

# 95. percentil LDL-cholesterolu v české populaci: studie Czech post-MONICA

## The 95<sup>th</sup> percentile of LDL-cholesterol in the Czech population: The Czech post-MONICA study

Renata Cífková<sup>1,2</sup>, Jan Bruthans<sup>1</sup>, Peter Wohlfahrt<sup>1</sup>, Alena Krajčoviechová<sup>1</sup>, Pavel Šulc<sup>1</sup>, Lenka Eremiášová<sup>2</sup>, Jan Pudil<sup>2</sup>, Aleš Linhart<sup>2</sup>, Jiří Widimský jr<sup>3</sup>, Jan Filipovský<sup>4</sup>, Otto Mayer jr<sup>4</sup>, Věra Lánská<sup>5</sup>, Rudolf Poledne<sup>6</sup>, Petr Stávek<sup>6</sup>, Vladimír Soška<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTN, Praha

<sup>2</sup>II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>4</sup>II. Interní klinika LF UK a FN Plzeň

<sup>5</sup>Oddělení lékařské statistiky IKEM, Praha

<sup>6</sup>Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha

<sup>7</sup>Oddělení klinické biochemie FN u sv. Anny v Brně

✉ prof. MUDr. Renata Cífková, CSc. | renata.cifkova@ftn.cz | www.ftn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 17. 1. 2023

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 27. 1. 2023

### Abstrakt

Podle dosud posledních statistických údajů jsou hlavní příčinou úmrtí v České republice kardiovaskulární onemocnění (KVO), která jsou zodpovědná za 36,5 % úmrtí u mužů a 43,1 % úmrtí u žen. Podle údajů Světové zdravotnické organizace a Evropské kardiologické společnosti patří Česká republika mezi státy vykazující vysokou úmrtnost na KVO. Mezi hlavní rizikové faktory KVO patří dyslipidemie, LDL-cholesterol (LDL-C) byl identifikován jako hlavní determinant rizika pro rozvoj aterosklerózy. Cílem této analýzy studie Czech post-MONICA bylo zjistit hodnoty 95. percentilu pro LDL-C u reprezentativního vzorku české populace v letech 2015–2018. Hodnoty 95. percentilu LDL-C podle věku a pohlaví jsou požadovány pro stanovení míry pravděpodobnosti FH podle Dutch Lipid Network Criteria.

**Klíčová slova:** Dutch Lipid Network Criteria – kardiovaskulární onemocnění – familiární hypercholesterolemie – náhodně vybraný populační vzorek – rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění

### Abstract

According to the latest statistical data to date, cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in the Czech Republic, accounting for 36.5% of deaths in men and 43.1% of deaths in women. According to data from the World Health Organization and the European Society of Cardiology, the Czech Republic is one of the countries with a high mortality rate from CVD. The main risk factors for CVD include dyslipidemia, LDL-cholesterol (LDL-C) has been identified as a major determinant of the risk for developing atherosclerosis. The aim of this analysis of the Czech post-MONICA study was to determine the 95<sup>th</sup> percentile values for LDL-C in a representative sample of the Czech population examined in 2015–2018. The 95<sup>th</sup> percentile values of LDL-C by age and sex are required to determine the probability of FH according to the Dutch Lipid Network Criteria.

**Key words:** cardiovascular disease – cardiovascular risk factors – Dutch Lipid Network Criteria – familiar hypercholesterolemia – population random sample

## Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou hlavní příčinou úmrtí v České republice a podle dosud posledních statistických údajů, které jsou k dispozici za rok 2020, byla KVO zodpovědná za 36,5 % úmrtí u mužů a 43,1 % úmrtí u žen [1]. Podle údajů Světové zdravotnické organizace a Evropské kardiologické společnosti patří Česká republika mezi státy vykazující vysokou úmrtnost na KVO.

