

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej. 2024

2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostic of lipid metabolism disorders

Bogdan Solnica^{1,2}, Grażyna Sygitowicz^{1,3}, Dariusz Sitkiewicz^{1,3}, Jacek Józwiak^{4,5}, Sławomir Kasperczyk^{4,6}, Marlena Broncel^{4,7}, Anna Wolska^{4,8}, Grażyna Odrowąż-Sypniewska^{1,9}, Maciej Banach^{4,10,11}

¹Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej

²Katedra Biochemii Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

³Zakład Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁴Polskie Towarzystwo Lipidologiczne

⁵Zakład Medycyny Rodzinnej i Zdrowia Publicznego, Wydział Lekarski, Uniwersytet Opolski, Opole, Polska

⁶Katedra i Zakład Biochemii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

⁷Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁸Lipoprotein Metabolism Laboratory, Translational Vascular Medicine Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

⁹Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

¹⁰Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹¹Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States

Słowa kluczowe: cholesterol lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C), cholesterol lipoprotein o małej gęstości, diagnostyka laboratoryjna, nie-HDL-C, triglicerydy, wytyczne, zaburzenia lipidowe

Keywords: guidelines, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), laboratory diagnostics, lipid disorders, low-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C, triglycerides

Received: 09.03.2024

Accepted: 12.03.2024

Published: 25.03.2024

DOI: 10.5604/01.3001.0054.4954

Corresponding author:

prof. dr hab. n. med. Bogdan Solnica,
Katedra Biochemii Klinicznej UJCM,
31-066 Kraków, ul. Skawińska 8,
e-mail: bogdan.solnica@uj.edu.pl

Cite the article as:

Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, Józwiak J, Kasperczyk S, Broncel M, Wolska A, Odrowąż-Sypniewska G, Banach M. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Diagn Lab.* 2024; 60(1): 1–24



Open access

The content of the journal is available in Open Access formula which means free access to scientific data for researchers and readers.



Copyright

This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Licence

Some right reserved: Polish Society of Laboratory Diagnostics. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Conflict of interests

The authors declare that they have no competing interests.

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW	4
1. WSTĘP	6
2. ORGANIZACJA WYTYCZNYCH	5
3. ZAGADNIENIA PRZEDANALITYCZNE	6
4. TRIGLICERYDY, LIPOPROTEINY BOGATE W TRIGLICERYDY	6
4.1. Metody oznaczania	8
4.1.1. Triglicerydy	8
4.1.2. Remnanty TRL / cholesterol remnantów	8
4.2. Raportowanie wyników	8
5. CHOLESTEROL CAŁKOWITY	9
5.1. Metody oznaczania	9
5.2. Raportowanie wyników	10
6. CHOLESTEROL HDL	10
6.1. Metody oznaczania	13
6.2. Raportowanie wyników	14
7. DYSFUNKCJONALNE HDL	12
8. CHOLESTEROL LDL	12
8.1. Metody oznaczania/wyliczania	13
8.2. Raportowanie wyników	14
9. CHOLESTEROL nie-HDL	14
9.1. Raportowanie wyników	15
10. APOLIPOPROTEINA B	15
10.1. Metody oznaczania	15
10.2. Raportowanie wyników	17
11. MAŁE GĘSTE LDL	17
12. LIPOPROTEINA (a)	18
12.1. Metody oznaczania	20
12.2. Raportowanie wyników	20
13. PROFIL LIPIDOWY – RAPORTOWANIE WYNIKÓW	20
14. PIŚMIENNICTWO	21

WYKAZ SKRÓTÓW

ABCA1 – ATP-zależny transporter A1
apo(a) – apolipoproteina (a)
apo AI – apolipoproteina AI
apo B – apolipoproteina B
apo B48 – apolipoproteina B48
ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa
CE – estry cholesterolu
CEC – zdolność usuwania cholesterolu
CETP – białko przenoszące estry cholesterolu
CM – chylomikrony
COBJwDL – Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej
CRP – białko C-reaktywne
EAS – *European Atherosclerosis Society*
EFLM – *Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
FCS – zespół chylomikronemii rodzinnej
FH – rodzinna hipercholesterolemia
GPx – peroksydaza glutationowa
H₂O₂ – nadtlenek wodoru
HDL₂ – frakcja dużych, lekkich cząstek, bogatych w lipidy
HDL₃ – frakcja małych, gęstych cząstek, bogatych w białka
HDL-C – cholesterol lipoprotein o dużej gęstości
HDL-P – liczba cząstek HDL
HSPG – proteoglikany siarczanu heparanu
IFCC – *International Federation of Clinical Chemistry*
IL-6 – interleukina 6
kIV₂ – powtórzenia domeny kringlowej IV typu 2
IbLDL – duże, pływające LDL
IbLDL-C – cholesterol frakcji IbLDL
LCAT – acylotransferaza lecytyna: cholesterol
LDL-C – cholesterol lipoprotein o małej gęstości
LDL-P – liczba cząstek LDL
LDLR – receptor LDL
LH – lipaza wątrobowa
Lp(a) – lipoproteina (a)
Lp(a)-P – liczba cząstek Lp(a)
LPL – lipaza lipoproteinowa
LRP – białko podobne do receptora LDL
MPO – mieloperoksydaza
NCEP – *National Cholesterol Education Program*
nie-HDL-C – cholesterol nie-HDL
NMR – spektrometria rezonansu jądrowo-magnetycznego
oxLDL – oksydowane LDL
PON-1 – paraoksonaza
PTDL – Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej
PTK – Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTL – Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
R – remnanty
RC – cholesterol remnantów
SAA – surowicy amyloid A
SCORE2 – *Systematic Coronary Risk Estimation 2*
sdLDL – małe, gęste LDL
sdLDL-C – cholesterol frakcji sdLDL
TC – cholesterol całkowity
TG – triglicerydy
TRL – lipoproteiny bogate w triglicerydy
VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości
WKT – wolne kwasy tłuszczowe

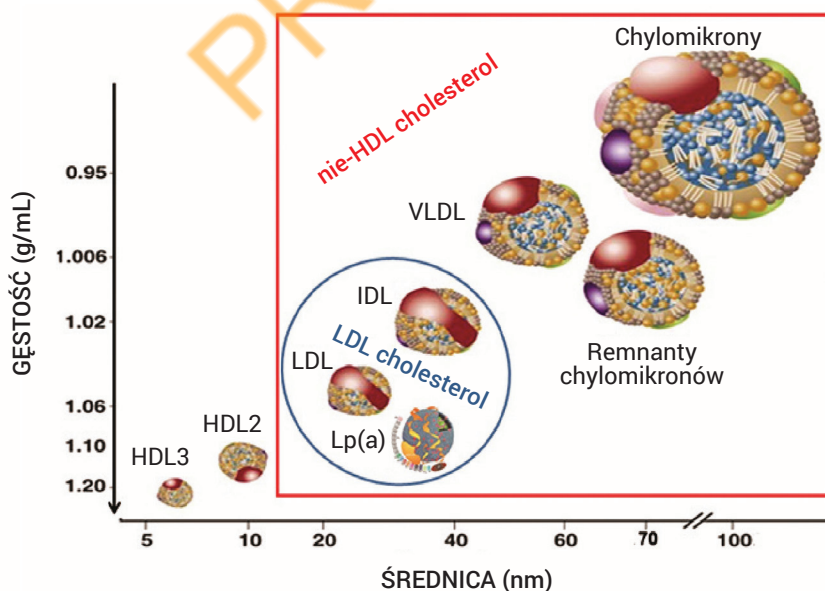
1. WSTĘP

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, jak i monitorowaniu przebiegu i leczenia zaburzeń lipidowych oraz predykcji incydentów sercowo-naczyniowych [1-4]. Warto jednak tutaj podkreślić, że od 2021 roku nie-HDL-C jest równorzędnym w stosunku do LDL-C elementem oceny profilu lipidowego [5]. Podobnie nie ma już wątpliwości, że optymalnie byłoby oceniać liczbę cząstek lipoprotein aterogennych (a nie masę ich składników). Oznaczanie stężenia apolipoproteiny B (apoB) nadal nie jest stałym elementem profilu lipidowego.

Wyniki oznaczeń profilu lipidowego pośrednio i w przybliżeniu odzwierciedlają zawartość we krwi odpowiednich lipoprotein. Szczególne znaczenie w laboratoryjnej ocenie gospodarki lipidowej i ryzyka postępu miażdżycy ma ilościowe oznaczenie 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 ocenę zawartości lipoprotein bogatych w triglicerydy (CM i VLDL) i ich remnantów.

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 frakcje 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).

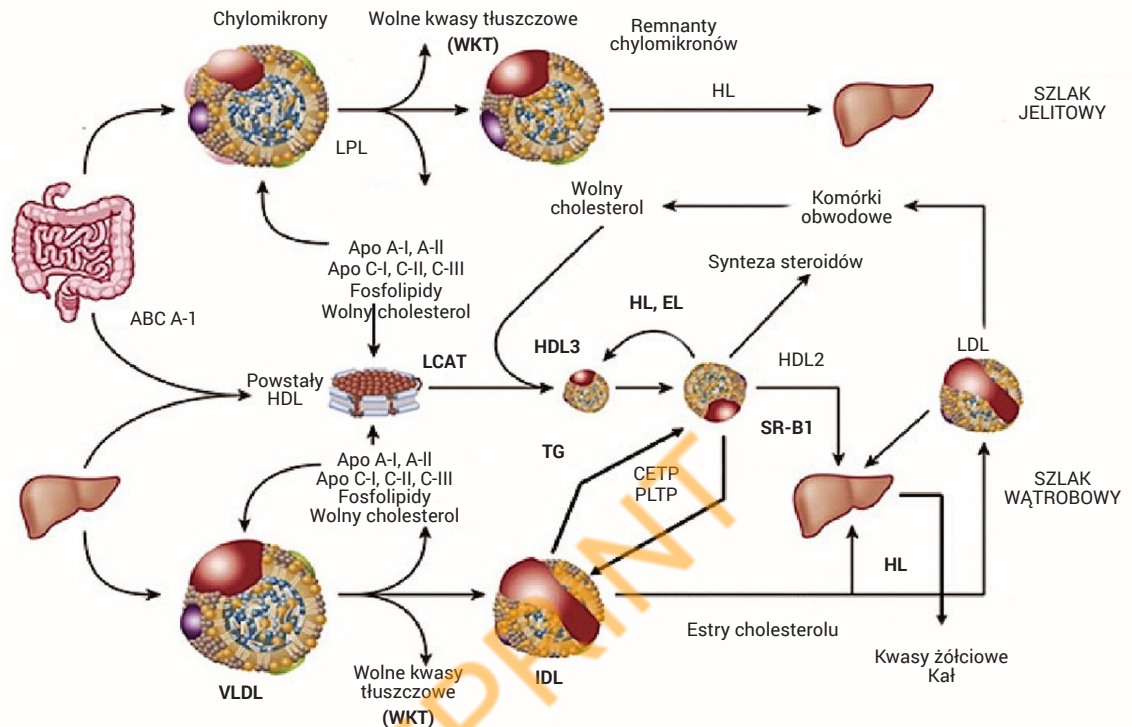


Rycina 1. Rozmiar cząstek i gęstość lipoprotein osocza z zaznaczeniem cholesterolu w nich zawartego jako markera ich zawartości w osoczu.

