

Odporúčanie SSKB pre klinickú prax

Výšetrenie lipidových parametrov používaných pre odhad rizika AS KVO

SSCB clinical practice guideline

Evaluation of lipid parameters used for risk estimation of atherosclerotic cardiovascular diseases

Eva Ďurovcová¹, Rudolf Gaško², Daniel Magula³,
Hedviga Pivovarníková⁴, Peter Sečník⁵

¹Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ v Košiciach

²Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n.o., Michalovce

³Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n.o., Nitra

⁴Fakultná nemocnica J. A. Reimana, Prešov

⁵SK-LAB, s.r.o. - klinické laboratórium, Lučenec

Abstrakt

Poruchy lipidov sú najčastejším a najmenej terapeuticky kontrolovaným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom. Iba 1/4 pacientov v krajinách strednej a východnej Európy dosahuje cieľovú hodnotu LDL-cholesterolu aj napriek dostupnosti vysoko dávkovaných statínov aj kombinovanej terapie. Tento dokument vychádza z konsenzuálneho panelu Európskej spoločnosti pre aterosklerózu a Európskej federácie klinickej chémie a laboratórnej medicíny, ako aj z odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti. Jeho cieľom je poskytnúť usmernenie na optimálne použitie a kvantifikáciu lipidových parametrov v manažmente kardiovaskulárneho rizika. Ambíciou tohto odporúčania je harmonizovať činnosť klinicko-biochemických laboratórií s cieľom zosúladiť referenčné/cieľové hodnoty lipidov vo výsledkových listoch so súčasnými klinickými usmerneniami. Okrem stanovenia LDL-C sa zameriava aj na ďalšie lipidové parametre, najmä non-HDL-cholesterol a apolipoproteín B, ktoré umožňujú odhad počtu proaterogénnych lipoproteínov obsahujúcich apoB.

Kľúčové slová: aterogénne lipoproteíny, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, laboratórna diagnostika, kardiovaskulárne riziko.

Úvod

V patogenéze aterosklerotických kardiovaskulárných ochorení (AS KVO) má kľúčovú úlohu akumulácia cholesterolu v cievnej stene, na ktorej participujú viaceré aterogénne apolipoproteín B obsahujúce lipoproteínové častice (1). V aktuálne platných medzinárodných odporúčaníach pre prevenciu AS KVO je cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL cholesterol, LDL-C) hlavným laboratórnym parametrom používaným pri stratifikácii rizika ASKVO ako aj v diagnostike a manažovaní liečby dyslipidémii (2-7). Metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií preukázali, že redukcia sérovej hladiny LDL-C o 1 mmol/L znižuje relatívne riziko ASKVO o 20 – 25 % (8). Rovnako, monitorovanie lipidových parametrov, najmä LDL-C, od detského veku je účinným prostriedkom v skríningu familiárnej hypercholesterolémie, ako aj

v prevencii ASKVO všeobecne (9-11). Napriek širokej a dobrej dostupnosti vysoko dávkovaných statínov aj kombinovanej terapie však drvivá väčšina pacientov v praxi nedosahuje pri liečbe cieľové hodnoty LDL-C, čo potvrdzujú aj domáce údaje (12).

Okrem LDL-C sú od roku 2021 odporúčané aj ďalšie parametre na odhad kvantity proaterogénnych lipoproteínov, najmä cholesterol v non-HDL lipoproteínoch (non-HDL-C) a apolipoproteín B (apoB), ktoré umožňujú odhad počtu lipoproteínov obsahujúcich apoB. Pacienti s dyslipidémiou, najmä so zvýšenými koncentraciami triacylglycerolov (TAG), majú menej cholesterolu v LDL časticiach, ale viac v iných apoB obsahujúcich proaterogénnych časticiach, akými sú remnanty lipoproteínov s veľmi nízkou a strednou hustotou (VLDL, IDL) a lipoproteín (a) (13, 15).

Ambíciou tohto odporúčania je harmonizovať činnosť klinicko-biochemických laboratórií s cieľom poskytnúť čo najpresnejšie hodnoty lipidových parametrov, zosúladiť ich optimálne/cieľové hodnoty vo výsledkových listoch so súčasnými klinickými usmerneniami, aby čo najlepšie informovali o efektívnosti hypolipidemickej liečby.

Tento dokument sa nezaobiera problematikou lipidových parametrov, pre stanovenie ktorých neexistuje všeobecne akceptované odporúčanie alebo rutinná analytická metóda (remnantný cholesterol, sdLDL-C).