Dyslipidemie patří mezi hlavní rizikové faktory KVO, LDL-cholesterol (LDL-C) byl identifikován jako hlavní determinant rizika pro rozvoj aterosklerózy. Riziko klinické manifestace aterosklerózy narůstá s hodnotou LDL-C [2]. Familiární hypercholesterolemie (FH) je dědičné onemocnění charakterizované vysokými hodnotami celkového a LDL-C a časnou manifestací KVO na podkladě aterosklerózy (ASKVO) [3]. Podezření na FH je v případě významné izolované hypercholesterolemie, za kterou jsou považovány hodnoty celkového cholesterolu (T-C – Total Cholesterol) > 8 mmol/l nebo LDL-C > 5 mmol/l.

Prevalence heterozygotní formy FH je odhadována na 1 : 250 a homozygotní formy 1 : 160 000 až 1 : 300 000 [4] s výraznými regionálními rozdíly. Onemocnění je nejčastěji podmí-

něno defektním genem pro LDL-receptor nebo apolipoprotein B100, vzácně je příčinou mutace v genu *PCSK9* vedoucí ke zvýšení funkce tohoto enzymu. Potvrzení genové mutace znamená definitivní stanovení diagnózy, což se v současné době daří přibližně u 50 % nemocných s fenotypem FH.

Pro klinickou diagnózu FH je důležitá rodinná anamnéza s údajem o předčasné ischemické chorobě srdeční (ICHS) u prvostupňových příbuzných nebo prvostupňový příbuzný s LDL-C nad 95. percentilem pro danou zemi podle pohlaví a věku. Větší pravděpodobnost FH je v případě prvostupňového příbuzného se šlachovými xantomy nebo arcus lipoides corneae nebo v případě dítěte (do 18 let) s LDL-C nad 95. percentilem pro danou zemi podle pohlaví a věku. Při fyzikálním vyšetření pátráme po přítomnosti arcus lipoides corneae a šlachových xantomů.

K rozhodnutí o pravděpodobnosti FH se používají různé skórovací systémy, nejrozšířenější je Dutch Lipid Network Criteria (DLNC) [4], jehož použití bylo ověřeno na neselektovaném populačním vzorku v Kodani (Copenhagen General Population Study) [5]. Další diagnostická kritéria a interpretace výsledku podle počtu získaných bodů jsou uvedeny v tab. 1.

**Tab. 1 | Kritéria pro diagnózu heterozygotů FH u dospělých podle Dutch Lipid Clinic Network Criteria.**  
Upraveno podle [4]

| kritérium   | body |
|---|------|
| <b>rodinná anamnéza</b>   |      |
| příbuzný 1. stupně se známou ICHS před 55. rokem u mužů a 60. rokem u žen                     | 1    |
| příbuzný 1. stupně se známým LDL-C nad 95. percentilem podle věku a pohlaví pro danou zemi    |      |
| příbuzný 1. stupně se šlachovými xantomy a/nebo arcus lipoides corneae                        | 2    |
| dítě do 18 let s LDL-C nad 95. percentilem podle věku a pohlaví pro danou zemi                |      |
| <b>osobní anamnéza</b>  |      |
| předčasná ICHS (před 55. rokem u muže a 60. rokem u ženy)                                     | 2    |
| předčasná periferní nebo mozková ateroskleróza (před 55. rokem u mužů, resp. 60. rokem u žen) | 1    |
| <b>fyzikální vyšetření</b>  |      |
| šlachové xantomy  | 6    |
| arcus lipoides corneae před 45. rokem života  | 4    |
| <b>hladiny cholesterolu</b>   |      |
| LDL-C ≥ 8,5 mmol/l  | 8    |
| LDL-C = 6,5–8,4 mmol/l  | 5    |
| LDL-C = 5,0–6,4 mmol/l  | 3    |
| LDL-C = 4,0–4,9 mmol/l  | 1    |
| <b>genetické vyšetření</b>  |      |
| mutace genu pro LDLR, apoB, PCSK9   | 8    |
| <b>interpretace (na základě počtu získaných bodů)</b>   |      |
| jistá familiární hypercholesterolemie   | > 8  |
| pravděpodobná FH  | 6–8  |
| možná FH  | 3–5  |
| FH nepravděpodobná  | < 3  |

FH – familiární hypercholesterolemie LDL-C – LDL-cholesterol LDLR – receptor pro LDL

Cílem této práce bylo zjistit hodnoty 95. percentilu pro LDL-C u reprezentativního vzorku české populace v letech 2015–2018. Hodnoty 95. percentilu LDL-C podle věku a pohlaví jsou požadovány pro stanovení míry pravděpodobnosti FH podle DLNC.