System transportu lipidów z udziałem lipoprotein spełnia dwie podstawowe funkcje:

1. transport triglicerydów z jelit i wątroby do tkanki tłuszczowej i mięśni (*szlak jelitowy*) oraz

2. dostarczanie do tkanek obwodowych cholesterolu, niezbędnego do tworzenia błon komórkowych, biosyntezy hormonów steroidowych, a także do wątroby w celu syntezy kwasów żółciowych (*szlak wątrobowy*) (ryc. 2).



Rycina 2. Metabolizm i transport lipoprotein. ABCA1 – zależny od ATP transporter A1, CETP – białko transportujące estry cholesterolu, EL – lipaza śródłonkowa, HL – lipaza wątrobowa, LCAT – acylotransferaza lecytyna: cholesterol, LPL – lipaza lipoproteinowa, PLTP – białko transportujące fosfolipidy, TG – triglicerydy.

TG pokarmowe są hydrolizowane w jelicie 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 hydrolizuje zawarte w nich TG do glicerolu i WKT, z wytworzeniem remnantów CM. 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 makro-fagów 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 apolipoproteiną A-I (apoA-I), a następnie estryfikowany przy udziale osoczkowego 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 (*cholesterol ester transfer protein*) przenosi estry cholesterolu z HDL do zawierających apoB lipoprotein z jednoczesną wymianą na TG. Lipoproteiny zawierające apoB są wychwytywane przez wątrobę za pośrednictwem receptorów LDL (LDLR), białka podobnego do receptora LDL (LRP), a także innych błonowych receptorów. Hydroliza TG w HDL2 przez lipazę wątrobową (HL; ang. *hepatic lipase*) 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 oraz funkcje lipoprotein. Diagnostyka zaburzeń gospodarki lipidowej stanowi w praktyce klinicznej część oceny

i kontroli ryzyka miażdżycy oraz miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD; ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*). Stąd głównym celem diagnostyki laboratoryjnej dyslipidemii, definiowanej jako stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein we krwi odbiegają od wartości pożądanych, jest ocena zawartości we krwi lipoprotein o działaniu aterogennym. Metodyczne podejście do badania lipoprotein jest obecnie zróżnicowane – można ich zawartość we krwi oznaczyć bezpośrednio jako liczbę cząstek [LDL-P, HDL-P, Lp(a)-P] lub ich stężenie [Lp(a)] 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 formie przejrzystych i łatwych do zrozumienia zaleceń w ramach, zwracając uwagę na informacje konieczne do zapamiętania oraz najważniejsze punkty rekomendacji. Niniejszy dokument jest uzupełnioną wersją wytycznych opublikowanych w tej postaci po raz pierwszy w roku 2020 [6, 7]. 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 naukowym *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 nim oraz, jeżeli to konieczne, z jego opiekunem. Na pracownikach ochrony zdrowia spoczywa również odpowiedzialność za weryfikację zasad i przepisów odnoszących się do leków i urządzeń w momencie ich przepisowywania/stosowania.

3. ZAGADNIENIA PRZEDANALITYCZNE

Badania składające się na profil lipidowy, zarówno podstawowe (TC, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C, TG), jak i dodatkowe oznaczenia apoB oraz Lp(a) wykonuje się w surowicy lub osoczu. Ogólne podejście do fazy przedanalizy 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 [8, 9]. Dlatego próbki krwi do wykonania tych badań nie muszą być pobierane na czczo [10]. Zalecające takie postępowanie stanowisko *European Atherosclerosis Society* (EAS) (2019) i *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (EFLM) z 2016 r. jest oparte na danych wskazujących, że obserwowany poposiłkowy wzrost stężenia TG [do 27 mg/dl (0,3 mmol/l)] nie powoduje istotnych zmian w innych oznaczeniach i ocenie profilu lipidowego, w porównaniu z badaniami wykonywanymi w próbkach pobranych na czczo. Niewielkie różnice w interpretacji wyników dotyczą stężenia TG i cholesterolu nie-HDL. Rozważenie powtórzenia badania profilu lipidowego na czczo zaleca się przy stężeniu TG >400 mg/dl (4,5 mmol/l) [2, 10].

ZALECENIA

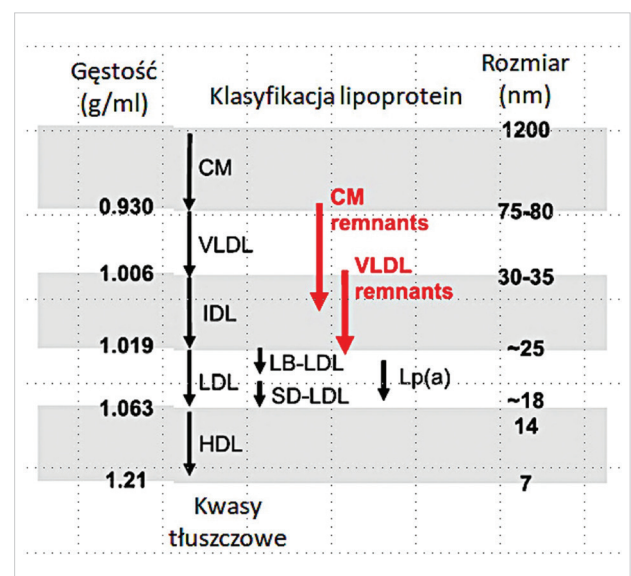
Próbki krwi do rutynowego badania profilu lipidowego, przede wszystkim stężenia LDL-C oraz TC, nie muszą być pobierane na czczo. Powtórzenie badań, ze względu na poprawność pomiaru cholesterolu LDL, w materiale pobranym na czczo należy rozważyć przy stężeniu TG nie na czczo >400 mg/dl (>4,5 mmol/l).

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 III trymestrze – przede wszystkim wzrost stężenia TG (obserwowany wzrost nawet o 250%), TC oraz Lp(a), w mniejszym stopniu LDL-C (najczęściej nie więcej niż 30%) i HDL-C [11]. Obserwuje się też zmienność sezonową ze zwiększeniem stężenia TC i TG w okresie zimowym [9, 4, 12]. Stężenie TC i LDL-C może być obniżone przez kilka tygodni po przebytych incydencie sercowo-naczyniowym oraz w przewlekłym stanie zapalnym, w chorobach reumatycznych, a także u osób w wieku podeszłym, szczególnie po 75. roku życia (paradoks lipidowy) [13, 14]. Wobec faktu, że cholesterol i TG są składnikami wielocząsteczkowych lipoprotein, utrzymywanie opaski uciskowej przez dłużej niż 3 min lub pozostawanie w pozycji stojącej ponad 30 min przed pobraniem krwi może zwiększyć oznaczone ich stężenie o 10-12% wskutek zagęszczenia krwi. Stężenie TC, HDL-C, LDL-C i TG w surowicy jest o ok. 3% większe niż w osoczu. Probki surowicy lub osocza można przechowywać w temperaturze lodówki (+4°C) do 4 dni, dłuższe przechowywanie zaś wymaga zamrożenia w temperaturze –70°C.

4. TRIGLICERYDY, LIPOPROTEINY BOGATE W TRIGLICERYDY

Triglicerydy, triacyloglicerole – estry glicerolu i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych stanowią podstawowy składnik komórek tłuszczowych i są głównym źródłem energii dla organizmu. TG są we krwi transportowane przez chylomikrony, powstające w enterocytach, lipoproteiny o bardzo małej gęstości, syntetyzowane w wątrobie, które łącznie z produktami ich metabolizmu, remnantami, są określane jako lipoproteiny bogate w triglicerydy (TRL; ang. *Triglyceride-rich lipoprotein*). Wydzielanie CM jest w dużej mierze regulowane poprzez spożywanie pokarmu, podczas gdy wydzielanie VLDL jest kontrolowane

