

Referenční meze v kontextu klinického hodnocení lipidového profilu. Jak dál?

J. Franeková, A. Jabor

Ve FONSu 3/2004 autoři Novotný, Budina, Friedecký, Kratochvíla publikovali výsledky dotazníkové akce, která proběhla v rámci mezilaboratorního porovnávání zkoušek (SEKK). Dotazníková akce byla věnována interpretaci stanovení lipidových analytů. Na dotazníkovou akci odpovědělo 203 pracovišť.

VÝSLEDKY:

- převážná většina pracovišť používá při interpretaci výsledků stanovení lipidových parametrů referenční meze, jen menší část dotázaných používá cut-off hodnoty
- 52 % laboratoří uvádí jako horní mez pro stanovení cholesterolu hodnotu 5,2 mmol/l (9 % pracovišť uvedlo jako horní referenční mez hodnotu 5,0 mmol/l; co uvedlo zbylých 39 % autoři neuvádějí)
- v laboratořích se k hodnocení lipidového profilu používají různá doporučení, případně více doporučení, udaná hodnota ne vždy koresponduje s uvedeným doporučením.

Direktiva 98/79/EC (IVD MD) ukládá výrobcům diagnostických souprav uvádět v příbalové dokumentaci interpretační (referenční hodnoty), nebo cut-off hodnoty. Podle výsledků dotazníkové akce SEKK, značná část laboratoří vychází při interpretaci výsledků lipidového profilu právě z této informace. Hodnoty doporučené výrobcem by měly být shodné s hodnotami doporučenými experty, doporučeními odborných společností. Realita je však poněkud jiná – Tabulka 1.

Už v roce 2004 autoři článku vyjádřili **jednoznačnou potřebu standardizace interpretace (vydávání) výsledků stanovení lipidového profilu**. Autoři článku také vyjádřili názor: „Pokud jsou výsledky lipidových analytů vydávány za účelem určení rizika aterosklerózy, měl by platit výše zmíněný fundamentální koncept (zvl. přijetí konceptu „cílových“ nebo „rizikových“ nikoli „referenčních“ hodnot).

Jaká je praxe v uvádění referenčních („cílových“, „rizikových“) hodnot v roce 2007?

Zadáním hesla „cholesterol interpretace“, nebo hesla „laboratorní příručka cholesterol“ do vyhledávače Google lze získat informaci o interpretaci lipidového profilu na různých pracovištích. Přístup prvních 9 pracovišť, u kterých bylo možno tuto informaci získat, je znázorněn v Tabulce 2. Jedná se o pracoviště různé velikosti – od lokální laboratoře až po laboratoř ve fakultní nemocnici, privátní i státní sektor.

V kolonce referenční meze jsou uváděny „nejrůznější“ hodnoty. V každé laboratoři jiné. Na některých pracovištích s pokusem o komentář, na jiných bez komentáře. Zjevný je nejednotný přístup k problematice, používání nesourodých hodnot. Zdá se, že pracoviště jsou ve své snaze o interpretaci výsledků lipidového profilu naprosto bezradné. A co teprve ordinující lékař a pacient! Na různých pracovištích jsou diametrálně odlišné „hodnotící meze“!

Uvádění nesprávných „referenčních mezí“ obecně vede k chybné diagnostické klasifikaci pacienta, k pozdní detekci případné choroby a k tomu, že nejsou včas provedena další související potřebná vyšetření.

Je správné uvádět u koncentrace analytů lipidového profilu (cholesterolu, Ch, HDL cholesterolu, HDL Ch, LDL cholesterolu, LDL Ch, a triacylglycerolů, TAG) referenční rozmezí? Je možné na výsledkových listech uvádět hodnocení s vyšší výpovědní cenou? Uvádění referenčních rozmezí u koncentrací Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG (tj. 2,5. až 97,5. percentilu koncentrace daných analytů v definované, tj. „zdravé“ populaci) je zavádějící. Podle NORIP Reference intervals [1] je referenční rozmezí pro koncentraci cholesterolu v plazmě ve věkové skupině nad 50 let 3,9 – 7,8 mmol/l (Tabulka 3). Epidemiologické studie a také klinické prospektivní studie jednoznačně potvrdily těsný vztah mezi koncentrací celkového cholesterolu a výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Výsledky Framinghamské studie [2], ale především Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [2] prokázaly kontinuální vazbu mezi výskytem kardiovaskulárních onemocnění a koncentrací cholesterolu. Od koncentrace celkového cholesterolu 4,8 mmol/l riziko kontinuálně stoupá a při koncentraci 7,8 mmol/l je 4x vyšší. Stanovení koncentrace Ch, HDL Ch, LDL Ch a TAG slouží především k posouzení kardiovaskulárního rizika a uvedení referenčního rozmezí na výsledkovém listě pacienta podcení skutečný počet jedinců s kardiovaskulárním rizikem.

