

---

---

# Vzťah kalkulovaného LDL cholesterolu k hladinám apolipoproteínu B u subjektov s normálnymi a zvýšenými hladinami triacylglycerolov

ANNA VACHULOVÁ, BRANISLAV VOHNOUT, PAVOL BLAŽIČEK<sup>1</sup>, GEORGE FODOR<sup>2</sup>, JÁN LIETAVA  
Bratislava, Slovenská republika, Ottawa, Canada

---

VACHULOVÁ A, VOHNOUT B, BLAŽIČEK P, FODOR G, LIETAVA J. Vzťah kalkulovaného LDL cholesterolu k hladinám apolipoproteínu B u subjektov s normálnymi a zvýšenými hladinami triacylglycerolov. *Cardiol* 2005;14(2):88–91

**Úvod:** Priame stanovenie LDL cholesterolu je finančne náročné a Friedewaldovu formulu na výpočet LDL cholesterolu možno aplikovať u väčšiny populácie s výnimkou osôb s koncentráciou triacylglycerolov > 4,5 mmol/l. Kalkulovaný LDL cholesterol sa preto v klinickej praxi pokladá za štandardnú metódu pri posudzovaní lipidového profilu. Avšak u pacientov s hypertriacylglycerolémiou nemusí byť kalkulovaný LDL cholesterol, vzhľadom na zvýšené množstvo malých denzných partikul, presným odrazom LDL častíc. Apolipoprotein B je blízky odrazom počtu LDL častíc a niektoré práce naznačili, že apolipoprotein B je citlivejším prediktorom kardiovaskulárneho rizika ako sám LDL cholesterol.

**Metódika:** Cieľom tejto štúdie bolo posúdiť vzťah kalkulovaného LDL cholesterolu s koncentraciami apolipoproteínu B a celkového cholesterolu u osôb s normálnymi (NTG) a zvýšenými koncentraciami (2 – 4,5 mmol/l) triacylglycerolov u 427 účastníkov (196 mužov, 231 žien) vyšetrených v rámci prierezovej štúdie Homocystein Slovakia. Plazmatické koncentrácie celkového cholesterolu a triacylglycerolov sme merali enzymaticky, koncentrácie apolipoproteínu B imunoturbidimetrickou metódou, HDL cholesterol sme stanovovali priamo, komerčným kitom na autoanalyzéri. Vzťah medzi meranými parametrami sme posudzovali pomocou Pearsonových korelácií.

**Výsledky:** Kalkulovaný LDL cholesterol vysoko signifikantne koreloval s koncentraciami celkového cholesterolu a apolipoproteínu B v oboch triacylglycerolových skupinách. Avšak aj keď koncentrácie LDL cholesterolu boli rovnaké v oboch skupinách ( $3,95 \pm 0,95$  mmol/l u osôb s normálnymi koncentraciami triacylglycerolov vs  $3,94 \pm 1,20$  mmol/l u hypertriacylglycerolemických osôb), zaznamenali sme vyššie koncentrácie apolipoproteínu B u hypertriacylglycerolemických osôb v porovnaní s osobami s normálnymi koncentraciami triacylglycerolov ( $1,17 \pm 0,23$  vs  $1,03 \pm 0,19$ ,  $p < 0,001$ ).

**Záver:** Tieto výsledky ukazujú silnú koreláciu medzi kalkulovaným LDL cholesterolom a celkovým cholesterolom a apolipoproteínom B. U hypertriacylglycerolemických osôb však môže kalkulovaný LDL cholesterol vzhľadom na prítomnosť malých denzných LDL partikul podhodnocovať kardiovaskulárne riziko spojené s LDL cholesterolom.