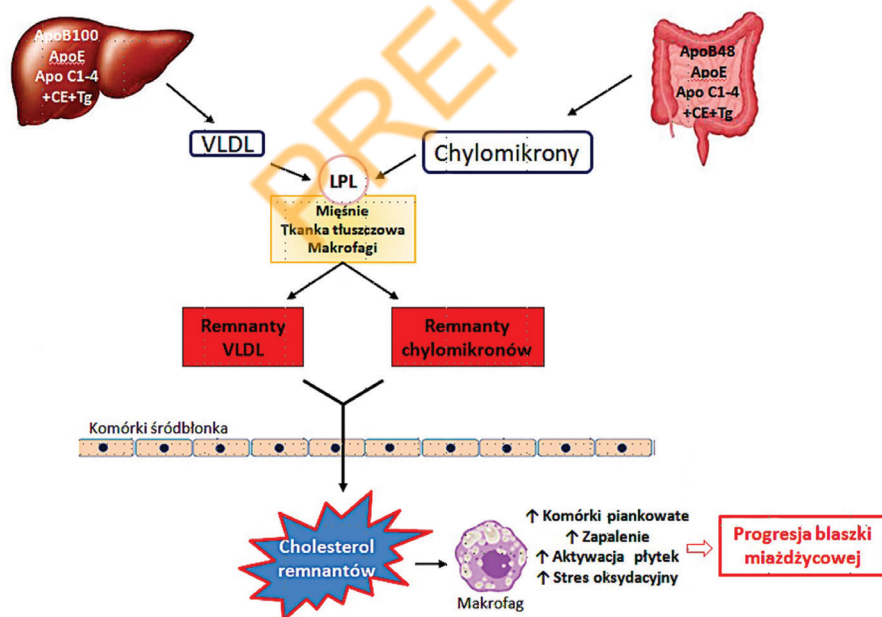
przez insulinę. Poziom TRL jest związany również z poposiłkowym wzrostem stężenia TG i około 80% tego wzrostu przypada na TG zawarte w remnantach TRL. Metabolizm TRL obejmuje lipolizę TG zawartych w cząstkach CM i VLDL, katalizowaną przez krążące i tkankowe lipazy lipoproteinowe (LPL), co powoduje zmniejszenie stężenia TG we krwi. Drugim procesem jest wymiana TG i estrów cholesterolu między TRL i HDL / LDL za pośrednictwem białka przenoszącego estry cholesterolu (CE) – CETP. W efekcie powstające remnanty TRL mają mniejsze rozmiary cząstek, są zubożone w TG i apoC-III oraz wzbogacone w CE i apoE. Remnanty TRL stanowią niejednorodną grupę lipoprotein, o zmiennej gęstości i wielkości cząstek (ryc. 3). Ze względu na intensywny rozwój leków obniżających stężenie triglicerydów warto przyjrzeć się funkcji apoC-III – białka kodowanego u ludzi przez gen *APOC3*. ApoC-III hamuje lipazę lipoproteinową i lipazę wątrobową, stwarzając warunki do hamowania wychwytu TRL przez wątrobę. Wzrost poziomu apoC-III indukuje rozwój hipertriglicydemii, a jej nadekspresja przyczynia się do rozwoju miażdżycy. Dostępne dane wskazują także na wewnątrzkomórkową rolę apoC-III w promowaniu składania i wydzielania cząstek VLDL bogatych w triglicerydy z komórek wątroby w warunkach hiperlipidemii [15]. Cząstki remnantów TRL są usuwane z krwi drogą wychwytu



Rycina 3. Wielkość i gęstość cząstek TRL. Remnanty VLDL (*VLDL remnants*) znajdują się w klasie gęstości IDL (lipoproteiny o pośredniej gęstości) i VLDL, natomiast remnanty chylomikronów (*CM remnants*) mieszczą w klasie gęstości CM, VLDL i IDL.

przez hepatocyty za pośrednictwem receptora dla lipoprotein o małej gęstości (LDLR), białka podobnego do receptora LDL (LRP) oraz proteoglikanów siarczanu heparanu (HSPG), wiążących cząsteczki apoE. Klirens remnantów CM odbywa się za pośrednictwem LRP lub HSPG, natomiast remnanty VLDL są usuwane głównie poprzez LRP. Remnanty CM i VLDL konkurują o ten sam szlak wychwytu z udziałem apoE. Stwierdzono, że osoby z *izoformą apoE2* mają obniżony klirens remnantów TRL. Mniejsze, silnie zmodyfikowane cząstki remnantów TRL uczestniczą w aterogenezie. Decydują o tym zarówno małe ich rozmiary, jak i duża zawartość w nich cholesterolu i apoE. Cząstki remnantów łatwo przenikają przez śródbłonek (transcytoza) do ściany tętnic, gromadzą się w przestrzeni podśródbłonkowej, gdzie są wiązane przez proteoglikany i łatwo, bez wcześniejszej modyfikacji, są wychwytywane przez makrofagi za pośrednictwem LDLR z tworzeniem komórek piankowatych. Uwalniane z nich w procesie lokalnej lipolizy WKT indukują stan

zapalny, aktywację płytek krwi i stres oksydacyjny, prowadząc obok dysfunkcji śródbłonna do inicjacji i progresji zmian miażdżycowych (ryc. 4). Zwiększone stężenie TG we krwi, korelujące z akumulacją TRL i ich remnantów, jest czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnym od stężenia LDL-C, nazywanym rezydującym [16, 17]. Sugeruje to inne spojrzenie na dyslipidemię aterogenną, definiowaną jako hipertriglicerydemia ze zmniejszonym stężeniem HDL-C i zwiększoną zawartością małych, gęstych LDL. Hipertriglicerydemia zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych również u osób z docelowymi poziomami LDL-C (nawet o ponad 30%) [18]. W badaniach asocjacyjnych całego genomu wykazano, że podatność na chorobę niedokrwienną serca jest związana z obecnością genów zaangażowanych w metabolizm TG [19]. Podobnie badania z randomizacją mendlowską wskazują na związek przyczynowy między metabolizmem TG a ryzykiem miażdżycy i jej powikłań, w tym choroby niedokrwiennej serca, zwiększonym w hipertriglicerydemii o 33% [20].



Rycina 4. Remnanty TRL a miażdżyca.

4.1. Metody oznaczania

4.1.1. Triglicerydy

Triglicerydy 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 adenozylo-5-difosforan (ADP). W kolejnej reakcji, w obecności oksydazy fosforanowoglicerolowej z 3-fosfoglicerolu i tlenu cząsteczkowego (O₂), powstaje fosforan dihydroksyacetonu i H₂O₂, który reaguje z 4-chlorofenolem i 4-aminoantypiryną z wytworzeniem chinonoiminy o czerwonym zabarwieniu (reakcja Trindera) [21]. Natężenie powstałego zabarwienia pochodzącego od chinonoiminy, proporcjonalnego do stężenia TG w badanym materiale, jest mierzone spektrofotometrycznie w automatycznych analizatorach [22]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TG, rekomendowany przez amerykański *National Cholesterol Education Program* (NCEP), wynosi ±15%, a obowiązujący w sprawdzianach Centralnego Ośrodka Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej (COBJwDL) ±10% – taka wartość jest też rekomendowana przez PTDL/PTL (2024).

4.1.2. Remnanty TRL / cholesterol remnantów

Referencyjna technika izolacji i oznaczania lipoprotein, preparatywne ultrawierowanie ze względu na ograniczoną dostępność, a także trudności metodyczne (remnanty CM i remnanty VLDL wykazują podobną gęstość, ładunek i wielkość cząstek jak macierzyste CM i VLDL) nie są stosowane w laboratoriach diagnostycznych. W rutynowej diagnostyce spektrometria rezonansu jądrowo-magnetycznego (NMR) pozostaje nadal niedostępna. Metodą w opracowaniu, również wymagającą ultrawierowania, jest „total apoB” – immunochemiczne oznaczanie apoB100 i apoB48 w izolowanej frakcji zawierającej CM, VLDL i ich remnanty. Metody elektroforetyczne, choć dostępne, również nie są w praktyce stosowane do oznaczania remnantów TRL. W dostępnej metodzie immunochemicznej – immunoseparacji – użycie przeciwciał anty-apoA-I i anty-apoB100 pozwala na separację

cząstek remnantów opłaszczonych cząsteczkami apoE. Pośrednim podejściem do określenia zawartości remnantów TRL w osoczu jest wyliczenie/ oznaczenie stężenia cholesterolu remnantów (RC), uznawanego za wskaźnik stężenia kompletnych cząstek tych lipoprotein. Stężenie RC w osoczu jest szeroko używane w epidemiologicznych i klinicznych badaniach związku remnantów TRL z aterosclerozą i ryzykiem sercowo-naczyniowym, natomiast ich znaczenie kliniczne, w związku z brakiem wykonywania pomiarów i punktów odcięcia dla wartości prawidłowych, wciąż jest bardzo ograniczone. Wydaje się jednak, że należy oczekiwać włączenia RC do profilu lipidowego. Do oznaczania RC, podobnie jak HDL-C i LDL-C, służą bezpośrednio, homogenne metody z wykorzystaniem surfaktantów, substancji blokujących oraz enzymów.

Stężenie RC można wyliczać za pomocą wzorów:

$$RC = TC - HDL-C - LDL-C$$

$$RC = \text{nie-HDL-C} - LDL-C$$

Zgodnie ze stanowiskiem EAS (2019) i EFLM (2016), w wyżej wymienionych obliczeniach należy używać stężenia LDL-C oznaczonego metodą homogenną. Większość dostępnych danych, służących za punkt odcięcia, powyżej którego istotnie wzrasta ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, wskazuje na stężenie ≥25 mg/dl (≥0,6 mmol/l) (wzrost ryzyka zawału serca o 33%), inne zaś wskazują na inny punkt odcięcia: 30-40 mg/dl (0,75-1,0 mmol/l) [23-25].

4.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać, obok oznaczonego stężenia TG w surowicy krwi, informację o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego i wartościach alarmowych, wskazujących na ciężką dyslipidemię (tab. I). W stanowisku EAS (2021) stężenie TG w osoczu/surowicy <100 mg/dl (1,1 mmol/l) określono jako optymalne. Większe stężenia, związane z akumulacją TRL i ich remnantów oraz istotnym ryzykiem ASCVD od nich zależnym, uznano za hipertriglicydemię (tab. I) [27]. Wspomniany powyżej podział również jest rekomendowany przez ekspertów PTDL/PTL (2024).

Tabela I. Podział hipertriglicydemii oraz wartości alarmowe stężenia TG w surowicy/osoczu [4, 10, 26, 27].