Zásady správné laboratorní práce, národní standardy kvality a akreditační norma způsobilosti zdravotnické laboratoře ISO 15189 ukládá jako povinnost uvádět ve výsledkovém listu a v Laboratorní příručce

pro potřeby klientů hodnoty referenčních intervalů. Většina LIS vyžaduje zadání horní i dolní referenční meze. Významné je i to, že příliš nízké koncentrace cholesterolu vedou k závažným onemocněním nebo je doprovázejí a nejsou tedy v žádném případě fyziologické (Smith–Lemli–Opitz syndrom, epidemiologická data o vyšší mortalitě - nekardiovaskulární - při nízkých koncentracích cholesterolu, malnutrice, nádorová onemocnění atd.). Obdobně není možné za fyziologickou považovat nulovou hodnotu TAG. U HDL cholesterolu již také neplatí „čím vyš, tím lépe“. Ve výsledkovém listě pacienta by tedy mělo být ohraničení hodnot lipidového profilu v „obou směrech, nahoru i dolů“.

Doporučení odborných společností „Prevence kardiovaskulárních onemocnění v dospělém věku“, dostupné na internetové adrese www.cskb.cz, se touto problematikou nezabývá. Neřeší vydávání (interpretaci) výsledků biochemických vyšetření, zabývá se především stratifikací pacientů s kardiovaskulárním rizikem, doporučuje používání skórovacích systémů. U asymptomatických osob s dyslipidemií je jako cut-off hodnota pro režimová opatření ke snížení kardiovaskulárního rizika uváděná hodnota pro celkový cholesterol 5,0 mmol/l a pro LDL cholesterol 3,0 mmol/l. TAG a HDL cholesterol nejsou součástí algoritmu.

S naprostým vědomím, že ideální řešení neexistuje, jsme navrhli otevřít k této situaci diskusi a uchopit situaci pragmaticky [5]. Jako horní „mez pro hodnocení“ Ch, LDL Ch, TAG a dolní mez pro HDL Ch doporučujeme použít hodnotu optimální. Jako dolní mez pro Ch, LDL Ch, TAG a horní mez pro HDL Ch navrhujeme přijmout hodnotu z klasického referenčního intervalu, například ze skandinávské studie NORIP 2000. Ukázka takto pojatých „mezí pro hodnocení“ je znázorněna v Tabulce 3. Bylo by

jistě ku prospěchu věci, kdyby výsledkem diskuse bylo stanovisko výboru České společnosti klinické biochemie. To je ideální řešení. Další možností je přijetí předkládaného návrhu většinou laboratoří, případně k návrhu diskutovat a vytvořit podobný, obecně akceptovatelný přístup. Konečně třetí možností je ponechat situaci bez povšimnutí a zachovat současnou heterogenitu. I to je možné, i když ne nejvhodnější řešení.

LITERATURA

1. Nordic Reference interval project (NORIP), <http://www.furst.no/norip/>, dostupné květen 2006
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*, 110, 2004, s. 227 - 239.
3. Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III), <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>. dostupné květen 2006
4. De Backer, G., Ambrosioni, E., Borch-Johnsen K., et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts. *Eur. Heart J*, 24, 2003, s. 1601-1610.
5. Franeková, J., Friedecký, B., Jabor, A., Palička, V., Stožický, F., Soška, V.: Referenční meze, optimální a cílové hodnoty v kontextu klinického hodnocení lipidového profilu. *Klin. Biochem. Metab.*, 14 (35), 2006, č. 4, s. 207 - 210.

Tabulka 1: Přístupy některých výrobců k interpretačním mezím pro lipidové ukazatele pro různá pohlaví (Pohl.). M = muži, Ž = ženy, RF = rizikové faktory