Odborné východiská

- Početné genetické, observačné aj intervenčné štúdie opakovane preukázali úlohu cholesterolu v LDL časticiach a v iných apoB obsahujúcich lipoproteínoch pri rozvoji AS-KVO (6).
- Lipidový profil rutinne vyšetrovaný v sére na posúdenie kardiovaskulárneho rizika pozostáva z vyšetrenia celkového cholesterolu (TC), cholesterolu v lipoproteínoch s vysokou hustotou (HDL-C), LDL-C, TAG a non-HDL-C. (2, 13). Odporúčané cieľové aj varovné hodnoty lipidových parametrov sumarizuje tabuľka 1.
- Novší prístup odporúča vyšetrovať lipidové parametre v podmienkach obvyklej každodennej fyzickej aktivity a príjmu potravy. Takýto lipidový profil môže lepšie odrážať priemerné koncentrácie lipidov, keďže u väčšiny jedincov stav nalačno trvá kratšie ako postprandiálny stav (34). Je v kompetencii odborných spoločností nastaviť predanalytické požiadavky po zvážení miestnych zvyklostí a možností (35, 36).
- LDL-C je v praxi najpoužívanejším parametrom v skríningu, diagnostike aj monitorovaní porúch lipidov a tiež pri odhade kardiovaskulárneho rizika pacientov (10, 13, 14).
- Stanovenie LDL-C v klinickej praxi sa vykonáva meraním automatizovanými priamymi (homogénnymi) metódami alebo výpočtom z iných priamo meraných lipidov, a to z celkového cholesterolu, HDL-C a TAG (tab. 2 a 3). Oba spôsoby stanovenia LDL-C sú aplikovateľné v praxi. O výbere metód rozhoduje odborný manažment laboratória po zvážení ich limitácií (15, 16).
- Priame stanovenie LDL-C môže byť zaťažené celkovou chybou -20 až +36 %, ktorá je spôsobená analytickou variabilitou (nadväznosť na referenčnú metódu, použitie rozdielnych reagencií), ale aj rozdielnym obsahom cholesterolu v remnantných časticiach u pacientov s dyslipidémiou (13, 18, 19).
- Podobne aj vo výpočtových vzťahoch sa sumuje celková analytická chyba (TEa) všetkých metód, ktoré boli použité pre stanovenie vstupných premenných.
- Analytické požiadavky na kvalitu pre LDL-C bez ohľadu na metódu stanovenia sú v programoch externého hodnotenia

- kvality (SEKK Česko, LABQUALITY Fínsko a CLIA USA) stanovené ako celková chyba do 20 % (20).
- Rovnicou používanou v laboratóriách na Slovensku na výpočet LDL je Friedewaldova rovnica (21). Rovnica pracuje s predpokladom, že molárny pomer TAG a cholesterolu vo VLDL časticiach (5:1) je konštantný a umožňuje korektný výpočet len ak je sérová hladina TAG < 4,5 mmol/l.
 - Friedewaldova rovnica nie je presná v dvoch situáciách: a. zmenené zloženie lipoproteínových častíc v prospech TAG, ktoré sa manifestuje miernym zvýšením TAG > 2,2 mmol/l; b. nízke hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l, ktoré sú čoraz častejšie pri intenzívnej hypolipidemickej liečbe (22).
 - Používanie Friedewaldovej rovnice môže viesť k podhodnoteniu a nedostatočnej liečbe LDL-C u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (pacienti s obezitou, diabetom 2. typu a metabolickým syndrómom), ako bolo zistené aj na súboroch pacientov v SR (23). Spoločný konsenzuálny panel EAS a EFLM odporučil nahradiť Friedewaldovu rovnicu novším variantom, aby sa znížilo riziko nedostatočnej liečby pacientov (13).
 - Z nových rovníc na výpočet LDL-cholesterolu sa ako dostatočne robustné a presné ukázali rovnica Martin-Hopkins, vrátane jej rozšírenej verzie (24) a rovnica Sampson-NIH (25). Obe rovnice boli validované porovnaním s LDL-C meraným pomocou alternatívnej ultracentrifugačnej metódy (Vertical Auto Profile, VAP) (26).
 - Novšie rovnice používajú nastaviteľný faktor pre pomer TAG/cholesterol vo VLDL založený na vyhľadávacej tabuľke (Martin-Hopkins) alebo na interakčných/ kvadratických členoch (Sampson-NIH) (23, 24). Obe rovnice sú použiteľné až do hladiny TAG < 9,0 mmol/l.
 - Vyššie hodnoty LDL-C získané oboma rovnicami v porovnaní s Friedewaldovou rovnicou majú vplyv na zaradenie pacientov do vyššej kategórie rizika ASKVO. Toto mierne

nadhodnotenie LDL-C predstavuje však prijateľné riziko pre individuálneho pacienta vzhľadom na bezpečnosť statínov a stanovené terapeutické ciele (26, 27).

