

PADOS GYULA DR.¹, KISS ZOLTÁN DR., ZSÓTÉR ZSOLT, KARÁDI ISTVÁN DR.²,
PARAGH GYÖRGY DR.³.

¹Fővárosi Szt. Imre Kórház, KMC Lipid Részleg, ²Semmelweis Egyetem ÁOK, III. Belklinika, Budapest

³DEOEC, I. Belklinika, Anyagcsere Tanszék, Debrecen

LDL-KOLESZTERIN – LDL-KOLESZTERIN KALKULÁTOR

A LIPIDPARAMÉTEREK KÖZÜL EURÓPÁBAN AZ ÖSSZKOLESZTERIN (CH) ÉS AZ LDL-CH-SZINT HASZNÁLATÁT EGYARÁNT AJÁNLJÁK, MÍG AZ USA-BAN AZ LDL-CH-SZINTNEK VAN KIEMELT JELENTŐSÉGE. A NAGY INTERVENCIÓS VIZSGÁLATOK ALAPJÁN EGYÉRTELMI, HOGY A PRIMER TERÁPIÁS CÉL AZ LDL-CH CSÖKKENTÉSE, AMELY STATIN VAGY STATIN-EZETIMIB TERÁPIÁVAL MEGHATÁROZHATJA AZ 50%-OS MÉRTÉKET. HA EHHEZ AZ LDL-CH-SZINT 2,0 MMOL/L ALÁ CSÖKKENÉSE TÁRSUL, AZ ATEROZSKLERÓZIS REGRESSZIÓJÁRA IS BEKÖVETKEZHET. AZ LDL-CH-SZINT MEGHATÁROZÁS ULTRACENTRIFUGÁVAL VAGY ENZIMATIKUS MÓDSZEREKKEL TÚL KÖLTSÉGES, EZÉRT SZÉLES KÖRBE NEM TERJEDT EL. UGYANAKKOR 4,5 MMOL/L ALATTI TRIGLICERIDSZINT (TG) ESETÉN ÉRTÉKE KISZÁMOLHATÓ A FRIEDEWALD-KÉPLETTEL ($LDL\text{-}CH\text{ (mmol/L)} = \frac{ÖSSZKOLESZTERIN - HDL\text{-}CH - TG}{2}$). KÜLÖNBÖZŐ IRODALMI ADATOK SZERINT EZ A KÉPLET MEGKÖZELÍTŐLEG JÓL HASZNÁLHATÓ, MAXIMUM 4,5 MMOL/L-ES TG ÉRTÉKIG. MIVEL A KÉPLETTEL VALÓ SZÁMOLÁS KÉNYELMETLEN, NEM IGEN TERJEDT EL A GYAKORLATBAN. EMIATT VÁLLALKOZTUNK ELSŐKÉNT EGY LDL-CH-KALKULÁTOR KIFEJLESZTÉSÉRE, AMELY 2,7 MMOL/L-ES TG ÉRTÉKIG ALKALMAZHATÓ. 3 LIPID CENTRUM 265 BETEGÉNEK 3 KÜLÖNBÖZŐ METÓDUSSAL NYERT LDL-CH-ÉRTÉKEIT HASONLÍTOTTUK ÖSSZE. A FRIEDEWALD-KÉPLETTEL ÉS AZ LDL-CH-KALKULÁTORRAL KAPOTT EREDMÉNYEK MEGKÖZELÍTŐLEG AZONOSAK VOLTAK (CSAK 1,3% ELTÉRÉS). EZEK A SZÁMÍTOTT ÉRTÉKEK CSAK 0,2 MMOL/L-REL VOLTAK ALACSONYABBAK A LABORATÓRIUMBAN DIREKT MÉRTEK ÉRTÉKEKNÉL. REMÉLHETŐ, HOGY AZ LDL-CH-KALKULÁTOR ALKALMAZÁSÁNAK ELTERJESZTÉSÉVEL JELENTŐSEN NŐNI FOG AZ LDL-CH-PARAMÉTER HASZNÁLATA.

LIPOPROTEINEK

A plazmalipidek vízben oldhatatlanok, és így azok vízdoldékony molekula-komplexek – lipoproteinek – formájában szállítódnak a vérben. A lipoproteinek lipidekből (koleszterin [Ch], triglicerid [Tg] és foszfolipid) és fehérjékből (apoproteinek) álló makromolekulák. A lipid és protein alkotórészek különböző arányban alkotják az ismert lipoproteineket. A kis denzitású lipidek és nagyobb sűrűségű proteinek alapvetően 4 lipoprotein formát alkotnak, eddigi tudásunk szerint ezeknek a legnagyobb a klinikai jelentőségük. Denzitásukra utalva nevezték el őket, de elektroforetikus mozgékonyaságuk alapján történő definíciójuk is ismert:

- Kilomikron.
- Very low density lipoprotein=VLDL (prebéta-lipoprotein).
- Low density lipoprotein=LDL (béta-lipoprotein).
- High density lipoprotein=HDL (alfa-lipoprotein).

