

Dislipidémias

Prevalência na região de Lisboa e comparação de dois equipamentos na avaliação do perfil lipídico

Alcina G. Costa

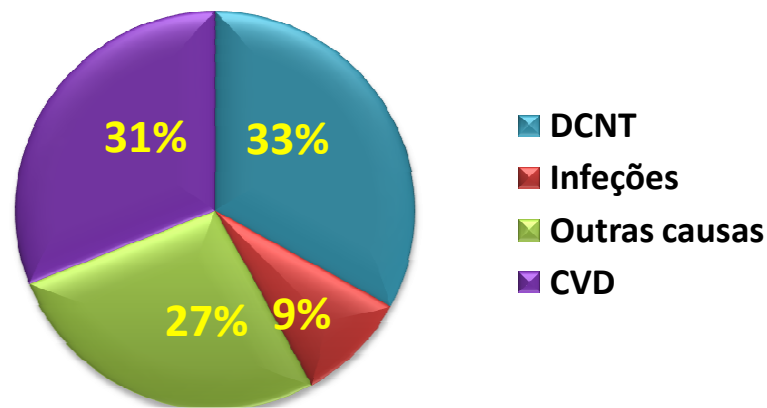
ULI, DPSPDNT

Junho 2013



Introdução

As DCV constituem a principal causa de morbilidade e mortalidade no mundo ocidental.



Fonte: Global atlas on cardiovascular disease prevention and control-OMS 2011



Fonte: Portugal 2006(DGS,2008a)

Portugal

Introdução

- Dislipidémia representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas.
- Papel crucial das Dislipidémias, especialmente da Hipercolesterolemia associada às LDL, no desenvolvimento das DCV.
- A avaliação do perfil lipídico constitui um dos fatores fundamentais no controlo das doenças ateroscleróticas

Introdução

- A avaliação fidedigna do perfil lipídico dos indivíduos é fundamental para o acompanhamento e prevenção das DCV.
- A avaliação lipídica de base sugerida pela ESC e SPC é o doseamento plasmático de CT, TG, HDL-C e LDL-C .
- Podem também ser utilizadas as APO B e a taxa APO B/ APO A, considerados pelo menos tão bons marcadores de risco quanto os parâmetros lipídicos tradicionais



Objetivos

- Avaliar a prevalência das dislipidémias numa amostra da população adulta da região de Lisboa e fazer a comparação do perfil lipídico “clássico” com Apo A1 e Apo B.
- Avaliar o desempenho de dois equipamentos para dosagem dos parâmetros do perfil lipídico.

