

Friedewaldův vztah a LDL cholesterol – studie dat z externího hodnocení kvality

Novotný D.¹, Budina M.², Friedecký B.², Kratochvíla J.², Schneiderka P.¹

¹Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice Olomouc

²SEKK, spol. s r. o., Pardubice

SOUHRN

Cíl: Na základě dat účastníků programu externího hodnocení kvality posoudit stav výpočtu LDL cholesterolu vztahem podle Friedewalda v českých a slovenských zdravotnických laboratořích.

Metoda: Do 187 laboratoří účastníků kontrolního cyklu RFA1/05 SEKK byly spolu s kontrolními vzorky lidských sér zaslány dotazníky. Obsahovaly tři otázky týkající se formy použitého Friedewaldova vztahu, faktorů limitujících jeho použití v laboratořích účastníků a postupů, které laboratoře volí, jestliže limitující faktory výpočet podle inkriminovaného vztahu nedovolí.

Výsledky: 80 účastníků (43 %) použilo ke stanovení LDL cholesterolu Friedewaldův vztah. Celkem se v dotazovaných laboratořích používá 11 různých modifikací tohoto vztahu. Laboratoře udávaly, že koncentrace triacylglycerolů, které znemožní jeho použití, se pohybují v rozmezí 3,5–10,0 mmol/l. Přitom 30 % účastníků považovalo za omezující limit jejich příliš vysoké koncentrace, $\geq 5,0$ mmol/l. Z procedur, které laboratoře používají pro případ nemožnosti použít Friedewaldův vztah, jednoznačně dominuje nevydání výsledku.

Závěry: Biochemické aspekty mezinárodních i národních doporučení pro stanovení rizika kardiálních a vaskulárních onemocnění, a zejména pak kontroly účinnosti jejich léčby, jsou buď zcela, nebo částečně založeny na hodnocení LDL cholesterolu stanoveného výpočtem podle Friedewaldova vztahu. Přesto je tento vztah v klinických laboratořích účastníků se programů externího hodnocení kvality SEKK používaný takovým způsobem, že nemůže zaručit potřebnou úroveň dosahovaných výsledků. Přitom nápravná opatření jsou technicky velmi snadno proveditelná, např. formou doporučení autoritativními osobami/institucemi.

Klíčová slova: LDL cholesterol, Friedewaldův vztah, externí hodnocení kvality, mezinárodní doporučení.

SUMMARY

Novotný D., Budina M., Friedecký B., Kratochvíla J., Schneiderka P.: Friedewald Equation and LDL-cholesterol – Study Based on External Quality Assessment

Objective: The assessment of using the Friedewald formula in LDL-cholesterol determination by participants of interlaboratory comparison program.

Method: We shipped control samples to 187 participant laboratories together with questionnaire dealing with problems of the LDL-cholesterol determination by use of Friedewald equation. Three questions were listed in this questionnaire.

Results: 43 % of participants used Friedewald formula for LDL-cholesterol calculation. Eleven different modifications of this equation were reported. Concentration of triglycerides limited using this equation ranged in interval 3.5–10.0 mmol/l. 30% of participants used too high triglycerides values as limitation for this equation (≥ 5.0 mmol/l). Also procedures used if equation cannot be applied, are too different, from using the direct LDL-cholesterol measurement up to not providing laboratory results (78%).

Conclusion: In spite of fact that Friedewald equation is a standard methodological tool for the determination of LDL-cholesterol in international medical guidelines, the state of using this equation in our laboratories is very poor. Commonly recommended and accepted formula does not exist. Reasons for this fact are totally unclear.

Key words: LDL-cholesterol, Friedewald equation, interlaboratory comparisons, international guidelines.

Úvod

Friedewaldův vztah je konvenčně zavedeným výpočtem, který se používá k určení hladiny LDL cholesterolu (dále LDL-C), biochemického ukazatele rizika kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a sledování účinnosti jejich léčby.

