

**Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej  
i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego  
dotyczące diagnostyki laboratoryjnej  
zaburzeń gospodarki lipidowej**

Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics  
and the Polish Lipid Association  
on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders

Bogdan Solnica<sup>1</sup>, Grażyna Sygitowicz<sup>1</sup>, Dariusz Sitkiewicz<sup>1</sup>, Barbara Cybulska<sup>2</sup>,  
Jacek Józwiak<sup>2</sup>, Grażyna Odrowąż-Sypniewska<sup>1</sup>, Maciej Banach<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej

<sup>2</sup>Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

Za zgodą Autorów i Redakcji odpowiednich czasopism, wytyczne są publikowane równolegle  
w Diagnostyce Laboratoryjnej (rekomendacja PTDL) oraz Archives of Medical Science (rekomendacja PTL)

## REDAKCJA NAUKOWA

**prof. dr hab. Bogdan Solnica**

## ZESPÓŁ EKSPERTÓW:

**prof. dr hab. Bogdan Solnica**, Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Kopernika 15a, 31-501 Kraków, e-mail: bogdan.solnica@uj.edu.pl

**dr hab. Grażyna Sygitowicz**, Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: gsygitowicz@poczta.onet.pl

**prof. dr hab. Dariusz Sitkiewicz**, Zakład Chemii Klinicznej i Diagnostyki Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa, e-mail: dariusz.sitkiewicz@wum.edu.pl

**prof. dr hab. Barbara Cybulska**, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa, e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

**prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek Józwiak**, Zakład Medycyny Rodzinnej i Zdrowia Publicznego, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, ul. Oleska 46, 45-052 Opole, e-mail: jacek.jozwiak.1234@gmail.com

**prof. dr hab. Grażyna Odrowąż-Sypniewska**, Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: grazynaodes@interia.pl

**prof. dr hab. Maciej Banach**, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź; Zakład Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Centrum Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra, e-mail: maciej.banach@icloud.com

## SPIS TREŚCI

1. WSTĘP . . . . .	242
2. ORGANIZACJA WYTYCZNYCH . . . . .	244
3. ZAGADNIENIA PRZEDANALITYCZNE. . . . .	244
4. TRIGLICERYDY . . . . .	245
4.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	245
4.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	245
5. CHOLESTEROL CAŁKOWITY . . . . .	245
5.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	245
5.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	246
6. CHOLESTEROL HDL . . . . .	246
6.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	246
6.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	247
7. DYSFUNKCJONALNE HDL . . . . .	248
8. CHOLESTEROL LDL . . . . .	249
8.1. <i>Metody oznaczania/wyliczania</i> . . . . .	249
8.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	249
9. CHOLESTEROL nie-HDL . . . . .	250
9.1. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	251
10. APOLIPOPROTEINA B . . . . .	251
10.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	251
10.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	251
11. LIPOPROTEINA (a) . . . . .	252
11.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	252
11.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	252
12. REMNANTY CHYLOMIKRONÓW I REMNANTY VLDL . . . . .	253
12.1. <i>Metody oznaczania</i> . . . . .	253
12.2. <i>Raportowanie wyników</i> . . . . .	253
13. PROFIL LIPIDOWY – RAPORT LABORATORYJNY . . . . .	253
PIŚMIENNICTWO . . . . .	255

## 1. WSTĘP

Na rutynowo wykonywany w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego profil lipidowy składają się oznaczenia/wyliczenia stężenia w surowicy/osoczu cholesterolu całkowitego (TC), cholesterolu lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C), cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C), chociaż wciąż największe znaczenie ma stężenie LDL-C, zarówno w rozpoznawaniu, predykcji jak i monitorowaniu przebiegu i leczenia zaburzeń lipidowych [1, 2, 3, 8]. Wyniki tych oznaczeń/wyliczeń pośrednio i w przybliżeniu odzwierciedlają zawartość we krwi odpowiednich lipoprotein. Szczególne znaczenie w laboratoryjnej ocenie gospodarki lipidowej i ryzyka postępu miażdżycy ma ilościowe oznaczenie zawartości we krwi lipoprotein o działaniu aterogennym: LDL, lipoproteiny (a) [Lp(a)] oraz remnantów chylomikronów (CM) i remnantów lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) [2, 3]. Stąd profil lipidowy, określający jedynie zawartość LDL, powinien być uzupełniany, jeśli tylko jest to możliwe, o wykonywanie zgodnie ze wskazaniami oznaczeń Lp(a) oraz remnantów CM i remnantów VLDL.

Lipoproteiny stanowią rodzinę wielkocząsteczkowych struktur złożonych z „koperty”, zawierającej fosfolipidy i wolny cholesterol oraz rdzenia złożonego z TG i estrów cholesterolu. Lipidowa część jest związana ze swoistymi białkami – apolipoproteinami (apo),

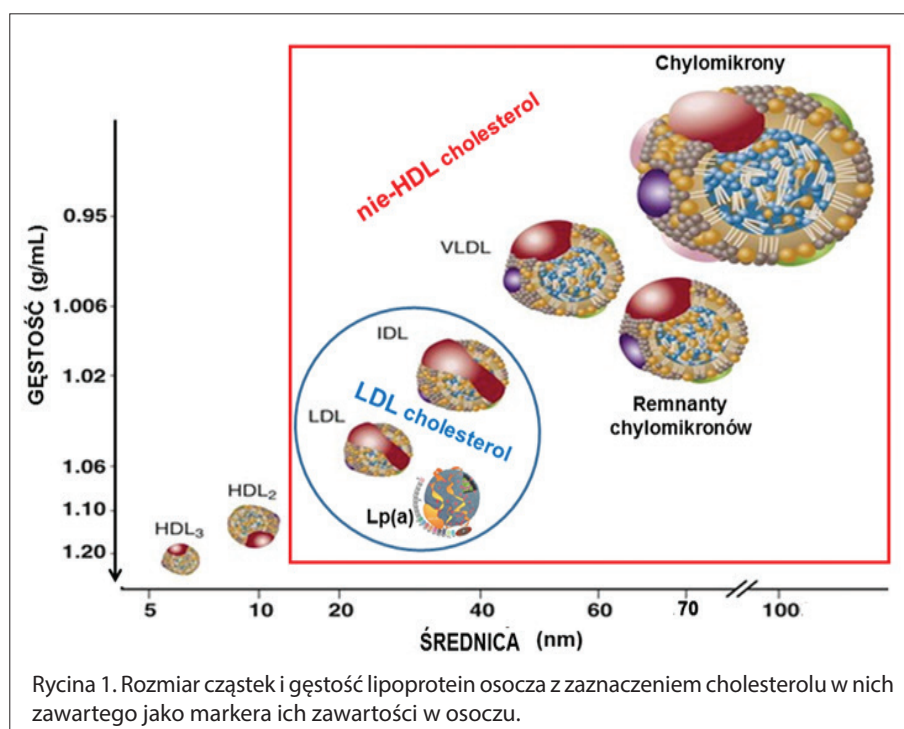
które determinują fizyczne i biologiczne właściwości lipoprotein. Lipidy i białka nie są ze sobą związane kowalencyjnie. Struktura lipoprotein jest utrzymywana w większości przez hydrofobowe interakcje pomiędzy niepolarnymi komponentami lipidów oraz białek. Klasyfikacja lipoprotein odzwierciedla zarówno rozmiar ich cząstek, jak i gęstość w wodnym środowisku osocza, a także zawartość apolipoprotein (ryc. 1). Bogate w triglicerydy CM, VLDL oraz remnanty CM i remnanty VLDL wykazują gęstość poniżej 1,006 g/ml. Pozostałe lipoproteiny o gęstości powyżej 1,006 g/ml to LDL, HDL oraz Lp(a).

System transportu lipidów z udziałem lipoprotein spełnia dwie podstawowe funkcje:

- transport triglicerydów z jelit i wątroby do tkanki tłuszczowej i mięśni (*szlak jelitowy*);
- dostarczanie do tkanek obwodowych cholesterolu, niezbędnego do formowania błon komórkowych, biosyntezy hormonów steroidowych a także do wątroby w celu syntezy kwasów żółciowych (*szlak wątrobowy*) (ryc. 2).