Prevalência da Dislipidémia

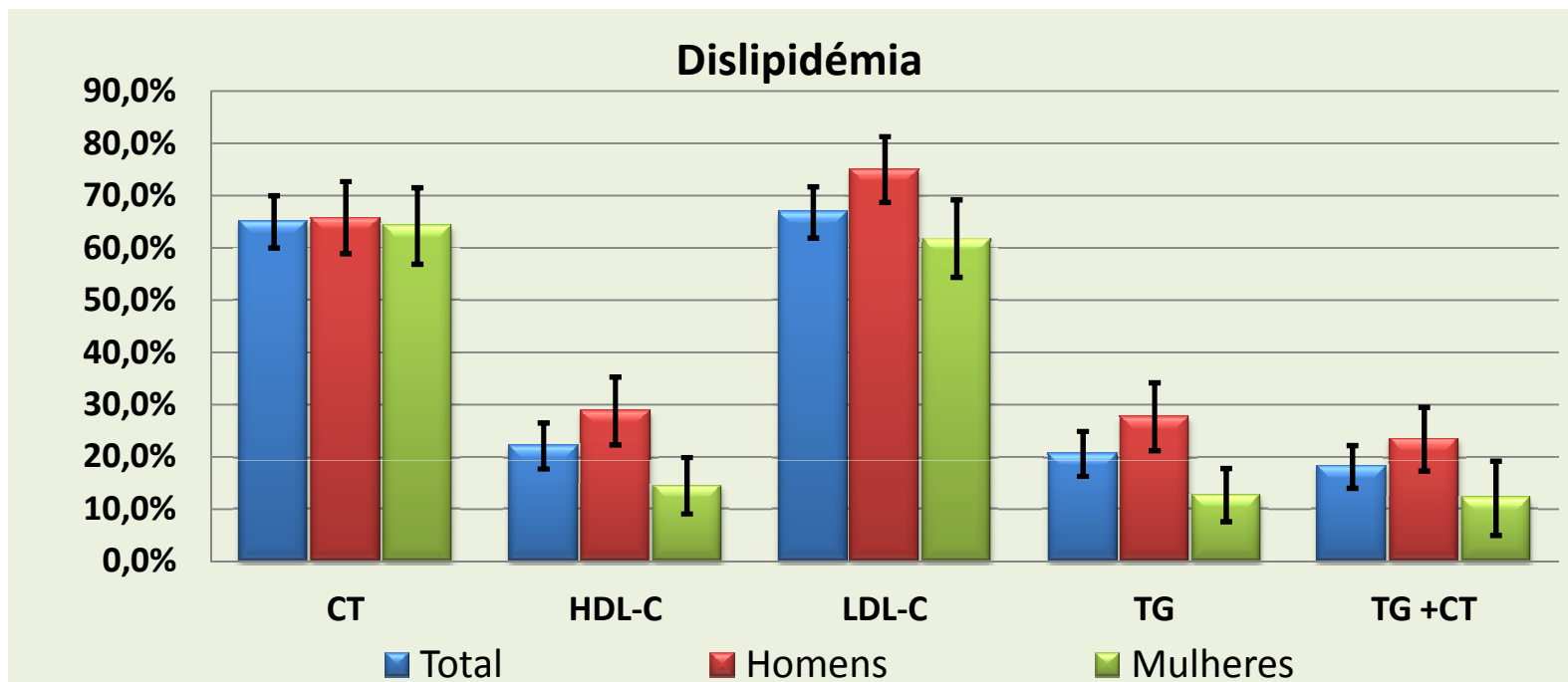
- Foram estudados 349 indivíduos adultos da região de Lisboa, sendo 184 (52,7%) homens e 165 (47,3%) mulheres, com idades compreendidas entre 18 e 79 anos
- A faixa etária com o maior número de indivíduos estudados é a superior a 60 anos (41,5%).
- Mais de metade dos indivíduos estudados tinha idade inferior a 59 anos (58,5%).

Prevalência da Dislipidémia

Critérios

- $CT \geq 190$ mg/dl ou <190 mg/dl com medicação para Dislipidémia
- $TG \geq 150$ mg/dl ou <150 mg/dl com medicação para hipertrigliceridemia
- $LDL-C \geq 115$ mg/dl ou <115 mg/dl com medicação para dislipidémia
- $HDL-C \leq 40$ mg/dl nos Homens (H) ou ≤ 45 nas Mulheres (M)
- Apo B ≥ 120 mg/dl (2)
- Apo A1 ≤ 115 mg/dl (M) ≤ 125 (H) (3)
- ApoB/ApoA1 $\geq 0,80$ (M) $\geq 0,90$ (H) (2)

