

Comparison of three methods for LDL-cholesterol calculation for cardiovascular disease risk categorisation in three distinct patient populations

Porovnanie vplyvu troch metód na výpočet LDL cholesterolu na kategorizáciu rizika kardiovaskulárnych ochorení v troch odlišných populáciách pacientov

Gaško R¹, Alberty R², Studenčan M^{3,4}, Albertyová D⁵

¹*Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n.o., Michalovce, Slovenská republika*

Gasko R, Alberty R, Studencan M, Albertyova D. **Comparison of three methods for LDL-cholesterol calculation for cardiovascular disease risk categorisation in three distinct patient populations.** *Cardiology Lett.* 2023;32(5):

Abstract. *Background:* Limitations of the Friedewald equation for low-density lipoprotein cholesterol (F-LDL) calculation, which is used by \approx 33% of laboratories in Slovakia and 66% of laboratories in Europe, led to the Martin-Hopkins (M-LDL), extended Martin-Hopkins (extM-LDL) and Sampson/National Institutes of Health (S-LDL) equations. We studied these newer calculations of LDL for correlation and discordance for stratification into the 2019 ESC/EAS Guidelines' cardiovascular disease (CVD) risk categories.

Methods: We performed analyses on lipid profiles from 3 populations: 873 healthy children from the cross-sectional Slovak Lipid Community Study (population SLCS), records of a 1949 patients of hospital biochemistry laboratory from a specialized cardio centre (population VÚSCH), and records of 9113 patients of a hospital biochemistry laboratory from a large general hospital (population FN FDR). Patients were categorized as concordant if LDL-C was <1.8 mmol/l with each pairwise comparison of equations and as discordant if LDL-C was <1.8 mmol/l for the index equation and ≥ 1.8 mmol/l for the comparator. Separate comparisons were made for subpopulations with TAG values ≥ 1.7 mmol/l.

Results: There was very strong correlation among the 3 calculated LDL in all 3 populations. The extM-LDL equation consistently estimated higher LDL-C values than the Friedewald and Sampson

Z ¹Oddelenia klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n.o., Michalovce, ²Katedry biológie a ekológie, Fakulta prírodných vied, Univerzita Mateja Bela, Banská Bystrica, ³I. Kardiologickej kliniky UPJŠ a VÚSCH, a. s., Košice, ⁴Centra preventívnej a športovej kardiológie, VÚSCH, a. s., Košice a ⁵Centrálneho laboratórneho komplexu – PKB, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 20. augusta 2023; prijaté dňa 27. októbra 2023

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Rudolf Gaško, Slovenskej jednoty 81/3, 040 01 Košice, Slovenská republika, e-mail: biostatistikakosice@gmail.com

equations. Discordance rates for for the F-LDLC vs extM-LDLC for population SLCS were 0.9% and 3.7% for subpopulation with TAG values ≥ 1.7 mmol/l, respectively. Discordance rates for for the F-LDLC vs extM-LDLC for population VÚSCH were 3.4% and 8.9% for subpopulation with TAG values ≥ 1.7 mmol/l, respectively. Discordance rates for for the F-LDLC vs extMLDLC for population FN FDR were 4.1% and 8.2% for subpopulation with TAG values ≥ 1.7 mmol/l, respectively. *Conclusions:* Switching from F-LDLC to extM-LDLC or S-LDLC can reclassify up to $\approx 3.4\%$ or 8.9% of patients, respectively, to a higher CVD risk category. The difference between F-LDLC and extM-LDLC or S-LDLC is greater with higher TG, and with lower LDLC. Reliance on the Friedewald equation may result in the underestimation and undertreatment of LDL-C in those at increased risk. We recommend, in line with some national/international guidelines, that clinical laboratories switch to counting and reporting results to extM-LDLC. Fig. 4, Tab. 5, Ref. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: LDL-cholesterol – Friedewald formula – extended Martin-Hopkins formula – Sampson/NIH formula

Gaško R, Albery R, Studenčan M, Alberyová D. **Porovnanie vplyvu troch metód na výpočet LDL cholesterolu na kategorizáciu rizika kardiovaskulárnych ochorení v troch odlišných populáciách pacientov.** Cardiology Lett. 2023;32(5):

Abstrakt: *Východiská:* Obmedzenia Friedewaldovej rovnice na výpočet cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (F-LDLC), ktorú používa približne 33 % laboratórií na Slovensku a 66 % laboratórií v Európe, viedli ku vytvoreniu nových rovníc Martin-Hopkins (M-LDLC), rozšírený Martin-Hopkins (extM-LDLC) a Sampson/NIH (S-LDLC). Študovali sme tieto novšie výpočty LDLC na koreláciu a zhodu či nezhdodu pre stratifikáciu do rizikových kategórií srdcovocievnych ochorení (SCCH) podľa guidelineu ESC/EAS z roku 2019.

Metódy: Vykonalí sme analýzy lipidových profilov z troch populácií: 873 zdravých detí z prierezovej štúdie Slovak Lipid Community Study (populácia SLCS), záznamy 1 949 pacientov nemocničného biochemického laboratória zo špecializovaného kardiocentra (populácia VÚSCH), a záznamy 9 113 pacientov nemocničného biochemického laboratória z fakultnej nemocnice (populácia FN FDR). Pacienti boli kategorizovaní ako zhodní, ak LDL-C bol $< 1,8$ mmol/l pri každom párovom porovnaní rovníc, a ako nezhdoní, ak LDL-C bol $< 1,8$ mmol/l pre indexovú rovnicu a $\geq 1,8$ mmol/l pre porovnávanú rovnicu. Samostatné porovnania boli vykonané pre subpopulácie s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l.

Výsledky: Medzi tromi vypočítanými LDLC bola vo všetkých troch populáciách veľmi silná korelácia. Rovnica extM-LDLC v celom priebehu hodnôt odhadovala vyššie hodnoty LDL-C ako Friedewaldova a Sampsonova rovnica. Miery nesúladu pre F-LDLC vs extM-LDLC pre populáciu SLCS boli 0,9 % a 3,7 % pre subpopuláciu s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Miery nesúladu pre F-LDLC vs extM-LDLC pre populáciu VÚSCH boli 3,4 % a 8,9 % pre subpopuláciu s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Miera nesúladu pre F-LDLC vs. extMLDLC pre populačnú FN FDR bola 4,1 % a 8,2 % pre subpopuláciu s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l.

Záver: Prechod z F-LDLC na extM-LDLC alebo S-LDLC môže reklasifikovať až od 3,4 % do 8,9 % pacientov do vyššej kategórie rizika KVO. Rozdiel medzi F-LDLC a extM-LDLC alebo S-LDLC je väčší pri vyššej TG a pri nižšej LDLC. Používanie Friedewaldovej rovnice môže viesť k podhodnoteniu a nedostatočnej liečbe LDL-C u pacientov so zvýšeným rizikom. Odporúčame, v súlade s niektorými národnými/medzinárodnými smernicami, aby klinické laboratória prešli na počítanie a hlásenie výsledkov do extM-LDLC. Obr. 4, Tab. 5, Lit. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: LDL cholesterol – Friedewaldova rovnica – rozšírená Martin-Hopkins rovnica – Sampson/NIH rovnica

Cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL-C) je najpoužívanejší laboratórny marker pri stratifikácii rizika srdcovocievnych chorôb (SCCH). Problémy s kvalitou jeho laboratórneho stanovenia sú dlhšie známe a dobre popísané (1). Dotýkajú sa rovnako tzv. priamych (direct) metód, kde sa LDL-C meria priamo v chemickej reakcii využívajúcej farbivo a špecifické enzýmy (2), ako aj metód nepriamych, pre ktoré je meranie LDL-C založené iba na jeho výpočte z ostatných rutinne nameraných lipidových parametrov. Priame meranie a/lebo nepriamy odhad LDL-C na základe výpočtu sú v laboratórnej praxi, na základe dnešného stavu poznatkov, považované za rovnocenné metódy (3, 4). Z nepriamych metód sa dodnes v laboratórnej praxi na stanovenie LDL-C najviac využíva pôvodná metóda výpočtu podľa Friedewalda (ďalej Friedewald) (5). So zámerom nahradiť metódu Friedewald boli v ostatných rokoch navrhnuté nové rovnice na výpočet LDL-C, z ktorých sa najviac diskutuje o metódach Martin-Hopkins (ďalej Martin) (6) a Sampson-NIH (ďalej Sampson) (7), a tiež rozšírenej rovnici Martin-Hopkins (ďalej extMartin) (8). Základné charakteristiky uvedených nepriamych metód vrátane pôvodnej Friedewaldovej metóde sú zhrnuté v **tabuľke 1** (9). V EÚ používa Friedewaldov výpočet namiesto a/alebo popri priamom meraní asi 66 % laboratórií, na Slovensku asi 36 % laboratórií.

