

Referenční meze, optimální a cílové hodnoty v kontextu klinického hodnocení lipidového profilu

Franková J.¹, Friedecký B.^{2,4}, Jabor A.³, Palička V.⁴, Stožický F.⁵, Soška V.⁶

¹Ústav klinické biochemie, Fakultní nemocnice s poliklinikou, Ostrava-Poruba

²SEKK, spol. s r. o., Pardubice

³Úsek laboratorních metod, IKEM, Praha

⁴Ústav klinické biochemie a diagnostiky, LF UK Hradec Králové

⁵Dětská klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

⁶Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

SOUHRN

Autoři se pokusili navrhnout řešení problému práce s „referenčními“ hodnotami v laboratorních informačních systémech (LIS) pro lipidové ukazatele. Definovali pojem referenční rozmezí, referenční interval (interval 2,5.–97,5. percentilu výskytu hodnot koncentrace daného analytu v definované populaci, respektive zjištěných u populace referenčních jedinců – tj. osob s definovaným stavem zdraví), optimální hodnoty (hodnoty nejlépe vyhovující k posouzení kardiovaskulárního rizika) a cílové hodnoty (cíl terapeutického úsilí adjustovaný na kardiovaskulární riziko u konkrétních skupin pacientů). Autoři odmítli použití referenčních hodnot ve smyslu uvedené definice pro používání v LIS a doporučují používat optimální hodnoty v souladu se společným doporučením Českých odborných společností pro horní mez cholesterolu (Ch), LDL cholesterolu (LDL Ch) a triacylglycerolů (TAG), respektive dolní meze HDL cholesterolu (HDL Ch). Pro dolní meze Ch, LDL Ch a TAG, respektive horní meze HDL Ch doporučují používat meze ze studie NORIP. Obdobným způsobem autoři navrhuje používat optimální meze v dětském věku. Otázku cílových – terapeutických – hodnot autoři navrhuje řešit formou jednoduchého a přehledného algoritmu, který vychází z národního doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku.

Klíčová slova: cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triacylglyceroly, referenční meze, optimální hodnoty, cílové hodnoty.

SUMMARY

Franková J., Friedecký B., Jabor A., Palička V., Stožický F., Soška V.: Reference intervals, optimal and target values in the context of the clinical interpretation of lipid profile

The authors offer the solution of the problem with lipid reference intervals used in laboratory information systems (LIS). Definitions of reference interval (2.5–97.5 percentile of concentrations measured in a defined population or measured in reference individuals with known health status), optimal values (best values for the discrimination of cardiovascular risk) and target values (therapeutic target adjusted to cardiovascular risk in specific groups of patients) are given. The authors reject the use of reference intervals as defined above in LIS and recommend the use of optimal values harmonized with Czech national societies guidelines for upper limit of cholesterol (Ch), LDL cholesterol (LDL Ch) and triglycerides (TAG), or lower limit of HDL cholesterol (HDL Ch), respectively. They recommend to use the NORIP study limits for lower limits of Ch, LDL Ch and TAG, or upper limit of HDL Ch, respectively. Similarly, the same approach is recommended for children. Target values are treated in a form of simple and instructive algorithm, based on national recommendation for the prevention of cardiovascular diseases in adults.

Key words: cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, reference intervals, optimal values, target values.

Úvod

Únor je již tradičně měsíc, kdy se v Bratislavě v interdisciplinárním zastoupení setkávají zájemci o problematiku prevence aterosklerózy. I v tomto roce se sympozium *Nové trendy v prevenci a léčbě aterosklerózy* těšilo zájmu odborníků ze Slovenska, ale také z ČR, Kanady a Itálie. Program sympozia byl bohatý a podnětný po více stránkách. Diskuse k problematice referenčních mezí při hodnocení lipidového profilu – cholesterol (Ch), HDL cholesterol (HDL Ch), LDL cholesterol (LDL Ch), triacylglyceroly (TAG) – byla pro nás podnětem k napsání tohoto „zamyšlení“.