Prevalência da Dislipidémia



hipercolesterolemia - 65,0%

hipertrigliceridemia - 20,6%

CT-TG – 18,1%

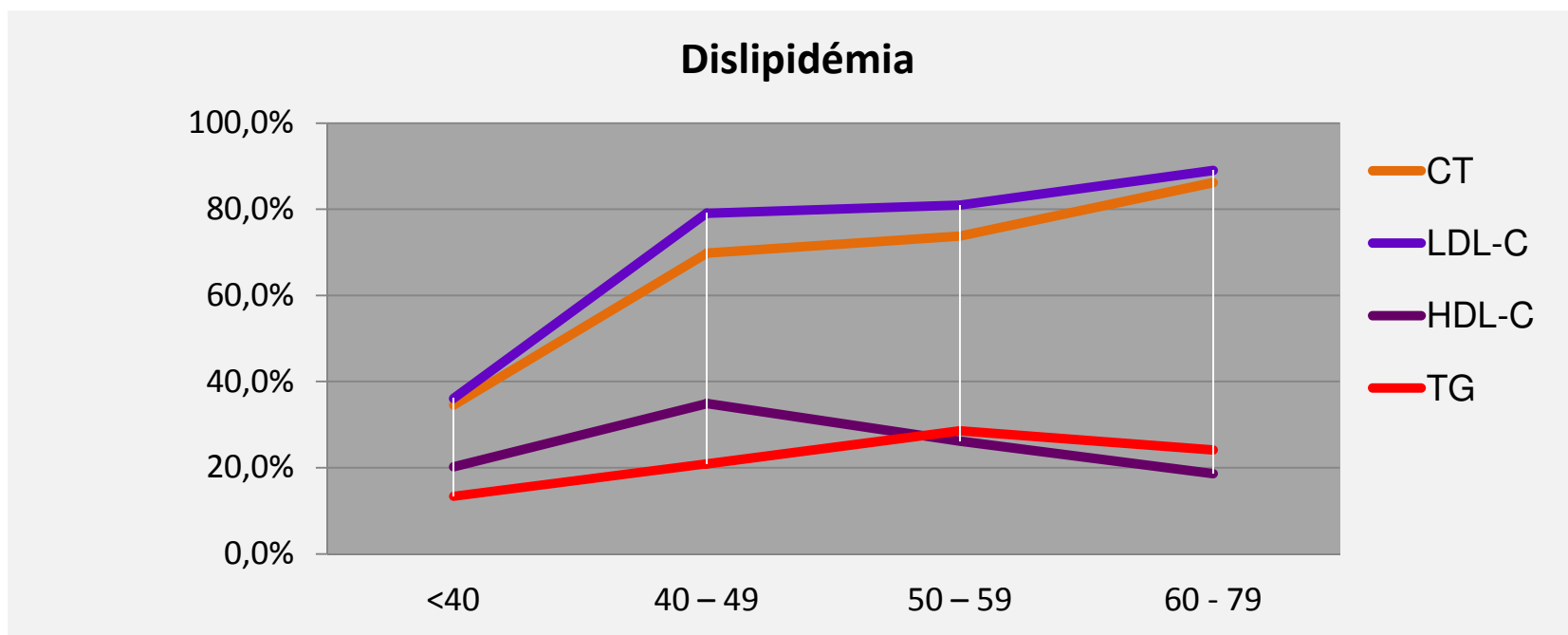
Estudo HIPOCRATES (2008) (1)

Hipercolesterolemia: nacional - 56%

região Lisboa-54,8%

Hipertrigliceridemia nacional - 53%

Prevalência da Dislipidémia



Hipercolesterolemia - dependente da faixa etária

HDL-C não se observou diferença significativa com a faixa etária

Prevalência da Dislipidémia

	Total	Homens	Mulheres	
Variável	IC a 95%	IC a 95%	IC a 95%	Valor de P
Apo A	13,2%±3,5%	13,6%±5%	12,7%±5,1%	0,812
Apo B	16,7%±3,9%	19,0%±5,7%	14,0%±5,3%	0,212
ApoB/ApoA	16,1%±3,9%	20,7%±5,8%	10,9%±4,8%	0,0141
Lp(a)	33,2%±4,9%	32,1%±6,7%	34,5%±7,3%	0,623