Používání Friedewaldova vztahu (1) vychází z předpokladu, že poměr triacylglycerolů (TGL) a cholesterolu v krevním séru populace je v lipoproteinových částicích o velmi nízké hustotě (VLDL) konstantní. Tento předpoklad je však v řadě případů a za řady chorobných stavů (jaterní poškození, chronické renální poškození) pochybný (2–5). Nejznámějším omezujícím faktorem spolehlivosti výsledků získaných Friedewaldovým vztahem je zvýšená koncentrace triacylglycerolů v séru, známá už jeho

autorům a mnohokrát ověřená jinými (1, 6). I přesto, že oprávněných výhrad k aplikaci Friedewaldova vztahu je mnoho, všechna dosavadní mezinárodní doporučení ke stanovení rizika i terapie KVO jsou založena důsledně na něm (7, 8). Také ve vzorově provedené experimentální studii určení referenčních intervalů, multicentrické studii NORIP 2000 (9), bylo použito ke stanovení LDL-C výhradně dat získaných pomocí Friedewaldova vztahu.

Metodika

V rámci programů externího hodnocení kvality jsme provedli dotazníkovou akci. Ta byla součástí cyklu Rizikové faktory aterosklerózy (RFA1/05, organizátor SEKK Pardubice) a jejím předmětem bylo hodnocení

stavu výpočtu koncentrace LDL cholesterolu v laboratořích účastníků. Byly položeny tři otázky:

1. Uveďte vztah pro výpočet LDL cholesterolu.
2. Popište omezující kritéria pro vámi používaný výpočet.
3. V případech, kdy nelze použít výpočet, určujeme LDL cholesterol (zakroužkujte):
 - přímou metodou,
 - po nařazení vzorku,
 - výsledek LDL cholesterolu nevydáváme,
 - jiným způsobem.

Výsledky studie jsou založeny na odpovědích účastníků. Cílem studie bylo zjistit, jaké varianty výpočtu se pro LDL-C v našich laboratořích používají, co laboratoře považují za omezující kritéria použití tohoto vztahu a jak laboratoře postupují v případech, kdy není možno Friedewaldův vztah použít. Organizace studií tohoto druhu patří mezi ty činnosti programů externího hodnocení kvality, které jsou od nich očekávané standardizačními organizacemi (ISO – International Standardization Organization) a organizacemi akreditačními (EA – European Accreditation) a které řadíme mezi edukační složku takových programů (10).

Výsledky

Cyklos RFA 1/05 měl 187 účastníků. Osmdesát účastníků (43 %) použilo Friedewaldův vzorec k výpočtu hodnoty LDL-C. Na první otázku odpovědělo 111 účastníků (59 %), na druhou 114 (61 %) a na třetí 112 (60 %).

Z tabulky 1 vyplývá, že české a slovenské klinické laboratoře používají (respektive za možné k použití považují) celkem 11 variant Friedewaldova vztahu. Diference se týkají posledního matematického členu vztahu, tedy čísla, jímž se dělí koncentrace triacylglycerolů. Rozdíly jsou podstatné, hodnoty se pohybují v intervalu 1,92–5. V lepším případě (?), kdy považujeme číslo ≥ 5 za důsledek používání koncentrace v mg/dl (!), pak v intervalu 1,92–3,7.

Nejvyšší koncentrace TGL, které laboratoře považují za ty, při nichž již nelze Friedewaldův vztah použít, se pohybovaly v intervalu 3,5–10,0 mmol/l, přičemž 30 % laboratoří tolerovalo hodnoty TGL $\geq 5,0$ mmol/l. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Table 1. The last part of Friedewald formula introduced by participants of EQA programme

The last part of Friedewald formula	Frequency (number of labs)
TGL/1.92	1
TGL/2.,18	11
TGL/2.19	1
TGL/2.20	2
TGL/2.22	61
TGL/2.25	4
TGL/2.70	21
TGL/3.70	1
TGL/5	4
Total	106

TGL – triglycerides

Table 2. The highest values of triglycerides for using the Friedewald formula introduced by participants of EQA

Concentration of triglycerides [mmol/l]	Frequency (number of labs)
3.5	2
4.0	4
4.5	45
4.55	6
4.6	1
4.7	1
5.0	21
5.6	2
6.5	1
10	1
Total	84

Table 3. Procedures introduced by EQA participants in cases when Friedewald formula is not applicable

Procedure	Frequency (number of labs)
Using of the direct method	19
Sample solution	2
Result is not provided	87
Another procedure	4
Total	112

Sedm účastníků uvedlo jako další omezující faktor pozitivní chylomikronový test.