Nem állandó, folyamatosan változó alkotórészei a vérnek, egy adott vér-

mintából különböző eljárásokkal választhatjuk szét őket, ultracentrifugálással sűrűségük, és lipoprotein elektroforézissel elektromos töltésük, ezen kívül számos új eljárás, meghatározás alapján. A részecskék percek, órák, napok alatt bomlanak le, illetve közti terméken keresztül átalakulnak.

LDL

Az LDL a legnagyobb Ch szállító lipoprotein, az összes Ch mintegy 70%-át szállítja a vérben. Sűrűsége 1,019-1,063 g/ml között van. Lipid elektroforézis alapján a béta-globulinnal vándorol, ezért béta-lipoproteinek is nevezik. A VLDL-től annyiban különbözik, hogy sokkal kevesebb trigliceridet tartalmaz és az apoprotein-jének 90-95%-a apo-B100-as. Az LDL apoproteinje a VLDL anyagcseréjéből származik. Bioszintézisének helye a máj. A májban és a perifériás sejtekben speciális apo-B-t kötő LDL-receptorok vannak, amelyek segítségével az LDL-t internalizálni tudják. A lizoszómákban Ch szabadul fel, ami szabályozó mechanizmusokat indít be,

szükség szerint a sejt Ch szintézisének gátlását, vagy a Ch tárolásának növelését, vagy az LDL-receptorok bioszintézisének gátlását. Az LDL által szállított Ch nagyobb része ezen szabályozó receptorrendszeren keresztül kerül a sejtekbe, de egy része – különösen a modifikált (pl. oxidált, glikált) LDL-ek – scavenger receptorokon keresztül – szabályozatlanul – metabolizálódnak. Amennyiben az LDL-receptort kódoló, a 19-es kromoszómán lévő gének valamelyik mutációja áll fenn, az súlyos hiperkoleszterinémiához és következményeihez vezethet.

Az LDL heterogén molekula, sűrűsége alapján szubfrakciókra osztható, amelyek közül az „atherogen small dense” LDL-nek van klinikai jelentősége.

AZ LDL-CH MEGHATÁROZÁS JELENTŐSÉGE, A FRIEDEWALD-KÉPLET

Miközben a klinikai gyakorlatban – hazánkban is – az 1970-es években még csak összkoleszterin és összlipoid meghatározás történt, párhuzamosan – főleg tudományos célra – történtek

LDL-Ch meghatározások is a lipoproteinek különböző sűrűségén alapuló elkülönítésük szerint, főleg ultracentrifugával. Ez azonban a mindennapi gyakorlat számára hozzáférhetetlen volt. Friedewald és munkatársai 1972-ben dolgoztak ki egy képletet (1), amely az összkoleszterin, HDL-Ch és triglicerid ismeretéből LDL-Ch meghatározást tesz lehetővé. Tudományos alapja az a tény volt, hogyha nincsenek jelen kilomikronok és a ritka III. típusú hyperlipaemia és a Tg-szint <400 mg/dl ($<4,5$ mmol/l), akkor a VLDL molekulákban egy viszonylag állandó Tg- és Ch-arány áll fenn, mégpedig 5:1 arányban. Az amerikai National Heart and Lung Institute munkabizottságában, amelyben Friedewald mellett a hyperlipaemiák típusba sorolását végző Fredrickson is részt vett, 448 normolipaemiás, II. és IV. típusú hyperlipaemiás egyén analízisét végezték el és így állapították meg a fenti kizárási kritériumok figyelembevételével az ún. Friedewald-képletet. A képlet arra a nyilvánvaló tényre alapult, hogyha az összkoleszterinből levonjuk az HDL- és VLDL-Ch tartalmát, a maradék az LDL-Ch. A VLDL-koleszterinjét pedig a Tg/5 (mg/dl) hányadossal fejezték ki. Így a Friedewald eredeti képlet: $LDL-Ch$ (mg/dl) = $\text{Összkoleszterin} - HDL-Ch - Tg/5$. A későbbiekben a mmol/l egység került előtérbe, az ezt figyelembe vevő átszámítás után a képlet: $LDL-Ch$ (mmol/l) = $\text{Összkoleszterin} - HDL-Ch - Tg/2$. Már Friedewaldék is észlelték, hogy minél magasabb a Tg, annál alacsonyabb LDL-Ch várható, ahogy ez a képletből is látható, ezért keresték a határt, amin belül még az 5:1 arány fennállása és az alábecslés elkerülése feltételezhető. A képlettel számított és a direkt ultracentrifugával mért adatok korrelációs koefficiense normál és II. típusban 98-99, IV. típusban 85 volt, kizárva a 400 mg/dl ($>4,5$ mmol/l) felettieket pedig 94.

NOBEL-DÍJAS FELFEDEZÉS AZ LDL-RECEPTORRÓL

Az LDL-Ch-ra nagymértékben ráirányította a figyelmet Brown és Goldstein (2) 1985-ben közölt és Nobel-díjjal jutalmazott munkája, amely új

felfedezéseket hozott az LDL-működésével, koleszterin felvételével kapcsolatban és arra is, hogy a 19-es kromozómán elhelyezkedő gén mutációja esetén familiáris hypercholesterinaemiás atherogen hyperlipaemiák jöhetnek létre.