**Kľúčové slová:** kalkulovaný LDL cholesterol – apolipoprotein B – hypertriacylglycerolémia

VACHULOVA A, VOHNOUT B, BLAZICEK P, FODOR G, LIETAVA J. Relation between calculated LDL cholesterol and level of apolipoprotein B in subjects with normal and elevated levels of triglycerides. *Cardiol* 2005;14(2):88–91

**Introduction:** Direct measurement of LDL cholesterol is a costly method and the Friedewald formula for calculation of LDL cholesterol is applicable in the majority of the population, except for persons with triglyceride levels > 4.5 mmol/l. Therefore, calculated LDL cholesterol is used as a standard method in clinical practice. However, in the state of hypertriglyceridemia, measurement of LDL cholesterol may not be an accurate reflection of LDL particles, due to an increased number of small dense LDL particles. Apolipoprotein B is a close reflection of the number of LDL particles. It has been suggested that apolipoprotein B is a better index of cardiovascular risk than LDL cholesterol.

**Methods:** The objective of this study was to evaluate a relation between calculated LDL cholesterol and apolipoprotein B and total cholesterol in subjects with normal and elevated (2 – 4.5 mmol/l) triglyceride levels. We examined 427 patients (196 males, 231 females) involved in a cross-sectional Homocystein Slovakia study. Plasma levels of total cholesterol and triglycerides were measured enzymatically, apolipoprotein B levels were measured by an immunoturbidimetric method, HDL cholesterol was determined directly by a commercial kit (Genzyme) on autoanalyser. Pearson's correlation was used to estimated relation between the measured variables.

**Results:** Calculated LDL cholesterol highly significantly correlated with total cholesterol and apolipoprotein B in both triglyceride groups. However, even though the LDL cholesterol levels were identical in both groups ( $3.95 \pm 0.95$  mmol/l in normotriglyceridemic vs  $3.94 \pm 1.2$  mmol/l in hypertriglyceridemic subjects), the apolipoprotein B level in hypertriglyceridemic subjects was higher than in normotriglyceridemic ( $1.17 \pm 0.23$  vs  $1.03 \pm 0.19$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** The data has shown highly significant correlation between calculated LDL cholesterol and total cholesterol and apolipoprotein B levels. However, in hypertriglyceridemic subjects, calculated LDL cholesterol can underestimate cardiovascular risk related to LDL cholesterol.

**Key words:** Calculated LDL cholesterol – Apolipoprotein B – Hypertriglyceridaemia

---

Z II. internej kliniky LFUK a FNsP v Bratislave, <sup>1</sup>Oddelenia klinickej biochémie Nemocnice ministerstva obrany v Bratislave, Slovenská republika a z <sup>2</sup>Ottawa Heart Institut v Ottawe, Kanada

Do redakcie došlo dňa 22. júla 2004; prijaté dňa 17. januára 2005

**Adresa pre korešpondenciu:** MUDr. Anna Vachulová, II. interná klinika LFUK a FNsP, Pracovisko Staré mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: vachuan@hotmail.com

Experimentálne, observačné, ako aj intervenčné epidemiologické štúdie jednoznačne preukázali primárnu úlohu plazmatických lipoproteínov v patogenéze aterosklerózy a ischemickej choroby srdca (ICHS). Štandardným prístupom v súčasnej klinickej praxi na posúdenie rizika ICHS a jeho redukciu je preto stanovenie koncentrácií celko-

vého (TC) a LDL cholesterolu (LDL-C), HDL cholesterolu (HDL-C) a triacylglycerolov (TG). Na rozdiel od merania koncentrácií TC, TG a HDL-C, ktoré sa rutinne stanovujú vo väčšine klinických laboratórií, LDL-C sa zvyčajne kalkuluje pomocou Friedewaldovej rovnice, kde  $LDL-C = TC - HDL-C - (TG/2.2)$  (1). Keďže takto vypočítané koncentrácie LDL-C možno aplikovať u väčšiny populácie s výnimkou osôb s koncentráciou TG > 4,5 mmol/l, používanie tejto kalkulácie sa významnou mierou podieľa na diagnostike a liečbe hyperlipoproteinémií. Navyše referenčná metóda stanovovania LDL-C ultracentrifugačne  $\beta$ -kvantifikáciou je finančne náročná a pre rutinné používanie nedostupná. Kalkulovaný LDL-C sa preto v klinickej praxi pokladá za štandardnú metódu pri posudzovaní lipidového profilu. Keďže ide o hodnotu vypočítanú, a nie priamo meranú, validita tohto výpočtu závisí od viacerých komponentov. Konečná hodnota výpočtu je podmienená variabilitou ostatných troch meraní, rovnica preto násobí chyby merania TC, HDL-C a TG, výpočet navyše závisí od predpokladu definovaného konštantného pomeru TG a cholesterolu vo VLDL.