	TG [mg/dl]	TG [mmol/l]
Wartości pożądane		
Na czczo	< 100	< 1,1
Nie na czczo	< 125	< 1,4
Podział hipertriglicydemii (stężenia TG na czczo)		
Graniczna	100 – 150	1,1 – 1,7
Umiarkowana	150 – 500	1,7 – 5,7
Ciężka	500 – 880	5,7 – 10,0
Bardzo ciężka	> 880	>10,0
Wartości alarmowe		
Istotne ryzyko ASCVD zależne od TRL i ich remnantów	> 100	> 1,1
Podejrzenie zespołu chylomikronemii z dużym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki	> 880	> 10,0

Przeliczanie stężeń [mg/dl] x 0,011 = [mmol/l]

ZALECENIA

Zwiększone stężenie TG w osoczu/surowicy jest związane z istotnym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zależnym m.in. od kumulacji TRL i ich remnantów. Umiarkowanie zwiększone stężenie TG na czczo >150 mg/dl (>1,7 mmol/l) jest wskazaniem do leczenia hipertriglicydemii, którego celem powinno być stężenie TG <100 mg/dl (<1,1 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 we frakcji LDL, a tylko ok. 30% jego krążącej puli znajduje się w HDL, VLDL oraz remnantach TRL. Wynik oznaczenia stężenia TC odzwierciedla zatem pośrednio, w przybliżeniu zawartość LDL w osoczu. Z punktu widzenia praktycznego stężenie TC jest obecnie stosowane wyłącznie w ocenie ciężkości

hipercholesterolemii, w przypadku braku wyniku oznaczenia LDL-C, a także do wyliczenia stężeń LDL-C i nie-HDL-C [1, 28]. W skalach stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak: SCORE2, SCORE2-OP, SCORE2-Diabetes TC został niedawno zastąpiony przez stężenie nie-HDL-C [29, 30].

5.1. Metody oznaczania

Referencyjną metodą oznaczania cholesterolu jest od dawna stosowana chemiczna metoda Liebermanna i Burcharda w modyfikacji Abbela i Kendalla, oparta na reakcji cholesterolu z kwasem siarkowym [31, 32].

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 Δ^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 [21, 33].

Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia stężenia TC, rekomendowany przez NCEP, wynosi $\pm 9\%$, a obowiązujący w sprawdzianach COBJwDL $\pm 8\%$ – taka wartość jest też rekomendowana przez PTDL/PTL (2024).

5.2. Raportowanie wyników

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

Tabela II. Pożądane wartości stężenia TC w surowicy/osoczu [4, 10].

	TC [mg/dl]	TC [mmol/l]
Wartości pożądane na czczo i nie na czczo	< 190	< 4,9

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

6. CHOLESTEROL HDL

Lipoproteiny o dużej gęstości, 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 oznaczenie 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, aby je rekomendować. Wydaje się, że najlepszą metodą (nieдоступną w praktyce) oceny funkcjonalności HDL jest ocena ich zdolności do usuwania cholesterolu (CEC; ang. *cholesterol efflux capacity*), czyli test *in vitro*, który mierzy zdolność HDL do promowania usuwania cholesterolu z komórek dawców cholesterolu, takich jak makrofagi. CEC jest czynnikiem predykcyjnym ryzyka sercowo-naczyniowego, niezależnym od stężenia HDL-C [34, 35].

Z praktycznego punktu widzenia nie rekomenduje się obecnie stężenia HDL-C jako celu leczenia czy predyktora ryzyka sercowo-naczyniowego ani stosowania w monitorowaniu leczenia zaburzeń lipidowych [4, 5]. Stężenie HDL-C jest wykorzystywane w wyliczaniu stężeń LDL-C i nie-HDL-C.

6.1. Metody oznaczania

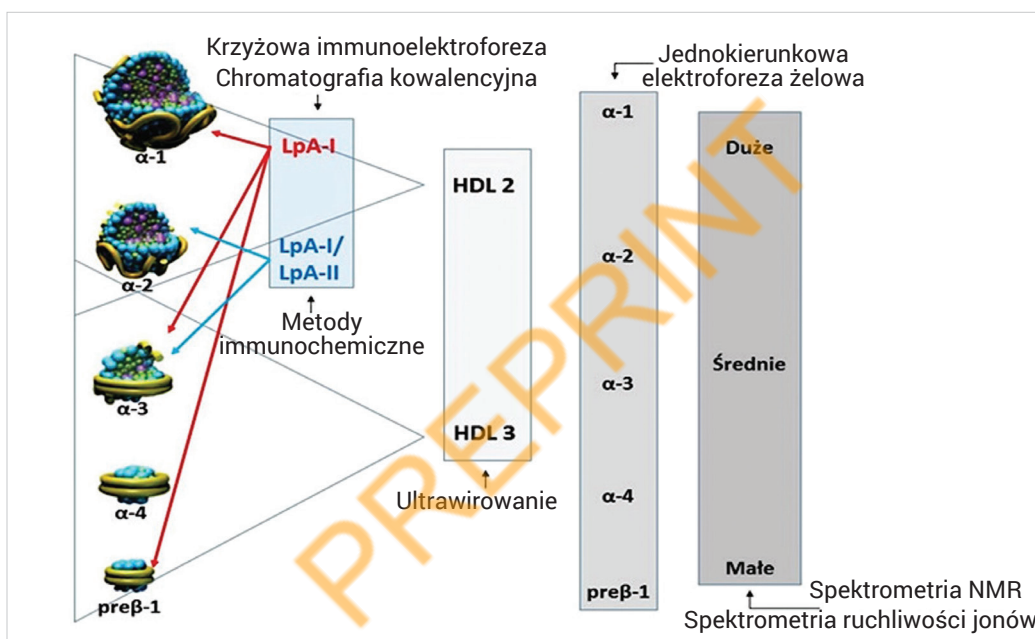
Oznaczenia stężenia HDL-C wykonuje się w surowicy lub osoczu. Dawniej stosowane metody wymagały ultrawierowania lub (częściej) precypitacji w celu izolacji frakcji HDL. Metodę referencyjną oznaczania HDL-C stanowiło połączenie ultrawierowania i chemicznego wytrącania w celu oddzielenia HDL od lipoprotein pozostałych klas, zawierających apoB [36]. W późnych latach 90. zostały wprowadzone do medycznych laboratoriów diagnostycznych bezpośrednie (homogenne) metody oznaczania HDL-C [3]. Oznaczenie 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. *measurement bias*) to głównie z powodu efektu podłoża (matrycy), np. w dyslipidemii. Zarówno metody strąceniowe, jak i obecnie bezpośrednie, którymi oznacza się 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, a dla próbek dyslipemicznych od -20% do $+36\%$. Większość niedokładnych wyników jest obserwowana przy stężeniach HDL-C < 40 mg/dl ($< 1,0$ mmol/l) [36]. W sprawdzianach COBJwDL obowiązująca granica błędności wynosi $\pm 15\%$ – taka wartość jest też rekomendowana przez PTDL/PTL (2024).

HDL stanowią heterogenną grupę małych dyskooidalnych i sferycznych cząstek różniących się gęstością (1,063-1,21 g/ml), rozmiarem (7,6-10,6 nm), mobilnością elektroforetyczną, a także zawartością

apolipoprotein i lipidów [37, 38]. Głównym komponentem białkowym cząstki HDL jest apoA-I, stanowiąca około 70% zawartości białka i odgrywająca istotną rolę w biogenezie i funkcji HDL [39]. HDL mogą być frakcjonowane różnymi technikami, w zależności od ich fizykochemicznych właściwości oraz składu [40] (ryc. 5). Metodą sekwencyjnego ultrawierowania uzyskuje się dwie frakcje: 1. HDL2, czyli frakcja dużych lekkich cząstek, bogatych w lipidy, o gęstości 1,063-1,125 g/ml oraz 2. HDL3 – frakcja małych, gęstych cząstek, bogatych w białka, o gęstości 1,125-1,21 g/ml. Cząstki HDL2 i HDL3 nie stanowią jednorodnych frakcji. Mogą one być rozdzielone metodą gradientowej elektroforezy na żelu poliakry-

lamidowym 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 podział HDL na 5 podklas według właściwości fizycznych i chemicznych [41]:

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*).



Rycina 5. Subpopulacje HDL i techniki ich pomiaru.

Wymienione na rycinie 5 metody analityczne/techniki pomiarowe pozwalają na bezpośrednie oznaczenie zawartości cząstek HDL w surowicy / osoczu (HDL-P) oraz różnicowanie ich subfrakcji (subpopulacji), co umożliwi charakterystykę czynnościową [40, 42]. 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 nadal wymiar badawczy [43-45]. Tak jak wspomniano powyżej, być może badania nad CEC zmienią nasze możliwości oceny funkcji cząstek HDL.

ZALECENIA

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

Nie istnieją bezpośrednie dowody przydatności oznaczania subfrakcji HDL w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a ocena zdolności do usuwania cholesterolu (CEC; ang. cholesterol efflux capacity) nie jest dostępna w praktyce klinicznej.

6.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać, obok oznaczonego stężenia HDL-C, informację o wartościach pożądanym (docelowym) (tab. III). Tak jak przedstawiono powyżej, oznaczanie HDL-C nie ma znaczenia z punktu widzenia monitorowania czy oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.

Tabela III. Pożądane wartości stężenia HDL-C w surowicy/osoczu [4, 10].