Az LDL-Ch fogalmát megmagyarázó edukációban az LDL-Ch-hez hozzákapcsolták a „jó”, a HDL-Ch-hez pedig a „rossz” koleszterin fogalmát, ami bővítette az LDL- és HDL-fogalmak megismerését, de szakmailag pontatlan volt. Az LDL, illetve a HDL által szállított Ch ugyanis nem „jó”, vagy „rossz”, sokszor ugyanarról, csak részben az érfal felé az LDL-ben hordozott, máskor pedig az érfaltól a máj felé a HDL által hordozott koleszterinről van szó. A „rossz LDL”, „jó HDL” szakszerűbb lett volna, így azonban alig kommunikálható.

INTERVENCIÓS VIZSGÁLATOK

Az 1970-es években indították a 7,5 éves Lipid Research Clinics Programot (3.) amelyben az akkor rendelkezésre álló ioncserélő gyanta, a kolesztiramin Ch csökkentő hatásának eredményeit hasonlították 3806 hiperkoleszterinemiás, tünetmentes egyéneknek a placeboéhoz. E vizsgálatban már HDL-Ch meghatározás és következtetésként LDL-Ch értékek is szerepeltek, párhuzamosan az össz-Ch-szintekkel. A 19%-os változást a kemény végpontban – CHD-halálozás, illetve nonfatális infarktus – a 14,8%-os Ch és 20,3%-os LDL-Ch csökkenéssel magyarázták. A Ch és LDL-Ch értékek változásai a konklúzióban már egyforma hangsúllyal szerepeltek a JAMA-ban 1984-ben megjelent közleményben. E vizsgálat után terjedt el az a megállapítás, hogy minden 1%-os Ch-szint csökkenés kb. 2%-os CV rizikócsökkenést eredményez. Ezt nagymértékben megerősítették az 1990-es években statinokkal végzett intervenciós vizsgálatok is, ahol a primer terápiás cél az LDL-Ch-szint csökkentése volt. A 4S, LIPID, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/ TexCAPS, illetve HPS-vizsgálatokban 35, 25, 28, 26, 25, illetve 29%-os LDL-Ch-szint csökkenést értek el a 4-5 évig tartó vizsgálatokban, miközben a primer végpontok közül a kardiovaszkuláris események

száma – egy metaanalízis adataiban (4) összegezve – 31%-kal, az ösztromortalitás pedig 21%-kal csökkent, paralel az átlag 28%-os LDL-Ch csökkenéssel. Később az ún. regressziós vizsgálatok eredményeiben is az LDL-Ch csökkenését hangsúlyozzák, rámutatva, hogy 2,0 mmol/l alá történő csökkenéssel, illetve legalább 50%-os LDL-Ch-szint csökkentéssel az ateroszklerózis regressziójára is számíthatunk (5).

LDL-CH AZ AMERIKAI ÉS EURÓPAI KEZELÉSI IRÁNYELVEKBEN

1988-ban az USA-ban a National Cholesterol Education Program keretében létrehozták az Adult Treatment Panel I. irányelveit, ahol a kockázatbesorolás elsősorban a Ch-szint alapján történt, de a célértékeket már LDL-Ch-ra vonatkozóan is megadták. Ugyanebben az évben az Európai Atherosclerosis Társaság is összefoglalta ajánlásait, amelyben a kezelési csoportokra osztást a Ch- és Tg-szintek alapján fogalmazták meg. Az LDL-Ch meghatározáshoz a Friedewald-képletet javasolták, 500 mg/dl (5,6 mmol/l)-es Tg értékig. Elismerték, hogy a kockázatbecslésben az LDL-Ch-szint megbízhatóbb paraméter lenne, mint a Ch, de a pontos meghatározás hozzáféréseinek nehézségei miatt a gyakorlatban nem alkalmazható. A célértékeket viszont Ch és LDL-Ch értékekben egyaránt megadták. 1993-ban az újabb intervenciós vizsgálatok figyelembevételével jelent meg az amerikai ATP II. ajánlás, amelynek új jellemzője volt, hogy elsődleges célértéknek az LDL-Ch-szintet tekintette, nagy rizikójú betegekben 2,6 mmol/l-es, közepesenél 3,4 mmol/l-es és kis kockázatban 4,1 mmol/l-es célértékekkel. Az európai társaságok (6) a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésére 1998-ban, 2003-ban és 2007-ben adtak ki közös ajánlást (Second, Third, Fourth, Task Force). Ezekben már az LDL-Ch-célérték is szerepel (3,0 mmol/l), illetve nagy kockázatban kardiovaszkuláris betegségben 2,5 mmol/l. Ugyanakkor az LDL-célértékek mellé elsődlegesen ekvivalens Ch-célértékeket is rendeltek, $LDL=3,0$ mmol/l-hez $Ch=5,0$ mmol/l-es, $LDL=2,5$ mmol/l-

hez 4,5 mmol/l-es Ch-értéket. 2001-ben az amerikai ATP III (7), majd annak 2004-es aktualizálása már figyelmen kívül hagyta a koleszterinszintet, kizárólag az LDL-Ch-t jelölte meg, mint primer terápiás célt. Sőt újabban opcionálisan létrehozta egy igen nagy kockázatú csoportot, még alacsonyabb – 70 mg/dl-es (1,8 mmol/l) – LDL-Ch-célértékkel. Mindezek ellenére az amerikai ajánlásban használt kockázatbecslő Framingham-táblázat és az európai ajánlásban szereplő SCORE-táblázat LDL-Ch nélkül csak az összkoleszterint használja.