Pri porovnávaní s metódou zlatého štandardu (ultracentrifugačná separácia LDL) sa dnes zo všetkých popísaných metód najviac uznáva metóda Martin a extMartin (8, 10 – 13, a iné), ktoré poskytujú najpresnejšie výsledky, aj keď s určitými výhradami (14). Všetky doposiaľ publikované porovnávania, a to bez výnimky, označili pôvodnú metódu Friedewalda v súčasnosti za najmenej vhodnú z nepriamych metód pre stanovenie LDL-C. Aj malé rozdiely pri nepriamo odhadovanom LDL-C môžu pri hraničných hodnotách LDL-C 1,8 mmol/l a 1,4 mmol/l u pacientov s vysokým, respektíve veľmi vysokým rizikom podľa odporúčania 2019 ESC/EAS významne ovplyvniť rozhodnutie o liečbe.

V našej práci sme porovnávali hladiny LDL-C odhadnuté pomocou rovníc Friedewald, Sampson-NIH, Martin a extMartin v troch rôznych populáciách pacientov, ktoré zahŕňajú všeobecnú detskú populáciu, dospelých pacientov z veľkej fakultnej nemocnice a dospelých pacientov z kardiocentra. Pretože hlavnou motiváciou na vytvorenie nových rovníc bola korekcia podhodno-

tenia LDL-C stanoveného podľa Friedewalda, očakávali sme, že nové rovnice preklasifikujú takýchto pacientov na vyššiu mieru rizika. Okrem toho sme hodnotili aj nesúlad v odhadovanom LDL-C medzi tými pacientmi, ktorí mali pri jednej z LDL-C hraničných hodnôt hladiny TAG > 1,7 mmol/l, aby sme simulovali reálne scenáre pre intenzifikáciu liečby v tejto rizikovej populácii. Napokon sme sa snažili definovať veľkosť nesúladu medzi odhadovanými hodnotami LDL-C z jednotlivých rovníc, aby sme určili, ako môže použitie konkrétnej rovnice ovplyvniť klinické rozhodnutie.

Metódy

Súbor jedincov

Vykonalí sme retrospektívnu analýzu rutinných lipidových parametrov, celkový cholesterol (TC), HDL-cholesterol (HDL-C) a TAG v troch dobre definovaných súboroch z dvoch veľkých nemocničných zariadení na Slovensku, Východoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb (VÚSCH) v Košiciach a Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta (FN FDR) v Banskej Bystrici. Pri spracovaní všetkých troch súborov boli rešpektované princípy anonymizácie osobných dát popísané v doporčení (15).

1. Súbor 789 zdravých detí a adolescentov vo veku 7 až 18 rokov (55 % chlapcov) z prierezovej populačnej štúdie Slovak Lipid Community Study (SLCS) zameranej na analýzu lipidových parametrov a SCCH rizikových faktorov vo väčšinovej kaukazskej a v menšinovej rómskej populácii (16). Všetky laboratórne lipidové vyšetrenia sa robili pomocou štandardných enzýmových metód na analyzátoch Olympus AU 2700 (Olympus, Melville, USA) v laboratóriu klinickej biochémie FN FDR v Banskej Bystrici. Štúdia trvala dva roky (2006 – 2007) a hlavným výstupom štúdie bol návrh odporúčaní pre diagnostiku a monitorovanie dyslipidémii u detí a adolescentov s využitím rastových LMS kriviek (17).

2. Laboratórne údaje 1 949 dospelých pacientov nad 18 rokov (63 % mužov), vyšetrených vo VÚSCH pre suspektné, alebo potvrdené kardiálne ochorenie, väčšinou ICHS. Základné lipidové parametre boli vyšetrené pomocou štandardných enzýmových metód na analyzátoch Dimension EXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Brookfield, USA) na Oddelení klinických laboratórií, v období 1 – 7/2023.

Tabuľka 1 Porovnanie charakteristík rovníc Friedewald, Martin-Hopkins a Sampson-NIH. Upravené podľa (9)**Table 1 Comparison of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson-NIH LDL-C equations. Modified according to (9)**

Ustálený názov rovnice	Friedewald	Martin-Hopkins + extended Martin-Hopkins	Sampson/NIH
Rok publikácie, Zdroj	1972, (5)	2013 + 2021, (6,8)	2020, (7)
Súbor pacientov z ktorého bola rovnica odvodená	448 pacientov klasifikovaných ako hyperlipidémia typu II alebo IV a ich normolipidemickí príbuzní	900 605 pacientov s lipidovými profilmi, s hladinami TAG < 4,52 mmol/l + 111 939 pacientov s hladinami TAG medzi 4,52 a 9,04 mmol/l, zozbieraných v rokoch 2005 až 2015	18 715 výsledkov testov LDL-C zozbieraných v rokoch 1976 až 1999 od 8656 pacientov s vysokou frekvenciou hyperglyceridémie až do 9,04 mmol/l
Merané parametre, z ktorých je LDL-C vypočítaný		TC, HDL-C, TAG	
Rovnica (mmol/l)	$LDL-C = TC - HDL-C - TAG/2,2$	$LDL-C = TC - HDL-C - TAG/\text{variabilný faktor}^*$; 174-bunková tabuľka variabilných faktorov na základe TAG a non-HDL-C, pre TAG < 4,5 mmol/l** + 240-bunková tabuľka pre TAG < 9,04 mmol/l**	$LDL-C = TC/0,948 - HDL-C/0,971 - (TAG/8,56 + TG \times \text{non-HDL-C}/2140 - TG \times TG/16100) - 9,44^{*,**}$
Kľúčové charakteristiky	Porovnávací metóda: β -kvantifikácia (= zlatý štandard)	Porovnávací metóda: Vertical auto profile (VAP) ultracentrifugácia; externe validovaná oproti β -kvantifikácii	Porovnávací metóda: β -kvantifikácia (= zlatý štandard)
	Odporúčaná mnohými usmerneniami pred rokom 2018, ale raritne ešte aj v roku 2022: Japonsko	Odporúčaná usmerneniami: EAS/ EFLM 2020, AHA/ACC 2018, Brazília 2017, Poľsko 2020 a 2021, WHF Cholesterol Roadmap 2022, Španielsko 2023, ...	Odporúčaná usmerneniami: Kanada 2022
	Žiadne náklady		
	Možnosť dopočítať aj kedykoľvek dodatočne, aj na ambulancii		
Limitácie	Nemožno použiť, keď TG > 4,5 mmol/l	Klinická užitočnosť pri TG > 4,5 mmol/l je nejasná, pretože usmernenia odporúčajú uprednostniť non-HDL-C alebo ApoB u pacientov s vysokým TG	Klinická užitočnosť pri TG > 4,5 mmol/l je nejasná, pretože usmernenia odporúčajú uprednostniť non-HDL-C alebo ApoB u pacientov s vysokým TG
	Dobre popísaná nespôľahlivosť pri niektorých metabolických ochoreniach a pri hyperlipoproteinémii typu III	Hyperlipoproteinémia typu III	Hyperlipoproteinémia typu III

ACC, American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; ApoB, apolipoprotein B; EAS, European Atherosclerosis Society; EFLM, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; HDL-C, high-density-lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density-lipoprotein cholesterol; NIH, National Institutes of Health; TC, celkový cholesterol; TAG, triacylglyceroly; WHF, World Heart Federation.

*tento faktor sa pohybuje od 1,3 do 5,6 (pre jednotky mmol/l)

*čísla platia pre jednotky mg/dl

**všetky 3 rovnice, prepočítané pre jednotky mmol/l, sú voľne prístupné na <https://edustat.webnode.sk/software/>

3. Súbor 9 113 dospelých pacientov vo veku 18 až 87 rokov prevažne zo spádovej oblasti kraja FN FDR v Banskej Bystrici. Základné lipidové parametre boli vyšetrené pomocou štandardných enzýmových metód na analyzátoch AU 5800 (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) v akreditovanom laboratóriu Centrálného laboratórneho komplexu v období od 1 – 6/2023. Súbor tvorili pacienti

so širokým spektrom diagnóz zo všetkých lôžkových oddelení a ambulancií FN FDR.

Štatistická analýza

Na popis charakteristík súborov sa použili metódy parametrickej a neparametrickej popisnej štatistiky. Kategoriaálne veličiny sú uvedené ako frekvencie (%)

a ich frekvencie boli štatisticky porovnané χ^2 -testom. Po overení normality rozloženia spojitých sa na porovnanie stredných hodnôt použil párový t-test. Na porovnanie hodnôt LDL-C stanovených rôznymi rovnicami bola použitá lineárna regresia a Pearsonov korelačný koeficient. Štatistické analýzy sa uskutočnili a grafy vykreslili v programoch MedCalc® Statistical Software version 20.115 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; [https://](https://www.medcalc.org)

www.medcalc.org; 2022) a Excel (Microsoft, Redmont, USA). Na výpočty sa použili aj Excel programy „Sampson Calculators with extM“ (18), a „Sampson Phenotype Calculator final“ (19); <https://edustat.webnode.sk/software/>. Za štatisticky významné sa považovali diferencie a korelácie na hladine významnosti $p < 0,05$. Súhrnné údaje použité v tejto štúdii sú dostupné od prvého autora na základe odôvodnenej žiadosti.