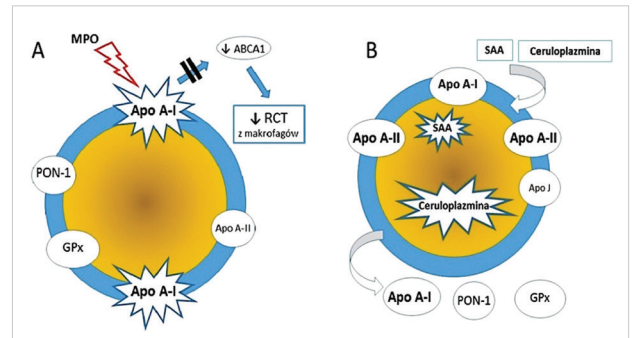
	HDL-C [mg/dl]	HDL-C [mmol/l]
Wartości pożądanym na czczo i nie na czczo		
Kobiety	> 45	> 1,2
Mężczyźni	> 40	> 1,0

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

7. DYSFUNKCJONALNE HDL

Przeciwniażdżycowe działanie HDL jest związane (nie tylko nie jest równoważnym przede wszystkim) z ich udziałem w zwrotnym transporcie cholesterolu, w mniejszym stopniu z aktywnością: przeciwzapalną, antyoksydacyjną, antyapoptotyczną, antykoagulacyjną, cytoprotekcyjną oraz naczyniorozkurczową. Czynnikiem zwiększającym ryzyko sercowo-naczyniowe są zmienione właściwości HDL, a przede wszystkim powstawanie tzw. dysfunkcyjnych cząstek HDL (od lat na świecie trwa dyskusja, czy jest to poprawna nazwa) [46-49]. Powodem ich powstania jest nie tylko stan zapalny, lecz także stres oksydacyjny lub proces glikacji. Istotną rolę odgrywa tu zwiększona ekspresja mieloperoksydazy (MPO, E.C. 1.11.1.7) [50]. MPO katalizuje modyfikację 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. 6A). Stan zapalny indukuje także przemianę HDL polegającą na:

- niedoborze/braku paraoksonazy (PON-1) i peroksydazy glutationowej (GPx), które hamują oksydację LDL;
- zmianie stosunku apoA-I/apoA-II;
- obecności białek ostrej fazy: surowiczego amyloidu A (SAA) i ceruloplazminy (ryc. 6B).



Rycina 6. 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.

Szczególna rola w zmniejszaniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przypada PON-1 (arylodialkilofosfataza, E.C. 3.1.8.1), która jest enzymem hydrolizującym toksyczne związki fosforoorganiczne, nadtlenki fosfolipidowe oraz wodorotlenki estrów cholesterolu [51]. Rola PON-1 polega na ochronie frakcji LDL przed oksydacyjną modyfikacją, zapobiegając powstawaniu aterogennych cząstek oksydowanych LDL (oxLDL) [52, 53].

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 za pomocą 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, oznaczanie dysfunkcyjnych HDL nie ma żadnego znaczenia klinicznego. Wiedza na ten temat jest kluczowa, ponieważ zarówno w prewencji pierwotnej, u pacjentów z otyłością, palących papierosy, jak i prewencji wtórnej i/lub w przewlekłej chorobie nerek większość cząstek HDL może mieć charakter cząstek dysfunkcyjnych bądź nawet ujawniać podobne właściwości aterogenne, takie jak cząstki LDL. Taką sytuację można zaobserwować u pacjentów z wysokim stężeniem HDL-C (>100 mg/dl / 2,6 mmol/l), które zwiększa ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego,

bez względu na przyczynę czy ryzyko nowotworzenia [54-56]. Wy tłumaczeniem może być właśnie fakt, że większość cząstek HDL u tych osób wykazuje ma zaburzoną funkcjonalność (są dysfunkcjonalne).

ZALECENIA

Przydatność kliniczna oznaczania dysfunkcjonalnych HDL, a także biomarkerów, takich jak MPO i PON-1 w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego nie została dotychczas w pełni określona i wymaga dalszych badań.

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 znaczenie LDL w procesie aterogenezy stężenie LDL-C, pośrednio odzwierciedlające zawartość LDL we krwi, jest podstawowym lipidowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, a określone jego wartości – celem leczenia hipolipemizującego. Wobec małej wykrywalności hipercholesterolemii w Polsce (tylko 2/10 osób zna swój poziom cholesterolu, a tylko co piąty znajduje się w celu terapeutycznym [57, 58]) należy upowszechnić badania profilu lipidowego, w tym stężenia LDL-C. Brak konieczności pobierania próbek krwi do badań profilu lipidowego na czczo zwiększa dostępność i ułatwia wyliczanie/ oznaczanie stężenia LDL-C [2-4, 10].

8.1. Metody oznaczania/wyliczania

Referencyjną metodą oznaczania stężenia LDL-C jest kwantyfikacja beta oparta na preparatywnym ultrawiwaniu materiału (surowicy, osocza), rozdzielającym lipoproteiny w zależności od ich gęstości na dwie frakcje: CM i VLDL (odrzucając) 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 jest najczęściej wyliczane, a dużo rzadziej oznaczane metodami bezpośrednimi (homogennymi).

Powszechnie stosowanym do wyliczania stężenia LDL-C jest wzór Friedewalda wprowadzony w 1972 r., z wykorzystaniem oznaczonych stężeń TC, HDL-C i TG oraz przyjętej stałej wartości stosunku stężenia

TG do VLDL-C [59]:

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

lub

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

Wzorem tym nie należy się jednak posługiwać przy stężeniu TG >200 mg/dl (2,3 mmol/l) – stosunek stężenia TG do VLDL-C jest wtedy inny niż w nim przyjęty. Wyliczanie stężenia LDL-C za pomocą wzoru Friedewalda może być również zakłócone przez obecność IDL oraz w przypadku stanów przebiegających ze zmianą składu cząstek lipoprotein (otyłość, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, choroby nerek, choroby wątroby). Wzór Friedewalda ma także niezależnie od tych warunków przedanalitycznych tendencję do zaniżania wyliczonych stężeń LDL-C przy ich wartościach <70 mg/dl (1,8 mmol/l).

Do kilku zaproponowanych modyfikacji wzoru Friedewalda należy wzór Martina-Hopkins (2013) [59]:

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

gdzie: x – stosunek stężenia TG do VLDL-C wyznaczony na podstawie stężeń TG i nie-HDL-C; wartości dostępne w specjalnych tabelach lub internetowych kalkulatorach (<https://ldlcalculator.com>); wzór może być łatwo konfigurowany w systemach informatycznych. Jak wykazano, wzór ten pozwala na znacznie dokładniejsze (niż wzór Friedewalda) wyliczenie stężenia LDL-C przy niskich jego wartościach oraz gdy stężenie TG wynosi 175-400 mg/dl (2,0-4,5 mmol/l), w tym w próbkach pobieranych nie na czczo [60-62].

Zaproponowany w 2020 r. wzór Sampson-NIH jest oparty na stężeniach LDL-C i VLDL-C oznaczonych metodą kwantyfikacji beta:

$$LDL-C = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDL-C}{0.971} - \left(\frac{TG}{8.56} + \frac{TG \times non-HDL-C}{2140} - \frac{TG^2}{16100} \right) - 9.44 \text{ [mg/dl]}$$

$$LDL-C = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDL-C}{0.971} - \left(\frac{TG}{3.74} + \frac{TG \times non-HDL-C}{24.16} - \frac{TG^2}{79.36} \right) - 0.244 \text{ [mmol/l]}$$

Wzór Sampson-NIH pozwala na dokładne wyliczenie stężenia LDL-C przy niskich jego wartościach oraz przy bardzo wysokim stężeniu TG – nawet do 800 mg/dl (9,4 mmol/l). Wzór jest dostępny w domenie publicznej (https://nih.figshare.com/articles/code/Equation_Calculator_for_Low-Density_Lipoprotein_Cholesterol/11903274), może być łatwo konfigurowany w laboratoryjnych systemach informatycznych lub w innych rodzajach oprogramowania. Wyliczone stężenie LDL-C jest ponadto obciążone sumą błędów oznaczeń, których wyniki są wykorzystane we wzorach, stąd niezależna rola dokładności i precyzji oznaczeń TC, HDL-C i TG w tych obliczeniach.

Najnowsze wyniki badań wskazują, że równania Sampson-NIH i Martina-Hopkins dają podobne wyniki dla większości pacjentów, ale fakt, że równanie Sampson-NIH opiera się na metodzie referencyjnej i zapewnia większą dokładność w przypadku próbek z niskimi stężeniami LDL-C i w próbkach hipertriglicydemicznych, może stanowić mocne uzasadnienie jego preferencyjnego stosowania [63, 64].

Niestety większość laboratoriów klinicznych nadal posługuje się równaniem Friedewalda, obarczonym wieloma wadami i często niedoszacowującym wyniki, dlatego istnieje pilna potrzeba lepszej edukacji w tym zakresie i działań w kierunku wdrożenia nowych wzorów.

Stężenie LDL-C można oznaczać za pomocą metod bezpośrednich (homogennych). Stosowane obecnie metody trzeciej generacji wykorzystują odczynniki zawierające różne detergenty, surfaktanty, pochodne węglowodanów bądź inne czynniki blokujące lub rozpuszczające poszczególne frakcje lipoprotein, selektywnie udostępniające LDL-C reakcjom esterazy i oksydazy cholesterolowej. Metody te są wykorzystywane w automatycznych analizatorach. Bezpośrednie metody oznaczania LDL-C różnią się pod kątem dokładności ze względu na znaczną różnorodność metodyczną (spójności metrologicznej z metodą referencyjną) i precyzji oznaczeń [62]. Dopuszczalny całkowity błąd oznaczenia/wyliczenia stężenia LDL-C, rekomendowany przez NCEP, wynosi $\pm 12\%$ – jest to wartość rekomendowana także przez PTDL/PTL (2024).

ZALECENIA

U osób ze stężeniem TG >200 mg/dl (>2,3 mmol/l), otyłością, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i stężeniem LDL-C <70 mg/dl (<1,8 mmol/l) – zamiast LDL-C – zaleca się wyliczanie stężenia nie-HDL-C lub oznaczanie stężenia apoB w surowicy / osoczu.

W medycznych laboratoriach diagnostycznych jest obecnie rekomendowane stosowanie wzoru Sampson-NIH lub Martina-Hopkins do wyliczania stężenia LDL-C.

8.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok wyliczonego/oznaczonego stężenia LDL-C informację o wykorzystanym do wyliczenia wzorze lub użyciu bezpośredniej metody oznaczenia oraz o wartościach pożądanych (docelowych) w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. IV) i wartości alarmowych wskazujących na ciężką dyslipidemię (tab. V).