TG pokarmowe są w jelicie hydrolyzowane do wolnych kwasów tłuszczowych (WKT), mono – i diglicerydów, wchłanianych wraz z egzogennym cholesterolu do enterocytów, w których powstają transportujące je CM, docierające przez układ chłonny do krwi krążącej. Lipaza lipoproteinowa (LPL) związana ze śródbłonkiem kapilar tkanki tłuszczowej i mięśniowej hydrolyzuje zawarte w nich TG do glicerolu i WKT,

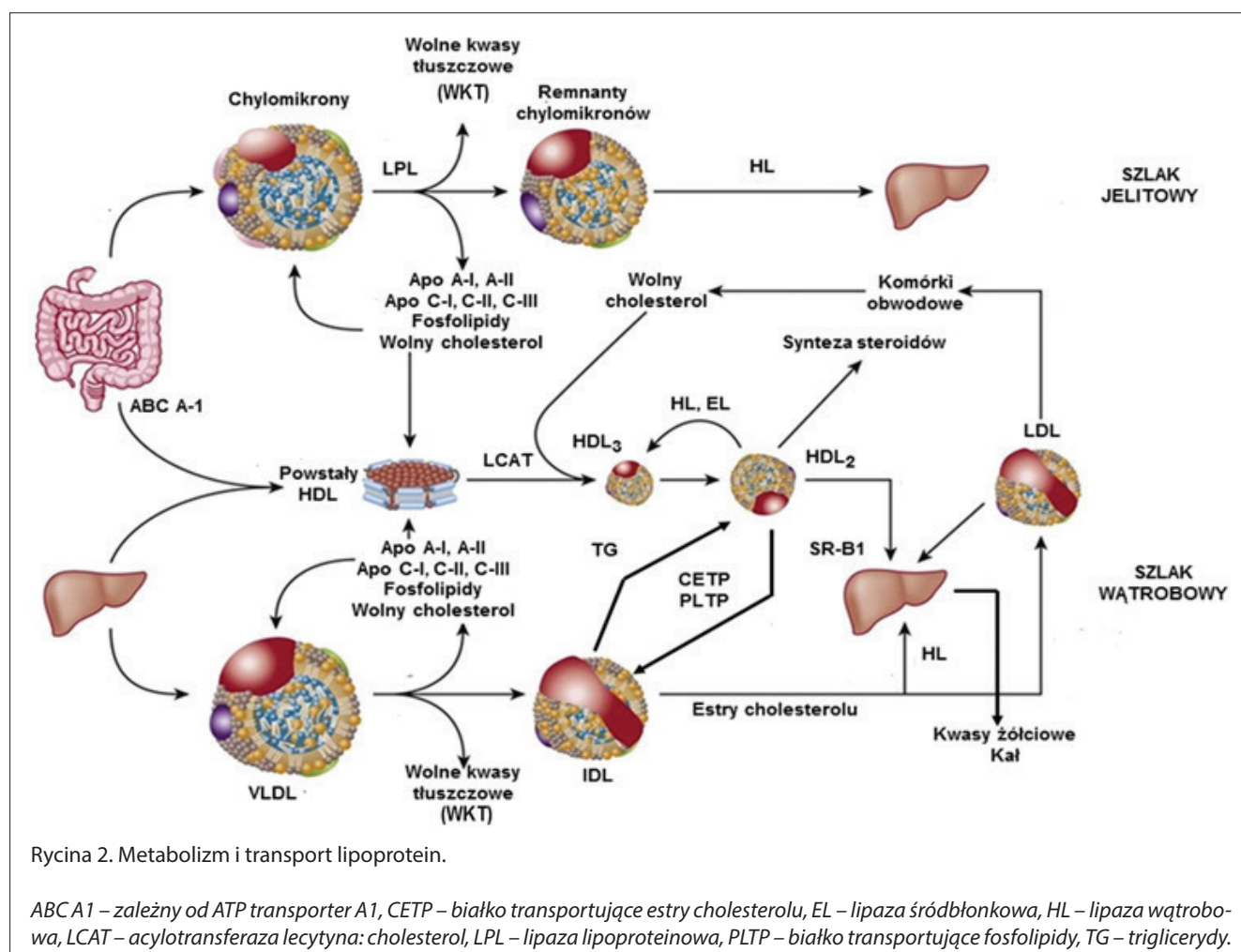
z wytworzeniem remnantów CM zawartych w lipoproteinach o pośredniej gęstości (IDL). Endogenne TG są syntetyzowane w hepatocytach i tam razem z cholesterolu i apolipoproteinami (apoB 100, apoE, apoC) są budulcem dla VLDL wydzielanych do krwi, gdzie pod działaniem lipazy śródbłonkowej (EL; ang. *endothelial lipase*) powstają ich remnanty (IDL). LDL powstają z IDL przy udziale lipazy wątrobowej (HL; ang. *hepatic lipase*) i są wzbogacone cholesterolu z HDL przy udziale białka transportującego estry cholesterolu (CETP; ang. *cholesterol ester transfer protein*).



Cząstki HDL powstają w wątrobie i jelicie oraz w toku degradacji CM i VLDL, z ich powierzchniowych fosfolipidów i wolnego cholesterolu. Wolny cholesterol jest pobierany z komórek obwodowych (w tym makrofagów w ścianie naczyniowej) przez nowopowstałe HDL (ang. *nascent-HDL*) i HDL3, z udziałem zależnego od ATP transportera ATP-A1 (ABCA1; ang. *ATP binding cassette transporter A1*) wiążącego się z apoA-I, a następnie estryfikowany przy udziale osoczowego enzymu acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT). Estry cholesterolu są transportowane przez dojrzałe HDL2 wiązane przez receptor SR-B1 hepatocytów, gdzie są wykorzystane w syntezie kwasów żółciowych. Jest to tzw. bezpośredni mechanizm zwrotnego transportu cholesterolu. W tzw. mechanizmie pośrednim CETP przenosi je z HDL do zawierających apoB lipoprotein z wymianą na TG. Lipoproteiny zawierające apoB są wychwytywane przez wątrobę za pośrednictwem receptorów LDL, a także innych błonowych receptorów (receptor VLDL, receptor

apoE). Hydroliza TG w HDL2 przez HL prowadzi do powstania HDL3 (ryc. 2).

Dostępne aktualnie metody analityczne dają jedynie pośredni, przybliżony wgląd w przemiany zarówno cholesterolu i TG, jak i w metabolizm i funkcje lipoprotein. Diagnostyka zaburzeń gospodarki lipidowej stanowi w praktyce klinicznej część oceny i kontroli ryzyka miażdżycy oraz związanych z nią chorób sercowo-naczyniowych. Stąd głównym celem diagnostyki laboratoryjnej dyslipidemii, definiowanej jako stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein we krwi odbiegają od wartości pożądaných, jest ocena zawartości we krwi lipoprotein o działaniu aterogennym. Metodyczne podejście do badania lipoprotein jest obecnie zróżnicowane – można ich zawartość we krwi oznaczać bezpośrednio jako liczbę cząstek [LDL-P, HDL-P, Lp(a)-P] lub ich stężenie, bądź też oceniać w sposób pośredni poprzez oznaczanie stężenia składników poszczególnych lipoprotein – cholesterolu lub apolipoprotein (apoB, apoA-I).



## 2. ORGANIZACJA WYTYCZNYCH

Członkowie Komitetu Sterującego, który przygotował niniejsze wytyczne, zostali wybrani przez Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskie Towarzystwo Lipidologiczne (PTL) jako eksperci w diagnostyce i leczeniu zaburzeń gospodarki lipidowej. Komitet Sterujący dokonał szczegółowego przeglądu opublikowanych dowodów naukowych, dotyczących postępowania w dyslipidemii, w tym rozpoznawania, leczenia, monitorowania i prewencji oraz krytycznej oceny procedur diagnostycznych i terapeutycznych, w tym oceny stosunku korzyści do ryzyka. Każdy rozdział podsumowano w ramach w formie przejrzystych i łatwych do zrozumienia zaleceń, zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania oraz najważniejsze punkty rekomendacji.

Eksperti wchodzący w skład zespołów piszących i recenzujących wytyczne wypełnili formularze deklaracji interesów w odniesieniu do wszystkich powiązań, które mogłyby być postrzegane jako rzeczywiste lub potencjalne źródła konfliktów interesów. Ostateczna wersja dokumentu zostaje opublikowana w czasopiśmie *Diagnostyka Laboratoryjna Journal of Laboratory Diagnostics* (wskazanie PTDL) oraz *Archives of Medical Science* (wskazanie PTL).

Zachęca się diagnostów laboratoryjnych oraz lekarzy różnych specjalności zajmujących się pacjentami z zaburzeniami lipidowymi, aby w pełni uwzględniali niniejsze wytyczne, gdy dokonują oceny klinicznej, a także kiedy określają i realizują medyczne strategie prewencji, diagnostyki lub leczenia. Wytyczne nie znoszą jednak w żaden sposób indywidualnej odpowiedzialności lekarzy za podejmowanie właściwych i dokładnych decyzji z uwzględnieniem stanu zdrowia danego pacjenta i po konsultacji z danym pacjentem oraz jeżeli jest to konieczne, z jego opiekunem. Na pracownikach opieki zdrowotnej spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisania/stosowania.

## 3. ZAGADNIENIA PRZEDANALITYCZNE

Badania składające się na profil lipidowy, zarówno podstawowe (TC, HDL-C, LDL-C, TG), jak i dodatkowe oznaczenia apoB oraz Lp(a) wykonuje się w surowicy lub osoczu. Ogólne podejście do fazy przedanalizacyj-

nej zakłada, że ocena profilu lipidowego powinna być dokonywana w warunkach codziennej aktywności i odżywiania się badanej osoby, a przez ok. 16 godzin na dobę ludzie nie są na czczo [4, 5]. Dlatego próbki krwi do wykonania tych badań nie muszą być pobierane na czczo [6]. Zalecające takie postępowanie stanowisko *European Atherosclerosis Society* (EAS) i *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) z 2016 r. jest oparte na danych wskazujących, że niewielki poposiłkowy wzrost stężenia TG [do 27 mg/dl (0,3 mmol/l)] nie powoduje istotnych zmian w ocenie profilu lipidowego w porównaniu z badaniami wykonywanymi w próbkach pobranych na czczo. Niewielkie różnice w interpretacji wyników dotyczą stężenia TG, cholesterolu nie-HDL oraz cholesterolu remnantów CM i remnantów VLDL. Rozważenie powtórzenia badania profilu lipidowego zaleca się przy stężeniu TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl) [2, 6].