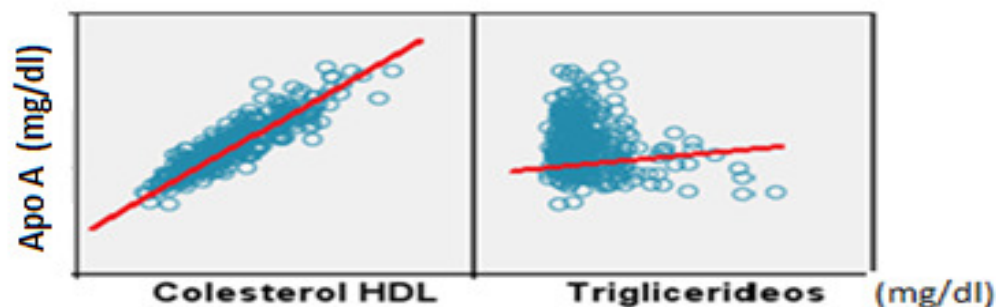
Apo AI é dependente da faixa etária para o género feminino.

ApoB/Apo AI - dependente da faixa etária na globalidade da amostra e no género feminino.

Correlação entre parâmetros clássicos de Perfil lipídico e Apo A1 e Apo B

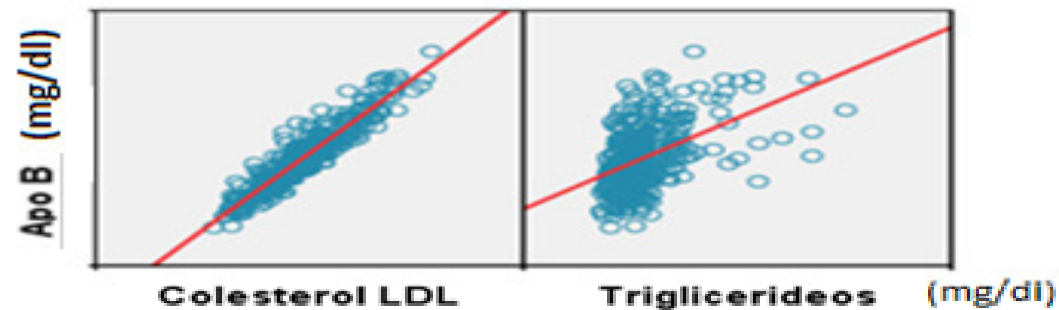
	Apo A	Apo B	Lp(a)	ApoB/ApoA
CT	0,274	0,872	0,150	0,543
HDL-C	0,905	-0,209	0,086	-0,639
LDL-C	-0,030	0,941	0,127	0,738
TGs	-0,215	0,466	-0,019	0,541

$$\text{Apo A} = 40,837 + 1,73 \cdot \text{HDL} + 0,093 \cdot \text{TG} \quad R^2 = 86.2\%$$

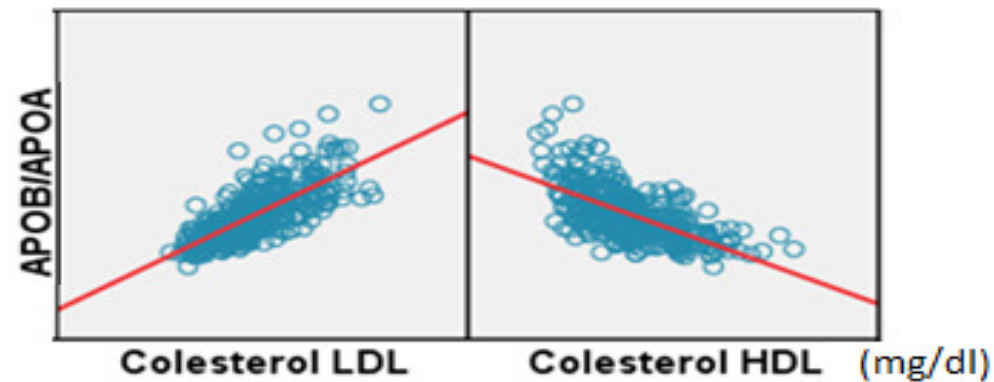


Correlação entre parâmetros clássicos de Perfil lipídico e Apo A1 e Apo B

$$\text{Apo B} = 9,760 + 0,632 \cdot \text{LDL} + 0,083 \cdot \text{TG} \quad R^2 = 93,5\%$$



$$\text{ApoB/Apo A} = 0,500 + 0,004 \cdot \text{LDL} - 0,007 \cdot \text{HDL} \quad R^2 = 88,0\%$$