Tabuľka 2 Parametre lipidového profilu jednotlivých súborov

Table 2 Lipid profile characteristics of the study datasets

Charakteristika	SLCS	VÚSCH Košice	FN FDR B. Bystrica
Počet vzoriek	789	1949	9113
Triacylglyceroly > 9,0 mmol/l	0	4	52
Počet vzoriek s TAG ≤ 9,0 mmol/l	789	1945	9061
Lačnenie	áno	neznáme	neznáme
Farmakoterapia znižujúca lipidy	nie	neznáme	neznáme
Vek, roky	7 – 18	18 – 97	18 – 100
Celkový cholesterol, mmol/l*			
Priemer ± SD	3,82 ± 0,73	4,49 ± 1,32	5,18 ± 1,36
Medián (IQR)	3,78 (3,36-4,27)	4,36 (3,49-5,34)	5,10 (4,30-6,00)
Rozpätie	1,68-7,27	1,42-12,01	0,50-16,10
HDL-C, mmol/l*			
Priemer ± SD	1,15 ± 0,28	1,33 ± 0,41	1,44 ± 0,46
Medián (IQR)	1,14 (0,96-1,32)	1,27 (1,03-1,56)	1,38 (1,14-1,66)
Rozpätie	0,31-2,38	0,33-3,14	0,11-5,90
Triacylglyceroly, mmol/l*			
Priemer ± SD	0,96 ± 0,47	1,45 ± 0,91	1,85 ± 1,04
Medián (IQR)	0,85 (0,64-1,12)	1,21 (0,88-1,74)	1,59 (1,17-2,22)
Rozpätie	0,27-4,20	0,19-8,49	0,25-8,98
Vypočítaný non-HDL-C, mmol/l			
Priemer ± SD	2,68 ± 0,65	3,16 ± 1,22	3,75 ± 1,19
Medián (IQR)	2,61 (2,23-3,03)	3,03 (2,22-3,95)	3,67 (2,92-4,47)
Rozpätie	1,11-5,48	0,33-10,77	0,09-13,43
Vypočítaný Friedewald LDL-C, mmol/l			
Priemer ± SD	2,24 ± 0,59	2,50 ± 1,11	2,90 ± 1,09
Medián (IQR)	2,20 (1,85-2,58)	2,35 (1,67-3,24)	2,86 (2,14-3,59)
Rozpätie	0,16-4,94	-0,80-10,22	-1,65-11,42
Vypočítaný Martin LDL-C, mmol/l			
Priemer ± SD	2,23 ± 0,59	2,57 ± 1,10	3,03 ± 1,05
Medián (IQR)	2,20 (1,84-2,56)	2,45 (1,75-3,28)	2,97 (2,29-3,68)
Rozpätie	0,78-4,79	-0,02-10,16	-0,83-11,73
Vypočítaný extended Martin, mmol/l			
Priemer ± SD	2,23 ± 0,59	2,57 ± 1,10	3,03 ± 1,05
Medián (IQR)	2,20 (1,84-2,56)	2,44 (1,75-3,27)	2,97 (2,29-3,67)
Rozpätie	0,78-4,79	-0,02-10,16	-0,83-11,73
Vypočítaný Sampson LDL-C, mmol/l			
Priemer ± SD	2,25 ± 0,61	2,57 ± 1,12	3,00 ± 1,07
Medián (IQR)	2,23 (1,84-2,59)	2,44 (1,73-3,30)	2,96 (2,26-3,68)
Rozpätie	0,66-5,03	0,00-10,32	0,00-10,63

*merané laboratórne parametre, ktoré boli použité na výpočet LDL-C a non-HDL-C
IQR = medzikvartilové rozpätie, 25. až 75. percentil

Výsledky

V **tabuľke 2** sú uvedené súhrnné parametre lipidového profilu všetkých troch súborov, s priamo nameranými hodnotami troch lipidových parametrov (TC, HDL-C a TAG) a s vypočítanými hodnotami LDL-C zo štyroch porovnávaných rovníc. Z výpočtov boli vylúčení probandi s TAG > 9,0 mmol/l. Porovnávaná Friedewald rovnice pri hodnotách TAG 4,5 až 9,0 mmol/l sa robili s vedomím, že kvôli známej nepresnosti výsledkov získaných touto rovnicou pri TAG > 4,5 mmol/l, nemá byť výpočet pri takýchto hodnotách vykonávaný. Obdobne to platí pre rovnicu Martin. Jediný rozdiel medzi rovnicami Martin a extMartin je v tom, že rovnica extMartin je rozšírená o výpočet aj pri hodnotách TAG 4,5 až 9,04 mmol/l. Pri hodnotách TAG < 4,5 mmol/l sú obidve tieto rovnice totožné a dávajú preto rovnaké výsledky. Ďalšie porovnávaná boli urobené iba s rovnicou extMartin.

Základnú charakteristiku zastúpenia lipidových vzorcov v jednotlivých súboroch ukazuje frekvencia fenotypov podľa klasifikácie Sampson (19) v **tabuľke 3** (17). V súbore SLCS bolo spolu 96,2 % normálnych fenotypov a len 3,8 % patologických fenotypov, kým v súbore VÚSCH bolo spolu 390 (20 %) a v súbore FN FDR 3 226 (35,4 %) patologických fenotypov; tento rozdiel je štatisticky vysoko významný ($\chi^2 = 172,8$, $p < 0,001$). Skôr sme očakávali podstatne vyššie zastúpenie patologických lipidových vzorcov v súbore VÚSCH ako v súbore FN FDR. Že to tak nie je, svedčí o účinnej komplexnej terapii aterosklerotických SCCH a porúch srdcového rytmu (20). V súbore pacientov z FN FDR bolo zároveň štatisticky významne ($\chi^2 = 106,1$, $p < 0,001$)

vyššie zastúpenie fenotypu IVb 1868 (20,5 %) v porovnaní s pacientmi z VÚCHS, 204 (10,5 %). Tento fenotyp je charakterizovaný hodnotami TAG 2,0 až 5,6 mmol/l a non-HDL-C 3,4 až 5,7 mmol/l.

Vykonali sme párové porovnania medzi hodnotami LDL-C vypočítanými rovnicami Friedewald, extMartin a Sampson, pri hraničnej hodnote 1,8 mmol/l, čo je jedna z dichotomických hraničných hodnôt v odporúčaníach ESC/EAS 2019. Ako referenčná metóda bola zvolená rovnica Friedewald. Pacienti boli kategorizovaní ako zhodní, ak bol LDL-C < 1,8 mmol/l pomocou oboch rovníc, a nezhodní, ak bol LDL-C < 1,8 mmol/l pre referenčnú rovnicu a $\geq 1,8$ mmol/l pre komparačnú rovnicu. Výsledky sú uvedené na **obrázkoch 1, 2 a 3**. Výsledky potvrdzujú známy poznatok, že rozdiely sú ovplyvnené maticou súboru, t. j. zložením súboru. Súbor SLCS má v priemere nízke hodnoty meraných parametrov TC, HDL-C aj TAG. Nezhoda medzi Friedewald a extMartin v celom súbore je 0,9 %, pri hodnotách TAG $\geq 1,7$ mmol/l 3,7 %, a všetky rozdiely sú v najnižšej kategórii do 0,18 mmol/l. V celom súbore VÚSCH je nezhoda medzi Friedewald a extMartin 3,4 %, pri hodnotách TAG $\geq 1,7$ mmol/l 8,9 %, a rozdiely sú rozložené do všetkých štyroch kategórií, pričom obrovské rozdiely $\geq 0,52$ mmol/l sú až v 1,2 % pri hodnotách TAG $\geq 1,7$ mmol/l. V celom súbore FN FDR je nezhoda medzi Friedewald a extMartin 4,1 %, pri hodnotách TAG $\geq 1,7$ mmol/l 8,2 % a rozdiely sú rovnako rozložené do všetkých štyroch kategórií.

Na **obrázku 4** sú pre všetky tri súbory znázornené regresné priamky so zakreslenými všetkými hodnotami pre porovnanie LDL-C rovníc Friedewald vs. extMartin. V prvom stĺpci časti súborov s hodnotami Friedewald < 4,5 mmol/l, v druhom stĺpci časti súborov s hodnotami Friedewald < 4,5 mmol/l a s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Vo všetkých súboroch je regresná priamka položená nad čiarou identity. V súboroch s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l je táto poloha priamok výraznejšie rozdielna. To znamená, že hodnoty extMartin sú vo všetkých súboroch vyššie ako hodnoty Friedewalda a tento rozdiel sa zvyšuje so zvyšujúcimi hodnotami TAG. V **tabuľke 4** sú rozdiely v hodnotách LDL-C pri hodnotách TAG $\geq 1,7$ mmol/l uvedené numericky. Všetky porovnávané hodnoty LDL-C Friedewald vs. extMartin vs. Sampson sú štatisticky vysoko významne rozdielne (párový t-test, $p < 0,001$). Hodnoty korelačného koeficientu r sú pri tom vo všetkých súboroch veľmi vysoké, 0,97 až 0,98.