Koncentrácia LDL-C je vyjadrením masy cholesterolu v LDL frakcii, nevyjadruje však celkové množstvo aterogénnych častíc (2). Apolipoproteín B (apoB) tesne koreluje s celkovým množstvom aterogénnych LDL častíc a niektoré práce naznačili, že apoB je lepší prediktor kardiovaskulárneho rizika ako sám LDL-C (2). Každá LDL častica obsahuje jednu molekulu apoB, hladinu apoB preto môžeme pokladať za lepšieho predstaviteľa aterogénnych častíc, a to aj u hypertriacylglycerolemických pacientov (3). Výsledky viacerých štúdií ukázali, že apoB je lepším ukazovateľom vhodnosti liečby statínmi, ako iné cholesterolové parametre (2).

Cieľom tejto štúdie bolo sledovať vzťah kalkulovaného LDL-C s hladinami apoB a TC u osôb s normálnymi (NTG) a zvýšenými hladinami (2–4,5 mmol/l) TG (HTG) a posúdiť tak výpovednosť kalkulovaného LDL-C vzhľadom na aterogénnosť lipidového spektra aj u pacientov s mierne zvýšenými hladinami TG.

## Pacienti a metodika

Do štúdie bolo zaradených 427 účastníkov (196 mužov, 231 žien) vo veku 35 až 75 rokov, zaradených do priezbovej štúdie Homocystein Slovakia. Štúdia Homocystein Slovakia sledovala rozdiely vo výskyte kardiovaskulárnych rizikových faktorov, so zameraním na homocystein a vitamíny skupiny B, v typicky mestskej populácii v Bratislave, zmiešanej vidiecko-mestskej populácii v Nových Zámkoch a v typicky vidieckej populácii dediny Veľký Lom a okolitých usadlostí v okrese Veľký Krtíš. Pacien-

tov zaradených do štúdie v Bratislave a Nových Zámkoch sme sledovali v rámci sekundárnej prevencie v troch kardiologických ambulanciách, pacienti z Veľkého Lomu predstavovali vzorku všeobecnej vidieckej populácie.

Venóznou krv sme odobrali do skúmaviek s EDTA-kaliom po celonočnom 12-hodinovom lačnení. Plazmatické hladiny TC a TG sme merali enzymaticky, apoB sme merali použitím imunoturbidimetrickej metódy, HDL-C sme stanovili priamo komerčným kitom (Genzyme) na autoanalyzéri (Hitachi 911). Hladiny LDL-C sme určili matematickým výpočtom pomocou Friedewaldovej formuly len u pacientov s koncentráciou TG menej ako 4,5 mmol/l. Sledovali sme aj ostatné hlavné (hypertenzia, diabetes mellitus, fajčenie, obezita) a niektoré nové rizikové faktory aterosklerózy.

Údaje kontinuálnych premenných sú uvedené ako priemer  $\pm$  smerodajná odchýlka. Priemerné hodnoty sme porovnali v závislosti od normality distribúcie sledovaných parametrov použitím nepárového T-testu alebo neparametrického Mann-Whitney U-testu. Na posúdenie vzťahu medzi kalkulovaným LDL-C a hladinami TC a apoB sme použili Pearsonovu koreláciu. Za štatisticky významnú sme pokladali hodnotu  $p < 0,05$ . Štatistické analýzy sa realizovali štatistickým programom SPSS version 10.0.