Látható, hogy az egymást követő amerikai ajánlásokban végig húzódik egy tendencia a Ch-tól az LDL-Ch használatának kizárólagossága felé, míg az európai ajánlásban a Ch-tól csak a Ch és LDL-Ch együttes használatáig jutottak el.

Hazánkban, a 2003-ban, 2005-ben és 2007-ben lezajlott három Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (8) az európai ajánlásokhoz áll közel, a célértékeket Ch, illetve LDL-Ch értékekben egyaránt, parallel megfogalmazta. Mindezek az ajánlások azt is tükrözik, hogy az Egyesült Államokban az LDL-Ch ismerete és használata is sokkal jobban elterjedt, mint Európában és Magyarországon. Az USA-ban a gyakorlat számára is megkövetelhetővé vált az LDL-Ch-ban, mint primer terápiás célban történő gondolkodás.

A HAZAI GYAKORLAT ÉS A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSE

A hazai gyakorlatban ott tartunk, hogy az LDL-Ch paramétert csak ritkán használják, de az már elterjedt, hogy megközelítőleg normális Tg- és HDL-Ch-szintek mellett milyen Ch-szinteknek milyen LDL-Ch-szintek felelnek meg, a két paraméter közti pozitív asszociáció alapján. Egy ilyen ekvivalencia táblázatot mellékelten közlünk (1. táblázat).

A célértékek kitűzése persze akkor vált aktuálissá, amikor a nagy intervenciók vizsgálata bizonyították, hogy a statinterápia belépésével azok megközelíthetővé váltak, és az is, hogy a célérték elérésével a kardiovaszkuláris kockázat szignifikánsan csökkent. Újabban még az is, hogy a célérték alá csökkentéssel tovább mérsékelhe-

tő a rizikó. A minél lejjebb, annál jobb elvet támogatja az a megfigyelés is, hogy az újszülöttekben 1,3 mmol/l körül, törzsi társadalmakban vagy főemlősök között 1,6 mmol/l körül van az átlagos LDL-Ch-szint.

Sajnos azonban a célértékek világos megfogalmazása még nem jelenti a célérték elérését, sőt minél lejjebb kerülése még több nehézséget okoz. Világszerte csak az esetek kisebb, egyharmad, egynegyed részében érik el a Ch és LDL-Ch célértéket. A magyarországi CÉL-programban, 2004-ben a nagy kockázatúaknak csak 11,7%-a volt célértéken (<4,5 mmol/l), amelyet intervencióval, edukációval duplázni (22,7%) lehetett. A Reality-vizsgálatban a kezelték között is csak egynegyedük érte el a kívánatos értéket. A CÉL 2. Programban, 2005-ben 22% volt az elérési arány, amely intervencióra 28%-ra nőtt. A Konszenzus CÉL 3. Programban pedig – 2006-ban – 30,1% volt célértéken (9). Ez az arány messze van az ideálistól, pedig a statinok 30-50%-os LDL-Ch-szint csökkentésre is képesek.

Előtérbe került, hogy nemcsak az LDL-célérték elérése számít, hanem a statinok kimutatott pleiotrop hatásának is fontos antiaterogén hatása lehet. Ezt azonban Robinson metaanalízise (10) nem erősítette meg, amelyben öt diétás, három ioncserélő gyanúval és egy sebészeti bypass-műtéttel végzett vizsgálat eredményét hasonlították össze. (Megjegyezhető, hogy e statin-studyk között nem szerepeltek az akut koronária szindróma kapcsán kezdett vizsgálatok.) A kiértékelés szerint nem volt különbség a kemény végpontokban a különböző Ch csökkentő eljárások között a kardiovaszkuláris kockázatot illetően. A rizikóállapotot csak az LDL-Ch-szint csökkentésével korrelált szignifikánsan. Ez megerősíti az LDL-Ch-szint egyedülálló fontosságát. Ami ellene szólhat, hogy az általános, mintegy 25%-ot elérő kardiovaszkuláris kockázatcsökkentés mellett a reziduális rizikó több mint 60%. Ez már a multifaktoriális kardiovaszkuláris betegségekben nem az LDL-Ch-val függ össze. Így kapott erőre az atherogen dyslipidaemia (hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-Ch, small dense LDL-koncentráció növekedése) jelentősége, amely gyakran a metabolikus szindróma és a diabétesz

jellegzetessége. Ugyanakkor ha az össz-LDL-molekulák számát csökkentjük, akkor abszolút mértékben csökkeni fog a small dense LDL-molekulák száma is, még ha különböző arányokban van is jelen a különböző lipid-konstellációkban.