Tabuľka 3 Frekvencia fenotypov v jednotlivých súboroch podľa Sampson (17)

Table 3 Phenotype frequencies in 3 datasets according to Sampson (17)

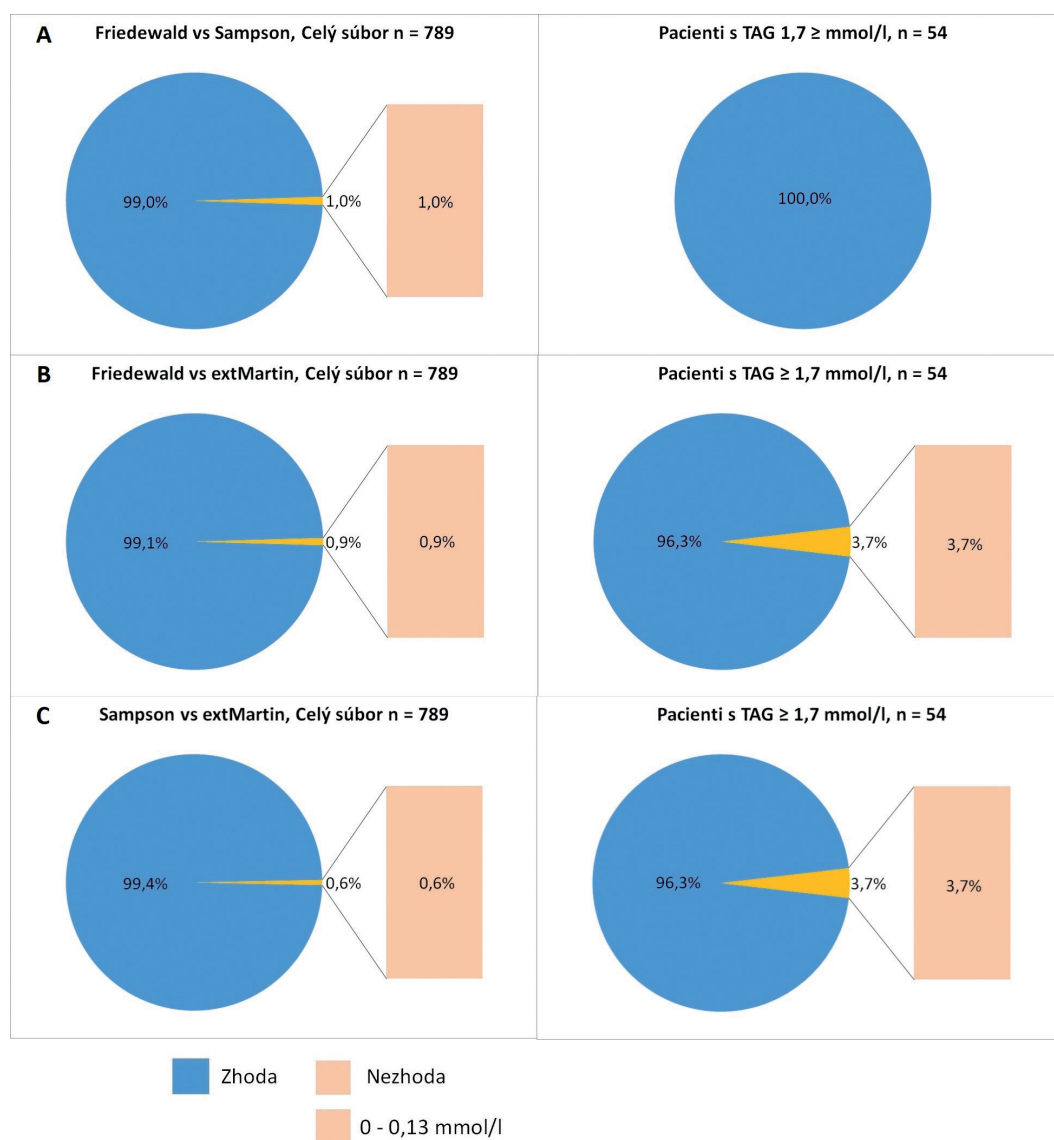
	SLCS	VÚSCH Košice	FN FDR B.Bystrica
n	789	1 949	9 113
NH	0,4 %	4,4 %	5,9 %
NM	72,9 %	51,4 %	49,3 %
NL	22,9 %	24,2 %	9,4 %
I	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Ila	0,3 %	1,8 %	2,3 %
Iib	0,0 %	1,3 %	3,6 %
IVa	1,0 %	5,5 %	7,3 %
IVb	2,5 %	10,5 %	20,5 %
V	0,0 %	0,8 %	1,7 %
VI	0,0 %	0,1 %	0,0 %

Diskusia

Všetky porovnania rôznymi rovnicami vypočítaných hodnôt LDL-C pre tri súbory v tejto štúdií sú hypotetické, lebo v skutočnosti prípadné lekárske rozhodnutia v prípade SLCS sa robili v minulosti podľa vtedajších platných

odporúčaní, pri ďalších dvoch súboroch pacientov sa lekárske rozhodnutia robili z priamo meraného LDL-C.

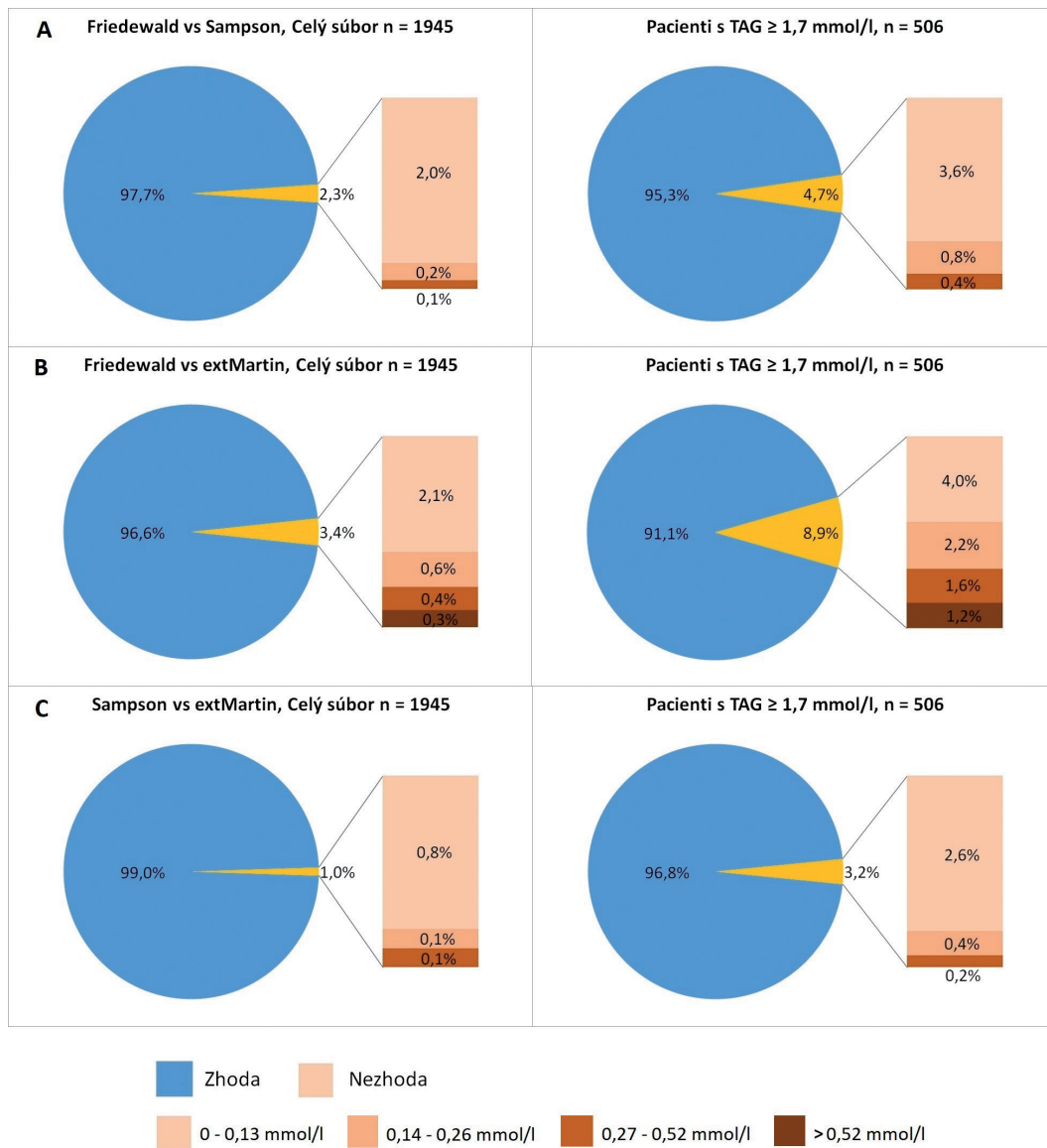
Akými metódami sa aktuálne (pretože metódy sa v čase menia) stanovuje LDL-C v laboratóriách na Slovensku? V auguste 2019 sa uskutočnil prieskum zameraný na manažment dyslipidémii, v ktorom sa z 391 oslove-