V případech, kdy nelze Friedewaldův vztah podle názoru laboratoří použít, volí 19 účastníků (17 %) přímou metodu měření LDL-C, 2 laboratoře (2 %) navrhuje jako řešení ředění vzorků před analýzou. 87 laboratoří (78 %) výsledek LDL-C prostě nevydává – tabulka 3. Jen jedna laboratoř uvedla, že v tomto případě používá hodnot non HDL cholesterolu.

Diskuse

Řada kitů předních světových výrobců k provádění přímých metod stanovení LDL-C je sice dostupná již řadu let, ale přesto se s nimi zatím při tvorbě mezinárodních doporučení o stanovení rizika a terapii KVO vážně nepočítá. Pro tyto případy se neustále bere do úvahy jen LDL-C kalkulovaný podle Friedewaldova vztahu, jakkoliv je jeho platnost významně omezená řadou faktorů, zejména pak zvýšenou koncentrací TGL.

I počet rutinních zdravotnických laboratoří, které se trvají při použití tohoto vztahu, je nezanedbatelný a podle materiálů externího posuzování kvality ho lze odhadnout pro Německo na hodnotu více než 30 %, pro Českou republiku na více než 40 %. Je přímo symptomatické, že při vysoce sofistikovaném experimentu stanovení referenčních intervalů skandinávské populace (Dánsko, Norsko, Švédsko, Finsko, Island) NORIP 2000 byl v případě LDL-C jednotně a organizovaně použit taktéž Friedewaldův vztah. Ten byl formulován pro všechny účastníky multicentrické studie následovně:

LDL-C = celkový cholesterol – HDL-C – TGL/2, za předpokladu, že TGL jsou menší než 4,0 mmol/l. Není předmětem našeho sdělení vyslovovat domněn-

ky o důvodech působících tuto zajímavou preferenci zastaralého matematického vztahu před moderní (pravda nákladnou) analytickou technologií. Je však nezbytné pozastavit se nad tím, jak se s Friedewaldovým vztahem v laboratořích zachází, respektive jaká je úroveň znalostí o jeho aplikaci. Toto zacházení se vyznačuje těžko pochopitelnou mírou libovůle a lze je shrnout do následujících závěrů:

- Laboratoře považují za oprávněné používat 11 variant vztahu, který je již sám o sobě kontroverzní.
- Laboratoře používají významně rozdílná kritéria, podle nichž regulují používání Friedewaldova vztahu.
- Laboratoře používají diametrálně odlišné postupy k řešení stejné situace – selhání možnosti použít Friedewaldův vztah.

To všechno lze pozorovat při stanovení parametru, který je považován za klíčový v prognóze a terapii velmi frekventovaného KVO, typické civilizační choroby prvního řádu. Navíc za situace, kdy technicky nepředstavuje sjednocení výpočtu nejmenší problém, pokud se ovšem někdo ujme jeho řešení. Situaci, kdy není zajištěno spolehlivé kritérium léčby hypolipidemiky, je neospraveditelná ani eticky, a při finanční náročnosti léčby statiny, ani ekonomicky.

Literatura

1. 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.
2. Hirany, A., Li, D., Jialal, I. A more valid measurement of low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients. *Am. J. Med.*, 1997, 102, p. 48–53.

3. Johnson, R., McNutt, P., MacMahon, S., Robson, S. Use of Friedewald formula to estimate LDL-cholesterol in patients with chronic renal failure on dialysis. *Clin. Chem.*, 1997, 43, p. 2183–2184.
4. Matas, C., Cabre, M., La Ville, E., Prats, E., Joven, J., Turnes, P. R. et al. Limitations of the Friedewald formula for estimating low-density lipoprotein cholesterol in alcoholics with liver disease. *Clin. Chem.*, 1994, 40, p. 404–406.
5. Scharnagl, H., Nauck, M., Wieland, H., Marz, W. Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, 39, p. 426–431.
6. McNamara, J. R., Cohn, J. S., Wilson, P. W., Schaefer, E. J. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin. Chem.*, 1990, 36, p. 36–42.
7. Third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). 2001. Dostupné na: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines>.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 2003, 1, Suppl 1.
9. <http://wip.furst.no/norip>.
10. ISO/IEC Guide 43-1. *Proficiency testing by interlaboratory comparison. Part 1. Development and operation of proficiency testing schemes*. Geneva : ISO 1997.