Az LDL-Ch értéken túlra terjeszkedik a legújabbban fókuszba került globális kardiometabolikus kockázat is, amely hangsúlyozza, hogy nemcsak a fő elsőrendű, vagy ahogy mondják: a tradicionális rizikófaktorok határozzák meg a kockázatot, hanem egyéb emerging rizikófaktorok is, mint pl. az inzulinrezisztencia, Apo-B, húgysav vagy CRP. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia számszerűsítette, hogy mikor beszélhetünk nagy kockázatot jelentő kardiometabolikus rizikóról. Akkor, ha legalább három tradicionális rizikófaktor jelen van, amelyek között a metabolikus szindrómától eltérően újra ott van az LDL-Ch, a viscerális obesitás, hipertónia, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, alacsony HDL-Ch és dohányzás mellett, valamint ha mellé még egy emerging rizikófaktor is társul.

Az LDL-Ch tehát a rizikóbecslésben, a primer terápiás cél megjelenítésében megkerülhetetlenné vált, még akkor is, ha időként „temetni” is próbálják.

LDL-KOLESZTERIN A HAZAI GYAKORLATBAN

Az LDL-Ch fogalmát, meghatározását a kockázatbecslésben és a célérték kijelölésében játszott szerepét az eddiginél jóval szélesebb körben kellene megismertetni a hazai orvostársadalommal. Jelenleg kórházi zárójelentéseken, betegek adatlapjain sokszor bi-

1. TÁBLÁZAT: ÖSSZKOLESZTERIN ÉS LDL-KOLESZTERIN-SZINTEK MEGKÖZELÍTŐ EKVIVALENCIÁJA NORMÁLIS TRIGLICERID ÉS HDL-CH-ÉRTÉKEK MELLETT

ÖSSZKOLESZTERIN (MMOL/L)	LDL-KOLESZTERIN (MMOL/L)
7,8	4,9
6,5	4,1
5,2	3,4
5,0	3,0
4,5	2,5
3,0–3,5	1,8

zony nem található, gyakran antilipémiás kezelés során sem. Orvosok részére tartott továbbképző előadásokon is tapasztalható, hogy arra a kérdésre, hogy milyen érték tekinthető normális LDL-Ch-szintnek, csak elvétve kapunk adekvát válaszokat, hasonlóan ahhoz, hogyha a Friedewald-képletről tudakozódunk. Ugyanakkor nemzetközi kongresszusokon pedig legtöbbször már csak LDL-Ch-ról esik szó. Az LDL-Ch használat elégtelen elterjedésének anyagi és szakmai okai vannak. Anyagi szempontból elsősorban az a probléma, hogy a direkt LDL-Ch meghatározás négy-öttször drágább, mint egy Ch meghatározás (pl. 300 Ft vs. 70 Ft). Az OENO törzslistán feltüntetett pontértékek között is hasonló különbségek vannak (250 vs. 45 pont). A Friedewald-képlet birtokában az OEP csak 4,5 mmol/l-es Tg-szint felett támogatta a direkt meghatározást, amely korlátot azonban 2007. július 1-jén feloldották.

A Friedewald-képlet alkalmazása is csak lassan terjedt el. Sokáig nem is volt rá lehetőség olyan területeken, ahol a HDL-Ch vagy Tg-vizsgálat sem történt meg, hiszen ezek ismerete nélkül nem számítható ki az LDL-Ch-szint. Amikor ezen feltételek teljesültek, az időigényes kivonási-osztási műveletek sem segítették elterjedését. Ezen a vonalon azonban a laboratóriumok hamar léptek és a lipidparaméterek birtokában – figyelembe véve a 4,5-ös Tg-szint határt – sok helyütt megadják az LDL-Ch számított értéket, amelynek felső határértékeként sok helyen a 3,4 mmol/l-t is feltüntetik. Ez elfogadható, kb. 5,2 mmol/l-es Ch-értéknek felel meg, de tudjuk, hogy a kockázati állapottól függően a célérték – amely ma már összemosisdik a határértékkel – ennél alacsonyabb, pl. 3,0 mmol/l vagy 2,5 mmol/l vagy 1,8 mmol/l is lehet.

Akik a lipidológiai irodalmat követik, azok szakmai problémákkal is találkoztak az LDL-Ch meghatározással kapcsolatban. A nagyon drága ultracentrifugás meghatározásokat felváltották a különböző direkt enzimátikus colometriás meghatározások. Ahol ilyen direkt mérés történt és azt a számított Friedewald-képlet eredményeivel összehasonlították, utóbbival az esetek egy részében eltérő, általában alacsonyabb értékeket kaptak a direkt

mérés eredményeihez viszonyítva. A számított értéknél alapvető, hogy a beteg legyen legalább 12 órával a vizsgálat előtt éhgyomorral, hiszen az a képlet-komponens Tg-szint meghatározásánál alapfeltétel. Az irodalomban több nagyobb összehasonlítás szerepel a mért és számított értékek közötti eltérésekről. Miközben Friedewald még a pontos, ultracentrifugával történt mérésekhez viszonyítva közel jó egyezést talált, az azóta, főleg a direkt módszerrel történt egyes összehasonlítások szerint a képlet főleg a Tg-, de a Ch-szint értéktől függően is, bizonyos mértékig eltérő értékeket mutat.