Obrázok 1 Súbor SLCS, v prvom stĺpci celý súbor, v druhom stĺpci časť súboru s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Zhoda a nezhoda medzi rovnicami LDL-C pri medznej hodnote LDL-C 1,8 mmol/l. Percento pacientov so zhodnými a nezhodnými hodnotami LDL-C odhadnuté pomocou troch rovníc. (A) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Sampson LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (B) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (C) Nezhoda definovaná ako Sampson LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. *Figure 1* SLCS file, in the first column the whole file, in the second column a part of the file with TAG values of ≥ 1.7 mmol/l. Concordance and Discordance Between LDL-C Equations at an LDL-C Cutpoint of 1.8 mmol/l. Percentages of patients with concordant and discordant LDL-C values estimated by the 3 equations. (A) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Sampson LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (B) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (C) Discordance defined as Sampson LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l.

ných laboratórií zúčastnilo 215 českých a slovenských laboratórií (21). Podľa výsledkov tohto prieskumu, ktorý nerozlišoval medzi laboratóriami v Česku a na Slovensku, 24 % laboratórií používa iba výpočet podľa Friedewald, 59 % iba priame meranie, kým 11 % laboratórií udáva výsledky LDL-C vypočítané aj namerané. Odpoveď ne-

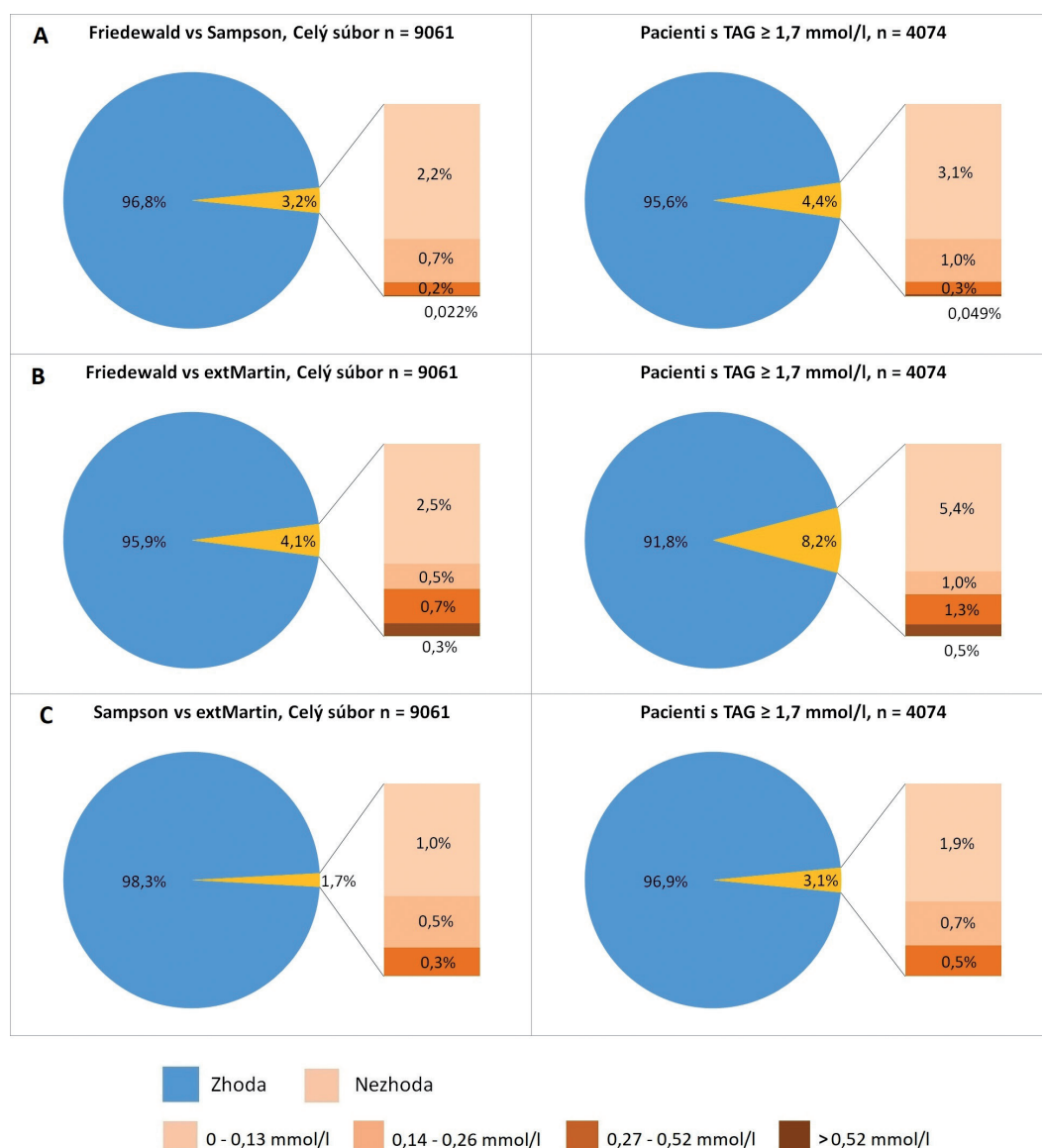
uviedlo 9 % laboratórií. Európska federácia laboratórnej medicíny (EFLM) v tom istom roku vykonávala obdobne koncipovaný prieskum, v ktorom sa zúčastnilo 452 laboratórií z 28 štátov Európy (z nich dve laboratóriá z Česka, a ani jedno zo Slovenska). Zo zverejnených anonymizovaných výsledkov (22) okrem iného vyplýva,



Obrázok 2 Súbor VÚSCH Košice, v prvom stĺpci celý súbor, v druhom stĺpci časť súboru s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Zhoda a nezhoda medzi rovnicami LDL-C pri medznej hodnote LDL-C 1,8 mmol/l. Percento pacientov so zhodnými a nezhodnými hodnotami LDL-C odhadnuté pomocou troch rovníc. (A) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Sampson LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (B) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (C) Nezhoda definovaná ako Sampson LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l.
Figure 2 VÚSCH Košice file, in the first column the whole file, in the second column a part of the file with TAG values of ≥ 1.7 mmol/l. Concordance and Discordance Between LDL-C Equations at an LDL-C Cutpoint of 1.8 mmol/l. Percentages of patients with concordant and discordant LDL-C values estimated by the 3 equations. (A) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Sampson LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (B) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (C) Discordance defined as Sampson LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l.