- U časti pacientov s nezvýšenými hladinami LDL-C pretrvávajú reziduálne riziko vzniku alebo opakovania ASKVO, preto sa okrem LDL-C vyšetrojú aj ďalšie lipidové parametre, vrátane non-HDL-C, lipoproteínu (a) a apoB (6, 13).
- Vyššie sérové koncentrácie TAG korelujú s hromadením lipoproteínov bohatých na TAG (VLDL, IDL, CM) a ich remnantov, ktoré tiež participujú v procese aterogenézy. Cieľom hypolipidemickej liečby je znížiť koncentráciu TAG pod 1,2 mmol/l, kedy účinná lipolyza minimalizuje hromadenie remnantných LP bohatých na TAG (28, 29).
- Non-HDL-C informuje o obsahu cholesterolu vo všetkých potenciálne aterogénnych lipoproteínoch obsahujúcich apoB (LDL, VLDL, IDL, Lp(a) a chylomikronové remnanty) a stanoví sa ako rozdiel: celkový cholesterol – HDL-C (13). Non-HDL-C sa odporúča ako jeden z parametrov v algoritmoch na odhad kardiovaskulárneho rizika (SCORE2 a SCORE2-OP) (30).
- Non-HDL-C môže poskytnúť lepší odhad KV rizika ako LDL-C u pacientov so zvýšenými hladinami TAG (pacienti s obezitou, diabetom, metabolickým syndrómom alebo chronickou chorobou obličiek) (2). Non-HDL-C umožňuje identifikáciu reziduálneho kardiovaskulárneho rizika u pacientov s ischemickou chorobou srdca liečenou statínmi, ktorí dosiahli liečbou LDL-C $\leq$ 1,4 mmol/l (1,0 mmol/l pre extrémne KV riziko) (40, 41).
- Počet lipoproteínov obsahujúcich apoB koreluje užšie s progresiou aterosklerózy ako koncentrácia cholesterolu a presnejšie predikuje riziko ASKVO. Keďže každá proaterogénna lipoproteínová častica (LDL, Lp(a), VLDL, IDL) obsahuje jednu molekulu apoB, sérová koncentrácia apoB nepriamo informuje o kvantite týchto častíc (31, 32, 33).
- Na rozdiel od kalkulovalých parametrov

LDL-C a non-HDL-C sa apo B priamo meria imunochemickými metódami. Vyšetrenie neovplyvňuje príjem potravy pred odberom krvi a je presné u pacientov s vyššími koncentraciami TAG alebo veľmi nízkym LDL-C v dôsledku liečby (53).

- Časť pacientov so zdanlivo vyhovujúcimi hodnotami LDL-C má v skutočnosti zvýšený počet cirkulujúcich aterogénnych lipoproteínových častíc. Zvýšená koncentrácia apo B u nich predikuje vyššie riziko ASKVO (54, 55).
- Lipoproteín (a) je genetický variant LDL, ktorý predstavuje ďalší kauzálny faktor vzniku ASKVO. Výrazne vyššie hodnoty Lp(a) sú prítomné až u 20 % populácie a predikujú zvýšené kardiovaskulárne riziko (34, 35).
- Pretože koncentráciu Lp(a) v krvi z určujú prevažne genetické faktory, Lp(a) má byť stanovený aspoň raz za život u všetkých jedincov v rámci posúdenia rizikových faktorov pre vznik ASKVO, obzvlášť u pacientov s predčasnou ASKVO v rodinnej anamnéze alebo zvýšenou hladinou Lp(a), ako aj u pacientov, ktorí nereagujú na liečbu adekvátnym znížením LDL-C (13, 31, 42). Vývoj liekov účinne znižujúcich Lp(a) intenzívne napreduje; aktuálne sú síce dostupné PCSK9 inhibítory, ktoré disponujú schopnosťou znížiť Lp(a) o 20 – 25%, žiaľ, ich indikačné obmedzenie to neumožňuje.
- Ohľadom fyziologických hodnôt Lp(a) neexistuje v súčasnosti jednoznačný konsenzus. Situáciu komplikuje aj používanie rôznych merných jednotiek a metód na stanovenie Lp(a) (46). Nedávny pokrok vo vývoji referenčného materiálu a referenčnej metódy na stanovenie Lp(a) sľubuje vyššiu mieru štandardizácie stanovenia a porovnateľnosti výsledkov tohoto nezávislého rizikového faktora AS KVO (47, 48).
- Kvantifikácia LDL-C, bez ohľadu na použitú metódu, zahŕňa aj obsah cholesterolu v Lp(a) časticiach. Staršie analýzy odhadovali obsah Lp(a) cholesterolu na 30 – 45 % hmotnostnej koncentrácie Lp(a), čo bolo používané na korekciu LDL-C. Novšie priame stanovenia Lp(a) cholesterolu ukázali širokú intra- a interindividuálnu variabilitu v rozmedzí 6 – 60 % (49).
- Počet lipoproteínov obsahujúcich apoB koreluje užšie s progresiou aterosklerózy ako koncentrácia cholesterolu a presnejšie predikuje riziko AS KVO. Keďže každá proaterogénna lipoproteínová častica (LDL, Lp(a), VLDL, IDL) obsahuje jednu molekulu apoB, sérová koncentrácia apoB nepriamo informuje o kvantite týchto častíc (31, 32, 33).
- Na rozdiel od kalkulovalých parametrov LDL-C a non-HDL-C sa apo B priamo meria imunochemickými metódami. Vyšetrenie neovplyvňuje príjem potravy pred odberom krvi a je presné u pacientov s vyššími koncentraciami TAG alebo veľmi nízkym LDL-C v dôsledku liečby (53).