Do redakce došlo 20. 5. 2005.

Adresa pro korespondenci:

Ing. Dalibor Novotný, Ph.D.

OKB FN

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: dalibor.novotny@fnol.cz

Dopis redakci

LDL cholesterol: vypočítávat nebo použít metodu přímého stanovení?

Soška V.

Oddělení klinického komplementu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

V tomto čísle KBM jsou publikovány výsledky dotazníkové akce, zabývající se stanovením LDL cholesterolu (LDL-C) v našich laboratořích. Výsledky jsou dosti nelichotivé, co se týče faktu, jakým způsobem některé laboratoře nakládají s Friedewaldovou rovnicí. V závěru pak autoři vyslovují otázku, proč je ještě stále používán ke stanovení koncentrace LDL-C výpočet podle Friedewalda, když jsou k dispozici moderní metody přímého stanovení LDL-C s tím, že se jedná o klíčový parametr v prognóze a terapii kardiovaskulárních onemocnění.

Problematika stanovení LDL-C je závažná z klinického i analytického hlediska. Necítím se kompetentní k rozhodování o tom, zda LDL-C přímo měřit nebo počítat, problematika má ale analytic-

kou a klinickou rovinu. Z analytického hlediska je u přímého měření problémem především absence standardizace. Zde si dovoluji citovat z komentáře k vyhodnocení cyklu Lip1/04 – Lipidy: „...U stanovení LDL-C se významně rozcházejí výsledky získané výpočtem a přímým stanovením: modifikované průměry pro vzorek A: 2,91 vs 3,47; B: 1,79 vs 1,90 mmol/l. Přímé stanovení dosahuje významně vyšších hodnot (platí pro všechny použité soupravy) ... v minulých letech byl trend spíše opačný (nižší hodnoty u přímého stanovení, vyšší hodnoty u výpočtu). To vede k závěru, že za těmito výsledky nestojí nekvalitní práce laboratoří. Přímé stanovení ...vyžaduje nutně a urychleně celosvětovou standartzaci ...“ (*konec citace*). Z komentáře není zřejmé, která z metod dává výsledky bližší hodnotám získaným referenční metodou. O porovnání obou způsobů stanovení z hlediska analytického i z hlediska použití výsledků pro kategorizaci pacientů se podrobně diskutuje v článku v *Clinical Chemistry* (3). Metody přímého měření a výpočet podle Friedewalda byly porovnány i s metodou referenční – beta-quantifikací. Při triacylglycerolech (TG) do 4,5 mmol/l dává přímé měření výsledky srovnatelné s výpočtem (i z hlediska

správné klasifikace pacientů), zvyšuje se však cena. I přímé měření může být nepříznivě ovlivněno zvyšující se koncentrací TG. Při TG nad 4,5 mmol/l je výhodnější použití přímé stanovení.

Z klinického hlediska je důležitá odpověď na otázku: Potřebujeme znát vždy u všech pacientů koncentraci LDL-C?, tedy zda je snaha o vydání výsledky „za každou cenu“ i při vysoké koncentraci TG na místě. Ke kategorizaci rizika osob s dyslipidemií není třeba znát LDL-C. V primární prevenci jsou používány tabulky, zohledňující hlavní rizikové faktory: z lipidů je to celkový cholesterol nebo poměr celkový/HDL-C (v amerických doporučeních celkový cholesterol a HDL-C). Pro monitorování léčby jsou v evropských doporučeních definovány cílové hodnoty pro celkový cholesterol i pro LDL-C a je na rozhodnutí lékaře, který parametr použije (v amerických doporučeních jsou to LDL-C nebo non HDL-C) (1, 4). Předpokládá se výpočet LDL-C a pokud nelze výpočet provést, nemá to vliv na další postup, protože se použije alternativní parametr. U většiny pacientů ale hladina TG nepřesahuje 4,5 mmol/l, takže výpočet aplikovat lze. V opačném případě je na místě zahájit intervenci ke snížení TG (léky ke snížení LDL-C nebývají hned indikovány) a je-li úspěšná, lze již při dalších kontrolách LDL-C vypočítat. Při velmi vysokých TG (nad 10 mmol/l) nemá znalost hodnoty LDL-C prakticky žádný klinický význam – léčebná intervence je zaměřena zcela jiným směrem (1, 4). Léčbu nemocných s dyslipidemií lze tedy i u osob s TG nad 4,5 mmol/l vést zcela korektně i bez znalosti LDL-C.