A Framingham–Offspring-Study (11) adatai szerint 2,3 és 4,5 triglicerid érték között a képlettel már jelentős, akár több mint 25% alábecslés is előfordulhat. Schnaragl (12) vizsgálatai arra utalnak, hogy minél alacsonyabb LDL-Ch-értéket mutat a formula, annál nagyobb hibaszázalékot várhatunk, mégpedig így éppen a célértékek közelében lehet nagyobb eltérés, így a rizikó alábecslése is bekövetkezhet. Tremblay (13) vizsgálatai szerint az Apo-E2/E2 – viszonylag ritka – genotípusban emelkedik a VLDL-Ch koncentráció, így megváltozott Tg-Ch-arányt jelent, amely torzíthatja a számított eredményt.

Ahmedi és munkatársai (14) arra mutattak rá, hogy túl alacsony Tg-szint sem használ a pontosságának, mert felülbecsülheti az LDL-Ch-szintet. Ugyanezen vizsgálatok szerint viszont 1,7 mmol/l és 3,3 mmol/l között a képlet pontosan mér. 38.000 koreai hiperlipémiás egyéneken végzett enzimátikus meghatározással kapott értékeket hasonlították a számított értékekkel és a 4,5 mmol/l alatti Tg-tartományban az alábecslés átlaga –9,1% volt (15). A legnagyobb eltérés magas Tg- és alacsony Ch-szint egyidejű fennállása idején volt.

Fentiekben azokra az adatokra fókuszáltunk, amelyek a Tg-szinttel lineárisan növekvő számítási pontatlanságra utalnak. Ugyanakkor ezek a szerzők sem tudnak ajánlani jobb megoldást olcsóbb kivitelben, hiszen az LDL-molekulák számát pontosabban mérő Apo-B meghatározás szintén költséges, a mindennapi praxisba nem vezethető be.

Hibalehetőségi forrás a számított LDL-Ch-szintnél, hogy a HDL-Ch megha-

tározással is sok probléma van. Mióta áttértek a precipitációs eljárásról az enzimátikus meghatározásra, még a legpontosabb clearance-módszert is figyelembe véve országos probléma, hogy a sokfajta módszer miatt nagy a szórás a vizsgálóhelyek között és az újabb módszerek magasabban – bár pontosabban – mérnek, viszont a klasszikus 1,0 mmol/l alatti kóros értékek száma csökkent. A Tg-szint mérésénél problémát okozhat, ha a beteg nincs 12 órával a vérvétel előtt éhgyomorral, vagy ha előtte alkoholt fogyasztott. Az LDL-Ch-számítás három komponense közül az össz-Ch meghatározás tekinthető viszonylag pontosnak és stabilnak.

Összegezve az eddigi – részben elmentmondó – adatokat, figyelembe véve a hazai lehetőségeket, az egészségügyi takarékosági szükségességét, a gyakorlat számára széles körben továbbra is az LDL-Ch Friedewald-képlettel történő számítását ajánlhatjuk. Ez az esetek nagy részében 10%-on belüli hibahatárt feltételez, amely a terápiás tevékenységünket – ha figyelembe vesszük az össz-Ch-szintet is – az irányelveken belül tarthatja. Különösen akkor, ha számolunk azzal, ha minél nagyobb a Tg-szint, annál kedvezőbb az alábecslés veszélye. Ilyenkor a diéta is már jól, és gyógyszerre még gyorsabban csökkenő Tg-szint mellett kontroll utáni újabb képletszámítás már pontosabb eredményt adhat. Ha az 1. táblázatban közölt LDL-Ch és össz-Ch közti ekvivalenciát ismerve az össz-Ch-hoz viszonyítva is feltűnően alacsonyabb az LDL-Ch, akkor például a kezelés vagy a célérték elérés megítélésének szempontjából az össz-Ch-ra is támaszkodhatunk, az európai és magyar ajánlásban és a score-okban is Ch-szintek is szerepelnek. Ha van lehetőség rá – ha nem is szűrővizsgálatként – laboratóriumi enzimátikus colometriás meghatározást végezzünk, különösen, ha a Tg-szint még 2,5 mmol/l és 4,5 mmol/l között van.