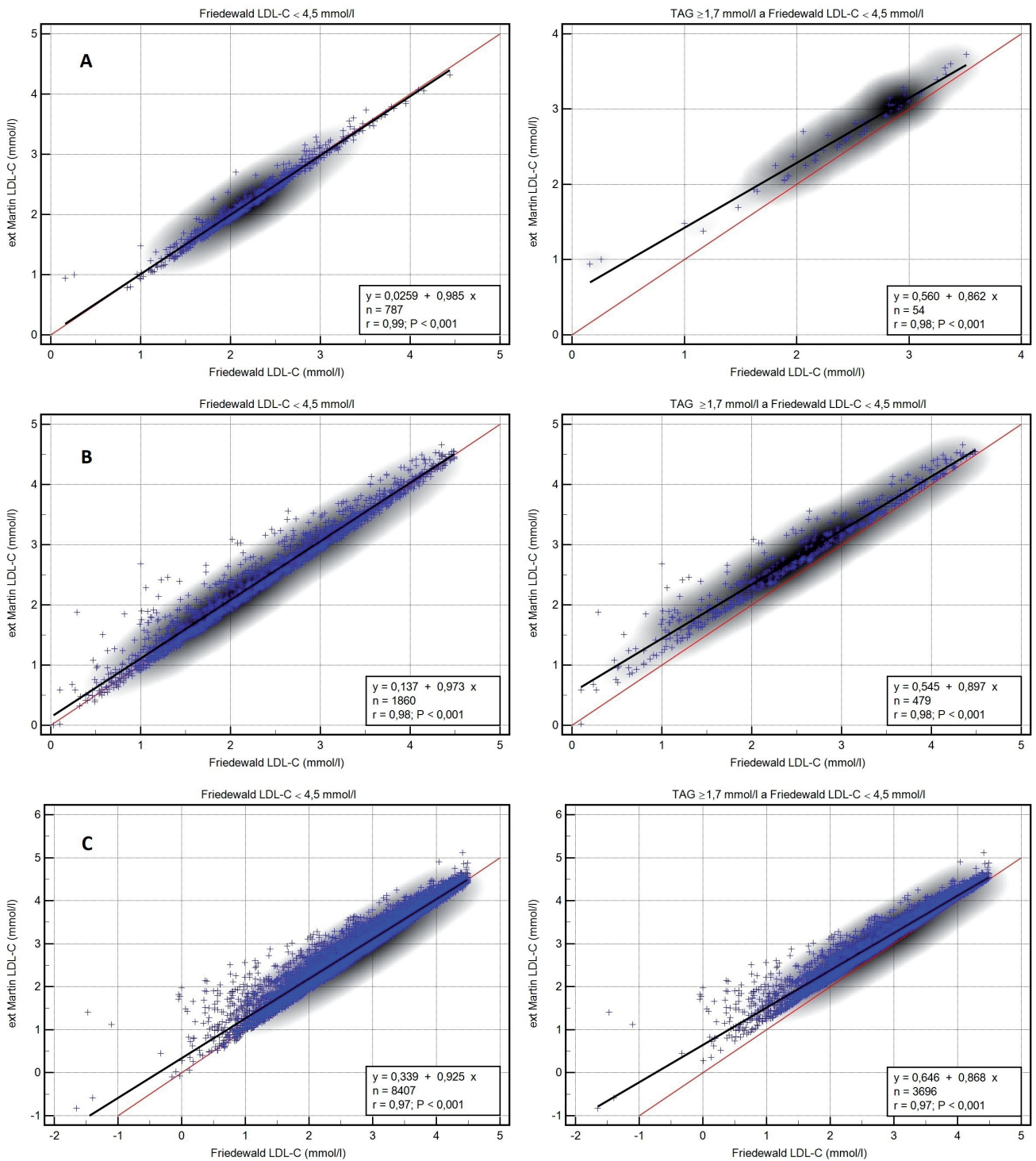
že 44 % laboratórií používa Friedewald výpočet, 34 % u všetkých patientskych vzoriek rutinné meranie niektorou priamou metódou a 22 % používa výpočet aj meranie podľa rôznych kritérií. Zaujímavé je, že žiadne z laboratórií nepoužívalo iný výpočet ako Friedewald rovnicu. Podrobnejšie sú tieto údaje rozvedené v práci (23).

V práci (24) sme uviedli, že možno pripustiť aj nasledovnú klinickú úvahu: Cieľové hodnoty LDL-C v odporúčaniach sa v priebehu rokov stále znižujú o desiatky percent, dosahovanie takto znížených cieľových hodnôt je v terénnej praxi často iluzórne, opäť o desiatky percent, a preto chybovosť výpočtu o niekoľko percent nemá



Obrázok 3 Súbor FN FDR Banská Bystrica, v prvom stĺpci celý súbor, v druhom stĺpci časť súboru s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Zhoda a nezhoda medzi rovnicami LDL-C pri medznej hodnote LDL-C 1,8 mmol/l. Percento pacientov so zhodnými a nezhodnými hodnotami LDL-C odhadnuté pomocou troch rovníc. (A) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Sampson LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (B) Nezhoda definovaná ako Friedewaldov LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l. (C) Nezhoda definovaná ako Sampson LDL-C $< 1,8$ mmol/l a Martin/Hopkins LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l.

Figure 3 FN FDR Banská Bystrica file, in the first column the whole file, in the second column a part of the file with TAG values of $\geq 1,7$ mmol/l. Concordance and Discordance Between LDL-C Equations at an LDL-C Cutpoint of 1.8 mmol/l. Percentages of patients with concordant and discordant LDL-C values estimated by the 3 equations. (A) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Sampson LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (B) Discordance defined as Friedewald LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l. (C) Discordance defined as Sampson LDL-C of < 1.8 mmol/l and Martin/Hopkins LDL-C of ≥ 1.8 mmol/l.



Obrázok 4 Porovnanie LDL-C rovníc Friedewald vs. rozšírený Martin-Hopkins, v prvom stĺpci časť súboru s hodnotami Friedewald < 4,5 mmol/l, v druhom stĺpci časť súboru s hodnotami Friedewald < 4,5 mmol/l a TAG $\geq 1,7$ mmol/l. (A) Súbor SLCS, (B) Súbor VÚSCH Košice, (C) Súbor FN FDR Banská Bystrica. V každom grafe je červená čiara čiarou identity, kde obe rovnice odhadli rovnakú hodnotu, $y = x$, čierna čiara je regresná priamka s hodnotou $y = a + bx$.
Figure 4 Comparison of LDL-C Equations Friedewald vs extended Martin-Hopkins. In the first column a part of the file with Friedewald values <4.5 mmol/l, in the second column a part of the file with Friedewald values <4.5 mmol/l and TAG values of ≥ 1.7 mmol/l. (A) SLCS file, (B) VÚSCH Košice file, (C) FN FDR Banská Bystrica file. In each graph, the red line is the unity line, where both equations estimated the same value, $y = x$, the black line is the regression line with the value $y = a + bx$.

Tabuľka 4 Parametre lipidového profilu pacientov s hodnotami TAG $\geq 1,7$ mmol/l v jednotlivých súboroch**Table 4** Lipid profile characteristics in patients with TAG levels of ≥ 1.7 mmol/l in 3 study datasets

Charakteristika	SLCS	VÚSCH Košice	FN FDR B. Bystrica
Počet vzoriek	54	506	4074
triacylglyceroly > 9,0 mmol/l	0	4	52
Celkový cholesterol, mmol/l*			
Priemer \pm SD	4,40 \pm 0,76	5,00 \pm 1,29	5,53 \pm 1,42
Medián (IQR)	4,47 (3,88-4,86)	4,90 (4,06-5,89)	5,40 (4,50-6,40)
Rozpätie	2,79-6,26	1,72-8,60	1,16-16,10
HDL-C, mmol/l*			
Priemer \pm SD	0,99 \pm 0,38	1,15 \pm 0,34	1,35 \pm 0,41
Medián (IQR)	0,91 (0,75-1,14)	1,10 (0,93-1,33)	1,30 (1,09-1,53)
Rozpätie	0,31-2,38	0,33-3,14	0,27-5,34
Triacylglyceroly, mmol/l*			
Priemer \pm SD	2,22 \pm 0,55	2,59 \pm 1,02	2,66 \pm 1,05
Medián (IQR)	1,99 (1,80-2,51)	2,25 (1,92-2,88)	2,33 (1,96-2,96)
Rozpätie	1,72-4,20	1,71-8,49	1,70-8,98
Vypočítaný non-HDL-C, mmol/l			
Priemer \pm SD	3,42 \pm 0,68	3,85 \pm 1,81	4,19 \pm 1,22
Medián (IQR)	3,53 (2,97-3,88)	3,83 (3,01-4,66)	4,10 (3,33-4,95)
Rozpätie	1,81-4,65	0,93-7,38	0,09-13,43
Vypočítaný Friedewald LDL-C, mmol/l			
Priemer \pm SD	2,40 \pm 0,71	2,66 \pm 1,14	2,97 \pm 1,19
Medián (IQR)	2,52 (2,06-2,91)	2,62 (1,85-3,42)	2,91 (2,15-3,70)
Rozpätie	0,16-3,51	0,10-6,04	-1,65-11,42
Vypočítaný Martin LDL-C, mmol/l			
Priemer \pm SD	2,63 \pm 0,62	2,94 \pm 1,05	3,25 \pm 1,09
Medián (IQR)	2,70 (2,25-3,06)	2,87 (2,21-3,63)	3,18 (2,50-3,92)
Rozpätie	0,94-3,73	0,02-6,07	-0,83-11,73
Vypočítaný extended Martin, mmol/l			
Priemer \pm SD	2,63 \pm 0,62	2,94 \pm 1,05	3,25 \pm 1,09
Medián (IQR)	2,70 (2,25-3,06)	2,86 (2,19-3,63)	3,18 (2,50-3,91)
Rozpätie	0,94-3,73	0,02-6,07	-0,83-11,73
Vypočítaný Sampson LDL-C, mmol/l			
Priemer \pm SD	2,54 \pm 0,65	2,82 \pm 1,08	3,13 \pm 1,11
Medián (IQR)	2,67 (2,19-3,01)	2,78 (2,03-3,54)	3,06 (2,35-3,82)
Rozpätie	0,66-3,62	0,10-6,05	0,00-10,63
Párový t-test			
Friedewald vs extended Martin	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Friedewald vs Sampson	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
extended Martin vs Sampson	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

*merané laboratórne parametre, ktoré boli použité na výpočet LDL-C a non-HDL-C

IQR = medzikvartilové rozpätie, 25. až 75. percentil

z tohto pohľadu prakticky žiadny význam. Retrospektívna slovenská štúdia (25) na vzorke 72 000 pacientov zistila v skupine pacientov s veľmi vysokým rizikom SCCH dosiahnutie cieľových hladín LDL-C, podľa 2016 ESC/EAS odporúčaní len u 7 % pacientov. V obdobnej českej štúdií (26) vo vzorke 450 pacientov od 46 ambulantných internistov a kardiológov boli dosiahnuté cieľové hodnoty LDL-C podľa prísnejších 2019 ESC/EAS kritérií iba

u 20,5 % pacientov. Mohlo by sa teda zdať, že takéto uvažovanie môže byť stále blízke mnohým špecialistom, aj v zahraničí (27). Takáto úvaha však určite nie je správna.