Zůstává otázkou, proč je ve všech odborných doporučeních preferován výpočet LDL-C před přímým měřením. Odpověď dávají částečně již výše zmíněné dokumenty: 1. absence standardizace přímého měření; 2. nevýhodný poměr náklady/přínos u přímého stanovení, zvláště při TG do 4,5 mmol/l. Třetím problémem může být fakt, že cílové hodnoty jsou definovány pro vypočtený LDL-C. Intervenční i epidemiologické studie používaly vypočtený LDL-C. Na základě jejich výsledků byly definovány cílové hodnoty a je otázkou, zda hodnoty LDL-C přímo měřené můžeme „naroubovat“ na cíle stanovené pro výpočet. Praktickou ukázkou tohoto problému může být diskuse týkající se interpretace Heart Protection Study, která jako zatím jediná použila přímého měření LDL-C (2). Na otázku, zda LDL-C počítat nebo přímo měřit, zatím nelze dát jednoznačnou odpověď, pro korektní diagnostiku a léčbu ale není znalost koncentrace LDL-C vždy nezbytná. Pokud lze LDL-C vypočítat (a to u většiny pacientů lze), je výsledek z hlediska klinické aplikace zcela postačující. Nelze-li výpočet provést pro vysoké TG, je jistě správným postupem nevydat výsledek žádný a lékař použije některý z výše uvedených náhradních parametrů. Pokud laboratoř používá jen metodu přímého měření, nelze to považovat za chybu, ale zatím ani za výhodu s tím, že je

nevýhodný „cost-effectiveness“ (není důležitá cena, za kterou laboratoř soupravu kupuje, ale cena, kterou zaplatíme v systému veřejného zdravotního pojištění za miliony stanovení LDL-C). U velmi vysokých koncentrací triglyceridů (nad 10 mmol/l) nemá znalost koncentrace LDL-C z hlediska klinické aplikace téměř žádný význam. Problém může nastat, pokud laboratoř „střídá“ použití výpočtu a přímého měření: tedy LDL-C počítá a při zvýšených TG použije přímé měření. Výsledky (především při TG blízkých 4,5 mmol/l) u jednoho pacienta se mohou v průběhu jeho dispenzarizace významně lišit a mohou vést k chybné reakci lékaře na dodaný výsledek. Je proto žádoucí používat stále stejný způsob měření LDL-C a je asi méně důležité, zda to je to výpočet nebo přímé měření. Zatím ale asi nelze tvrdit, že výpočet LDL-C je zastaralé řešení, alespoň ne do doby, než bude přímé měření standardizováno a zlevněno (= sníženo bodové ohodnocení).

Článek je nesmírně cenný v tom, že upozorňuje na závažné chyby ve výpočtu LDL-C (nebo chybné použití výpočtu) v některých laboratořích. Následovat by měla samozřejmě co nejrychlejší náprava. Autorům je třeba velmi poděkovat, že se této problematice věnovali a výsledky průzkumu publikovali; lze jen doufat, že tato dotazníková akce bude po roce zopakována s mnohem lepšími výsledky.

Literatura

1. **De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen, K. et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart. J.*, 2003, 24, p. 1601–1610.
2. **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.
3. **Nauck, M., Warnick, G. R., Rifai, N.** Methods for measurement of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogenous assays versus calculation. *Clin. Chem.*, 2002, 48, p. 236–254.
4. 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, p. 3143–3420.

Doc. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: vladimir.soska@fnusa.cz