## Výsledky

V **tabulke 1** sa nachádza základná charakteristika a lipidové spektrum oboch sledovaných skupín. Normotriacylglycerolemická skupina sa vyznačovala nižším BMI (Body Mass Index), pomerom pás/boky (WHR), väčšou proporciou žien a nižším výskytom ischemickej choroby srdca (ICHS) a angíny pectoris (AP). Obe skupiny boli porovnateľné vo veku, priemernom systolickom (STK) a diastolickom (DTK) tlaku krvi a vo výskyte diabetes mellitus (DM).

Subjekty s  $TG \geq 2,0$  mmol/l mali významne vyššie hladiny TC a nižšie hladiny HDL-C. Obe skupiny vykazovali porovnateľné priemerné koncentrácie LDL-C, skupina s  $TG \geq 2,0$  mmol/l však mala významne vyššie priemerné hladiny apoB. Kalkulovaný LDL-C v oboch skupinách významne koreloval s hladinami TC a apoB (**grafy 1 – 4**).

## Diskusia

Kalkulovaný LDL-C sa v klinickej praxi pokladá za štandardnú metódu stanovovania hladín LDL-C. Koncentrácia LDL-C je vyjadrením masy cholesterolu v LDL frakcii, nevyjadruje však celkové množstvo aterogénnych

**Tabuľka 1** Charakteristika sledovaných skupín**Table 1** Characteristics of follow-up groups

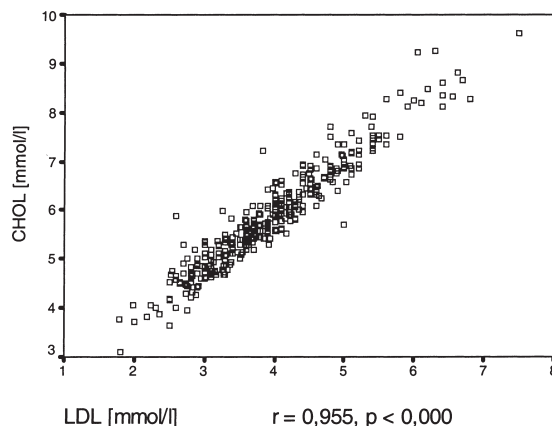
	NTG	HTG	P <
N =	337	90	
Vek (roky) (Age in years)	58,4 ± 11,0	58,5 ± 10,1	N.S.
Muži/ženy (Male/Female) (%)	43/57	58/42	0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,2 ± 5,2	30,9 ± 4,7	0,01
WHR	0,90 ± 0,09	0,93 ± 0,07	0,005
STK (SBP) (mmHg)	150,3 ± 26,2	150,4 ± 26,0	N.S.
DTK (DBP) (mmHg)	91,8 ± 12,6	91,2 ± 12,1	N.S.
ICHS (CAD) (%)	71,2	83,3	0,05
Angína pectoris (Angina pectoris) (%)	36,5	54,4	0,005
DM (%)	24,0	26,7	N.S.
TC (mmol/l)	5,88 ± 1,08	6,29 ± 1,30	0,01
HDL-C (mmol/l)	1,37 ± 0,35	1,14 ± 0,25	0,000
ApoB (g/l)	1,03 ± 0,19	1,17 ± 0,23	0,000
LDL-C (mmol/l)	3,95 ± 0,95	3,94 ± 1,20	N.S.