## Metodika

Metodika průřezového vyšetření 1 % náhodně vybraného populačního vzorku obyvatel České republiky vyšetřené v letech 2015–2018 byla podrobně popsána v naší dřívější publikaci [6].

Screeningové vyšetření sestávalo z vyplnění standardního dotazníku, získání základních antropometrických údajů (tělesná výška a hmotnost, změření obvodu pasu a boků), opakovaného měření krevního tlaku a odběru krve. Standardní dotazník vyplňoval vždy lékař.

Krevní tlak byl měřen 3krát na pravé paži, vsedě, minimálně po 5 minutách klidu, klasickým rtuťovým tonometrem (Baumanometer, W.A. Baum Co., Inc., New York, USA).

Odběr venózní krve byl prováděn u sedící osoby po 12hodinovém lačnění, optimálně bez zaškrcení nebo jen s krátkodobým zaškrcením paže. Vzorky venózní krve byly centrifugovány při 1 500 G a následně zmrazeny. Vzorek venózní krve na stanovení glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ) byl odebírán do zkumavky s  $K_3EDTA$  a byl uchováván při teplotě 2–8 °C nejdéle 4 dny.

## Laboratorní vyšetření

Analýzy lipidových parametrů byly prováděny pomocí autoanalýzátoru COBAS MIRA S (Roche Diagnostics, Indianapolis, Indiana, USA) za použití enzymatických kitů stejné provenience v Lipidové laboratoři IKEM, která v době trvání

projektu MONICA sloužila jako referenční lipidová laboratoř Světové zdravotnické organizace. HDL-cholesterol (HDL-C) byl stanoven stejnou metodou po vysrážení sérových lipoproteinů fosfowolframanem sodným a chloridem hořečnatým. LDL-C byl vypočítán podle Friedewaldovy rovnice. Glykemie byla stanovena enzymatickou metodou (reagencie Lachema, Brno).

Stanovení  $HbA_{1c}$  provádělo Oddělení klinické biochemie Thomayerovy nemocnice z nesrážlivé krve metodou HPLC (iontově výměnná chromatografie, analyzátor D-10, Bio-rad, California, USA).

Vzorky byly analyzovány za podmínek důsledné interní i externí kontroly kvality práce s následnou kontrolou všech vysokých i nízkých hodnot. Externí kontrola kvality analýzy lipidových parametrů byla provedena v Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, Georgia, USA).

## Definice základních rizikových faktorů KVO

**Obezitu** jsme definovali v souladu s WHO jako hodnoty BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Hodnoty BMI v rozmezí 25,0–29,99 kg/m<sup>2</sup> jsme považovali za nadváhu.

Pro definici **kouření** jsme použili definici WHO a za pravidelného kuřáka jsme považovali osobu, která kouří pravidelně nejméně jednu cigaretu denně. Jako příležitostného kuřáka jsme označili osobu, která v současnosti kouří příležitostně, tj. méně než jednu cigaretu denně. Za bývalého kuřáka považujeme osobu, která v minulosti kouřila a v současné době nekouří, za nekuřáka osobu, která nikdy nekouřila.

**Hypertenze** byla definována jako systolický krevní tlak  $\geq 140$  mm Hg nebo diastolický krevní tlak  $\geq 90$  mm Hg (průměr 2. a 3. měření) nebo užívání antihypertenziv. Kontrola hypertenze byla definována jako dosažení krevního tlaku  $< 140/90$  mm Hg.