Zástupci z oboru klinické biochemie byli v rámci panelové diskuse vyzváni zaujmout stanovisko k udávání „referenčních mezí“ na výsledkových listech

pacientů, kteří mají měřené koncentrace Ch, HDL Ch, TAG a měřené nebo vypočtené koncentrace LDL Ch. Pacienti přicházejí do ambulancí praktických lékařů i do odborných ambulancí s výsledkovými listy, které jsou opatřeny informací o referenčních rozmezích požadovaných vyšetření. Laboratorní informační systémy (LIS) tuto možnost poskytují obvykle jako nutnou podmínku hodnocení včetně grafického. Nebudeme na tomto místě rozebírat problematiku referenčních rozmezí a jejich prověřování v laboratořích. Věnujme se pouze problému „co uvést do kolonky referenční meze“ na výsledkovém listě pacienta s vyšetřením krevních lipidů.

Z diskuse totiž vyplynulo:

1. V kolonce referenční meze jsou uváděny „nejrůznější“ hodnoty. V každé laboratoři jiné.

2. Uvádění nesprávných referenčních mezí obecně vede k chybné diagnostické klasifikaci pacienta, k pozdní detekci případné choroby a k tomu, že nejsou včas provedena další související potřebná vyšetření.
3. Je vůbec správné uvádět u koncentrace Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG referenční rozmezí?
4. Je všeobecně jasná terminologie u pojmů, jako jsou referenční meze, cílové hodnoty, optimální hodnoty, rozhodovací limity, cut-off hodnoty apod.?
5. Je možné používat na výsledkových listech namísto hranic referenčních intervalů hodnoty s vyšší výpovědní cenou a které by to měly být?
6. Jak postupovat u dětí?
7. Jak pracovat s cílovými hodnotami?

Otázky zůstaly i po ukončení diskuse otázkami. Doporučení odborných společností na Slovensku i v České republice se problematikou prevence aterosklerózy zabývají docela podrobně, ale odpověď na zmíněné otázky v nich nenalezneme. Je tedy namísto tuto problematiku otevřít právě na stránkách Klinické biochemie a metabolismu, protože náš obor dluží interním oborům vlastní stanovisko. Pokusme se postupně na tyto otázky nalézt odpověď.

Je vůbec správné uvádět u koncentrace Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG referenční rozmezí?

Uvádění referenčních rozmezí u koncentrací Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG (tj. 2,5. až 97,5. percentilu koncentrace daných analytů v definované, tj. „zdravé“ populaci) je zavádějící. Podle NORIP Reference intervals [1] je referenční rozmezí pro koncentraci cholesterolu v plazmě ve věkové skupině nad 50 let 3,9 až 7,8 mmol/l. Ve věkové skupině 30–49 let je to 3,3 až 6,9 mmol/l. Podle studie MONICA byla v roce 1985 v České republice průměrná koncentrace cholesterolu ve věkové skupině 35–64 let 6,2 mmol/l u mužů a 6,1 mmol/l u žen [2]. V roce 1997 to bylo u mužů 5,7, u žen 5,5 mmol/l [11] a v roce 2000 u mužů 5,9 a u žen 5,8 mmol/l [12].

Prospektivní studie „Rizikové faktory aterosklerózy u 40-ročných mužů a žen na Slovensku“ ukazuje, že až u 49 % mužů a 30,5 % žen je koncentrace cholesterolu vyšší než 5 mmol/l [3].

Epidemiologické studie a také klinické prospektivní studie jednoznačně potvrdily těsný vztah mezi koncentrací celkového cholesterolu a výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky Framinghamské studie [4], ale především Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [4] prokázaly kontinuální vazbu mezi výskytem kardiovaskulárních onemocnění a koncentrací cholesterolu.