Correlação entre parâmetros clássicos de Perfil lipídico e Apo A1 e Apo B

- Resultados concordantes com estudos que referem a vantagem do uso das Apo e da razão Apo B/Apo A1 relativamente ao doseamento do LDL-C e HDL-C
- Evidências encontradas em diversos estudos populacionais e epidemiológicos recomendam o uso das Apoproteínas A1 e B , particularmente em indivíduos com risco cardiometabólico aumentado.

Comparação de equipamentos

- Indivíduos portadores de dislipidémia são frequentemente diagnosticados com base na determinação plasmática dos parâmetros lipídicos.
- Ensaios de diferentes procedências para avaliar as dislipidémias podem resultar em variações significativas nos resultados obtidos e originar uma conduta inadequada por parte do clínico
- São necessário métodos com boa precisão e exatidão e bem padronizados

Comparação de equipamentos

Variabilidade de resultados laboratoriais

- Relacionada com alterações no estado de saúde dos indivíduos
- Variações biológicas intra-individual próprios do analito
- Variações ocorridas na fase pré-analítica (Fisiológicas; Comportamentais; Clínicas, Colheita e manipulação da amostra)
- Variabilidade da determinação (CV%) do método

Comparação de equipamentos

- Alteração do valor lipídico para ser clinicamente significativo a diferença entre eles tem de ser superior à variabilidade relacionada com fatores biológicos e analíticos- valor da alteração da referencia (RCV%)
- Obrigação de estabilização do CV% método – Interpretação só com base nas variações biológicas e individuais.

$$2^{0,5} Z (CV_{\text{método}} + CV_{\text{int ra individual}})^{0,5}$$

Z= 1,96 (p<0,05) ou = 2,56 (p<0,10)

<http://www.westgard.com/guest12.htm>



Comparação de equipamentos

- Os doseamentos bioquímicos foram efetuados no equipamento COBAS INTEGRA 400 da firma Roche e no equipamento Daytona da firma Randox
- Os testes foram calibrados com calibradores específicos dos fabricantes.
- Foram usados controlos internos fornecidos pelos fabricantes.

Equipamento, conjuntos reativos e metodologia analítica

Constituinte lipídico	Cobas Integra		Daytona -RX	
	Reagente	Método	Reagente	Método
Colesterol Total	Cholesterol Gen.2	Enzimático colorimétrico	Cholesterol (CHOL) (Randox RX Series)	Enzimático colorimétrico
Triglicerídeos	Triglycerides	Enzimático colorimétrico	Triglycerides (Randox RX Series)	Enzimático colorimétrico
HDL-C	Direct HDL-Cholesterol plus 3rd generation	Enzimático colorimétrico homogéneo	Direct HDL-Cholesterol (Randox RX Series)	Direct HDL, Clearance method
LDL-C	Direct LDL-C plus 2nd generation	Enzimático colorimétrico homogéneo (Selective detergent methods)	Direct LDL-Cholesterol (Randox RX Series)	Enzimático colorimétrico homogéneo (Selective detergent methods)
Apo A1	Tina-quant apolipoprotein A1 ver.2	Imunoturbidimétrico	Apolipoproteína A1 (Randox RX Series)	Imunoturbidimétrico
Apo B	Tina-quant apolipoprotein B ver.2	Imunoturbidimétrico	Apolipoprotein B (Randox RX Series)	Imunoturbidimétrico
Lp(a)	Tina-quant lipoprotein (a) (Latex)	Imunoturbidimétrico	Lipoprotein (a) (Randox RX Series)	Imunoturbidimétrico

Comparação de equipamentos

- **Imprecisão** - pode ser quantificada pelo coeficiente de variação (CV%) e está relacionado com os erros aleatórios.
- A **inexatidão** é quantificada pelo cálculo do Bias que está associada aos erros sistemáticos.