NTG (TG < 2 mmol/l), HTG (TG ≥ 2 a < 4,5 mmol/l)

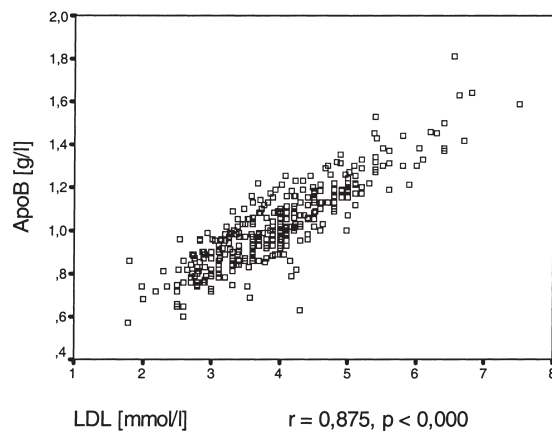
TG – triacylglycerol (Triglyceride), NTG – normálne hladiny TG (Normal TG levels), HTG – zvýšené hladiny TG (Elevated TG levels), BMI – Body Mass Index, WHR – pomer pás/boky (Waist to hip ratio), STK – systolický tlak krvi (Systolic blood pressure), DTK – diastolický tlak krvi (Diastolic blood pressure), ICHS – ischemická choroba srdca (CAD – Coronary artery disease), DM – Diabetes mellitus, TC – celkový cholesterol (Total cholesterol), HDL-C – HDL cholesterol, ApoB – Apolipoprotein B (Apolipoprotein B), LDL-C – LDL cholesterol

častíc. Keďže každá LDL častica obsahuje jednu molekulu apoB, hladinu apoB môžeme pokladať za lepší ukazovateľ množstva aterogénnych častíc, ako samotnú hladinu LDL-C. Zvýšené hladiny apoB sú vo všeobecnej populácii, ako aj u pacientov pri sekundárnej prevencii rizikovým faktorom ischemickej choroby srdca, respektíve opakovaných kardiovaskulárnych príhod. Výsledky štyroch veľkých prospektívnych štúdií ukázali apoB ako lepší prediktor vaskulárnych ochorení, v porovnaní s TC alebo LDL-C (4 – 7). Autori Northwick Park Heart Study (7) ukázali, že hypertriacylglycerolémia spolu so zvýšeným apoB zvyšovala riziko ICHS, dvojica TG a apoB tvorila vyššie riziko ako TG a TC.

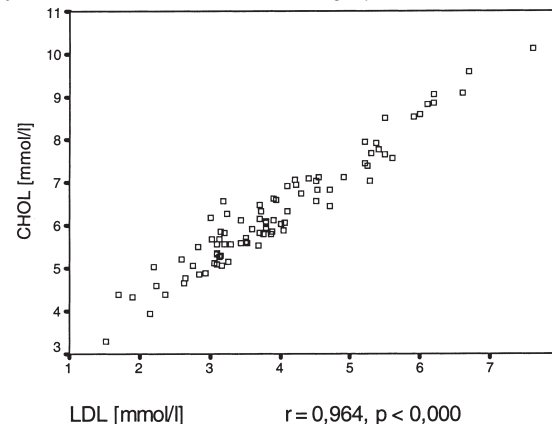
V našej práci sme sledovali vzťah medzi hladinami kalkulovaného LDL-C, apoB, TC v závislosti od TG statusu. Kalkulovaný LDL-C významne koreloval s hladinami TC a apoB v oboch sledovaných skupinách pacientov. Obe skupiny taktiež mali rovnaké priemerné hladiny kalkulovaného LDL-C. Na rozdiel od toho však skupina subjektov s TG ≥ 2,0 mmol/l mala signifikantne vyššie hladiny apoB. Tieto výsledky naznačujú, že u niektorých skupín pacientov nemusí byť hladina LDL-C optimálnym parametrom na posúdenie rizikovosti lipidového profilu. ApoB má pri posudzovaní rizikovosti lipidového profilu a pri posudzovaní účinku hypolipidemickej liečby oproti LDL-C niekoľko potencióálnych výhod. ApoB lepšie vyjadruje celkový počet aterogénnych častíc ako LDL-C, ktorý je vyjadrením celkovej masy. Táto skutočnosť môže uľahčiť rozhodovací proces pri farmakoterapii, osobitne