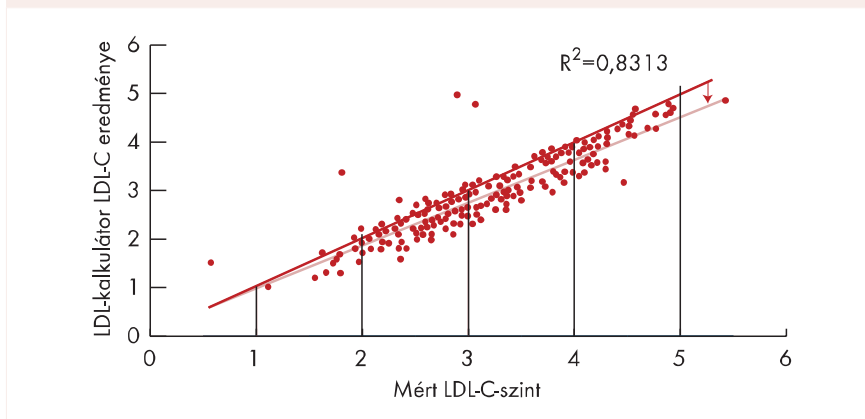
LDL-KOLESZTERIN KALKULÁTOR

A Friedewald-képlet tehát – bizonyos feltételek között – elfogadott és preferált megoldás az LDL-Ch-szint meghatározására, a gyakorlatban mégis rit-

kán használják a számítással járó procedura kényelmetlenségei miatt. Ez indított bennünket arra, hogy kidolgozzunk egy – a Friedewald-képlet alapján működő – egyszerű, gyorsmeghatározó kalkulátort, amellyel a Ch-, Tg- és HDL-Ch-szintek ismeretében az LDL-Ch-szint fél percen belül – számolgatás nélkül – meghatározható. Hasonló megfontolásból született már az elhízás vonatkozásában egy ún. BMI-korong, a testtömegindex manuális, gyors, számolgatás nélküli meghatározására. Hasonlóról az LDL-Ch területén nem tudunk, tudomásunk szerint még senki sem fejlesztett ki egy LDL-Ch kalkulátort. A Magyar Atherosclerosis Társaság és az MSD-Shering Plough által kezdeményezett közös munkával – menetközbeni szakmai konzultációkkal – kidolgoztuk. A munkába a Debreceni Egyetem I. Belgyógyászatának Anyagcsere Tanszéke, a Fővárosi Szt. Imre Kórház Lipid Részlege és a Tolna Megyei Szekszárdi Kórház is bekapcsolódott. A technikai kialakítás egy forgatókorongszerű elrendezés volt, amely úgy működtethető, hogy 4 leolvasó hellyel rendelkezik, mégpedig aszerint, hogy a HDL-Ch-szint 0,7-1,0 mmol/l vagy 1,0-1,3 mmol/l vagy 1,3-1,6 mmol/l vagy 1,6-2,0 mmol/l között van. Az ezekhez tartozó Tg-szint skálákhoz állítjuk hozzá a forgó koronggal a Ch-szintet, és így megkapjuk a kalkulált LDL-Ch-t. A három lipidközpontban 265 enzimatikusan mért LDL-Ch-szint állt rendelkezésre együtt az egyéb lipidparaméterekkel, amelyek összehasonlíthatók voltak a Friedewald-képlet alapján kiszámított és az LDL-kalkulátorral számított LDL-Ch-értékekkel. A kalkulátorral számított LDL-Ch-szint pontosságát a valóban mért értékhez képest a következő ábrán látható egyenes fejezi ki. A Pearson-féle korrelációs koefficiens négyzete (R^2) 0,83, vagyis a kalkulátorral meghatározott LDL-Ch-érték variabilitásának 83%-a a mért LDL-Ch-értékkel való lineáris összefüggésével magyarázható. Ez erős validitást jelez (1. ábra).

A lipidcentrumokban történt ellenőrző, összehasonlító vizsgálatokból is kiderült, hogy bizonyos – a Friedewald-képletben megadott 4,5 mmol/l-es Tg határértéknél alacsonyabb – Tg-szint

1. ÁBRA: AZ LDL-KALKULÁTORRAL SZÁMÍTOTT ÉS A MÉRT LDL-CH-SZINTEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA



(kb. 2,7 mmol/l) felett már meghaladja a hibahatár a 10%-ot. Így hosszas kísérletezés után, az újabb irodalmi adatokkal is összhangban a mi LDL-kalkulátorunkat úgy hoztuk létre, hogy 0,7 mmol/l és 2,7 mmol/l közti Tg-szint esetén alkalmas LDL-Ch-szint meghatározásra. Ez a tartomány a korábbi 2,3 mmol/l-es Tg határértéket figyelembe véve a hypertriglyceridaemiák nagy részét lefedi. Assmann (16) nevezetes PROCAM Study-jában a hypertriglyceridaemia (>2,3 mmol/l) előfordulása férfiakban 18,8%, nőkben 4,8% volt. Ebből az adatból is látszik, hogy a hypertriglyceridaemiák nagy része az új (1,7 mmol/l) és a régi (2,3 mmol/l) határ közé esik, így a kalkulátorunkban használt 2,7 mmol/l-es Tg felső határral relatíve kevés betegnél kényszerülünk pontosabb LDL-Ch-szint meghatározásra, vagy a direkt mérés, vagy az azt helyettesíthető Apo-B meghatározás igénybevételére. A 0,7 mmol/l és 2,7 mmol/l közötti Tg értékhatárok mellett a Friedewald-képlet és az LDL-kalkulátor között csak minimális (1,3%) különbséget észleltünk és csak 0,2 mmol/l-rel alacsonyabb értéket a direkt méréshez viszonyítva.