### Zalecenia

*Próbki krwi do rutynowego badania profilu lipidowego, przede wszystkich LDL-C oraz TC, nie muszą być pobierane na czczo. Powtórzenie badań w materiale pobranym na czczo należy rozważyć przy stężeniu TG nie na czczo > 4,5 mmol/l (400 mg/dl).*

Stężenia składowych profilu lipidowego cechują się zmiennością wewnątrzsobniczą, wynoszącą dla TC 5 – 10%, a dla TG > 20%. Oprócz genetycznie determinowanych mechanizmów regulacji gospodarki lipidowej zmienność stężenia TC powodują również czynniki środowiskowe, takie jak aktywność fizyczna, dieta, palenie tytoniu czy długotrwałe nadużywanie alkoholu, a na zmienność stężenia TG wpływa dieta, w tym zawartość węglowodanów i alkoholu oraz aktywność fizyczna. Zmiany w profilu lipidowym zachodzą w czasie ciąży – szczególnie w 3 tryestrze (przede wszystkim wzrost stężenia TG, TC oraz Lp(a), w mniejszym stopniu LDL-C i HDL-C) [7]. Obserwuje się też zmienność sezonową ze zwiększeniem stężenia TC i TG w okresie zimowym [5, 8, 9]. Stężenie TC i LDL-C jest obniżone przez kilka tygodni po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym oraz w przewlekłym stanie zapalnym, np. w chorobach reumatycznych, a także u osób w wieku podeszłym, szczególnie po 75 roku życia (paradoks lipidowy) [10, 11, 12].

Wobec faktu, że cholesterol i TG są składnikami wielkocząsteczkowych lipoprotein, utrzymywanie opaski uciskowej przez  $\geq 3$  minut lub pozostawanie w pozycji stojącej ponad 30 minut przed pobraniem krwi może zwiększyć oznaczone ich stężenie o 10 – 12% wskutek tzw. efektu hemokoncentracji. Stężenie TC, HDL-C, LDL-C i TG w surowicy jest o ok. 3% większe niż w osoczu. Próbkę surowicy lub osocza można przechowywać w temperaturze lodówki ( $+4^{\circ}\text{C}$ ) do 4 dni, zaś dłuższe przechowywanie wymaga zamrożenia w  $-70^{\circ}\text{C}$ .

#### 4. TRIGLICERYDY

Triglicerydy, triacyloglicerole (TG), estry glicerolu i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych stanowią podstawowy składnik komórek tłuszczowych i są głównym źródłem energii dla organizmu. Zwiększone stężenie TG współistnieje z małym stężeniem HDL-C i dużą zawartością małych gęstych LDL (aterogenna dyslipidemia). Z punktu widzenia praktycznego oznaczanie stężenia TG jest niezwykle ważne w ocenie ryzyka resztkowego (rezydualnego), gdyż wysokie ich stężenie, nawet przy pożądanym poziomie LDL-C istotnie zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [13, 14].

##### 4.1. Metody oznaczania

TG są oznaczane metodami enzymatycznymi, zwykle po uwolnieniu glicerolu w reakcji hydrolizy enzymatycznej lub alkalicznej. Typowo, TG w próbce surowicy/osocza są poddawane działaniu LPL, co powoduje uwolnienie glicerolu i WKT. Dalej, z glicerolu pod wpływem kinazy glicerolowej i ATP powstaje 3-fosfoglicerol i adenozyno-5-difosforan (ADP). W kolejnej reakcji, w obecności oksydazy fosforanowoglicerolowej z 3-fosfoglicerolu i tlenu cząsteczkowego ( $\text{O}_2$ ) powstaje fosforan dihydroksyacetonu i  $\text{H}_2\text{O}_2$ , który reaguje z 4-chlorofenolem i 4-aminoantypiryną z wytworzeniem chinonoiminy o czerwonym zabarwieniu (reakcja Trindera) [15]. Natężenie powstałego zabarwienia pochodzącego od chinonoiminy, proporcjonalnego do stężenia TG w badanym materiale, jest mierzone spektrofotometrycznie w automatycznych analizatorach [16].

Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TG rekomendowany przez amerykański *National Cholesterol Education Program* (NCEP), wynosi  $\pm 15\%$ , a obowiązujący w sprawdzianach Centralnego Ośrodka Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej (COBJwDL)  $\pm 10\%$ .

#### 4.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok oznaczonego stężenia TG informację o wartościach pożądanых (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego i wartościach alarmowych wskazujących na ciężką dyslipidemię (tab. I).

Tabela I. Pożądane i alarmowe wartości stężenia TG w osoczu/surowicy [6, 8, 17].

	TG [mg/dl]	TG [mmol/l]
<b>Wartości pożądane</b>		
na czczo	< 150	< 1,7
nie na czczo	< 175	< 2,0
<b>Wartości alarmowe</b>		
Podjęzrenie zespołu chylomikronemii z dużym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki	> 880	> 10,0

Przeliczanie stężeń:  $[\text{mg/dl}] \times 0,011 = [\text{mmol/l}]$

#### 5. CHOLESTEROL CAŁKOWITY

Cholesterol jest jednym z najlepiej poznanych lipidów, co m. in. wynika z jego bezpośrednich powiązań z rozwojem miażdżycy. Cholesterol w organizmie pochodzi z diety oraz z biosyntezy zachodzącej w większości komórek, z przewagą hepatocytów i enterocytów. Jest transportowany we krwi głównie w LDL, a tylko ok. 30% jego krążącej puli znajduje się w HDL, VLDL oraz remnantach CM i remnantach VLDL. Wynik oznaczenia stężenia TC odzwierciedla zatem pośrednio, w przybliżeniu zawartość LDL w osoczu. Z punktu widzenia praktycznego stężenie TC jest obecnie stosowane wyłącznie w skali stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego SCORE oraz do oceny ciężkości hipercholesterolemii w przypadku braku wyniku oznaczenia LDL-C [1, 18].

##### 5.1. Metody oznaczania

Referencyjną metodą oznaczania cholesterolu jest cały czas chemiczna metoda Liebermanna i Burcharda w modyfikacji Abbela i Kendalla, oparta na reakcji cholesterolu z kwasem siarkowym [19, 20]. W praktyce medycznych laboratoriów diagnostycznych stężenie TC w surowicy/osoczu oznacza się metodami enzymatycznymi przy użyciu automatycznych analizatorów. W typowej metodzie, po enzymatycznej hydrolizie estrów cholesterolu za pomocą esterazy cholesterolowej,

cholesterol jest utleniany przez oksydazę cholesterolową do  $\Delta^4$ -cholestenonu z wytworzeniem nadtlenu wodoru ( $H_2O_2$ ) reagującego z 4-aminofenazonem i 4-chlorofenolem przy udziale peroksydazy, tworząc czerwony produkt (reakcja Trindera), którego stężenie jest oznaczane spektrofotometrycznie [15, 21].

Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TC, rekomendowany przez NCEP, wynosi  $\pm 9\%$ , a obowiązujący w sprawdzianach COBJwDL  $\pm 8\%$ .

## 5.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok oznaczonego stężenia TC informację o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. II).

Tabela II. Pożądane wartości stężenia TC w osoczu/surowicy [6, 8].

	TC [mg/dl]	TC [mmol/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo	< 190	< 5,0

Przeliczenie stężeń:  $[mg/dl] \times 0,026 = [mmol/l]$

## 6. CHOLESTEROL HDL

Lipoproteiny o dużej gęstości (HDL), w odróżnieniu od pozostałych lipoprotein charakteryzują się małą zawartością lipidów i dużą zawartością białka. HDL transportują ok. 25% obecnego we krwi cholesterolu, a jego zawartość w cząstkach tych lipoprotein cechuje się znaczną zmiennością. Stąd stężenie HDL-C w osoczu daje pośrednią i niedokładną informację na temat zawartości HDL we krwi. Niemniej jednak oznaczanie HDL-C pozostaje podstawowym badaniem w ocenie zawartości HDL we krwi, ponieważ metody bezpośredniego pomiaru liczby cząstek HDL (HDL-P) i poszczególnych ich subfrakcji (spektrometria rezonansu jądrowo-magnetycznego, badanie ruchliwości jonów, techniki elektroforetyczne) nie są dostępne w rutynowej diagnostyce laboratoryjnej i nie dostarczają wystarczających nowych danych by je rekomendować. Z praktycznego punktu widzenia, wytyczne EAS/ESC nie rekomendują obecnie oceny HDL-C jako celu leczenia czy w predykcji ryzyka sercowo-naczyniowego oraz w monitorowaniu leczenia zaburzeń lipidowych; HDL-C może natomiast być brany pod uwagę jako dodatkowy parametr w skali oceny ryzyka SCORE.