Abstract

Lipid disorders are the most frequent and least therapeutically controlled cardiovascular risk factor. Only 1/4 of patients in the countries of Central and Eastern Europe reach the target value of LDL-cholesterol, despite the availability of high-dose statins and combined treatment. This document is based on the consensus panel of the European Atherosclerosis Society and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, as well as the recommendations of the European Society of Cardiology. Its aim is to provide guidance on the optimal use and quantification of lipid parameters in the management of cardiovascular risks, as well as to harmonize the clinical-biochemistry laboratories in the use of reference/target values of lipids in laboratory reports in accordance with clinical guidelines. In addition to LDL-C, it also focuses on other lipid parameters, especially non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B, which allow estimation of the number of proatherogenic lipoproteins containing apoB.

Key words: atherogenic lipoproteins, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, laboratory diagnostics, cardiovascular risk.

Odporúčania

- Pre stanovenie kardiovaskulárneho rizika odporúčame tzv. základný lipidový panel pozostávajúci z TC, TAG, HDL-C, LDL-C a vypočítaného non-HDL-C (celkový cholesterol – HDL-C) (2).
- Pre účely monitorovania hypolipidemickej liečby odporúčame použiť rovnakú metódu stanovenia lipidových parametrov podľa možnosti v rovnakom laboratóriu (2, 13).
- Hoci koncentrácie sérových lipidov vyšetrených bez predchádzajúceho nejedenia korelujú s budúcom rizikom AS KVO, odporúčame vykonávať vyšetrenie lipidového profilu z krvi odobratej nalačno po 12 hodinovom nejedení a vynechaní alkoholu a extrémnej fyzickej námahy 24 hodín pred odberom. Príjem potravy pred odberom zvyšuje najmä hladinu TAG a ovplyvňuje stanovenie LDL-C akoukoľvek metódou. Pri hodnotách TAG > 4,5 mmol/l odporúčame opakovať lipidový profil vždy z odberu nalačno po poučení a príprave pacienta (17, 36).
- Vyšetrenie lipidových parametrov bez ohľadu na príjem jedla možno zvážiť v ojedinelých klinických situáciách ako sú: populačný skrining hypercholesterolémie, stanovenie KV rizika u neliečeného pacienta v primárnej prevencii, diagnostika metabolického syndrómu (za predpokladu, že je známa glykémia nalačno) (39).
- Pre odhad LDL-C výpočtom odporúčame na základe rastúcich dôkazov o najlepšej presnosti prejsť na rozšírenú rovnicu Martin-Hopkins, ktorú je možné používať až do hodnoty TAG 9,0 mmol/l a rovnako pri hodnotách LDL-C < 1,8 mmol/l (13, 22, 24).
- Ako alternatívnu možnosť odporúčame použitie rovnice Sampson-NIH (25).
- Priame stanovenie LDL-C odporúčame vždy u jedincov s TAG > 9,0 mmol/l (> 4,5 mmol/L pri doteraz používanej Friedewaldovej rovnici).
- Odporúčame, aby laboratória informovali klinikov vhodnou formou (výsledkový list, laboratórna príručka, webová stránka laboratória a pod.) o cieľových hodnotách LDL-C pre všetky kategórie kardiovaskulárneho rizika a taktiež o varovných hodnotách upozorňujúcich na familiárnu hypercholesterolémiu (pozri tab. 1) (10, 31).
- Vo výsledkovom liste odporúčame uvádzať metódu stanovenia LDL-C, pri výpočte názov rovnice, ktorá bola použitá. Lekári by mali byť laboratóriom informovaní, keď sa laboratórny test zmení z jednej metódy na inú (31, 23).
- Na posúdenie reziduálneho KV rizika odporúčame uvádzať na výsledkovom liste non-HDL-C vždy, ak je vyšetrovaný celkový a HDL-cholesterol.
- Stanovenie lipoproteínu (a) a apolipoproteínu B by mali byť rutinne dostupné v laboratóriách alebo sprostredkované v laboratóriu, ktoré vyšetrenie vykonáva (2, 42-45, 53, 57).
- Najjednoduchším prístupom je zahrnúť Lp(a)