Podle MRFIT je možné prokázat postupné zvyšování výskytu kardiovaskulárních onemocnění již od koncentrace cholesterolu 3,9 mmol/l, od koncentrace 4,8 mmol/l riziko kontinuálně stoupá a při koncentraci 7,8 mmol/l je 4krát vyšší. Grundy se spoluautory publikoval v roce 2004 vztah mezi LDL cholesterolem a kardiovaskulárním rizikem [5]. Tento vztah je těsnější než vazba mezi cholesterolem a kardiovaskulárním rizikem. Podobně byla dokumen-

tována souvislost mezi HDL Ch, TAG a kardiovaskulárním rizikem. Stanovení koncentrace Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG slouží především k posouzení kardiovaskulárního rizika. Je tedy zřejmé, že uvedení referenčního rozmezí na výsledkovém listě pacienta takového cíle nedosáhne a silně podcení skutečný počet jedinců s tímto rizikem.

Je všeobecně jasná terminologie u pojmů, jako jsou referenční meze, cílové hodnoty, optimální hodnoty, rozhodovací limity, cut-off hodnoty apod.?

Referenční – významově se používá pro porovnávání, vztahný, k porovnání, vzorkovací, výchozí. Referenční (hodnoty) rozmezí, referenční interval – interval 2,5.–97,5. percentilu výskytu hodnot koncentrace daného analytu v definované populaci (zjištěných u populace referenčních jedinců – tj. osob s definovaným stavem zdraví).

Optimální – významově se používá pro nejlepší, nejlépe vyhovující. Optimální hodnoty – hodnoty nejlépe vyhovující pro posouzení kardiovaskulárního rizika. Vycházejí ze vztahu mezi koncentrací analytu (Ch, HDL Ch, LDL Ch, TAG) a mírou kardiovaskulárního rizika (daného výsledky epidemiologických studií). Optimální hodnoty jsou obvykle hodnoty zaokrouhlené, vydané na základě konsensu odborných společností a publikované většinou ve formě „guidelines“.

Za vzorové doporučení bývá považován panel ATPIII Národního cholesterolového edukačního programu USA (NCEP) [6]. Pro potřebu naší populace je ale nutno vycházet z Evropských guidelines pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi [10] a především z Českých doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku [8].

Cílové hodnoty – cíl terapeutického úsilí adjustovaný na kardiovaskulární riziko u konkrétních skupin pacientů. Hodnoty jsou rovněž konsensuálně určeny (NCEP panelem ATPIII, evropská doporučení, česká doporučení).

Na rozdíl od optimálních hodnot, týkajících se široké populace (často bezpříznakové), se cílové hodnoty týkají pacientů s nutným nebo plánovaným léčebným záměrem. Jsou definovány pouze pro Ch a LDL Ch (v NCEP ATP III navíc i pro non-HDL Ch), nejsou určeny pro HDL cholesterol ani pro TAG (zvýšené TAG a snížený HDL Ch jsou považovány „pouze“ za ukazatel zvýšeného rizika, nejsou ale zatím cílem léčby). Ve skupině pacientů v primární prevenci jsou optimální a cílové hodnoty podle evropských a českých doporučení totožné, u pacientů s manifestním kardiovaskulárním onemocněním a/nebo diabetem mellitus jsou cílové hodnoty nižší než hodnoty optimální.

Je možné používat na výsledkových listech namísto hranic referenčních intervalů hodnoty s vyšší výpovědní cenou a které by to měly být?

Zásady správné laboratorní práce, národní standardy kvality a akreditační norma způsobilosti zdravotnické laboratoře ISO 15189 ukládá jako povinnost uvádět

ve výsledkovém listu a v Laboratorní příručce pro potřeby klientů hodnoty referenčních intervalů. Většina LIS vyžaduje zadání horní i dolní referenční meze. S naprostým vědomím, že ideální řešení neexistuje, navrhuje se řešit tuto situaci pragmaticky.

Jako horní „referenční mez“ pro Ch, LDL Ch, TAG a dolní mez pro HDL Ch použít hodnotu optimální. Jako dolní referenční mez pro Ch, LDL Ch, TAG a horní mez pro HDL Ch vzít hodnotu z klasického referenčního intervalu, např. ze skandinávské studie NORIP 2000. Ukázka takto pojatého „referenčního rozmezí“ je znázorněna v tabulce 1.

