

Serum TG Değerlerinden VLDL-K ve LDL-K Değerlerinin Belirlenmesinde Dikkat Edilmesi Gerekli Noktalar

Asuman H. GÜLER*

ÖZET

VLDL-K (çok düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol) değerleri, TG (trigliserid) değerlerinden Friedwald formülü ($TG/5 = VLDL-K$) ile hesaplandığında VLDL-K genellikle serumdaki gerçek değerinden daha yüksek, buna bağlı olarak da LDL-K (düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol) gerçektekenden daha düşük bulunmaktadır. LDL-K ateroskleroz (As) risk grubundaki ve hiperlipidemi'li hastaların tanısında önemli bir faktördür. Bu nedenle Friedwald formülünün VLDL-K ve LDL-K miktar belirtiminde kullanılması sakıncalıdır. VLDL-K ve LDL-K miktar belirtiminde kullanılabilecek daha geçerli yöntemler vardır. Ama bunların kullanımı da olguların durumuna göre değişmektedir.

SUMMARY

The Important Points for the Estimation of VLDL-C and LDL-C, According to the Serum TG Levels

Using the method of Friedwald et al ($VLDL-C = TG/5$), VLDL-C (very low density lipoprotein-cholesterol) is usually overestimated in serum and consequently, LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol) underestimated. LDL-C is an important factor for the diagnosis of cases who carry atherosclerosis (As) risk and hyperlipidemias. Therefore Friedwald formula is not anymore recommended for

* Doç. Dr.; Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

the estimation of VLDL-C and LDL-C values. There are better methods than the Friedwald's for the determination of VLDL-C and LDL-C but their use are also limited and varies according to the patient's condition.

VLDL, LDL ve HDL plazmada bulunan başlıca lipoprotein (Lp) fraksiyonlarıdır. Bunların plazma konsantrasyonlarının belirtimi klinik ve epidemiyolojik açıdan önemlidir. Genellikle bu Lp'ler kütsel olarak değil kolesterol (K) içeriklerine göre ölçülüp belirtilirler (VLDL-K, LDL-K, HDL-K gibi). Şilomikron bulunmayan olguların total kolesterol (TK) konsantrasyonu yukarıdaki fraksiyonların toplamına eşittir: $TK = VLDL-K + LDL-K + HDL-K$.

Bu 3 fraksiyonda bulunan K miktarı genellikle aşağıda söz edilen üç yöntemden birisiyle ölçülür¹. Bunlar: 1) Ultrasantrifüj yöntemi, 2) Modifiye "Friedwald" yöntemi ve 3) "Wieland ve Seidel" in kantitatif elektroforez yöntemidir.

1) Ultrasantrifüj Yöntemi²:

"Preperatif ultrasantrifüj" yöntemi en doğru ve güvenilir yöntemdir. Bu nedenle Lp fraksiyonlarının miktar belirtiminde "referans" yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle Lp'ler yoğunluklarına göre ayrılırlar. Sonra ayrılan fraksiyonlarda herhangi bir yöntemle kolesterol miktar belirtimi yapılır.

2) Modifiye "Friedwald" Yöntemi:

Friedwald, plazma TG'lerinin çoğunun VLDL de taşındığı fikrinden yola çıkarak, TG değerinden VLDL-K miktarının hesaplanabileceğini ileri sürmüştür³. Friedwald'e göre gr/L olarak ölçüm yapıldığında, $VLDL-K = TG/5$ 'tir. HDL-K presipitasyon yöntemlerinden birisiyle plazmada doğrudan ölçülür. Bu durumda $LDL-K = TK - (HDL-K + VLDL-K)$ olur. Burada $VLDL-K = TG/5 = 0.20 \times TG$ (0.46 x TG, eğer mmol/L olarak ölçülmüşse).

Çeşitli araştırmalar sonucu Friedwald'ın önerdiği TG/5 değerinin doğru sonuç vermediği ortaya çıkmıştır^{4,5}. TG/5 şeklinde saptanan VLDL-K değeri, olduğundan daha yüksek bulunur. Buna bağlı olarak LDL-K değeri de daha düşük bulunmaktadır. LDL-K yüksekliği As risk grubunda ki hastaları gösteren önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle As'tik kalp hastalıkları (ASKH) nın tanısında LDL-K düzeyi çok önemlidir. Friedwald'e göre saptanan LDL-K değerleri olduğundan daha düşük bulunacağı için bu hastaların veya As risk taşıyan hastaların gözden kaçmasına sebep olabilir.