## 6.1. Metody oznaczania

Oznaczenia stężenia HDL-C wykonuje się w surowicy lub osoczu. Dawniej stosowane metody wymagały ultrawirowania lub częściowej precypitacji w celu izolacji frakcji HDL. Metodę referencyjną oznaczania HDL-C stanowiło połączenie ultrawirowania i chemicznego wytrącania w celu oddzielenia HDL od lipoprotein pozostałych klas, zawierających apoB [22]. W późnych latach 1990 zostały wprowadzone do medycznych laboratoriów diagnostycznych bezpośrednio (homogenne) metody oznaczania HDL-C, zastępując metody strąceniowe [3]. Oznaczanie metodą bezpośrednią, bez strącania LDL i VLDL, jest możliwe dzięki zastosowaniu detergentu rozpuszczającego HDL i blokującego adsorpcyjnie dostęp enzymów (esterazy i oksydazy cholesterolowej) do cholesterolu w cząstkach VLDL i LDL. Homogenne metody nowej generacji (kilka typów) są powszechnie dostępne, a odczynniki gotowe do użycia umożliwiają pełną automatyzację oznaczeń stężenia HDL-C w pierwotnej próbce surowicy/osocza krwi [3]. Metody bezpośrednie są dobrze wystandaryzowane (dla próbek od osób zdrowych) i wykazują dobrą precyzję oznaczeń. Jeżeli występują odchylenia wyników (*ang. measurements bias*) to głównie z powodu podłoża (matrycy), np. w dyslipidemii. Zarówno metody strąceniowe, jak i obecnie bezpośrednie, oznaczając stężenia HDL-C nie różnicują omówionych poniżej podklas HDL. Zgodnie z zaleceniami NCEP dopuszczalny całkowity błąd oznaczeń HDL-C metodą bezpośrednią wynosi  $\pm 13\%$  dla próbek normolipemicznych, zaś dla próbek dyslipemicznych od  $-20\%$  do  $+36\%$ . Większość niedokładnych wyników jest obserwowana przy stężeniach HDL-C  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l) [22]. W sprawdzianach COBJwDL obowiązująca granica błędów wynosi  $\pm 15\%$ . HDL stanowią heterogenną grupę małych dyskoidalnych i sferycznych cząstek różniących się gęstością (1,063 – 1,21 g/ml), rozmiarem (7,6 – 10,6 nm) i mobilnością elektroforetyczną oraz zawartością apolipoprotein i lipidów [23, 24]. Głównym komponentem białkowym cząstki HDL jest apoA-I, stanowiąca około 70% zawartości białka i odgrywająca istotną rolę w biogenezie i funkcji HDL [25]. HDL mogą być frakcjonowane różnymi technikami w zależności od ich fizykochemicznych właściwości i składu [26] (ryc. 3).

Metodą sekwencyjnego ultrawirowania uzyskuje się dwie frakcje: HDL2 – frakcja dużych lekkich cząstek, bogatych w lipidy, o gęstości 1,063 – 1,125 g/ml oraz HDL3



– frakcja małych, gęstych cząstek, bogatych w białka, o gęstości 1,125 – 1,21 g/ml. HDL2 i HDL3 nie stanowią jednorodnych frakcji. Mogą one być rozdzielone metodą gradientowej elektroforezy na żelu poliakrylamidowym na 5 subfrakcji o zmniejszających się rozmiarach: HDL2b, HDL2a, HDL3a, HDL3b, HDL3c. Metodą dwukierunkowej elektroforezy, która pozwala na rozdział w zależności od ładunku i rozmiaru cząstek otrzymano ponad 10 subfrakcji HDL. Dla ujednocnienia nomenklatury zaproponowano ostatnio podział HDL na 5 podklas wg fizycznych i chemicznych właściwości [27]:

1. bardzo duże (ang. *very large HDL*),
2. duże (ang. *large HDL*),
3. pośrednie (ang. *medium HDL*),
4. małe (ang. *small HDL*) oraz
5. bardzo małe (ang. *very small HDL*).

Wymienione na rycinie 3 metody analityczne/techniki pomiarowe pozwalają na bezpośrednie oznaczenie zawartości cząstek HDL w osoczu/surowicy (HDL-P) oraz różnicowanie ich podfrakcji / subfrakcji, co umożliwia pewną charakterystykę czynnościową [26, 28]. Ze względu na różne wyniki uzyskiwane dla poszczególnych subfrakcji HDL, co do ich właściwości predykcyjnych (najwięcej badań wskazuje, że małe gęste HDL są frakcją proaterogenną), ocena ich ma głównie wymiar badawczy [29, 30, 31].

### Zalecenia

*W chwili obecnej oznaczanie HDL-P wymaga standaryzacji metod i określenia wartości pożądanych (docelowych) wyników, co uniemożliwia rutynowe wykonywanie tych badań.*

*Obecnie nie ma bezpośrednich dowodów przydatności oznaczania subfrakcji HDL w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego.*

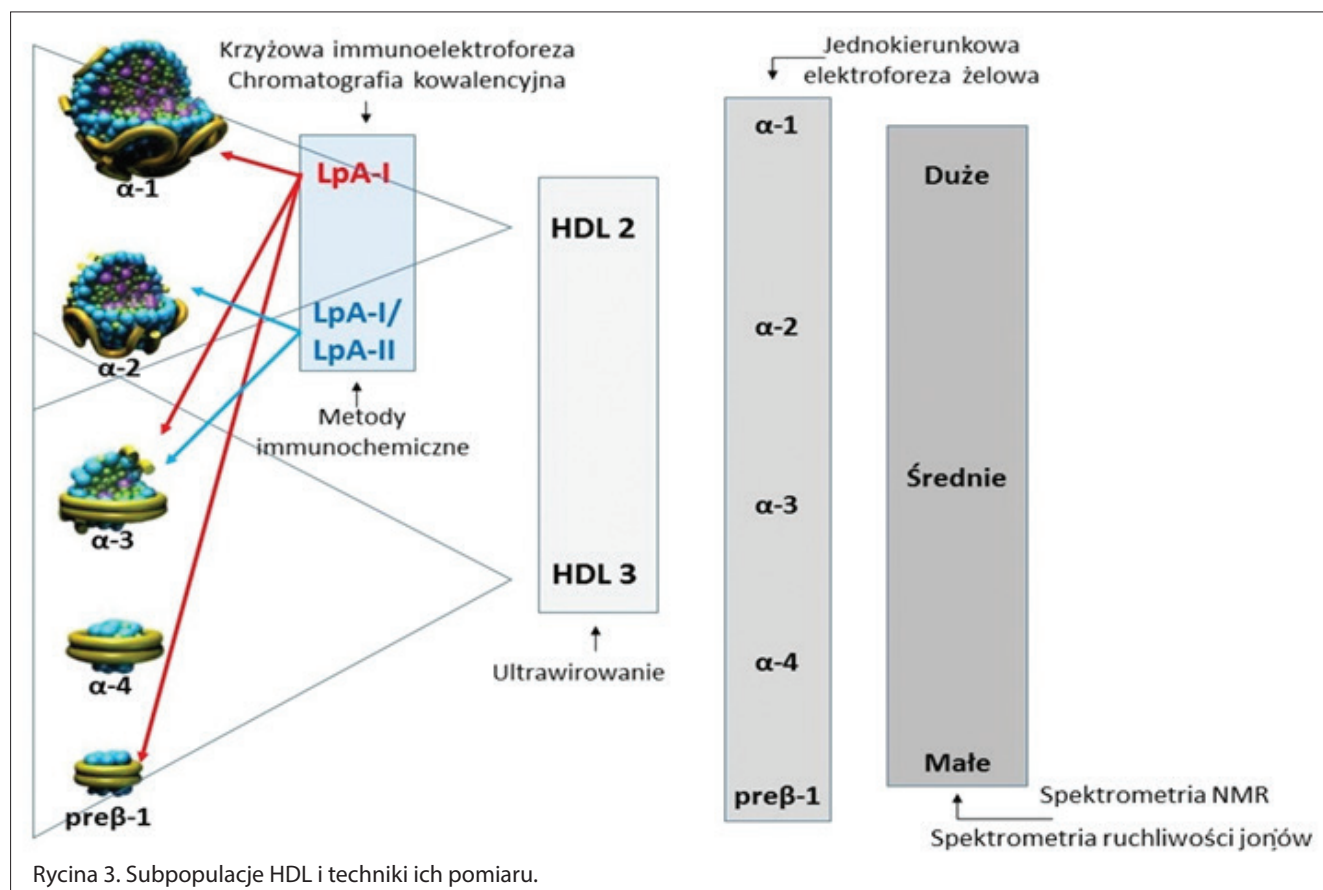
### 6.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok oznaczonego stężenia HDL-C informację o wartościach pożądanych (docelowych) z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. III).

Tabela III. Pożądane wartości stężenia HDL-C w osoczu/surowicy [6, 8].

	HDL-C [mg/dl]	HDL-C [mmol/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo		
kobiety	> 45	> 1,2
mężczyźni	> 40	> 1,0

Przeliczanie stężeń:  $[mg/dl] \times 0,026 = [mmol/l]$



## 7. DYSFUNKCJONALNE HDL

Przeciwniażdżycowe działanie HDL jest związane przede wszystkim z ich udziałem w zwrotnym transporcie cholesterolu, ale także z aktywnością przeciwzapalną, antyoksydacyjną, antyapoptotyczną, antykoagulacyjną, cytoprotekcyjną oraz naczyniorozkurczową. Czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe są zmienione właściwości HDL, a przede wszystkim powstawanie dysfunkcyjnych cząstek HDL [32-35]. Powstawanie dysfunkcyjnych HDL jest powodowane przede wszystkim przez stan zapalny, ale także przez stres oksydacyjny lub proces glikacji. Istotną rolę odgrywa tu zwiększona ekspresja mieloperoksydazy (MPO, E.C. 1.11.1.7) [36]. MPO katalizuje modyfikacje apoA-I i w efekcie hamuje zależny od ABCA1 transport zwrotny cholesterolu, przyczyniając się do tworzenia komórek piankowatych i powstawania w naczyniu nacieku tłuszczowego (ryc. 4A). Stan zapalny indukuje także przemianę HDL polegającą na:

- niedoborze/braku paraoksonazy (PON-1) i peroksydazy glutationowej (GPx),
- zmianie stosunku apoA-I/ApoA-II,
- obecności białek ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (SAA) i ceruloplazminy (ryc. 4B).