Table 1. "Reference" limits for adults, intended for the use in laboratory information systems

Analyte	Lower limit (mmol/l)	Upper limit (mmol/l)
Total cholesterol	2.9	5.0
HDL cholesterol – men	1.0	2.1
HDL cholesterol – women	1.2	2.7
LDL cholesterol	1.2	3.0
Triglycerides	0.45	1.7

HDL cholesterol: lower limit from "Czech guidelines", upper limit from NORIP study.

Other lipid analytes: lower limit from NORIP study, upper limit from "Czech guidelines".

Jak postupovat u dětí?

V dětské populaci je patrně možné uvádět referenční meze. American Academy of Pediatrics ve svém doporučení z roku 1998 uvádí klasifikaci lipidového profilu, jak je uvedeno v tabulce 2, tedy spíše akceptovatelné než referenční hodnoty [7].

Podobně vyznělo i sledování Stožického et al., kteří analyzovali výsledky u dětské populace v Plzni a okolí.

Výsledky znázorněné v tabulce 3 jsou rozděleny na přijatelné a zvýšené hodnoty pro dětskou populaci, eventuálně uvedené jako průměrné hodnoty pro danou věkovou skupinu. Je možný postup jako u dospělé populace? Tedy jako horních mezí použít konsensuální – optimální (přijatelné) hodnoty, jako dolní klasické referenční hodnoty, tedy hodnoty souboru dětských referenčních jedinců?

Dospěli jsme k závěru, že podobný pragmatický postup je oprávněný a navrhli jsme údaje, které by mohly být používány ve výsledkových listech (údaje v tabulce 4).

Table 2. Recommendation of the American Academy of Pediatrics (1998)

Category	Total cholesterol (mmol/l)	LDL cholesterol (mmol/l)
Acceptable	< 4.4	< 2.8
Borderline	4.4–5.1	2.8–3.3
Increased	≥ 5.2	≥ 3.4

Table 3. Acceptable and increased lipid concentrations in general pediatric population (data from Stožický study, region of Pilsen)

Age	3–5 years		6–10 years		11–15 years	
	Acceptable	High/Low	Acceptable	High/Low	Acceptable	High/Low
Total cholesterol (above, mmol/l)	4.3	5.3	4.4	5.5	4.3	5.4
HDL cholesterol (below, mmol/l)	1.0	0.9	1.2	1.1	1.15	1.0
LDL cholesterol (above, mmol/l)	2.6	3.0	2.5	3.1	2.3	3.0
Triglycerides (above, mmol/l)	1.0	1.2	0.72	1.12	0.8	1.2

Table 4. "Reference" limits for children, intended for the use in laboratory information systems

Age	3–5 years		6–10 years		11–15 years	
	LL	UL	LL	UL	LL	UL
Total cholesterol (mmol/l)	2.1	4.3	2.1	4.4	2.1	4.3
HDL cholesterol (mmol/l)	1.0	2.1	1.2	2.7	1.0	2.1
LDL cholesterol (mmol/l)	1.2	2.6	1.2	2.5	1.2	2.3
Triglycerides (mmol/l)	0.3	1.0	0.3	0.7	0.3	0.8

Limits derived from the study of Stožický, region Pilsen (upper limits for total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, lower limit for HDL cholesterol). Lower limits of total cholesterol, LDL cholesterol and upper limit of HDL cholesterol are taken from the NORIP study (in spite of the fact, that NORIP study was undertaken in adults). The lower limit of triglycerides was decreased to 0.30 mmol/l with respect to lower results of triglycerides in children (NORIP has 0.45 mmol/l for adults). LL = lower limit, UL = upper limit.

Jak pracovat s cílovými hodnotami?

Cílové hodnoty pro Ch a LDL Ch jsou podrobně vypracovány odbornými společnostmi [8, 10]. Autoři se domnívají, že pracovat s cílovými hodnotami, které se liší podle terapeutického záměru, není ve výsledkových listech LIS možné. Řešením je tedy návrh a propagace srozumitelného guideline, který by byl formou přehledného algoritmu všeobecně dostupný. Algoritmus vycházející z výše uvedeného doporučení uvádíme na obrázku 1.