Argument, ktorý sa v nedávnej minulosti používal na obhajobu rovnice Friedewald, že relevantné klinické štúdie mali LDL-C počítaný podľa tejto rovnice, a teda aj ich závery vychádzajú z jej známych nedostatkov, ktoré ovplyvňujú odhadované hodnoty LDL-C, už neplatí.

Niektoré nové epidemiologické a klinické štúdie už využívajú na výpočet LDL-C novú rovnicu Martin (28, 29). Táto rovnica sa už rutinne využíva v niektorých veľkých laboratóriách v zahraničí (30).

Cholesterol obsiahnutý vo zvyškových časticiach bohatých na TAG, tzv. remnantný cholesterol (RC), je parameter, ktorého význam v upresňovaní miery rizika aterosklerotických SCCH intenzívne narastá (31). Stále najbežnejšia a takmer výlučná metóda na jeho stanovenie je výpočet: $RC = TC - (HDL-C + LDL-C)$. Metóda stanovenia LDL-C má preto zásadný význam aj pre stanovenie RC. Vplyv rôznymi rovnicami stanoveného LDL-C na RC začína byť relevantnou témou v odborných štúdiách (32, 33).

Výpočet zhody a nezahody, uvedený na **obrázkoch 1 až 3**, bol vykonaný rovnakou metodikou aj v iných prácach. Sajja et al. (34) v súbore 146 000 dospelých pacientov so SCCH na podklade aterosklerózy mali nezhodu medzi rovnicami Friedewald a Martin 15 % v celom súbore a 41 % pre hodnoty TAG $\geq 1,7$ mmol/l, kým nezhoda medzi rovnicami Friedewald a Sampson-NIH bola v celom súbore 9 % a 23 % pre hodnoty TAG $\geq 1,7$ mmol/l. Takmer rovnaká nezhoda bola medzi rovnicami Sampson-NIH a Martin 7 %, respektíve 23 %. Tieto nezhody sú podstatne vyššie ako sme pozorovali v našich súborech. Zheutlin et al. (35) v súbore 3 875 dospelých z prierezovej štúdie NHANES s v minulosti prekonanou niektorou z foriem AKS zistili pri hraničnej hodnote LDL-C 1,8 mmol/l nezhodu medzi rovnicami Friedewald a Martin 5,1 % a medzi rovnicami Friedewald a Sampson-NIH 1,6 %. Tieto nezhody sú približne rovnaké ako naše výsledky. Takýto nepomer nezhôd v rôznych

štúdiách možno sčasti vysvetliť rôznym spektrom diagnóz u vyšetrených pacientov. Sčasti môže byť tento nepomer ovplyvnený aj odlišnou distribúciou TC, HDL-C a TAG v populácii USA (a určite aj v rámci jednotlivých štátov USA) a v našej populácii, ako to nedávno preukázala veľká medzikontinentálna štúdia (30).

V súbore SLCL ani jeden proband nedosiahol hodnotu TAG $\geq 4,5$ mmol/l. Pri takýchto TAG hodnotách bola potvrdená vhodnosť použitia extMartin aj pre pediatrickú populáciu (36).

Silnou stránkou tejto štúdie je reprezentatívny súbor pacientov vo všetkých vekových kategóriách populácie Slovenska a systematická analýza dopadov výsledkov LDL-C odvodených z viacerých nových rovníc pre klinickú prax. Štúdia má však aj viacero limitácií. Po prvé, v žiadnom z použitých súborov neboli hodnoty LDL-C vyšetrené metódou tzv. zlatého štandardu. Po druhé, neboli pre nás dostupné informácie o aktuálnej farmakoterapii zvýšených hladín lipidov u pacientov s poruchami lipidového metabolizmu. Po tretie, nemali sme ani kompletne informácie o tom, ktoré odbery krvi boli urobené *ad hoc* a ktoré nalačno. Predpokladáme, že približne 80 % krvných odberov bolo urobených po celonočnom 12-hodinovom hladovaní.

Záver

Lekári sa pri určovaní vhodnosti terapie na zníženie hladín lipidov spoliehajú na dichotomické hraničné hodnoty odporúčané usmerneniami. Vedomosť lekára o tom,

Tabuľka 5 Vybrané body spoločných odporúčaní EFLM a EAS (Nordestgaard, 2020) (37), týkajúce sa LDL-C, doplnené o niektoré ďalšie, novšie národné odporúčania (38 – 42)

Table 5 Selected points of the joint EFLM and EAS recommendations (Nordestgaard, 2020) on LDL-C, supplemented by some other, more recent national recommendations

- Laboratóriá by mali vydávať cieľové hodnoty LDL cholesterolu pre všetky kategórie kardiovaskulárneho rizika.
- pri koncentrácii LDL cholesterolu nad 5.0 mmol/l u dospelých jedincov a nad 4.0 mmol/l u detí vydávať okrem koncentrácie LDL cholesterolu interpretačný komentár popisujúci, že môže ísť o FH (38)
- Ak je LDL-C vypočítavaný, miesto Friedewaldovej rovnice je vhodnejšie použiť rovnicu Martin-Hopkins alebo Sampson/NIH (39, 40)
- Rovnicu extended Martin-Hopkins alebo rovnicu Sampson/NIH je možné použiť u pacientov nízkymi hodnotami LDL-C pod 1,8 mmol/l alebo s vysokými hodnotami triacylglycerolov až do 9,0 mmol/l (41)
- Laboratóriá by mali vykonávať výpočet non-HDL cholesterolu
- Sledovanie nameraných alebo vypočítaných LDL-C a non-HDL-C pacienta, od základnej hodnoty po merania počas liečby, by sa malo v ideálnom prípade vykonávať rovnakou metódou (a pokiaľ možno v tom istom laboratóriu).
- Lekári by mali byť laboratóriom informovaní, keď sa laboratórny test zmení z jednej metódy na inú. Vo výsledkovom liste má byť uvedená metóda stanovenia LDL-C, pri výpočte uvedený aj názov rovnice, ktorá bola použitá (42).

že jestvujú alternatívne rovnice na výpočet LDL-C, je veľmi dôležitá, pretože použitie rovnice Martin namiesto rovnice Friedewald môže zlepšiť identifikáciu niektorých dospelých, ktorí by mali prospech z intenzívnej lipidy znižujúcej terapie (35).

Laboratóriá klinickej biochémie, ktoré stanovujú LDL-C výpočtom, by mali nahradiť výpočet podľa Friedewalda výpočtom podľa rovnice extMartin, ktorá umožňuje rozšíriť výpočet LDL-C pri koncentrácii TAG $\leq 9,0$ mmol/l.

Ako a čo by sa malo vyšetrovať a zverejňovať pri hlásení výsledkov – vo výsledkových listoch lipidových parametrov? V **tabuľke 5** sú zhrnuté vybrané body spoločných odporúčaní EFLM a EAS (37) týkajúce sa LDL-C, doplnené o niektoré ďalšie, novšie body uvádzané v národných odporúčaníach (38 – 42). Implementácia týchto odporúčaní do laboratórnych informačných systémov v laboratóriách klinickej biochémie na Slovensku a následne do ich výsledkových listov by mala byť, podľa nášho názoru, spoločným záujmom príslušných odborných spoločností klinickej biochémie, internej medicíny, diabetológie a kardiológie. Ako je všeobecne zaužívané v laboratórnej a internej medicíne, aj v kardiológii vyvstáva potreba integrovať analytické a klinické aspekty, ktoré vedú k efektívnej diagnostike a liečbe. A hoci je úplne zrejmé, že tento trend je logický, stále nie sú jeho výhody pochopené v plnom rozsahu.

Prehlásenie o konflikte záujmov

Autori vyhlasujú, že neexistuje konflikt záujmov.

Poďakovanie

Ďakujeme pracovníkom Oddelenia informačných technológií a Referátu biomedicínskeho výskumu Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta za technickú podporu pri získaní údajov z laboratórneho informačného systému. Osobitné poďakovanie patrí MUDr. Z. Bečkovej, primárke Centrálného laboratórneho komplexu fakultnej nemocnice. Štúdia vznikla aj vďaka Memorandu o vedeckej spolupráci medzi fakultnou nemocnicou a Univerzitou Mateja Bela v Banskej Bystrici.

Literatúra

- Islam SMT, Osa-Andrews B, Jones PM, Muthukumar AR, Hashim I, Cao J. Methods of Low-Density Lipoprotein-Cholesterol

Measurement: Analytical and Clinical Applications. *EJIFCC*. 2022;33:282-294.