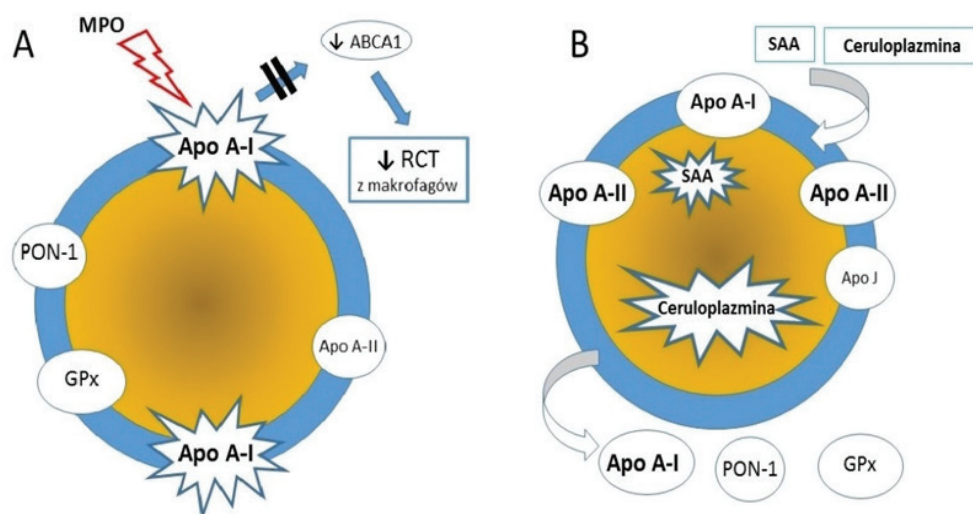
Szczególne role w zmniejszaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przypada PON-1 (arylodialkilofosfataza, E.C. 3.1.8.1), która jest enzymem hydrolizującym toksyczne związki fosforoorganiczne, nadtlenni fosfolipidowe oraz wodorotlenki estrów cholesterolu [37]. Rola

PON-1 polega na ochronie frakcji LDL przed oksydacyjną modyfikacją, zapobiegając powstawaniu aterogennych cząstek oksydowanych LDL (oxLDL) [38, 39].

Stężenie HDL-C nie dostarcza informacji o funkcjonalności HDL. Dotychczas nie opracowano metod bezpośredniego oznaczenia dysfunkcyjnych HDL do ich rutynowego stosowania. Znając mechanizmy ich powstawania, można próbować przewidywać ten proces w stanie zapalnym, rozpoznawanym i monitorowanym przy pomocy standardowych markerów białka C-reaktywnego (CRP) i interleukiny 6 (IL-6) oraz MPO i PON-1 bezpośrednio powiązanych z dysfunkcyjnością tych lipoprotein. Z punktu widzenia praktycznego, nie mając złotego standardu oceny (powtarzalnego, prostego i taniego) funkcjonalności HDL, oznaczenie dysfunkcyjnych HDL nie ma żadnego znaczenia klinicznego. Natomiast wiedza na ten temat jest kluczowa, ponieważ już w prewencji pierwotnej u pacjentów z otyłością, palących papierosy, czy też w prewencji wtórnej i/lub w przewlekłej chorobie nerek większość cząstek HDL może być dysfunkcyjna i może mieć podobne właściwości aterogenne jak cząstki LDL.

### Zalecenia

*Przydatność kliniczna oznaczania dysfunkcyjnych HDL, a także takich biomarkerów jak MPO i PON-1 w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie została dotychczas określona i wymaga dalszych badań. Jak dotąd, nie ma ono żadnego znaczenia klinicznego.*



Rycina 4. Dysfunkcyjne cząstki HDL.

**A** – HDL modyfikowany przez mieloperoksydazę; **B** – zapalny HDL. SAA – surowiczy amyloid A, PON-1 – paraoksonaza-1, GPx – peroksydaza glutationowa, RCT – zwrotny transport cholesterolu, ABCA1 – zależny od ATP transporter A1

## 8. CHOLESTEROL LDL

Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) transportują ok. 70% cholesterolu obecnego we krwi. Cholesterol i jego estry stanowią 40 – 50% masy cząstek LDL. Ze względu na kluczowe predykcyjne znaczenie LDL w procesie aterosklerozy, stężenie LDL-C, pośrednio odzwierciedlające zawartość LDL we krwi, jest podstawowym lipidowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a określone jego wartości – celem leczenia hipolipemizującego. Brak konieczności pobierania na czczo próbek krwi do badań profilu lipidowego zwiększa dostępność i ułatwia wyliczanie/oznaczanie stężenia LDL-C [2, 3, 6, 8].

### 8.1. Metody oznaczania/wyliczania

Referencyjną metodą oznaczania stężenia LDL-C jest kwantyfikacja beta oparta na preparatywnym ultrawirrowaniu materiału (surowicy, osocza), rozdzielającym lipoproteiny w zależności od ich gęstości na dwie frakcje: CM i VLDL (odrzucają) oraz LDL, HDL, IDL i Lp(a). W tej frakcji jest oznaczane stężenie LDL-C i cholesterolu Lp(a). W codziennej praktyce stężenie LDL-C najczęściej jest wyliczane, rzadziej oznaczane metodami bezpośrednimi (homogennymi).

Powszechnie stosowanym do wyliczania stężenia LDL-C jest wzór Friedewalda, z wykorzystaniem oznaczonych stężeń TC, HDL-C i TG oraz przyjętej wartości stosunku stężenia TG do VLDL-C [40]:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 \text{ [w mg/dl]}$$

lub

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2,2 \text{ [w mmol/l]}$$

Wzorem tym nie należy się posługiwać przy dużym stężeniu TG (> 4,5 mmol/l, 400 mg/dl) – stosunek TG do VLDL-C jest wtedy inny niż w nim przyjęty. Wyliczanie stężenia LDL-C przy pomocy wzoru Friedewalda może być również zakłócanie przez obecność IDL oraz w stanach przebiegających ze zmianą składu cząstek lipoprotein (otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, choroby nerek, choroby wątroby). Wzór Friedewalda, nawet przy spełnianiu tych warunków przedanalizacyjnych, ma tendencję do zaniżania wyliczonych stężeń LDL-C przy niskich stężeniach LDL-C (< 1,8 mmol/l, 70 mg/dl) i stężeniach TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) [41]. Wyliczone stężenie LDL-C jest ponad-

to obciążone sumą błędów oznaczeń, których wyniki są wykorzystane we wzorze.

Do kilku zaproponowanych modyfikacji wzoru Friedewalda należy wzór Martina i Hopkinsa (2013) [40]:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/x \text{ (w mg/dl)}$$

gdzie x – stosunek TG do VLDL-C wyznaczony na podstawie stężeń TG i nie-HDL-C; wartości dostępne w specjalnych tabelach lub internetowych kalkulatorach, np. [www.ldlcalculator.com](http://www.ldlcalculator.com). Jak wykazano, ten wzór pozwala na dokładniejsze niż wzór Friedewalda wyliczenie stężenia LDL-C przy niskich jego wartościach oraz gdy stężenie TG wynosi 2,0 – 4,5 (175 – 400 mg/dl), w tym w próbkach pobieranych nie na czczo [41, 42, 43].

Stężenie LDL-C można oznaczać za pomocą metod bezpośrednich (homogennych). Stosowane obecnie metody trzeciej generacji wykorzystują odczynniki zawierające różne detergenty, surfaktanty, pochodne węglowodanów i inne czynniki blokujące lub rozpuszczające poszczególne frakcje lipoprotein, selektywnie udostępniające LDL-C reakcom esterazy i oksydazy cholesterolowej. Metody te są wykorzystywane w automatycznych analizatorach. Ze względu na znaczną różnorodność metodyczną, bezpośrednio metody oznaczania LDL-C różnią się pod względem dokładności (spójności metrologicznej z metodą referencyjną) i precyzji oznaczeń [43]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia/wyliczenia stężenia LDL-C, rekomendowany przez NCEP, wynosi  $\pm 12\%$ .

#### Zalecenia

Stężenie LDL-C można wyliczać przy pomocy wzoru Friedewalda lub Martina i Hopkinsa przy stężeniu TG  $\leq 4,5$  mmol/l (400 mg/dl); wyliczenia przy pomocy wzoru Martina i Hopkinsa są dokładniejsze przy niskich stężeniach LDL-C oraz stężeniu TG > 2,0 mmol/l (175 mg/dl) i powinny być rekomendowane.

U osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C zamiast LDL-C zaleca się wyliczanie nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB.

### 8.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok wyliczonego/oznaczonego stężenia LDL-C informację

Tabela IV. Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego zmodyfikowane wg zaleceń ESC/EAS 2019. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.