$$Bias(\%) = \frac{\bar{X} - V_0}{V_0} * 100$$

Comparação de equipamentos

Erro total (TE) associado a cada método

$$TE = |Bias| + z \times CV$$

ET% < ETa %

z = Facto multiplicativo do CV, o qual depende do nível de confiança desejado para o TE:

z = 2 – Intervalo de confiança de ~ 95%

z = 3 – Intervalo de confiança de ~ 99%

z = 1.65 – Quando o BIAS é diferente de zero, alguns autores aplicam este valor para um intervalo de confiança de 95%



Comparação de equipamentos

ICV- Índice de imprecisão

CV/CV recomendado

< 1 – Ideal

1 – 1,5 – Bom

1,5 – 1,8 – Aceitável

> 1,8 – Inaceitável (> 80% de imprecisão)

Comparação de equipamentos

ID – Índice de desvio ou de inexatidão (Z score)

$$ID = \frac{V_{obtido} - V_{alvo}}{s}$$

s- desvio padrão

< 0,5 – Muito bom

0,5 – 1 – Bom

1 – 2 – aceitável

> 2 - inaceitável

Comparação de equipamentos

Índices recomendados

Parâmetros	ETa%	CV %	Bias%
CT	8.5	2.7	4.0
TG	27.9	10.5	10.7
HDL-C	11.1	3.6	5.2
LDL-C	13.6	4.2	6.8
Apo A1	9.1	3.3	3.7
ApoB	11.6	3.5	6.0
Lp(a)	28.6	4.3	21.6

CLIA- Clinical Laboratory Improvement Amendments)

Média, Desvio padrão e Coeficiente de variação obtidos nos controlos internos

Cobas integra 400

Daytona-RX

	PCCC1 lote 159935			PCCC2 lote160254			Lipid control 1 lote 2039CH			Lipid control 2 e 3 lote 1889CH e 1931CH		
	Média	s	CV%	Média	s	CV%	Média	s	CV%	Média	s	CV%
CT (mg/dl)	90	1,0	1,5	313	6,0	1,8	153	5,5	3,6	277	9,8	3,5
TG (mg/dl)	113	2,0	1,7	211	2,0	1,2	123	4,9	4,0	189	6,4	3,4
HDL-C (mg/dl)	29	1,0	2,1	61	1,0	1,9	29	0,6	2,2	62	2,4	3,8
LDL-C (mg/dl)	58	1,0	2,3	100	2,0	1,9	88	2,6	3,0	137	4,0	3,0
Apo A1 (mg/dl)	102	5,0	4,9	136	6,0	4,0	96	11,0	11	138	15,3	11.1
Apo B (mg/dl)	47	3,0	7,0	61	4,0	7,4	90	10,0	11	111	15.2	13.7
Lp(a) (mg/dl)	17.1	0,6	3,8	101	2,7	2,6	17	0,9	5,4	20	0,7	3,6
	LPACL lote 673848			LPACH lote 673848								

PCCC1 159935	lote	C.I.Q (Cobas Integra 400)										Critérios de desempenho		
		Resultados Obtidos								Valores alvo				
		mg/dl	n	Média	s	Cv%	Bias%	ET %	ID	ICV	Média	s	CV%	Bias%
APO A	29	102	5,0	4,9	-3,8	8,7	0,5	1,5	106	8,0	3,3	3,7	9,1	
APOB	29	47	3,0	7,0	-4,1	11,1	0,5	2,0	49	4	3,5	6	11,6	
CT	48	90	1,0	1,5	0,0	1,5	0,0	0,6	90	4	2,7	4	8,5	
CHDL	49	29	1,0	2,1	3,6	5,7	0,5	0,6	28	2	3,6	5,2	11,1	
CLDL	47	58	1,0	2,3	1,8	4,1	0,3	0,6	57	4	4,2	6,8	13,6	
TG	48	113	2,0	1,7	-1,7	3,4	0,3	0,2	115	6	10,5	10,7	27,9	
Lp(a)	25	17.1	0,7	3,8	7,6	11,3	1,1	0,9	15,9	1,1	4,3	21,6	28,6	