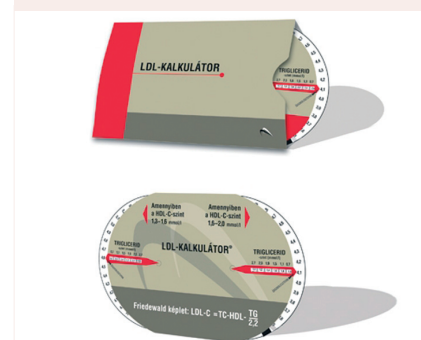
Az LDL-Ch-kalkulátor (2. ábra), röviden „LDL-kalkulátor” akkor tölti be a szerepét, ha mind többen megismerik, megkapják és felhasználják. Ebben segíthetnek a hamarosan megnyíló www.ldlkalkulator.hu honlapon megjelenő információk az LDL-Ch-szint mérésével kapcsolatos, az ott megtalálható közlemények és az a lehetőség, hogy innen igényelni is lehet a kalkulátorokat. Azzal együtt tervezzük, hogy a kalkulátort minél több magyar

házi orvos részére eljuttassuk. Ez hozzásegíthet ahhoz, hogy az orvosok közül célértékek és a kezelés szempontjából mind többen gondolkodjanak LDL-Ch-ban is.

A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia irányelvei szerint nagy kockázatú betegekben az LDL-Ch-célérték 2,5 mmol/l, tünetmentes nagy kockázatban 3,0 mmol/l, igen nagy kockázatban 1,8 mmol/l. Ezeket megcélözva, a kardiovaszkuláris kockázat szignifikáns csökkenése, sőt az ateroszklerózis regressziója is bekövetkezhet. Általában is kimondhatjuk, hogy az LDL-Ch-szintre is jellemző, hogy „minél lejjebb, annál jobb”, nagy kockázatban optimális ha 2,5 mmol/l alatt van és ha statin-titrálásal nem érjük el e célértéket, és az 3,0 mmol/l felett marad, a szintézist és felszívódást egyaránt befolyásoló duális gyógyszeres kezelést (statin+ezetimib) alkalmazzunk.

Az LDL-kalkulátor mindezekhez gyors és jelentős segítséget ad, jó lenne, ha minél jobban elterjedne az orvosi praxisban, sőt a távolabbi jövőben az LDL-Ch fogalmával együtt a betegek között is.

2. ÁBRA: LDL-CH-KALKULÁTOR



IRODALOM

1. Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry* 1972; 18: 499–502.
2. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976; 294: 1386.
3. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
4. La Rosa C, He J, Vupputuri S. Effect statins on risk of coronary disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 285: 2340–2346.
5. Nissen SE, Nicholas SJ, Sipahi I, et al. for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
6. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1–45.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Bairrey CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
8. Szollár L, Farsang Cs, Romics L, et al. A III. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlása a koszorúér-eredetű, agyi- és perifériás érbetegségek kockázatának becslésére, megelőzésére és kezelésére. MOTESZ Interdiszciplináris Fórum 2007. november, *Metabolizmus* 2008; (Suppl A): A1–94.
9. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, et al. CÉL-program a terápiás konszenzus megvalósításáról. *Metabolizmus* 2005; (Suppl).
10. Robinson JG. Pleiotropic Effects of Statins: Benefit Beyond Cholesterol Reduction? *Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
11. McNamara JR, Cohn JS, Wilson PW, et al. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1990; 36: 36–42.
12. Scharnagl H, Nuck M, Wieland H, et al. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 426–431.
13. Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné JM, et al. Influence of apolipoprotein E genotype on the reliability of the Friedewald formula in the estimation of low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Metabolism Clinical and Experimental* 2005; 54: 1014–1019.
14. Seyed-Ali Ahmadi, Mohammad-Ali Boroumand, Katayoun Gohari-Moghaddam, et al. The Impact of Low Serum Triglyceride on LDL-Cholesterol Estimation. *Archives of Iranian Medicine* 2008; 11: 318–321.
15. Kyung Ran Jun, Hae-il Park, Sail Chun, et al. Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the low-density lipoprotein cholesterol concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 371–375.
16. Assmann G. *Lipidstoffwechsel und Atherosclerose*. Schattauer Verlag 1982; 5–6.

A CIKK MEGJELENÉSÉT AZ MSD ÉS AZ SCHERING-PLOUGH TÁMOGATTA.

AZ ITT KÖZÖLT INFORMÁCIÓK A SZERZŐ VÉLEMÉNYÉT TÜKRÖZI, AMELYEK ELTÉRHEK AZ MSD ÉS A SCHERING-PLOUGH ÁLLÁSPONTJÁTÓL. A MEGEMLÍTTET TERMÉKEK HASZNÁLATÁKOR AZ ÉRVÉNYES ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZ IRÁNYADÓ.