<b>ekstremalne</b>	Stan po ostrym zespole wieńcowym i z wywiadem innego incydentu naczyniowego w ciągu 2 lat; stan po ostrym zespole wieńcowym i występowanie chorobie naczyń obwodowych lub chorobie wielołożyskowej <sup>1</sup> (miażdżycy wielopoziomowej); stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa lub stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia – pomimo optymalnego, maksymalnego tolerowanego leczenia statynami <sup>2</sup>
<b>bardzo duże</b>	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych choroba sercowo-naczyniowa; cukrzyca z uszkodzeniem narządowym <sup>3</sup> lub co najmniej 3 czynnikami ryzyka <sup>4</sup> , cukrzyca typu 1 o wczesnym początku, trwająca > 20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub z innym dużym czynnikiem ryzyka <sup>4</sup> ; ryzyko ≥ 10% wg skali Pol-SCORE
<b>duże</b>	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4.9 mmol/l (> 190 mg/d), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180/110 mmHg; hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego, trwająca ≥ 10 lat, lub z innym dodatkowym czynnikiem ryzyka <sup>4</sup> ; przewlekła choroba nerek z eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; ryzyko ≥ 5% i < 10% wg skali Pol-SCORE
<b>umiarkowane</b>	Cukrzyca typu 1 u pacjentów < 35 r.ż., typu 2 u pacjentów < 50 r.ż., z czasem trwania < 10 lat, bez innych czynników ryzyka; ryzyko < 5% wg skali Pol-SCORE
<b>małe</b>	ryzyko < 1% wg skali Pol-SCORE

<sup>1</sup> choroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) definiowana jest jako występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych – naczynia wieńcowa, tętnice dogłowe i/lub naczynia obwodowe;

<sup>2</sup> dotyczy wszystkich 4 sytuacji klinicznych związanych z ryzykiem ekstremalnym;

<sup>3</sup> uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii lub neuropatii;

<sup>4</sup> wiek, nadciśnienie, dyslipidemia, palenie, otyłość.

Tabela V. Pożądane i alarmowe wartości stężenia LDL-C w osoczu/surowicy [6, 8].

	LDL-C [mg/dl]	LDL-C [mmol/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo		
ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe	< 40	< 1,0
bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	obniżenie o ≥ 50% i < 55	obniżenie o ≥ 50% i < 1,4
duże ryzyko sercowo-naczyniowe	obniżenie o ≥ 50% i < 70	obniżenie o ≥ 50% i < 1,8
umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	< 100	< 2,6
małe ryzyko sercowo-naczyniowe	< 115	< 3,0
<b>Wartości alarmowe</b>		
homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna ze skrajnie dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym		
u osób nieleczonych	> 500	> 13,0
u osób leczonych	> 300	> 8,0
heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym u osób nieleczonych*	> 190	> 5,0

\*u osób leczonych stężenie LDL-C pomnożone przez 1,43 określa stężenie LDL-C, jakie byłoby bez leczenia

Przeliczenie stężeń: [mg/dl] × 0,026 = [mmol/l]

o wykorzystanym do wyliczenia wzorze lub użyciu bezpośredniej metody oznaczenia oraz o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (Tabela IV) i wartości alarmowych wskazujących na ciężką dyslipidemię (tab. V).

## 9. CHOLESTEROL nie-HDL

Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C) stanowi zintegrowany wskaźnik stężenia wszystkich lipoprotein, które według obecnej wiedzy są związane z inicjacją i progresją

miażdżycy. Są to cząstki zawierające apoB: LDL, VLDL, IDL, CM, remnanty CM i remnanty VLDL oraz Lp(a). Określanie nie-HDL-C jest bardzo ważne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i powinno być stałym elementem profilu lipidowego, ponieważ przedstawia stężenie wszystkich aterogennych frakcji lipoprotein i na podstawie dostępnych badań jest bardziej predyktywne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C [44, 45].

Stężenie nie-HDL-C wylicza się ze wzoru:

$$\text{nie HDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C}$$

Wyliczanie nie-HDL-C jest bardziej miarodajne w porównaniu do wyliczeń stężenia LDL-C [45, 46]. Niemniej jednak, podobnie jak w przypadku stosowania innych wzorów, dokładność wyliczenia nie-HDL-C zależy od biologicznej i analitycznej zmienności stężenia TC oraz HDL-C. Biologiczna zmienność stężenia HDL-C jest jednak znacznie mniejsza niż innych parametrów lipidowych, w tym przede wszystkim TG. Ponadto, stężenia HDL-C są znacznie mniejsze niż stężenia TC, co minimalizuje ich wpływ na zmiany wyliczanego stężenia nie-HDL-C.

### 9.1. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok wyliczonego stężenia nie-HDL-C informację o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. VI).

Tabela VI. Pożądane wartości stężenia nie-HDL-C w osoczu/surowicy [6, 8].

	nie-HDL-C [mg/dl]	nie-HDL-C [mmol/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo*		
ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe	< 70	< 1,8
bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	< 85	< 2,2
duże ryzyko sercowo-naczyniowe	< 100	< 2,6
umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	< 130	< 3,4

\*wg EAS/EFLM (2016) różnica wartości odcięcia dla umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego na czczo i nie na czczo jest minimalna: 3,8 mmol/l (145 mg/dl) vs 3,9 mmol/l (150 mg/dl) [6], zatem do pominięcia.  
Przeliczanie stężeń: [mg/dl] × 0,026 = [mmol/l]

#### Zalecenia

Nie-HDL-C jest wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie rekomendowanym u osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C.

Wyliczone stężenie nie-HDL-C powinno być rutynowo zamieszczane w każdym laboratoryjnym raporcie profilu lipidowego.

## 10. APOLIPOPROTEINA B

Apolipoproteina B (apoB), będąca elementem struktury wszystkich lipoprotein oprócz HDL, występuje w dwóch izoformach: apoB 100 (m. cz. 550 kD), syntetyzowanej w hepatocytach, obecnej w VLDL, IDL

i LDL oraz jej fragmentu, apoB 48 (m. cz. 265 kD), syntetyzowanej w enterocytach, obecnej w CM i ich remnantach [6, 47].

### 10.1. Metody oznaczania

ApoB jest oznaczana w surowicy/osoczu metodami immunoturbidymetrycznymi i immunonefelometrycznymi. Przeciwciała stosowane w tych metodach są skierowane przeciwko apoB 100, przy pomocy niektórych oznacza się również apoB 48. W próbkach krwi pobieranych na czczo > 90% apoB stanowi apoB 100. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania VLDL przyjmuje się, że przy stężeniu TG < 2,3 mmol/l (200 mg/dl) prawie wszystkie oznaczane cząsteczki apoB są składnikami LDL. Ponieważ w każdej cząstce LDL znajduje się jedna cząsteczka apoB 100, oznaczone stężenie apoB jest miarą liczby cząstek LDL w surowicy/osoczu.

Immunochemiczne metody oznaczania apoB są standaryzowane z wykorzystaniem wtórnego materiału referencyjnego IFCC/WHO SP3-08 oraz pierwotnego materiału referencyjnego – frakcji LDL uzyskanej metodą ultrawierowania. Rekomendowana przez NCEP granica dopuszczalnego błędu oznaczenia stężenia apoB wynosi  $\pm 6\%$ .

### 10.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok stężenia apoB informację o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. VII).

Tabela VII. Pożądane wartości stężenia apoB w osoczu/surowicy [6, 8].

	apoB [mg/dl]	apoB [g/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo		
ekstremalne ryzyko sercowo-naczyniowe	< 55	0,55
bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe	< 65	0,65
duże ryzyko sercowo-naczyniowe	< 80	0,8
umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe	< 100	1,0

Przeliczanie stężeń: [mg/dl] × 0,01 = [g/l]

**Zalecenia**

Oznaczanie apoB może być, przy dostępności oznaczenia, alternatywą dla stężenia LDL-C, szczególnie u osób ze stężeniem TG > 4,5 mmol/l (400 mg/dl), otyłością, cukrzycą, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C.

Wyliczane ilorazy (wskaźniki) wyników badań profilu lipidowego, takie jak: TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C czy apoB/apoA-I nie mają znaczenia klinicznego w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego.

**11. LIPOPROTEINA (a)**

Cząstki lipoproteiny (a) [Lp(a)] są subpopulacją LDL o podobnej strukturze, zawierają jedną cząsteczkę apolipoproteiny B 100, z którą kowalencyjnie, poprzez mostek disiarczkowy, połączona jest apolipoproteina (a) [apo(a)]. Cząsteczka apo(a) cechuje się znaczną homologią sekwencji aminokwasowej z plazminogenem, zawiera domenę proteazową oraz tzw. domeny „obwarzankowe” (*ang. kringles*) IV i V. Masa Lp(a) cechuje się dużą zmiennością międzyosobniczą, zależną od liczby powtórzeń domeny *kringle* IV typu 2 (KIV-2), mogącej wynosić od 3 do 40, uwarunkowanej genetycznie przez liczbę tandemowych powtórzeń sekwencji genomowej w genie *LPA*. Ta genetycznie zdeterminowana wielkość cząstki Lp(a) pozostaje w odwrotnie proporcjonalnym związku z szybkością jej syntezy w wątrobie i stężeniem w surowicy/osoczu – cząstki o mniejszej masie (mniejszej liczbie powtórzeń KIV-2) występują w większym stężeniu, a cząstki o większej masie (większej liczbie powtórzeń KIV-2) – w mniejszym stężeniu [6, 48]. W Polsce wciąż bardzo rzadko oznacza się stężenie lipoproteiny(a), a wiedza na jej temat jest bardzo ograniczona. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, by to zmienić możliwie jak najszybciej. Wiąże się to z ogromnym postępem nauki w tej dziedzinie. Dzisiaj już wiemy, że jest to niezależny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego oraz że nawet 20-30% pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i/lub ostrym zespołem wieńcowym może mieć podwyższone stężenie Lp(a), powyżej 50 mg/dl często przy pożądanych stężeniach LDL-C oraz że pojawiają się możliwości farmakologicznego zmniejszenia stężenia Lp(a) [49, 50, 51].