Lipid control 1 lote 2039CH	mg/dl	n	Daytona RX										Critérios de desempenho		
			Resultados Obtidos								Valores alvo				
			Média	s	Cv%	Bias%	ET %	ID	ICV	Média	s	CV%	Bias %	ET%	
APO A	8	96	11,0	11,4	-4,95	16,4	0,6	3,5	101	9,0	3,3	3,7	9,1		
APOB	7	90	9,8	10,9	0,00	10,9	0,0	3,1	90	8	3,5	6	11,6		
CT	8	153	5,5	3,6	0,66	4,2	0,1	1,3	152	10	2,7	4	8,5		
CHDL	13	62	2,4	3,8	-2,05	5,9	0,3	1,1	63,3	4,8	3,6	5,2	11,1		
CLDL	8	88	2,6	3,0	1,27	4,3	0,2	0,7	86,9	6,6	4,2	6,8	13,6		
TG	9	123	4,9	4,0	-2,38	6,4	0,3	0,4	126	10,5	10,5	10,7	27,9		
Lp(a)	8	17,0	0,9	5,4	7,59	13,0	0,8	1,3	15,8	1,6	4,3	21,6	28,6		

PCCC2 lote160254	C.I.Q (Cobas Integra 400)										Critérios de desempenho		
	Resultados Obtidos								Valores alvo				
mg/dl	n	Média	s	Cv%	Bias %	ET %	ID	ICV	Média	s	CV%	Bias%	ET%
APO A	29	136	6,0	4,03	-1,4	5,5	0,2	1,2	138	11	3,3	3,7	9,1
APOB	28	61	4,0	7,37	-3,2	10,5	0,4	2,1	63	5	3,5	6	11,6
CT	47	179	2,0	1,38	0,6	1,9	0,1	0,5	178	9	2,7	4	8,5
CHDL	48	61	1,0	1,88	-6,2	8,0	0,8	0,5	65	5	3,6	5,2	11,1
CLDL	46	100	2,0	1,94	1,0	3,0	0,1	0,5	99	8	4,2	6,8	13,6
TG	47	211	2,0	1,15	2,4	3,6	0,5	0,1	206	10	10,5	10,7	27,9
Lp(a)	23	101,0	2,7	2,62	8,2	10,9	1,2	0,6	93,3	6,2	4,3	21,6	28,6

Lipid control 2 e 3 lote 1889CH e 1931CH	Daytona - RX										Critérios de desempenho		
	Resultados Obtidos								Valores alvo				
mg/dl	n	Média	s	Cv%	Bias %	ET %	ID	ICV	Média	s	CV%	Bias%	ET%
APO A	9	138	15,34	11,14	-2,82	14,0	0,3	3,4	142	12	3,3	3,7	9,1
APOB	9	111	15,22	13,71	-3,48	17,2	0,4	3,9	115	10,5	3,5	6	11,6
CT	12	277	9,75	3,51	-1,42	4,9	0,2	1,3	281	18,5	2,7	4	8,5
CHDL	13	62	2,35	3,82	-2,05	5,9	0,3	1,1	63,3	4,8	3,6	5,2	11,1
CLDL	9	137	4,04	2,95	2,24	5,2	0,3	0,7	134	10	4,2	6,8	13,6
TG	9	189	6,37	3,38	-0,53	3,9	0,1	0,3	190	14	10,5	10,7	27,9
Lp(a)	9	20,0	0,7	3,56	1,52	5,1	0,2	0,8	19,7	1,8	4,3	21,6	28,6

Comparação de equipamentos

- Para a comparação de resultados das variáveis usou-se o teste t-Student para amostras emparelhadas quando na diferença entre elas a distribuição foi normal

HDL-C e Apo B

- Para as diferenças em que a distribuição não foi normal usou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon.