Výrobce	Pohl.	Cholesterol mmol/l	HDL cholesterol mmol/l	TAG mmol/l
Olympus	M	Žádoucí < 5,2 Hraniční 5,2 – 6,19 Vysoký ≥ 6,22	< 1,03 Nízký ≥ 1,55 Vysoký	Normální < 1,7 Hraniční 1,7 – 2,25 Vysoké 2,26 – 5,64 Velmi vysoké ≥ 5,65
	Ž	Žádoucí < 5,2 Hraniční 5,2 – 6,19 Vysoký ≥ 6,22	< 1,03 Nízký ≥ 1,55 Vysoký	Normální < 1,7 Hraniční 1,7 – 2,25 Vysoké 2,26 – 5,64 Velmi vysoké ≥ 5,65
Abbott	M	Norma < 5,18 Hraniční 5,18 – 6,19 Vysoký > 6,22	Vysoké riziko < 1,04 Negativní RF ≥ 1,55	Norma < 1,7 Hraniční 1,7 – 2,25 Vysoké 2,26-5,64
	Ž	Norma < 5,18 Hraniční 5,18 – 6,19 Vysoký > 6,22	Vysoké riziko < 1,04 Negativní RF ≥ 1,55	Norma < 1,7 Hraniční 1,7 – 2,25 Vysoké 2,26-5,64
Bayer	M	Příznivý < 5,18 Hraniční 5,18 -6,19 Vysoký ≥ 6,22	Vysoké riziko < 1 Nízké riziko ≥ 1,6	Norma < 2,83 Hraniční 2,83-5,65 Vysoké > 5,65
	Ž	Příznivý < 5,18 Hraniční 5,18 -6,19 Vysoký ≥ 6,22	Vysoké riziko < 1 Nízké riziko ≥ 1,6	Norma < 2,83 Hraniční 2,83-5,65 Vysoké > 5,65
BioVendor	M	< 5,2 Rizikové 5,2 - 6,2 Vysoce rizikové > 6,2	> 0,9	< 2,3 Rizikové 2,3 – 4,5 Vysoce rizikové > 4,5
	Ž	< 5,2 Rizikové 5,2 - 6,2 Vysoce rizikové > 6,2	> 1,1	< 2,3 Rizikové 2,3 – 4,5 Vysoce rizikové > 4,5

Tabulka 2: Přístupy různých pracovišť (Prac.) k interpretačním mezím

Prac.	Pohl.	Cholesterol mmol/l	LDL cholesterol mmol/l	HDL cholesterol mmol/l	TAG mmol/l
A	M	3,10 – 5,20	do 3,40	0,90 – 1,68	0,68 – 1,95
	Ž	3,10 – 5,20	do 3,40	1,16 – 1,68	0,68 – 1,95
B	M	3,50 – 5,20	do 3,37	1,40 – 2,80	do 2,00**
	Ž	3,50 – 5,20	do 3,37	1,60 – 3,00	do 1,54**
C	M	3,10 – 5,00	do 4,00	0,90 – 1,45	0,57 – 1,70
	Ž	3,10 – 5,00	do 4,00	1,15 – 1,68	0,57 – 1,70
D	M	2,70 – 5,20*	do 3,40*	do 0,90****	do 1,70
	Ž	2,70 – 5,20*	do 3,40*	do 0,95****	do 1,70
E	M	pod 5,20*	2,20 – 4,30	nad 1,45 bez rizika	0,40 – 1,54
	Ž	pod 5,20*	2,20 – 4,50	nad 1,68 bez rizika	0,45 – 1,82
F	M	4,32 – 8,69***	2,15 – 5,80***	0,72 – 2,53***	0,40 – 1,98***
	Ž	4,34 – 9,00***	2,15 – 5,80***	0,72 – 2,69***	0,40 – 1,98***
G	M	3,70 – 6,50	0,00 – 3,4	nad 0,90	0,48 – 1,90
	Ž	3,70 – 6,50	0,00 – 3,4	nad 1,16	0,48 – 1,90
H	M	3,50 – 5,20	1,80 – 3,90	0,90 – 4,00	0,5 – 1,95
	Ž	3,50 – 5,20	1,80 – 3,90	1,16 – 4,00	0,5 – 1,55
CH	M	3,50 – 5,00	1,60 – 5,30***	0,90 – 1,42	do – 2,00**
	Ž	3,50 – 5,00	1,50 – 5,50***	1,20 – 1,70	do – 1,55**

**** uvedeno jako zvýšené riziko

*** nad 60 let

** nad 50 let

* Uvedeno jako žádoucí hodnoty

Tabulka 3: Porovnání referenčních mezí (NORIP) a navrhovaných mezí pro hodnocení

	Pohl.	Cholesterol mmol/l	LDL cholesterol mmol/l	HDL cholesterol mmol/l	TAG mmol/l
NORIP	M	4,02 – 7,87 (+)	1,98 – 5,35 (+)	0,83 – 2,13	0,47 – 2,60
	Ž	4,02 – 7,87 (+)	1,98 – 5,35 (+)	1,03 – 2,61	0,47 – 2,60
Návrh	M	2,9 – 5,0	1,2 – 3,0	1,0 – 2,1	0,45 – 1,7
	Ž	2,9 – 5,0	1,2 – 3,0	1,2 – 2,7	0,45 – 1,7

(+) NORIP – cholesterol a LDL cholesterol hodnoty pro věkovou kategorii 50 let a více