Tab. 2 | Základní charakteristiky souboru

|                              | muži         | ženy         |
|------------------------------|--------------|--------------|
| počet                        | 1 023        | 1 151        |
| průměrný věk (roky)          | 47,2 ± 11,0  | 46,5 ± 10,8  |
| kuřáctví (%)                 | 27,5         | 24,8         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )     | 28,7 ± 4,69  | 27,2 ± 5,95  |
| celkový cholesterol (mmol/l) | 5,33 ± 0,95  | 5,30 ± 0,98  |
| HDL-C (mmol/l)               | 1,34 ± 0,35  | 1,65 ± 0,38  |
| triglyceridy (mmol/l)        | 1,43 ± 0,77  | 1,09 ± 0,54  |
| LDL-C (mmol/l)               | 3,34 ± 0,86  | 3,15 ± 0,91  |
| systolický TK (mm Hg)        | 129,2 ± 14,8 | 122,5 ± 16,6 |
| diastolický TK (mm Hg)       | 84,1 ± 8,9   | 79,3 ± 9,4   |
| prevalence hypertenze (%)    | 42,6         | 28,6         |
| prevalence diabetu* (%)      | 5,4          | 3,1          |
| prevalence diabetu** (%)     | 4,6          | 3,3          |

BMI – body mass index TK – krevní tlak

\* diabetes definován jako glykemie na lačno  $\geq 7,0$  mmol/l nebo léčba perorálními antidiabetiky nebo inzulinem

\*\*diabetes definován jako  $HbA_{1c} \geq 7,0$  mmol/l nebo léčba perorálními antidiabetiky nebo inzulinem

Tab. 3 | 95. percentil LDL-C

| věkové skupiny (roky) | muži  |               | ženy  |               |
|-----------------------|-------|---------------|-------|---------------|
|                       | počet | 95. percentil | počet | 95. percentil |
| 25-34                 | 174   | 4,31          | 212   | 3,97          |
| 35-44                 | 266   | 4,77          | 284   | 4,15          |
| 45-54                 | 270   | 5,04          | 369   | 4,62          |
| 55-64                 | 313   | 4,78          | 286   | 5,35          |
| celkem (25-64)        | 1 023 | 4,78          | 1 151 | 4,67          |

Dyslipidemii jsme definovali jako koncentraci T-C  $\geq 5,0$  mmol/l nebo HDL-C  $< 1,0$  mmol/l u mužů nebo  $< 1,2$  mmol/l u žen, nebo LDL-C  $\geq 3,0$  mmol/l nebo triglyceridy  $\geq 1,7$  mmol/l nebo užívání hypolipidemik [7].

Pro diabetes jsme použili dvě různé definice. Za diabetiky jsme považovali (1) osoby s glykemií nalačno  $\geq 7,0$  mmol/l nebo osoby léčené perorálními antidiabetiky nebo inzulinem; (2) osoby s HbA<sub>1c</sub>  $\geq 48$  mmol/l nebo osoby léčené perorálními antidiabetiky nebo inzulinem [8].

## Výsledky

### Soubor vyšetřených

Pro účely této analýzy jsme z původního celkového počtu 2 621 vyšetřených osob ve věku 25–64 let vyloučili všechny jedince, kteří byli léčeni hypolipidemiky. Náš nový soubor tvořilo 1 021 mužů (průměrný věk  $47,2 \pm 11,0$  let) a 1 151 žen (průměrný věk  $46,5 \pm 10,8$  let). Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 2. Muži měli významně vyšší hodnoty TK i prevalenci hypertenze.

### 95. percentil LDL-cholesterolu

Hodnoty 95. percentilu LDL-C zvlášť pro muže a ženy podle jednotlivých věkových dekád i celou populaci jsou uvedeny v tab. 3.

*Práce byla podpořena grantem AZV 15-27109A MZ ČR*

## Literatura

1. Zemřelí 2020. ÚZIS ČR: 2021. Dostupné z WWW: <<https://www.uzis.cz/res/f/008370/demozem2020.pdf>>.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. [ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group]. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42(34): 3227–3337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>>.
3. Češka R. Familiární hypercholesterolemie. Triton: Praha 2015. ISBN 978-80-7387-843-6.
4. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. [European Atherosclerosis Society Consensus Panel]. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013; 34(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>.
5. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(11): 3956–3964. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1563>>.
6. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. Cor et Vasa 2020; 62(1): 6–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.33678/cor.2020.010>>.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(Suppl 2): S1–S113. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/01.hjr.0000277983.23934.c9>>.
8. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. Diabetes Care 2019; 42(Suppl 1): S13–S28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S002>>.