9. CHOLESTEROL nie-HDL

Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C) stanowi zintegrowany wskaźnik zawartości (masy) we krwi wszystkich

lipoprotein, które według obecnej wiedzy są związane z inicjacją i progresją miażdżycy. Są to cząstki zawierające apoB: LDL, VLDL, IDL, CM, remnanty TRL oraz Lp(a). Określanie stężenia nie-HDL-C jest bardzo ważne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego i od 2021 roku (wytyczne PTL i pięciu innych towarzystw naukowych [5]) jest rekomendowane jako stały element profilu lipidowego, ponieważ stanowi uzupełnienie LDL-C, pozwalając na ocenę ryzyka rezydualnego. Ponadto, na podstawie dostępnych badań, jest bardziej predyktywne w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL-C i najczęściej równie predyktywne,

Tabela IV. Zmodyfikowane (2024 r.) kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego wg wytycznych PTL/KLRwP/PTK/PTDL/PTD/PTNT z 2021 roku. Poziom ryzyka określa występowanie przynajmniej jednego z czynników wymienionych w poszczególnych kategoriach.

Kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego	
Ekstremalne	Pacjent w prewencji pierwotnej z Pol-SCORE >20%/SCORE2 >25% ¹ ; stan po ostrym zespole wieńcowym (OZW) i innym incydencie naczyniowym w trakcie ostatnich 2 lat w wywiadzie; stan po ostrym zespole wieńcowym oraz występowanie choroby naczyń obwodowych lub choroby wielołożyskowej ² (miażdżycy wielopoziomowej); stan po ostrym zespole wieńcowym i współistniejąca wielonaczyniowa choroba wieńcowa; stan po ostrym zespole wieńcowym oraz rodzinna hipercholesterolemia; stan po ostrym zespole wieńcowym u pacjenta z cukrzycą i co najmniej z jednym, dodatkowym czynnikiem ryzyka (podwyższone Lp(a) >50 mg/dl (>125 nmol/l) lub hsCRP >3 mg/l lub przewlekła choroba nerek [eGFR <60 ml/min/1,73m ²]).
Bardzo duże	Udokumentowana klinicznie lub w badaniach obrazowych miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ASCVD); cukrzyca typu 2 z uszkodzeniem narządowym ³ lub innymi dużymi czynnikami ryzyka ^{4,5} ; cukrzyca typu 1 o wczesnym początku, trwająca >20 lat; przewlekła choroba nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m ² ; hipercholesterolemia rodzinna z chorobą sercowo-naczyniową lub innym dużym czynnikiem ryzyka ⁵ ; ryzyko ≥10% i ≤20% wg skali Pol-SCORE / ryzyko bardzo duże wg skali SCORE2 lub SCORE-2-OP dla płci i wieku.
Duże	Znacznie nasilony pojedynczy czynnik ryzyka, szczególnie TC >310 mg/dl (>8 mmol/l), LDL-C >190 mg/dl (>4,9 mmol/l), lub ciśnienie tętnicze krwi ≥180/110 mmHg; hipercholesterolemia rodzinna bez innych czynników ryzyka; cukrzyca bez uszkodzenia narządowego (bez względu na czas trwania) ⁶ ; przewlekła choroba nerek z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² ; ryzyko ≥5% i <10% wg skali Pol-SCORE/ryzyko duże wg skali SCORE2 lub SCORE-2-OP dla płci i wieku.
Umiarkowane	ryzyko <5% wg skali Pol-SCORE / ryzyko niskie i umiarkowane wg skali SCORE2 lub SCORE-2-OP dla płci i wieku.
Małe	ryzyko <1% wg skali Pol-SCORE.

¹odpowiada to ryzyku SCORE2 >25%, np. kobieta w wieku 65 lat, paląca, z ciśnieniem skurczowym 179 mmHg i cholesterolem całkowitym 230 mg/dl (6 mmol/l) lub mężczyzna w wieku 60 lat palący, z ciśnieniem skurczowym 160 mmHg i stężeniem cholesterolu całkowitego 270 mg/dl (7 mmol/l); szacowane LDL-C >190 mg/dl (4,9 mmol/l); ²choroba wielołożyskowa (= miażdżycy wielopoziomowa) – występowanie istotnych zmian miażdżycowych w co najmniej dwóch z trzech łożysk naczyniowych – naczynia wieńcowe, tętnice dogłowe i/lub naczynia odwodowe; ³uszkodzenie narządowe jest definiowane jako występowanie mikroalbuminurii, retinopatii, neuropatii i/lub uszkodzenie mięśnia lewej komory serca; ⁴innymi oznacza co najmniej 2 lub więcej; ⁵duże czynniki ryzyka to wiek ≥65. r.ż., nadciśnienie, dyslipidemia, palenie tytoniu, otyłość; nie dotyczy cukrzycy typu 1 u młodych dorosłych (<35. r.ż.) z czasem trwania cukrzycy <10 lat. W przypadku oceny funkcji nerek zaleca się określenie albuminurii z wykorzystaniem wskaźnika ACR (ang. albumin/creatinine ratio).

Tabela V. Pożądane i alarmowe stężenia LDL-C w surowicy/osoczu.

	LDL-C [mg/dl]	LDL-C [mmol/l]
na czczo i nie na czczo		
Ryzyko sercowo-naczyniowe		
Ekstremalne	< 40	< 1,0
Bardzo duże	< 55 lub obniżenie stężenia min. 50%	< 1,4 lub obniżenie stężenia min. 50%
Duże	< 70 lub obniżenie stężenia min. 50%	< 1,8 lub obniżenie stężenia min. 50%
Umiarkowane	< 100	< 2,6
Małe	< 115	< 3,0
Wartości alarmowe		
Podejrzenie homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej		
u pacjentów nieleczonych	> 500	> 13,0
u pacjentów leczonych	> 300	> 7,8
Podejrzenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej	> 190	> 4,9

Przeliczanie stężeń [mg/dl] x 0,026 = [mmol/l]

jak ocena apoB odzwierciedlająca liczbę cząstek lipoprotein aterogennych [65, 66]. Nie-HDL-cholesterol jest obecnie także rekomendowanym parametrem w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego w skalach SCORE2, SCORE2-OP oraz zgodnie z najnowszymi polskimi rekomendacjami stanowi podstawę rozpoznania zespołu metabolicznego [67].

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 [66, 68]. Niemniej, 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 surowicy/osoczu [4, 10].

	nie-HDL-C [mg/dl]	nie-HDL-C [mmol/l]
na czczo i nie na czczo		
Ryzyko sercowo-naczyniowe		
Ekstremalne	< 70	< 1,8
Bardzo duże	< 85	< 2,2
Duże	< 100	< 2,6
Umiarkowane/male	< 130	< 3,4

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

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

ZALECENIA

nie-HDL-C jest wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, szczególnie rekomendowanym u osób ze stężeniem TG >200 mg/dl (>2,3 mmol/l), otyłością, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C. W nawiązaniu do wytycznych PTL (2021) jest równoważnym do cholesterolu LDL czynnikiem predykcyjnym i powinien być oceniany u każdego pacjenta jako stały element profilu lipidowego.

10. APOLIPOPROTEINA B

Apolipoproteina B (apoB), będąca elementem struktury wszystkich lipoprotein oprócz HDL, występuje w dwóch izoformach: apoB100 (m. cz. 550 kD), syntetyzowanej w hepatocytach, obecnej w VLDL, IDL i LDL oraz jej fragmentu oraz apoB48 (m. cz. 265 kD), powstającej w enterocytach, obecnej w CM i ich remnantach [10, 69].

10.1. Metody oznaczania

ApoB oznacza się w surowicy/osoczu głównie metodami immunoturbidymetrycznymi i immunonefelometrycznymi. Przeciwciała stosowane w tych metodach są skierowane przeciwko apoB100, za pomocą niektórych oznacza się również apoB48. W próbkach krwi pobieranych na czczo > 90% apoB stanowi apoB100. Ze względu na bardzo krótki okres półtrwania VLDL przyjmuje się, że przy stężeniu TG <200 mg/dl (2,3 mmol/l) prawie wszystkie oznaczane cząsteczki apoB są składnikami LDL. Ponieważ w każdej cząstce LDL znajduje się jedna cząsteczka apoB100, oznaczone stężenie apoB jest dokładną 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 $\pm 6\%$ – rekomendowana także przez PTDL/PTL (2024).

Ze względu na dużą zgodność stężenia apoB i zawartości LDL w osoczu, oznaczanie apoB jest

rekomendowane jako alternatywa do wyliczania LDL-C, szczególnie u osób z hipertriglicydemią, otyłością i cukrzycą typu 2 [70]. Jeśli badanie jest dostępne, należy je wykonać u każdego pacjenta z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponieważ najlepiej stratyfikuje ryzyko i docelowo powinno być stałym elementem oceny zaburzeń lipidowych [5].

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 apo B w surowicy/osoczu [4, 10].

	apo B [mg/dl]	apo B [g/l]
na czczo i nie na czczo		
Ryzyko sercowo-naczyniowe		
Ekstremalne	< 55	< 0,55
Bardzo duże	< 65	< 0,65
Duże	< 80	< 0,8
Umiarkowane/małe	< 100	< 1,0

Przeliczanie stężeń: $[mg/dl] \times 0,01 = [g/l]$

ZALECENIA

Oznaczanie apoB może być alternatywą dla stężenia LDL-C, szczególnie u osób ze stężeniem TG >200 mg/dl (>2,3 mmol/l), otyłością, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym i małym stężeniem TC i LDL-C.

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

11. MAŁE GĘSTE LDL

Małe gęste LDL (sdLDL; ang. *small dense LDL*) są frakcją lipoprotein o małej gęstości, ale większej aterogenności niż tzw. duże pływające LDL (lbLDL; ang. *large buoyant LDL*) wynikającej z ich małych rozmiarów oraz intensywnej modyfikacji ich cząstek; głównie

drogą oksydacji oraz łatwej penetracji przez komórki śródbłonna (transcytoza) do przestrzeni podśródbłonkowej błony wewnętrznej tętnic, gdzie są intensywnie wiązane przez receptory zmiatające makrofagów oraz wchłaniane z tworzeniem komórek piankowatych.