**11.1. Metody oznaczania**

Stężenie Lp(a) oznacza się w osoczu/surowicy głównie przy pomocy metod immunochemicznych – immunoturbidymetrycznej, immunonefelometrycznej, różnych metod immunoenzymatycznych, w tym ELISA, i in. Standaryzacja immunochemicznych metod oznaczania Lp(a) jest oparta na metrologicznej spójności kalibratorów z pierwotnym materiałem referencyjnym IFCC/WHO. Pomimo to nie uzyskano wystarczającej harmonizacji wyników uzyskiwanych różnymi metodami, co uznaje się za następstwo wpływu zmienności wielkości cząsteczki apo(a) na oznaczenia immunochemiczne Lp(a), mogącej prowadzić do zawyżenia wyników w przypadku dużych i zaniżenia w przypadku małych izoform [52 – 55].

**11.2. Raportowanie wyników**

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok stężenia Lp(a) informację o pożądanych (docelowych) wartościach w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego oraz alarmowych wskazujących na ciężką dyslipidemię (tab. VIII).

Stężenie cholesterolu LDL jest oznaczane lub wyliczane łącznie ze stężeniem cholesterolu Lp(a). Lp(a), szczególnie występująca w dużym stężeniu, może być przyczyną zawyżenia oznaczanego stężenia LDL-C. Stężenie LDL-C wyliczane przy pomocy wzoru Friedewalda można skorygować do stężenia Lp(a) korzystając z modyfikacji Dahlena tego wzoru, opartej na założeniu, że cholesterol stanowi 30% masy cząsteczki Lp(a) [6, 55]:

$$\text{LDL-C}_{\text{skor}} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5 - [\text{Lp(a)} \times 0,3]$$

(wszystkie stężenia w mg/dl)

Tabela VIII. Pożądane i alarmowe wartości stężenia Lp(a) w osoczu/surowicy [6, 8, 54].

	Lp(a) [mg/dl]	Lp(a) [nmol/l]
<b>Wartości pożądane</b> na czczo i nie na czczo	< 30	< 75
<b>Wartości alarmowe</b>		
umiarkowane ryzyko	30 - 50	75 - 125
duże ryzyko	> 50	> 125
bardzo duże ryzyko zawału serca i zwiężenia zastawki aorty	> 180	> 450

Przeliczanie stężeń: [mg/dl] × 2,5 = [nmol/l]\*

\*ze względu na niejednorodność masy cząsteczkowej Lp(a) przeliczanie jej stężenia z mg/dl na nmol/l daje wynik przybliżony

Korekty opartej na tej samej zasadzie można dokonywać w przypadku wyliczenia stężenia LDL-C z użyciem innych wzorów lub oznaczania metodami bezpośrednimi.

### Zalecenia

*Należy dążyć, by u każdej dorosłej osoby co najmniej raz w życiu wykonać oznaczenie stężenia Lp(a) dla wykrycia pacjentów o najwyższym ryzyku, ze stężeniem Lp(a) > 180 mg/dl.*

*Już stężenia Lp(a) > 30 mg/dl istotnie zwiększają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, dlatego pomiar Lp(a) należy rozważyć u wszystkich pacjentów z przedwczesnym wystąpieniem choroby sercowo-naczyniowej, brakiem oczekiwanego efektu leczenia statyną, a także w przypadku osób o granicznym ryzyku między umiarkowanym i dużym, w celu lepszej stratyfikacji ryzyka.*

*U pacjentów, u których w rozszerzonym profilu lipidowym wykonano oznaczenie stężenia Lp(a) należy dokonywać korekty stężenia LDL-C zgodnie z modyfikacją Dahlena.*

## 12. REMNANTY CHYLOMIKRONÓW I REMNANTY VLDL

Bogate w TG remnanty CM i remnanty VLDL powstające z tych lipoprotein pod działaniem śródbłonkowej i wątrobowej lipazy lipoproteinowej oraz CETP, wywierają niezależne od LDL działanie aterogenne. Częstki remnantów o rozmiarach znacznie mniejszych od ich prekursorów wnikają do błony wewnętrznej tętnic, są wchłaniane przez makrofagi z tworzeniem komórek piankowatych, a podczas ich tworzenia są uwalniane reaktywne formy tlenu uszkadzające śródbłonek i inicjujące stan zapalny [6, 56]. Pomimo, że dowody naukowe w sposób jednoznaczny wskazują, że ocena stężenia remnantów może pomóc w redukcji resztkowego (rezydualnego) ryzyka sercowo-naczyniowego [57] oznaczanie remnantów ma wciąż małe znaczenie w codziennej praktyce klinicznej. Można jednak rozważać określanie ich zawartości we krwi dla całościowej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

### 12.1. Metody oznaczania

Remnanty CM i remnanty VLDL są oznaczane w osoczu lub surowicy próbek krwi pobieranych nie na czczo. Immunochemiczne metody oznaczania kompletnych cząstek remnantów nie znalazły zastosowania w praktyce. Ostatnio opracowano homogenną metodę oznaczania stężenia cholesterolu remnantów CM i remnantów VLDL (Remn-C) do wykorzystania na automatycznych analizatorach. Stężenie Remn-C można w łatwy sposób wyliczyć ze wzoru:

$$\text{Remn-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{LDL-C}$$

Wykorzystane we wzorze stężenie LDL-C musi być oznaczone metodą bezpośrednią w próbce materiału pobranego nie na czczo. Wyliczone stężenie Remn-C wykazuje dużą zgodność z oznaczonym metodą bezpośrednią [6].

### 12.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok wyliczonego stężenia Remn-C informację o pożądanym (docelowym) jego wartościach w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu *Copenhagen General Population Study* mediana (przedział międzykwartylowy) stężenia Remn-C w badanej populacji wynosiły 0,6 (0,4 – 0,9) mmol/l [23 (15 – 35) mg/dl] [58]. Zgodnie z badaniami klinicznymi i epidemiologicznymi, jako pożądane stężenie Remn-C przyjmuje się wartości < 0,9 mmol/l (< 35 mg/dl) [6].

### Zalecenia

*U pacjentów, u których w profilu lipidowym stężenie LDL-C zostało oznaczone nie na czczo metodą bezpośrednią można dodatkowo wyliczyć stężenie Remn-C. Jednak ze względu na konieczność oznaczania stężenia LDL-C i brak rekomendowanych docelowych stężeń Remn-C, jego zastosowanie w praktyce klinicznej jest ciągle ograniczone.*

## 13. PROFIL LIPIDOWY – RAPORT LABORATORYJNY

Profil lipidowy obejmuje zestaw opisanych powyżej badań wykonywanych w osoczu lub surowicy krwi oraz wyliczeń, w celu rozpoznawania dyslipidemii jako

czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego i monitorowania jej leczenia:

- stężenie cholesterolu całkowitego (TC)
- stężenie cholesterolu HDL (HDL-C)
- stężenie cholesterolu LDL (LDL-C)
- stężenie cholesterolu nie-HDL (nie-HDL-C)
- stężenie triglicerydów (TG)

Profil lipidowy może być uzupełniony o, wykonane zgodnie ze wskazaniami, badania:

- stężenie apolipoproteiny B (apoB)
- stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)]
- stężenie cholesterolu remnantów CM i remnantów VLDL (Remn-C)

Zastosowanie eksperymentalne mają badania:

- stężenie/aktywność mieloperoksydazy (MPO)
- stężenie/aktywność paraoksonazy (PON-1)

Laboratoryjny raport profilu lipidowego (tab. IX) poza wynikami oznaczeń powinien zawierać informację o sposobie określenia stężenia LDL-C (jak wyliczone/oznaczone) oraz docelowe (pożądane) stężenia oznaczonych analitów. Przy podejrzeniu ciężkich dyslipidemii powinien także zawierać informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza w przypadku stężenia LDL-C wskazującego na możliwe rozpoznanie heterozygotycznej (> 190 mg/dl, 5,0 mmol/l) lub homozygotycznej (> 500 mg/dl, 13,0 mmol/l) hipercholesterolemii rodzinnej (FH), stężenia Lp(a) > 180 mg/dl (450 nmol/l) wskazującego na bardzo duże ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, lub stężenia TG > 880 mg/dl (10,0 mmol/l) wskazującego na duże ryzyko ostrego zapalenia trzustki lub w przypadku niektórych typowych objawów na ryzyko zespołu chylomikronemii rodzinnej (FCS). Pomocne dla laboratoryjnej interpretacji i autoryzacji wyników w laboratorium

Tabela IX. Profil lipidowy – zawartość raportu laboratoryjnego.

Badanie	Wynik [mg/dl] [mmol/l]	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
<b>Cholesterol całkowity (TC)</b>		na czczo i nie na czczo: < 190 mg/dl (5,0 mmol/l)	
<b>Cholesterol HDL (HDL-C)</b>		na czczo i nie na czczo: K > 45 mg/dl (1,2 mmol/l); M > 40 mg/dl (1,0 mmol/l)	
<b>Triglicerydy (TG)</b>		na czczo: < 150 mg/dl (1,7 mmol/l); nie na czczo: < 175 mg/dl (2,0 mmol/l)	> 880 mg/dl (10,0 mmol/l) – podejrzenie zespołu chylomikronemii
<b>Cholesterol LDL (LDL-C)</b> <i>wyliczone wg równania. .... oznaczone</i>		na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne: < 40 mg/dl (1,0 mmol/l); bardzo duże: < 55 mg/dl (1,4 mmol/l); duże: < 70 mg/dl (1,8 mmol/l); umiarkowane: < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); małe: < 115 mg/dl (3,0 mmol/l)	> 500 mg/dl (13 mmol/l) – podejrzenie homozygotycznej FH; > 190 mg/dl (5,0 mmol/l) – podejrzenie heterozygotycznej FH
<b>Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C)</b>		na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne: < 70 mg/dl (1,8 mmol/l); bardzo duże: < 85 mg/dl (2,2 mmol/l); duże: < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); umiarkowane: < 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	
<b>Apolipoproteina B (apoB)</b>		na czczo i nie na czczo, ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne: < 55 mg/dl; bardzo duże: < 65 mg/dl; duże: < 80 mg/dl; umiarkowane: < 100 mg/dl	
<b>Lipoproteina (a) [Lp(a)]</b>		na czczo i nie na czczo: < 30 mg/dl (75 nmol/l)	30 – 50 mg/dl (75 – 125 nmol/l) – umiarkowane ryzyko; > 50 mg/dl (125 nmol/l) – duże ryzyko; > 180 mg/dl (450 nmol/l) – bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe

FH – hipercholesterolemia rodzinna; K – kobiety; M – mężczyźni

Przy stężeniu TG > 400 mg/dl (4,5 mmol/l) stężenie LDL-C nie jest wyliczane. Ekwiwalentnym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest stężenie nie-HDL-C lub apoB.



diagnostycznym są zamieszczane na formularzu zlecenia profilu lipidowego informacje, czy u pacjenta występuje nadwaga/otyłość i/lub cukrzyca oraz czy stosowane jest u niego leczenie hipolipemizujące.