**Graf 1** Korelácia LDL-C a TC v skupine NTG**Graph 1** Relation between LDL-C and TC in NTG group

LDL-C – LDL cholesterol, TC – celkový cholesterol (Total cholesterol), TG – triacylglycerol (Triglyceride), NTG – normálne hladiny TG (Normal TG levels), CHOL – cholesterol

**Graf 2** Korelácia LDL-C a apoB v skupine NTG**Graph 2** Relation between LDL-C and apoB in NTG group

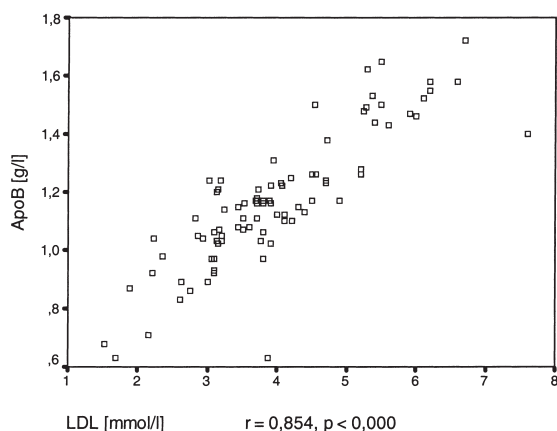
LDL-C – LDL cholesterol, apoB – apolipoprotein B (Apolipoprotein B), TG – triacylglycerol (Triglyceride), NTG – normálne hladiny TG (Normal TG levels)

**Graf 3** Korelácia LDL-C a TC v skupine HTG**Graph 3** Relation between LDL-C and TC in HTG group

LDL-C – LDL cholesterol, TC – celkový cholesterol (Total cholesterol), TG – triacylglycerol (Triglyceride), HTG – zvýšené hladiny TG (Elevated TG levels), CHOL – cholesterol

**Graf 4** Korelácia LDL-C a apoB v skupine HTG

**Graph 4** Relation between LDL-C and apoB in HTG group



LDL-C – LDL cholesterol, apoB – apolipoprotein B (*Apolipoprotein B*), TG – triacylglycerol (*Triglyceride*), HTG – zvýšené hladiny TG (*Elevated H TG levels*)

u pacientov s medznými hladinami LDL-C. Ďalšou výhodou stanovovania apoB oproti LDL-C je, že u apoB nie je nevyhnutné stanovovať hladiny z krvi nalačno. Aj keď stanovovanie apoB nie je finančne osobitne náročné, z ekonomického hľadiska je kalkulácia LDL-C stále jednoznačne výhodnejšia. Navyše pri využití všetkých možností, ktoré nám poskytuje stanovenie kompletného lipidového spektra (TC, TG, HDL-C, kalkulovaný LDL-C), môžeme pre klinickú prax v dostatočnej miere posúdiť riziko a nevyhnutnosť terapeutickú intervenciu aj vo väčšine hraničných nálezov koncentrácie LDL-C. Osobitne v prípadoch nálezov koncentrácií LDL-C blízkych hornej hranici referenčných hodnôt treba brať do úvahy koncen-

tráciu TG a pri hodnotách nad 2,0 mmol/l treba postupovať razantnejšie, ako u pacientov s porovnateľnou koncentráciou LDL-C, ale s hladinami TG nižšími ako 2,0 mmol/l.

Na záver možno konštatovať, že pacienti s hladinami TG v rozmedzí 2,0 – 4,5 mmol/l a rovnakými priemernými hladinami kalkulovaného LDL-C mali signifikantne vyššie priemerné hladiny apoB, ako pacienti s normotriacylglycerolmiou.

## Literatúra

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of the low-density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of preparative ultra centrifugation. *Clin Chem* 1972;18:499–509.
2. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361:777–780.
3. Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas Ch, et al. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2001;34:593–602.
4. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026–2033.
5. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoprotein A-1 nad B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273–278.
6. Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999;99:2517–2522.
7. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, et al. Non-fasting apoB and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1918–1923.