Çeşitli regresyon ve kıyaslama çalışmaları sonucu TG ile VLDL-K arasında ki ilişkinin $TG/8 = 0.16 \times TG$ (veya $0.37 \times TG$ eğer mmol/L olarak ölçülmüşse) şeklinde daha doğru olduğu görülmüştür. $VLDL-K = TG/8$ denklemi ile saptanan değer ultrasantrifüj değerlerinden ± 0.15 gr/L'lik bir fark gösterir. Yalnız bu yöntem; a) 12-16 saat açlığı takiben, b) şilomikron bulunmayan, c) TG düzeyleri % 200 mg ve TK değerleri % 220 mg'a kadar olan hastalardan alınan se-

rum örneklerinde geçerlidir.

3) Wieland ve Seidel'in Kantitatif Elektroforez Yöntemi⁶:

Lp elektroforezinde görülen α , pre β , β Lp fraksiyonları sırasıyla HDL, VLDL ve LDL'ye karşılık gelir. Bu 3 fraksiyon, miktarları ile orantılı olarak 3 bant oluştururlar. Bu bantların "relatif optik dansiteleri" bir dansitometre'de ölçülerek, değerler total dansitenin yüzdesi olarak belirtilir⁷.

Wieland ve Seidel, TK değerlerini, ultrasantrifüj çalışmaları sonucu elde edilen bazı faktörleri ve fraksiyonların relatif optik dansite değerlerini kullanarak bu 3 değişik Lp fraksiyonunun K içeriklerini belirtmeye yarayan formüller türetmişlerdir. Bu formüller:

$$\text{pre-}\beta(\%) = 100 - \alpha(\%) - \beta(\%):$$

$$\frac{\alpha\text{-Lp-K}}{\text{TK}} = \frac{\alpha(\%)}{161 - 0.610\alpha(\%) + 1.136\beta(\%)}$$

$$\frac{\beta\text{-Lp-K}}{\text{TK}} = \frac{\beta(\%)}{58.6 - 0.222\alpha(\%) + 0.414\beta(\%)}$$

Bu formüllerle hesaplanan K değerleri, hem ultrasantrifüj hem de modifiye Friedwald yöntemleriyle saptanan değerlerle kıyaslanmıştır⁸. Sonuçlar şöyle özetlenebilir:

1- Standart sapma ve korrelasyon çalışmaları sonucu ultrasantrifüjde elde edilen VLDL-K değerlerinin elektroforezde elde edilen pre β Lp-K değerlerine uygun olduğu ama TG/5'e uymadığı saptanmıştır.

2- Regresyon çalışmaları sonucu TG/8 değerinin, elektroforez ve ultrasantrifüj değerlerine daha yakın olduğu saptanmıştır. Ama VLDL-K'ün eşit olduğu TG değerinin çok büyük bireysel farklılıklar gösterdiği unutulmamalıdır. TG/4-TG/24 arasında değişiklik görülmektedir⁹.

3- Düşük TG konsantrasyonlarında (% 200 mg altında) pre β Lp-K ile TG/8 arasındaki fark yaklaşık 0.15 gr/L (% 15 mg)'ı aşmaz. Bu da analitik hata olarak kabul edilip, ihmal edilebilir. Oysa % 200 mg üzerindeki TG konsantrasyonlarında fark artmaktadır. Bu durumlarda iki yöntem arasında VLDL-K değerleri arasındaki fark 0.30 gr/L üzerine çıkar ki bu da analitik hata olarak kabul edilemez.

4- Yüksek TG konsantrasyonlarında (% 200 mg üzerinde); VLDL-K değerleri TG değerlerinden hesaplanamaz (Oysa Friedwald bu sınırı % 400 mg'a kadar vermektedir). Ama kantitatif Lp elektroforezi değerlerini kullanarak Wieland ve Seidel'in formülleriyle α Lp-K, pre β -Lp-K ve β Lp-K değerleri hesaplanabilir. Çünkü elektroforetik yöntemle saptanan pre β -Lp-K ile ultrasantrifüjde

saptanan VLDL-K arasındaki fark ± 0.15 gr/L civarındadır. Ama TG'i yüksek olanlarda mutlaka dikkat edilmesi gerekli bir nokta vardır, bu HDL-K değerleridir.

HDL-K değerleri^{10.11}:

Direk yöntemle ölçülen HDL-K değeri ile α -Lp-K değeri arasında ± 0.2 gr/L'lik bir fark ancak normal kabul edilip kullanılabilir. Bunun üzerinde fark olan olgularda VLDL-K ve LDL-K değerleri ne elektroforez ne de modifiye Friedwald'a göre hesaplanamaz. Bunlarda VLDL-K ve LDL-K tayininde tek yol ultrasantrifüjdür.

HDL-K'ün α -Lp-K'e tam özdeş olmayışının sebebi, HDL alt birimlerinin heterojen olmasından ileri gelmektedir. HDL₂ ve HDL₃ alt birimleri kolesterol içerikleri açısından çok farklıdır. Bu nedenle HDL₂/HDL₃ oranı anormal olan olgularda "Wieland ve Seidel" formülü ile α -Lp-K'ün miktar belirtimi yanlış olur.