### Zalecenia

*Konieczność pilnej konsultacji lekarskiej powinna zostać odnotowana w raporcie laboratoryjnym, jeśli stwierdzono w profilu lipidowym alarmowe poziomy wskazujące na ciężką dyslipidemię.*

### PIŚMIENNICTWO

- Banach M, Jankowski P, Józwiak J, et al. PoLA/CFPIP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians 2016. Arch Med Sci. 2017; 13: 1-45.
- Langlois MR\*, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med. 2019; <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. Clin Chem. 2018; 64: 1006-1033.
- Lambert JE, Parks EJ. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. Biochim Biophys Acta. 2012; 1821: 721-726.
- Boren J, Matikainen N, Adiels M, Taskinen MR. Postprandial hipertriglyceridemia as a coronary risk factor. Clin Chim Acta. 2014; 431: 131-142.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem. 2016; 62: 930-946.
- Maieran SM, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. Expert Opin Investig Drugs. 2018; 27: 427-435.
- The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019; 40. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- Bucolo G, David H: Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. Clin Chem. 1973; 19(5): 476-482.
- Myasoedova E, Crowson CS, Maradit Kremers H, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 482-487.
- Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. Kardiol Pol. 2016; 74: 213-223.
- Colantonio LD, Bittner V, Reynolds K, et al. Association of Serum Lipids and Coronary Heart Disease in Contemporary Observational Studies. Circulation. 2016; 133: 256-264.
- Quspe R, Hendrani AD, Baradaran-Noveiry B, et al. Characterization of lipoprotein profiles in patients with hypertriglyceridemic Fredrickson-Levy and Lees dyslipidemia phenotypes: the Very Large Database of Lipids Studies 6 and 7. Arch Med Sci. 2019; 15: 1195-1202.
- Quspe R, Manalac RJ, Faridi KF, et al. Relationship of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio to the remainder of the lipid profile: The Very Large Database of Lipids-4 (VLDL-4) study. Atherosclerosis. 2015; 242: 243-250.
- Trinder P: Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem. 1969; 6: 24-27.
- Siedel J, Schmuck R, Staepels J, et al.: Long term stable, liquid ready-to-use monoreagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP-method). AACC Meeting Abstract 34. Clin Chem. 1993; 39: 1127.
- Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". Atherosclerosis. 2018; 275: 265-272.
- Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M, et al. Management of familial heterozygous hypercholesterolemia: Position Paper of the Polish Lipid Expert Forum. J Clin Lipidol. 2013; 7: 217-221.
- Li L-H, Dutkiewicz EP, Huang Y-C, et al. Analytical methods for cholesterol quantification. J Food Drug Ann. 2019; 27: 375-386.
- Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, Colwell JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. Clin Chem. 1977; 23: 882-884.
- Allain CC, Poon LS, Chan CS et al. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem. 1974; 20(4): 470-475.
- Warnick GR, Nauck M, Rifai N: Evolution of methods for measurement of HDL-Cholesterol: from ultracentrifugation to homogeneous assays. Clin Chem. 2001; 47(9): 1579-1596.
- Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Pental activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. Trends Mol Med. 2011; 17: 596-605.
- Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. Trends Mol Med. 2014; 26:328-336.
- Kosmas CE, Martinez I, Sourlas A, et al. High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. Drugs in Context. 2018; 7: 212-225.
- Movvo R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. Clin Chem. 2008; 54: 788-801.
- Rosenson RS, Brewer HB, Chapman MJ, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. Clin Chem. 2011; 57: 392-410.
- Sean Davidson W. HDL-C vs HDL-P: How Changing One Letter Could Make a Difference in Understanding the Role of High-Density Lipoprotein in Disease. Clin Chem. 2014; 60: e1-e3.
- Kidawa M, Gluba-Brzózka A, Zielinska M, et al. Cholesterol Subfraction Analysis in Patients with Acute Coronary Syndrome. Curr Vasc Pharmacol. 2019; 17: 365-375.
- Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update. Curr Med Chem. 2014; 21: 2881-2891.
- Sonmez A, Nikolic D, Dogru T, et al. Low – and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Lipidol. 2015; 9: 576-582.
- Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implication for diagnostics and therapy. Translat Res. 2016; 173: 30-57.

33. Otocka-Kmieciak A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012; 51: 314-324.
34. Ganjali S, Momtazi-Borojeni AA, Banach M, et al. HDL functionality in familial hypercholesterolemia: effects of treatment modalities and pharmacological interventions. *Drug Discov Today.* 2018; 23: 171-180.
35. Ganjali S, Dallinga-Thie GM, Simental-Mendía LE, et al. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2017; 267: 99-109.
36. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. Formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc Med.* 2005; 15: 212-219.
37. Mackness B, Mackness M. Paraoxonase 1: biochemistry and contribution to atherosclerosis. *Int Congress Ser.* 2004; 1262: 91-94.
38. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Frontiers Pharmacol.* 2015; 6: 1-6.
39. Gluba A, Pietrucha T, Banach M, et al. The role of polymorphisms within paraoxonases (192 Gln/Arg in PON1 and 311Ser/Cys in PON2) in the modulation of cardiovascular risk: a pilot study. *Angiology.* 2010; 61: 157-165.
40. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation forestimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013; 310: 2061-2068.
41. Quispe R, Hendrani A, Elshazly MB, et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. *BMC Medicine.* 2017; 15: 83.
42. Chaen H, Kinchiku S, Miyata M, et al. Validity of a Novel Method for Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Diabetic Patients. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 3: 1355-1364.
43. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, et al. Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures. *Clin Chem.* 2010; 56: 977-986.
44. National trends in total cholesterol obscure heterogeneous changes in HDL and non-HDL cholesterol and total-to-HDL cholesterol ratio: a pooled analysis of 458 population-based studies in Asian and Western countries. *NCD Risk Factor Collaboration. Int J Epidemiol.* 2019: 1-20.
45. Sygitowicz G, Filipiak KJ, Sitkiewicz D. Czy nie-HDL cholesterol lepiej niż cholesterol frakcji LDL odzwierciedla ryzyko sercowo-naczyniowe? *Folia Cardiol.* 2018; 13: 435-441.
46. Bansal E, Kaur N. Does Friedewald Formula underestimate the risk of ischemic heart disease? *Indian J Clin Biochem.* 2014; 29: 496-500.
47. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 498-515.
48. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res.* 2016; 57: 526-537.
49. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J.* 2020; 41: 190-191.
50. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, et al. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol.* 2018; 233: 2966-2981
51. Banach M. Lipoprotein (a) – We Know So Much Yet Still Have Much to Learn ... *J Am Heart Assoc.* 2016; 5: e003597
52. Cao J, Steffen BT, Guan W, et al. Evaluation of Lipoprotein(a) Electrophoretic and Immunoassay Methods in Discriminating Risk of Calcific Aortic Valve Disease and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clin Chem.* 2017; 63: 1705-1713.
53. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-2853.
54. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a) Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *JACC.* 2017; 69: 692-711.
55. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP. Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem.* 1994; 40: 571-573.
56. Nakajima K, Tanaka A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis. *Clin Chim Acta.* 2018; 478: 200-215.
57. Faridi KF, Quispe R, Martin SS, et al. Comparing different assessments of remnant lipoprotein cholesterol: The very large database of lipids. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 634-644.
58. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant Cholesterol as a Causal Risk Factor for Ischemic Heart Disease. *JACC.* 2013; 61: 2427-2436.

#### Konflikt interesów

Maciej Banach: wykładowca: Abbott/Mylan, Abbott Vascular, Actavis, Akcea, Amgen, Biofarm, KRKA, MSD, Sanofi-Aventis, Servier and Valeant; konsultant Abbott Vascular, Akcea, Amgen, Daichii Sankyo, Esperion, Lilly, MSD, Resverlogix, Sanofi-Aventis; Dotacje od Sanofi i Valeant.  
 Jacek Józwiak: prelegent: Valeant, Servier, Boehringer Ingelheim; konsultant Servier, Microlife, Teva, ALAB, Amgen; Dotacje z Valeant.  
 Bogdan Solnica, Grażyna Sygitowicz, Dariusz Sitkiewicz, Barbara Cybulska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska nie zgłaszają konfliktu interesów.

Otrzymano: 23.12.2019

Akceptacja do druku: 31.12.2019