- Rossouw HM, Nagel SE, Pillay TS. Comparability of 11 different equations for estimating LDL cholesterol on different analysers. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59:1930-1943. doi:10.1515/cclm-2021-0747
- Soška V. Měření cholesterolu a současná doporučení. *Vnitr Lek*. 2022;68:54-57. doi: 10.36290/vnl.2022.007.
- Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation cholesterol roadmap 2022. *Global Heart*. 2022;17:75. doi.org/10.5334/gh.1154
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
- Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP., Kwiterovich PO, Blumenthal PS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 2013;310:2061–2068. doi:10.1001/jama.2013.280532
- Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020;5:540-548. doi:10.1001/jamacardio.2020.0013
- Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, Varghese B, Pallazola VA, Marvel FA, et al. Comparison of Methods to Estimate Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With High Triglyceride Levels. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128817 doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.28817
- Gaško R, Lacko J, Hefler M. Sú štúdie porovnávajúce iba matematické vzorce na stanovenie LDL-cholesterolu nadbytočné? *Klin Biochem Metab*. 2023a;31:48-61. doi.org/10.5281/zenodo.8103924
- Martin SS, Ditmarsch M, Simmons M, Alp N, Turner T, Davidson M., et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol equations in patients with dyslipidaemia receiving cholesterol ester transfer protein inhibition, *Eur Heart J - Cardiovascular Pharmacotherapy*, 2023a;9:148–155. doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac056
- Bolat S, Ertürk Zararsız G, Dogan K, Kochan N, Yerlitas SI, Cephe A, et al. Concordance of LDL-C Estimating Equations with Direct Enzymatic Measurement in Diabetic and Prediabetic Subjects. *J Clin Med*. 2023;12:3570. doi.org/10.3390/jcm12103570
- Samuel C, Park J, Sajja A, Michos ED, Blumenthal RS, Jones SR, et al. Accuracy of 23 Equations for Estimating LDL Cholesterol in a Clinical Laboratory Database of 5,051,467 Patients. *Global Heart*. 2023;18:36. doi.org/10.5334/gh.1214
- Bae HJ, Kim SW, Kim IS. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol estimation methods in individuals with insulin resistance: A cross-sectional study. *Clin Chim Acta*. 2023;547:117393. doi:10.1016/j.cca.2023.117393
- Sampson M, Wolska A, Cole J, Zubirán R, Otvos J.D, Meeusen JW, et al. Accuracy and Clinical Impact of Estimating Low-Density Lipoprotein-Cholesterol at High and Low Levels by Different Equations. *Biomedicines*. 2022;10:3156. doi:10.3390/biomedicines10123156
- Tichopád A, Augustynek M, Beneš J, Dlouhý M, Doležal T, Horáková D, et al. Cesta k datům: Stanoviska a doporučení

- pro poskytování zdravotních dat pro sekundární využití. Čas Lék čes 2023;162:61-66.
16. Alberty R, Albertyová D. Identification of Dyslipidemia in Children and Adolescents: The Slovak Lipid Community Study. *Current Topics on Chemistry and Biochemistry* 2023;8:47-65. doi.org/10.9734/bpi/ctcb/v8/17653D
 17. Alberty R, Albertyová D. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu dyslipidémií u detí a adolescentov. *Cardiology Lett.* 2013;22:469-470.
 18. Sampson M, Wolska A, Cole J, Zubirán R, Otvos JD, Meeusen JW, et al. Accuracy and Clinical Impact of Estimating Low-Density Lipoprotein-Cholesterol at High and Low Levels by Different Equations. *Biomedicines.* 2022;10:3156. doi:10.3390/biomedicines10123156
 19. Sampson M, Ballout RA, Soffer D, Wolska A, Wilson S, Meeusen J, et al. A new phenotypic classification system for dyslipidemias based on the standard lipid panel. *Lipids Health Dis.* 2021;20:170. doi:10.1186/s12944-021-01585-8
 20. Goonasekara CL, Balse E, Hatem S, Steele DF, Fedida D. Cholesterol and cardiac arrhythmias. *Expert Review of Cardiovascular Therapy,* 2010;8:965-979. doi:10.1586/erc.10.79
 21. Friedecký B, Vecka M, Kratochvíla J, Štěpánková M. Stanovení lipidů. *Dotazník dle kontrolního programu RFA SEKK 2019, FONS bulletin* 2019; 9:14-20.
 22. De Wolf HA, Langlois MR, Suvisaari J, Aakre KM, Baum H, Collinson P, et al. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CARDiac MARKer Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) Study. *Clin Chim Acta* 2020; 508:267-272. doi:10.1016/j.cca.2020.05.038
 23. Gaško R. Metódy stanovenia LDL-cholesterolu – dá sa výsledkom dôverovať? *Lab Diagnostika,* 2023b, submitted.
 24. Gaško R, Sánchez-Meca J. LDL cholesterol: Kritické hodnotenie analytickej presnosti Friedewaldovej rovnice. *Metaanalýza. Cardiol* 2009,18:244-255.
 25. Tóth Š, Pella D. Ako sme na tom s dosahovaním cieľových hladín LDL-cholesterolu na Slovensku u vysokorizikovej populácie: retrospektívna štúdia. *AtheroRev* 2022;7:112–117.
 26. Vrablík M, Šarkanová I, Brečková K, Šedová P, Šatný M, Tichopád A. Low LDL-C goal attainment in patients at very high cardiovascular risk due to lacking observance of the guidelines on dyslipidaemias. *PLoS ONE,* 2023;18:e0272883. doi.org/10.1371/journal.pone.0272883
 27. Cosín-Sales J, Campuzano Ruiz R, Díaz Díaz JL, Cervantes CE, Fernández Olmo MR, Gómez-Doblas JJ, et al. Impact of physician's perception about LDL cholesterol control in clinical practice when treating patients in Spain. *Atherosclerosis.* 2023;375:38-44. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.013
 28. Tokgozoglu L, Orringer C, Ginsberg HN, Catapano A.L. The year in cardiovascular medicine 2021: dyslipidaemia. *Eur Heart J.* 2022;43:807-817. doi:10.1093/eurheartj/ehab875
 29. Gao Y, Shah LM, Ding J, Martin SS. US Trends in Cholesterol Screening, Lipid Levels, and Lipid-Lowering Medication Use in US Adults, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc.* 2023;12:e028205. doi:10.1161/JAHA.122.028205
 30. Martin S, Niles JK, Kaufman HW, Awan Z, Elgaddar O, Choi R, et al. Lipid distributions in the Global Diagnostics Network across five continents. *Eur Heart J* 2023b;44,2305-2318. doi.org/10.1093/eurheartj/ehad371
 31. Santos RD. Complexity of triglyceride-rich lipoprotein remnant cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease risk. *European Journal of Preventive Cardiology,* 2023, zwad064, doi.org/10.1093/eurjpc/zwad064
 32. Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:(2383-2397. doi:10.1016/j.jacc.2022.03.384
 33. Wadström BN, Pedersen KM, Wulff AB, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J.* 2023;ehac822. doi:10.1093/eurheartj/ehac822
 34. Sajja A, Li HF, Spinelli KJ, Blumenthal RS, Virani SS, Martin SS, et al. Discordance Between Standard Equations for Determination of LDL Cholesterol in Patients With Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:530-541. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.042
 35. Zheutlin AR, Niforatos JD, Chaitoff A. Equation-Based Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reclassification and Implications For Lipid-Lowering Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2023;98:1258-1259. doi:10.1016/j.mayocp.2023.06.001
 36. Islam SMT, Muthukumar AR, Jones PM, Hashim I, Cao J. Comparison of Sampson and extended Martin/Hopkins methods of low-density lipoprotein cholesterol calculations with direct measurement in pediatric patients with hypertriglyceridemia. *Lab Med.* 2023;lmad047. doi:10.1093/labmed/lmad047
 37. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis.* 2020;294:46-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005
 38. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015;36:2425-2437. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
 39. White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Venner AA, Delaney SR, Remaley AT, Bériault DR. Canadian Society of Clinical Chemists Harmonized Clinical Laboratory Lipid Reporting Recommendations on the Basis of the 2021 Canadian Cardiovascular Society Lipid Guidelines. *Can J Cardiol.* 2022;38:1180-1188. doi:10.1016/j.cjca.2022.03.019
 40. Arrobas Velilla T, Guijarro C, Campuzano Ruiz R, Piñero MR, Marcos JFV, Pérez AP, et al. Consensus document for lipid profile determination and reporting in Spanish clinical laboratories. What parameters should be included in a basic lipid profile? *Clin Investig Arterioscler.* 2023;35:91-100. doi:10.1016/j.arteri.2022.10.002
 41. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:5-115. doi:10.1093/eurjpc/zwab154
 42. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Cybulska B, Jóźwiak J, Odrowąż-Sypniewska G, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci.* 2020;16:237-252. doi:10.5114/aoms.2020.9325