. et al.**, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*, 2004;110, p. 227–239.
12. **Klee, G. G.** Clinical interpretation of reference intervals and reference limits. A plea for assay harmonization. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2004, 42, p. 752–757.
13. **Lindsey, C. C., Graham, M. R., Johnston, T. P., Kiroff, C. G., Freshley, A.** A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol levels. *Pharmacotherapy*, 2004, 24, p. 167–172.
14. **Linnert, K.** Necessary sample size for method comparison studies based on regression analysis. *Clin. Chem.*, 1999, 45, p. 882–894.
15. **Lott, J. A., Mitchell, L. C., Moeschberger, M. L., Sutherland, D. E.** Estimation of reference ranges: how many subjects are needed? *Clin. Chem.*, 1992, 38, p. 648–650.
16. **Nauck, M., Warnick, G. R., Rifai, N.** Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin. Chem.*, 2002, 48, p. 236–254.
17. **Okada, M., Matsuto, T., Miida, T., Obayashi, K., Zhu, Y., Fueki, Y.** Lipid analyses for the management of vascular diseases. *J. Athero. Thromb.*, 2004, 11, p. 190–199.
18. **Oosterhuis, W. P., Bruns, D. E., Watine, J., Sandberg, S., Horvath, A. R.** Evidence-Based Guidelines in Laboratory Medicine: Principles and Methods. *Clin. Chem.*, 2004, 50, p. 806–818.
19. **Passing, H., Bablok, W.** A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part I. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1983, 21, p. 709–720.
20. **Passing, H., Bablok, W.** Comparison of several regression procedures for method comparison studies and determination of sample size. *J. Clin. Chem. Biochem.*, 1984, 22, p. 431–445.
21. **Pedrinelli, R., Esposti, E. D., Dell’Omo, G.** LDL cholesterol and global risk stratification in referred hypertensive patients. *Atherosclerosis*, 2005, 180, p. 137–143.
22. **Puavilai, W., Laoragpongse, D.** Is calculated LDL-C by using the new modified Friedewald equation better than the standard Friedewald equation? *J. Med. Assoc. Thai.*, 2004, 87, p. 589–593.
23. **Sheskin, D. J.** *Parametric and nonparametric statistical procedures*. 3rd ed. London, New York, Washington D. C. . Chapman and Hall/CRC Boca Raton 2004, 1193 pp.
24. **Stejskal, D., Pastorková, R., Franková, M., Bartek, J., Horalík, D.** Benefit přímého stanovení LDL-cholesterolu (srovnání měření LDL s jeho odhadem pomocí výpočtu). *Vnitř. Lék.*, 1998, 44, p. 707–713.
25. **Taylor, A., Shaw, L. J., Fayad, Z. et al.** Tracking atherosclerosis regression: a clinical tool in preventive cardiology. Review. *Atherosclerosis*, 2005, 180, p. 1–10.
26. **Tremblay, A. J., Morrissette, H., Gagne, J. M., Bergeron, J., Gagne, C., Couture, P.** Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin. Biochem.*, 2004, 37, p. 785–790.
27. **Turkalp, I., Cil, Z., Ozkazanc, D.** Analytical performance of a direct assay for LDL-cholesterol: a comparative assessment versus Friedewald’s formula – original investigation. *Anadolu. Kardiyol. Derg.*, 2005, 5, p. 13–17.
28. **Wagner, A. M., Zapico, E., Boner, R., Perez, A., Ordonez-Llanos, J.** The effect of VLDL particles on the accuracy of a direct LDL-cholesterol method in type 2 diabetic patients. *Clin. Biochem.*, 2003, 36, p. 177–183.
29. **Warnick, G. R., Myers, G. L., Cooper, G. R., Rifai, N.** Impact of the third cholesterol report from the Adult Treatment Panel of the National cholesterol Education Program on the clinical laboratory. *Clin. Chem.*, 2002, 48, p. 11–17.
30. **Westgard, J. O.** Method validation – the comparison of methods experiment. Lesson 2000. www.wetgard.com
31. MedCalc for Windows. Software manual, version 8, 2005, 152 pp. MedCalc Software, Mariakerke, Belgium. www.medcalc.be
32. National cholesterol education program expert panel. Executive summary of the 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). *JAMA*, 2001, 285, p. 2486–2497.
33. NCCLS EP9-A. *Method comparison and bias estimation using patients samples*. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1995.
34. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu dyslipoproteínmií dospelých. Lipidový konsenzus – 2. *Cardiol.*, 2002, 11, s. 47–55.
35. Odporúčania pre optimálnu diagnostiku a liečbu dyslipoproteínmií u dospelých. „Lipidový konsenzus – 2.“ *Interná medicína*, 2003, 3, s. 10–18.

Do redakcie došlo 5. 6. 2005.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Rudolf Gaško

Dôvera, zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava

Pobočka Košice

Murgašova 3

043 25 Košice

Slovenská republika

e-mail: rudolf.gasko@netkosice.sk