Pomimo udokumentowanej roli sdLDL w aterogenezie i uznawaniu zwiększonej ich zawartości (fenotyp B) za cechę aterogenicznej dyslipidemii, rola tej frakcji lipoprotein jako niezależnego czynnika ryzyka ASCVD pozostaje nadal przedmiotem badań i dyskusji, i nie jest oznaczana w celach diagnostycznych. Oznaczanie sdLDL za pomocą technik analizy subfrakcji lipoprotein (ultrawirowanie, spektroskopia NMR i inne) nie jest dostępne dla rutynowej działalności laboratoriów. Nową perspektywę stwarzają dostępne obecnie homogenne metody oznaczania cholesterolu sdLDL (sdLDL-C) oraz opracowane wzory do wyliczania jego stężenia. Nowo wprowadzone równania zależą od dwóch składników, LDL-C określonego równaniem Sampson-NIH oraz składnika interakcji pomiędzy LDL-C i logarytmem naturalnym stężenia TG. W 2021 roku Sampson i wsp. zaproponowali równanie do oceny dużych pływających LDL:

$$lbLDL-C = 1,43 \times LDL-C - 0,14 \times (\ln(TG) \times LDL-C) - 8,9$$

by na tej podstawie obliczyć stężenie sdLDL-C:

$$sdLDL-C = LDL-C - lbLDL-C$$

Następnie, opierając się na danych z badania MESA (ang. *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), autorzy wykazali, że w analizie wieloczynnikowej, standaryzując wyniki względem innych znanych czynników ryzyka ASCVD, szacowany sdLDL-C miał najsilniejszy związek z ASCVD w porównaniu z innymi parametrami lipidowymi [71]. Trwające badania nad charakterystyką diagnostyczną tego parametru stanowią kolejny etap przed ewentualnym dodaniem oznaczeń/wyliczeń stężenia sdLDL-C do profilu lipidowego.

12. LIPOPROTEINA (a)

Cząstki lipoproteiny (a) [Lp(a)] są uważane za subpopulację LDL; zawierają jedną cząsteczkę apoB100,

z którą kowalencyjnie, poprzez mostek disiarczkowy, połączona jest apolipoproteina(a) [apo(a)]. Częsteczka apo(a) cechuje się znaczną homologią sekwencji aminokwasowej z plazminogenem, zawiera domenę proteazową oraz domeny kringlowe IV i V. Masa Lp(a) cechuje się dużą zmiennością międzypersonalną, zależną od liczby powtórzeń domeny kringlowej IV typu 2 (kIV₂), mogącej wynosić od 3 do ponad 40, uwarunkowanej genetycznie przez liczbę tandemowych powtórzeń sekwencji nukleotydów w genie *LPA*. Ta genetycznie zdeterminowana wielkość cząstki Lp(a) pozostaje w odwrotnie proporcjonalnym związku z szybkością jej syntezy (głównie w wątrobie) i stężeniem w surowicy / osoczu – cząstki o mniejszej masie (mniejszej liczbie powtórzeń kIV₂) występują w większym stężeniu, a cząstki o większej masie (większej liczbie powtórzeń kIV₂) w mniejszym stężeniu [10, 72].

Stężenie Lp(a) jest niezależnym od LDL-C czynnikiem ryzyka ASCVD, zwężenia zastawki aorty ze zwapnieniami, choroby tętnic obwodowych czy udaru niedokrwiennego. W Polsce stężenie Lp(a) oznacza się zbyt rzadko, a wiedza na jej temat jest niedostateczna. Dlatego należy dołożyć wszelkich starań, by zmienić to możliwie jak najszybciej, ponieważ zwiększone stężenie Lp(a) występuje z dużą częstością. Zgodnie z dostępnymi danymi nawet u 30% pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią i/lub ostrym zespołem wieńcowym może występować stężenie Lp(a) powyżej 50 mg/dl (125 nmol/l), przy często pożądanym stężeniu LDL-C. Ponadto pojawiają się możliwości farmakologicznego zmniejszania stężenia Lp(a) z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, inkisiranu, czy docelowo lekami stosowanymi w celu

obniżenia stężenia Lp(a) jak pelakarsen czy olpasiran co jeszcze zwiększy potrzebę oznaczeń [73-75].

12.1. Metody oznaczania

Stężenie Lp(a) oznacza się w surowicy / osoczu głównie przy pomocy metod immunoturbidymetrycznych i immunonefelometrycznych. Zaleca się wykonywanie oznaczeń w świeżym materiale. Standaryzacja tych metod jest oparta na metrologicznej spójności kalibratorów z pierwotnym materiałem referencyjnym IFCC/WHO. Pomimo to, nie osiągnięto wystarczającej harmonizacji wyników uzyskiwanych różnymi metodami, co uznaje się za następstwo wpływu zmienności wielkości cząsteczki apo(a) na oznaczenia immunochemiczne Lp(a). Przeciwciała używane w tych metodach są zwykle skierowane przeciwko powtarzalnej części cząsteczki apo(a), co powoduje możliwe zaniżanie oznaczanych stężeń Lp(a) o mniejszej masie cząsteczkowej (mniejszej liczbie powtórzeń kIV₂ w apo(a) i zawyżanie oznaczanych stężeń Lp(a) o większej masie cząsteczkowej (większej liczbie powtórzeń kIV₂ w apo(a)). Od tych zakłóceń wolne są metody wykorzystujące przeciwciała przeciwko epitopom nieulegającym powtórzeniu, jak domena KV [76-79, 80]. Ze względu na zróżnicowanie masy cząsteczkowej Lp(a), wyrażanie wyników w nmol/l (tab. VIII), co odzwierciedla liczbę, a nie masę cząsteczek Lp(a).

12.2. Raportowanie wyników

Raport laboratoryjny powinien zawierać obok stężenia Lp(a) informację o pożądanym (docelowym) i alarmowym wartościach w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. VIII).

Tabela VIII. Klasyfikacja stężenia Lp(a) w zależności od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego. Na podstawie rekomendacji PTK/PTL 2024 [81].

Wartość docelowa		Wartości podwyższone
Lipoproteina(a)	<75 nmol/l (<30 mg/dl)	75-125 nmol/l (30-50 mg/dl) umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe
		>125-450 nmol/l (>50-180 mg/dl) duże ryzyko sercowo-naczyniowe
		>450 nmol/l (>180 mg/dl) bardzo duże ryzyko sercowo-naczyniowe

Stężenie cholesterolu LDL jest oznaczane lub wyliczane łącznie ze stężeniem cholesterolu Lp(a), co przy dużych stężeniach Lp(a) może być przyczyną zawyżenia wyliczonego/oznaczanego stężenia LDL-C. Stężenie LDL-C można skorygować do stężenia Lp(a), korzystając z modyfikacji Dahlena (oryginalnie dla

wzoru Friedewalda) opartej na założeniu, że cholesterol stanowi 30% masy cząstki Lp(a) [10, 79]:

$$LDL-C_{skor} = LDL-C_{wyl/ozn} - [Lp(a) \times 0,3]$$

(wszystkie stężenia w mg/dl)

ZALECENIA

Stężenie Lp(a) zaleca się oznaczać co najmniej raz w życiu u każdej dorosłej osoby. 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 wysokim, w celu lepszej stratyfikacji ryzyka¹.

Zaleca się, by ponowny pomiar Lp(a) był wykonany przy użyciu testu, który podaje wynik w nmol/l (określa liczbę cząsteczek Lp(a)) w celu lepszej stratyfikacji ryzyka. Należy rozważyć badania przesiewowe krewnych osób z wysokim stężeniem Lp(a)¹.

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

¹Na podstawie rekomendacji PTK/PTL 2024 [81].

13. PROFIL LIPIDOWY – RAPORT LABORATORYJNY

Profil lipidowy obejmuje panel opisanych powyżej badań wykonywanych w surowicy lub osoczu oraz wyliczeń, w celu rozpoznawania dyslipidemii jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego oraz określania wskazań 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);
- stężenie lipoproteiny (a) [Lp(a)] (oznaczane co najmniej raz w życiu – patrz rekomendacje PTK/PTL 2024 [81]);
- stężenie apolipoproteiny B (apoB) – zgodnie ze wskazaniami.

Laboratoryjny raport profilu lipidowego (tab. IX), poza wynikami oznaczeń, powinien zawierać informację

o sposobie określenia stężenia LDL-C (jak wyliczone/oznaczone) oraz docelowe (pożądane) i alarmowe stężenia oznaczonych analitów. Przy podejrzeniu ciężkich dyslipidemii powinien zawierać także informację o konieczności pilnego zgłoszenia się do lekarza w przypadku:

- stężenia LDL-C, które wskazuje na:
 - możliwe rozpoznanie heterozygotycznej (>190 mg/dl; >4,9 mmol/l) lub homozygotycznej (>500 mg/dl; 13,0 mmol/l) hipercholesterolemii rodzinnej (FH), stężenia Lp(a) >50 mg/dl (>125 nmol/l),
 - duże ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych.
- lub
- stężenia TG >880 mg/dl (10,0 mmol/l) wskazującego – obok zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego – 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 diagnostycznym są zamieszczane na formularzu zlecenia profilu lipidowego informacje, czy u pacjenta występuje nadwaga/otyłość i/lub cukrzyca (cukrzyca typu 2) oraz czy stosowane jest u niego leczenie hipolipemizujące.

ZALECENIA

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

Tabela IX. Profil lipidowy – zawartość raportu laboratoryjnego.