Sonuç olarak; VLDL-K ve LDL-K tayininde dikkat edilmesi gereken noktaları şöyle özetleyebiliriz:

1- TG düzeyi % 200 mg'a, TK düzeyi % 220 mg'a kadar olan olgularda:
VLDL-K = TG/8

LDL-K = TK - (HDL-K + VLDL-K) formülünden hesaplanabilir.

2- TG düzeyi % 200 mg üzerinde olan olgularda; Wieland ve Seidel'in elektroforetik yöntemi, HDL-K ve α -Lp-K değerleri arasındaki fark ± 0.2 gr/L arasında ise kullanılabilir.

3- Şilomikronemi, HDL uyumsuzluğu olan olgularda ise VLDL-K ve LDL-K tayininde en güvenilir yöntem ultrasantrifüjdür.

ÖNERİLER

1- Hiperlipidemik (TG düzeyi % 200 mg ve TK % 220 mg üzerinde) ve HDL uyumsuzluğu olan olgularda "lipid profili"; başka olanak yoksa, TK, TG, HDL-K ve Lp elektroforezi fraksiyonlarından değerlendirilmelidir.

2- Lp metabolizmasının gerçek durumunu görmek için, apolipoprotein (Apo) B, Apo A-I ve Apo A-II tayinleri yapılabilir. Bu proteinlerin miktar belirtimi için oldukça kolay basit ve ucuz yöntemler mevcuttur. Örneğin; RID, Roket elektroforezi ve RIA ile bunlar ölçülebilir^{12.14}. Artık gelişmiş ülke ve laboratuvarlarında ultrasantrifüj gibi zor ve yorucu teknikler sadece analitik amaçlarla kullanılmaktadır. Apolipoprotein'lerin tayini ise laboratuvarlarda rutin olarak yapılmaktadır. Apolipoproteinler Lp fraksiyonlarının miktarlarını kütesel olarak, kolesterole kıyasla daha doğru olarak gösteren parametrelerdir.

KAYNAKLAR

1. DELONG, D.M., WOOD, P.D., LIPPEL, K.: A comparison of methods for the estimation of plasma low and very low density lipoprotein cholesterol. The lipid Research Clinics, prevalence study. JAMA, 256/17:2372-7, 1986.
2. HAVEL, R.J., EDER, H.A., BRAGDON, R.H.: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human serum. J. Clin. Invest., 34:1345-53, 1955.
3. FRIEDWALD, W.T., LEVRY, R. IB, FREDRICKSON, D.S.: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem., 18:499-502, 1972.
4. The Lipid Research Clinics Program Epidemiology Comittee, Plasma lipid distributions in selected North American populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation, 60:427, 1979.
5. HEISS, G., TAMIR, I.: Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations. Circulation, 61:302-15, 1980.
6. WIELAND, H., SEIDEL, D.: Quantitative lipoprotein electrophoresis. In: *innere medizin*, 5:290-300, 1978.
7. MCTAGGART, W.G., DWYER, J.L.: Improved method for densitometry of electrophoretic lipoprotein fractions. Clin. Chem., 21/2:183-5, 1975.
8. HOFFMANN, G.E.: Comparison of two methods for very low density and low density lipoprotein cholesterol determination. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 20:457-60, 1987.
9. WILSON, P.D.: Estimation of very low density lipoprotein cholesterol from data on triglyceride concentration in plasma. Clin. Chem., 27:2008-10, 1981.
10. ISHIKAWA, T.T., BRAZIER, P.M., STEINER, LE.: A study of the heparin manganese chloride method for determination of plasma α -lipoprotein cholesterol concentration. Lipids, 11:628-33, 1976.
11. WARNICK, G.R., ALBERS, J.J.: A comprehensive evaluation of the heparin manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. J. Lipid Res., 19/1:65-76, 1978.
12. ALBERS, J.J., CABANA, V.G., HAZZARD, W.R.: Immunoassay of human plasma apolipoprotein B. Metabolism, 24:1339-51, 1975.
13. CHEUNG, M.C., ALBERS, J.J.: The measurement of apolipoprotein A-I and A-II levels in men and women by immunoassay. J. Clin. Invest., 60:43-50, 1977.

14. GÜLER, A.H., KARAGÖZ, A., ÖZKAN, K.: Süzgeç kağıtlarına emdirilen kan ve serum örneklerinde, roket elektroforezi yöntemiyle apolipoprotein B tayini. U.Ü. Tıp Fak. Der., 15/1:33-40, 1988.

Doç. Dr. Asuman H. GÜLER

U.Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Görükle/BURSA