restantes

Comparação de equipamentos

203 indivíduos, adultos $H_0 : média_{Cobas} = média_{RX}$

$H_1 : média_{Cobas} \neq média_{RX}$

Médias das variáveis , DP e valor de p

Variável	Cobas Integra 400		Daytona RX		Valor de p
	Média	s	Média	s	
CT (mg/dl)	204,3	39,5	201,3	39,1	<0,0001
TG (mg/dl)	110,1	57,9	112,2	59,2	<0,0001
HDLC (mg/dl)	57,3	15,4	52,8	14	<0,0001
LDLC (mg/dl)	130	37,9	133	37,7	<0,0001
Apo A1 (mg/dl)	158,9	29,3	135,7	29,3	<0,0001
Apo B (mg/dl)	102,3	26,8	99,4	24,1	<0,0001
Lp(a) (mg/dl)	39,7	47,2	34,3	41,9	<0,0001

Comparação de equipamentos

- Os testes efetuados apontam para que haja diferenças nos resultados .
- Não nos dão informação do sentido dessas variações
- Modelo de regressão linear.

Comparação de equipamentos

$$y = \beta_0 + \beta_1 x + e_i$$

β_0 - É ordenada na origem que pode ser considerada um Bias

β_1 - É o declive

y- é qualquer das variáveis do equipamento Cobas e x do equipamento DX

e_i - Um termo residual de média nula,

Os dois equipamentos são equivalentes se $\beta_0 \approx 0$ e $\beta_1 \approx 1$

Comparação de equipamentos

$$H_0 : \beta_1 = 0$$

Verificação da qualidade de ajustamento(R^2) e a significância estatística do declive (β_1)

$$H_1 : \beta_1 \neq 0$$

Variável	β_0	β_1	R^2	Valor p do β_1	Modelo significativo?
Colesterol Total	11,21	0,959	89,7%	< 0,0001	sim
Triglicerídeos	0,628	0,976	99,4%	< 0,0001	sim
Colesterol HDL	0,677	1,07	95,6%	< 0,0001	sim
Colesterol das LDL	0,279	0,976	94,4%	< 0,0001	sim
Apo A1	30,4	0,946	89,1%	< 0,0001	sim
Apo B	0,761	1,02	84,7%	< 0,0001	sim
Lp(a)	3,08	1,07	89,7%	< 0,0001	sim

Comparação de equipamentos

- Equações para as variáveis:

$$CT_{Cobas} = 11,2 + 0,96CT_{RX}$$

$$ApoA1_{Cobas} = 30,4 + 0,46ApoA1_{RX}$$

$$CHDL_{Cobas} = 0,677 + 1,07CHDL_{RX}$$

$$ApoB_{Cobas} = 0,761 + 1,02ApoB_{RX}$$

$$CLDL_{Cobas} = 0,279 + 0,976CLDL_{RX}$$

$$Lp(a)_{Cobas} = 3,08 + 1,07Lp(a)_{RX}$$

$$TG_{Cobas} = 0,628 + 0,976TG_{RX}$$



Apo A (mg/dl) Cobas - M:108-225 H: 104 – 202

RX: 120 - 176

Apo B(mg/dl) cobas- M: 60 – 117 H: 66 - 133

RX: 63 – 114

Referências Bibliográficas

1. PERDIGÃO Carlos, DUARTE João Sequeira , SANTOS Ana. "Prevalência e Caracterização da Hipercolesterolemia em Portugal. Estudo HIPOCRATES". *Revista Fatores de Risco*. 17, (2010), pp. 12-17.
2. WALDIUS G, JUNGNER J. "Apolipoprotein B and Apolipoprotein A-1: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy". *J Inter Med*. (2004), Vol. 255, pp. 188-205.
3. Program Cholesterol Education, (NCEP). "Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III)". *JAMA*. (2001), Vol. 285, pp. 2486-97.
4. Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clinica das dislipidémias: Grupo de trabalho para a abordagem clinica das dislipidémias da European Society of Cardiology (ESC) e da European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* . (2011), Vol. 32, pp. 1769-1818.