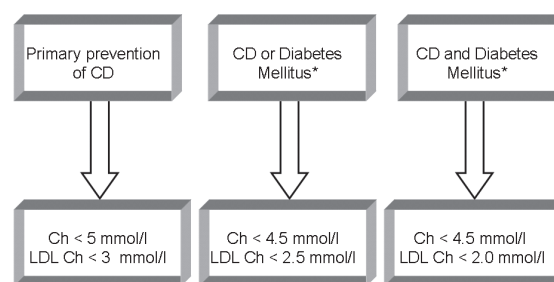


Fig. 1. Target concentrations of total cholesterol (Ch) and LDL cholesterol (LDL Ch) in patients with dyslipoproteinemias CD = Cardiovascular diseases. *Type 2 diabetes mellitus or Type 1 diabetes mellitus with (micro)albuminuria.

Závěr

Meritem příspěvku je jednoduchý, pragmatický návrh, který by mohl značně zvýšit výtěžnost a interpretační efektivitu měření ukazatelů lipidového profilu na bázi seriózně získaných dat, aniž by bylo nutné zasahovat nějakým způsobem do konfigurace laboratorních informačních systémů. Hlavní novinkou je zavedení optimálních a cílových, lékařsky doporučených hodnot do procesu interpretace, namísto používání ne-realistických „klasických“ referenčních intervalů. Snahou autorů bylo navrhnout řešení a otevřít diskusi k tomuto tématu.

Literatura

1. *Nordic Reference interval project (NORIP)*. Dostupné na: <http://www.furst.no/norip/>, květen 2006.
2. Mean total blood cholesterol and percentage with levels of 6.5 mmol/l and above, adults aged 35–64, by sex, latest available data. MONICA European Project populations. Dostupné na: <http://www.heartstats.org/temp/ESspTabsp9.1spweb05.xls>, květen 2006.
3. *Rizikové faktory aterosklerózy u 40-ročných mužov a žien na Slovensku*. Dostupné na: <http://www.saa.sk/40rocniriziko.htm>, květen 2006.
4. **Češka, R.** *Cholesterol a ateroskleróza*. In *Léčba hyperlipidemií*. 2. přepracované vydání, Praha 1999, ISBN 80-858000-95-0, s. 63–66.
5. **Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, N. B. et al.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, 2004, 110, p. 227–239.
6. Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Dostupné na:

<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>, květen 2006.

7. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Cholesterol in Childhood. *Pediatrics*, 1998, 101, 1, dostupné na: <http://aappolicy.aappublications.org/cgi/reprint/pediatrics;101/1/141.pdf>, květen 2006.
8. **Cífková, R., Býma, S., Češka, R., Horký, K. et al.** Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku. *Klin. Biochem. Metab.*, 2005, 13 (34), 4, s. 212–223.
9. **Stožický, F., Slabý, P., Voleníková, L.** Hladiny sérových lipidů a apolipoproteinů u dětí. *Čs. Pediat.*, 1983, 8, 11, s. 646–649.
10. **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. *Eur. Heart J.*, 2003, 24, p. 1601–1610.
11. **Cífková, R., Škodová, Z., Lánská, V., Poledne, R., Adámková, V. et al.** Longitudinal trends of total and HDL cholesterol in a representative population sample in the Czech Republic. *Vnitř. Lék.*, 2000, 46, 9, s. 501–505.
12. **Cífková, R., Škodová, Z., Lánská, V., Poledne, R., Adámková, V. et al.** *Dlouhodobý vývoj rizikových faktorů KVO u reprezentativního vzorku české populace*. VII. kongres o ateroskleróze, Špindlerův Mlýn, 4.–6. 12. 2003.

Do redakce došlo 16. 6. 2006.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Janka Franeková

Ústav klinické biochemie

Fakultní nemocnice s poliklinikou

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava-Poruba

e-mail: janka.franekova@fnspo.cz