Oznaczenie	Wartości docelowe	Wartości alarmowe
Cholesterol całkowity (TC)	Na czczo i nie na czczo: < 190 mg/dl (< 4,9 mmol/l)	>300 mg/dl (> 7,8 mmol/l) – podejrzenie heterozygotycznej heFH
Cholesterol HDL (HDL-C)	Na czczo i nie na czczo: K: > 45 mg/dl (> 1,2 mmol/l) M: > 40 mg/dl (> 1,0 mmol/l)	
Triglicerydy	Na czczo < 100 mg/dl (< 1,1 mmol/l); nie na czczo < 125 mg/dl (1,4 mmol/l)	> 880 mg/dl (> 10,0 mmol/l) – podejrzenie zespołu rodzinnej chylomikronemii (FCS)
Cholesterol LDL (LDL-C) wyliczone wg wzoru, oznaczone	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 (> 4,9 mmol/l) – podejrzenie heterozygotycznej FH
Cholesterol nie-HDL (nie-HDL-C)	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)	
Apolipoproteina B (apoB)	Na czczo i nie na czczo, Ryzyko sercowo-naczyniowe: ekstremalne <55 mg/dl (< 0,55 g/l); bardzo duże < 65 mg/dl (< 0,65 g/l); duże < 80 mg/dl (< 0,8 g/l); umiarkowane < 100 mg/dl (< 1,0 g/l)	
Lipoproteina (a) [Lp(a)]	Na czczo i nie na czczo, < 30-50 mg/dl (< 75-125 nmol/l), Ryzyko sercowo-naczyniowe: bardzo duże: > 180 mg/dl (> 450 nmol/l); duże ryzyko – >50 mg/dl (> 125 nmol/l); umiarkowane ryzyko – < 30-50 mg/dl (< 75-125 nmol/l)	> 180 mg/dl (> 450 nmol/l)

FH – hipercholesterolemia rodzinna; FCS – zespół rodzinnej chylomikronemii; K – kobiety; M – mężczyźni
Przy stężeniu TG > 200 mg/dl (2,3 mmol/l) stężenie LDL-C nie jest wyliczane. Ekwiwalentnym wskaźnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego jest wtedy stężenie nie-HDL-C lub apoB.
Przy stwierdzeniu wartości alarmowych wskazana pilna konsultacja lekarska.

14. PIŚMIENICTWO

- 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.* 2020; 58(4): 496–517; <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.
- 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.
- Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci.* 2021; 17(6): 1447–1547.
- Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al. 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci.* 2020; 16(2): 237–252.
- Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al. Wytuczne Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej i Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego dotyczące diagnostyki laboratoryjnej zaburzeń gospodarki lipidowej. *Diagn Lab.* 2019; 55(4): 239–256.
- 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 hipertriglicerydemia 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.
- Maierean 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.
- 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.
- 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.
- Drexel H, Tamargo J, Kaski JC, et al. Triglycerides revisited: is hypertriglyceridaemia a necessary therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023; 9(6): 570–582.
- Banach M, Surma S, Reiner Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 263.
- Makover ME, Surma S, Banach M, Toth PP. Eliminating atherosclerotic cardiovascular disease residual risk. *Eur Heart J.* 2023; 44(45): 4731–4733.
- Dron JS, Hegele RA. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19(7): 31.
- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA.* 2012; 307(12): 1302–1309.
- Park JK, Bafna S, Forrest IS, et al. Phenome-wide Mendelian randomization study of plasma triglyceride levels and 2600 disease traits. *Elife.* 2023; 12: e80560.
- 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.
- Yang N, Wang M, Liu J, et al. The Level of Remnant Cholesterol and Implications for Lipid-Lowering Strategy in Hospitalized Patients with Acute Coronary Syndrome in China: Findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Metabolites.* 2022; 12(10): 898.
- Doi T, Langsted A, Nordestgaard BG. Elevated Remnant Cholesterol Reclassifies Risk of Ischemic Heart Disease and Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(24): 2383–2397.
- Quispe R, Martin SS, Michos ED, et al. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J.* 2021; 42(42): 4324–4332.
- 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.
- Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies – a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42: 4791–4806.
- 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.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023; 44(39): 4043–4140.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34): 3227–3337.
- 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.
- Ganjali S, Mahdipour E, Aghaee-Bakhtiari SH, et al. Compositional and functional properties of high-density lipoprotein

- ins in relation to coronary in-stent restenosis. *Arch Med Sci.* 2021; 19(1): 57–72.
35. Otocka-Kmiecik A, Mikhailidis DP, Nicholls SJ, et al. Dysfunctional HDL: a novel important diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease? *Prog Lipid Res.* 2012; 51(4): 314–324.
 36. 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.
 37. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Pental activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol Med.* 2011; 17: 596–605.
 38. Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions: current views and clinical practice applications. *Trends Mol Med.* 2014; 26: 328–336.
 39. 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.
 40. Movvo R, Rader DJ. Laboratory assessment of HDL heterogeneity and function. *Clin Chem.* 2008; 54: 788–801.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update. *Curr Med Chem.* 2014; 21: 2881–2891.
 45. 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.
 46. Annema W, von Eckardstein A. Dysfunctional high-density lipoproteins in coronary heart disease: implication for diagnostics and therapy. *Translat Res.* 2016; 173: 30–57.
 47. Otocka-Kmiecik 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.
 48. 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.
 49. Ganjali S, Dallinga-Thie GM, Simental-Mendía LE, et al. HDL functionality in type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2017; 267: 99–109.
 50. Nicholls SJ, Zheng L, Hazen SL. formation of dysfunctional high-density lipoprotein by myeloperoxidase. *Trends Cardiovasc Med.* 2005; 15: 212–219.
 51. Mackness B, Mackness M. Paraoxonase 1: biochemistry and contribution to atherosclerosis. *Int Congress Ser.* 2004; 1262: 91–94.
 52. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Antioxidant properties of HDL. *Frontiers Pharmacol.* 2015; 6: 1–6.
 53. Gluba A, Pietrucha T, Banach M, et al. The role of polymorphisms within paraoxonases (192 Gln/Arg in PON1 and 311 Ser/Cys in PON2) in the modulation of cardiovascular risk: a pilot study. *Angiology.* 2010; 61: 157–165.
 54. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J.* 2017; 38(32): 2478–2486.
 55. Penson P, Long DL, Howard G, et al. Associations between cardiovascular disease, cancer, and very low high-density lipoprotein cholesterol in the REasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(1): 204–212.
 56. Ganjali S, Banach M, Pirro M, Fras Z, Sahebkar A. HDL and cancer – causality still needs to be confirmed? *Update 2020.* *Semin Cancer Biol.* 2021; 73: 169–177.
 57. Banach M, Surma S, Toth PP; endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci.* 2023; 19(6): 1602–1615.
 58. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis.* 2021; 334: 66–75.
 59. 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.
 60. Quispe R, Hendrani A, Elshazly MB, et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. *BMC Medicine.* 2017; 15: 83.
 61. 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.
 62. 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.
 63. Grant JK, Kaufman HW, Martin SS. Extensive Evidence Supports the Martin–Hopkins Equation as the LDL-C Calculation of Choice. *Clin Chem* 2024; 70: 392–398.
 64. Sampson M, Wolska A, Meeusen JW, Otvos J, Remaley AT. The Sampson-NIH Equation Is the Preferred Calculation Method for LDL-C. *Clin Chem* 2024; 70: 399-402.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Dobrowolski P, Prejbisz A, Kuryłowicz A, et al. Metabolic syndrome – a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, “Club 30” Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons. *Arch Med Sci.* 2022; 18(5): 1133–1156.
 68. Bansal E, Kaur N. Does friedewald formula underestimate the risk of ischemic heart disease? *Indian J Clin Biochem.* 2014; 29: 496–500.
 69. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem.* 2011; 48: 498–515.
 70. Solnica B, Sniderman AD, Wyszomirski A, et al. Concordance/discordance between serum apolipoprotein B, low density lipoprotein cholesterol and non-high density lipoprotein cholesterol in NATPOL 2011 participants – An epidemiological perspective. *Int J Cardiol* 2023; 390: 131150.

71. Sampson M, Wolska A, Warnick R, Lucero D, Remaley AT. A New Equation Based on the Standard Lipid Panel for Calculating Small Dense Low-Density Lipoprotein-Cholesterol and Its Use as a Risk-Enhancer Test. *Clin Chem*. 2021; 67(7): 987–997.
72. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57: 526–537.
73. Banach M, Penson PE. Statins and Lp(a): do not make perfect the enemy of excellent. *Eur Heart J*. 2020; 41: 190–191.
74. 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.
75. Banach M. Lipoprotein (a) – We know So Much Yet Still Have Much to Learn... *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e003597.
76. 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.
77. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2844–2853.
78. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a) Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *JACC*. 2017; 69: 692–711.
79. 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.
80. Kronenberg F. Lipoprotein(a) measurement issues: Are we making a mountain out of a molehill? *Atherosclerosis* 2022; 349: 123–135.
81. Sosnowska B, Stepinska J, Mitkowski P, et al. Recommendations of the Experts of the Polish Cardiac Society (PCS) and the Polish Lipid Association (PoLA) on the diagnosis and management of elevated lipoprotein(a) levels. *Arch Med Sci*. 2024; 20(1): 8–27.

KONFLIKT INTERESÓW

1. Bogdan Solnica – wykładowca: Abbott Laboratories, Argenta, Beckman-Coulyer, DiaSorin, Roche Diagnostics, Siemens Healthineers;
2. Maciej Banach – wykładowca/konsultant: Amgen, Adamed, Bausch Health, Daiichi-Sankyo, Esperion, Exceed Orphan, Kogen, KRKA, MSD/Merck, Mylan, NewAmsterdam, Novartis, Novo-Nordisk, Pfizer, Polpharma, Sanofi-Regeneron, Servier, Teva, and Zentiva. Dotacje od Amgen, Daiichi-Sankyo, Mylan, Sanofi and Valeant;
3. Jacek Józwiak – wykładowca/konsultant: Valeant, Servier, Boehringer Ingelheim; konsultant Servier, Microlife, Teva, ALAB, Amgen; Dotacje z Valeant;
4. Sławomir Kasperczyk – wykładowca/consultant: Mylan, Boehringer Ingelheim, Novartis;
5. Anna Wolska – współautorka publikacji związanych z równaniami Sampson-NIH dla LDL-C i sdLDL-C; zastrzeżenie: wyniki i wnioski zawarte w tym raporcie niekoniecznie odzwierciedlają stanowisko *National Heart, Lung, and Blood Institute*;
6. Grażyna Sygitowicz, Dariusz Sitkiewicz, Marlena Broncel, Grażyna Odrowąż-Sypniewska nie zgłaszają konfliktu interesów.