Prílohy

Tabuľka 1. Žiaduce a alarmujúce hodnoty lipidov v sére/plazme (2, 34, 56).

LDL-C – cieľové hodnoty podľa KV rizika	mmol/l	mg/dl
Extrémne vysoké	< 1,0	< 40
Veľmi vysoké	< 1,4 (zníženie aspoň o 50 %)	< 55 (zníženie aspoň o 50 %)
Vysoké	< 1,8 (zníženie aspoň o 50 %)	< 70 (zníženie aspoň o 50 %)
Stredné	< 2,6	< 100
Nízke	< 3,0	< 115

LDL-C – alarmujúce hodnoty – podozrenie na familiárnu hypercholesterolémiu		
Neliečení pacienti - homozygotná FH	> 13	> 500
Liečení pacienti - homozygotná FH	> 7,8	> 300
Heterozygotná FM u dospelých	> 5,0	> 190
- u detí	> 4,0	> 500

nonHDL-C – cieľové hodnoty podľa KV rizika		
Extrémne vysoké	< 1,8	< 70
Veľmi vysoké	< 2,2	< 85
Vysoké	< 2,6	< 100
Stredné - nízke	< 3,4	< 130

HDL-C – optimálne hodnoty		
Muži	> 1,0	> 40
ženy	> 1,2	> 45

TAG – optimálne hodnoty		
Nalačno	< 1,1	< 100
Postprandiálne/po nájedení	< 1,4	< 125
Hraničné výšenie	1,1 – 1,7	100 – 150

Alarmujúce hodnoty – vysoké riziko akútnej pankreatitídy alebo familiárnej chylomikronémie		
	> 10	> 880

Apo B – cieľové hodnoty podľa KV rizika	g/L	mg/dL
Extrémne vysoké	< 0,55	< 55
Veľmi vysoké	< 0,65	< 65
Vysoké	< 0,80	< 80
Stredné - nízke	< 1,00	< 100

Lp(a) – hodnoty indikujúce KV riziko	nmol/L	g/L
Mierne riziko	75 – 125	0,3 – 0,5
Vysoké riziko	> 125	> 0,5
Veľmi vysoké riziko	> 450	> 1,8

Konverzný faktor pre cholesterol: (mg/dl) × 0.026 = (mmol/l)

Konverzný faktor pre TAG: (mg/dl) × 0.011 = (mmol/l)

Tabuľka 2. Prehľad metód na vyšetrenie/priame meranie LDL.

Analyt	Metóda	Obmedzenia	Status
LDL-C	Priame homogénne enzýmové stanovenie	nepresné pri niektorých typoch dyslipidémii	Rutinná metóda
LDL-P	NMR	náročné prístrojové vybavenie	Dostupné len v referenčných laboratóriách v EÚ
	VAP	zvýšené TAG interferujú pri izolácii lipoproteínov	
	DMS	náročná príprava vzoriek aj analýza	
	Frakcionácia LDL podtried pomocou PAGE	viazaná na vybavenie (Lipoprint) nehradené z verejného poistenia	Rutinne nedostupná v SR
sd-LDL-C	Priame homogénne stanovenie (klírensová metóda)	metóda selektívne enzymaticky degraduje Lp s denzitou < 1,044 kg/L	obmedzene dostupná v SR vo veľkých laboratóriách

Vysvetlivky: LDL-P=počet častíc LDL, NMR=nukleárna magnetická spektroskopia, VAP=vertical autoprotile test, DMS=differential ion mobility spectrometry (diferenciálna iónovo-mobilná spektrometria), PAGE- gradientová elektroforéza na polyakrylamidovom géli, sd-LDL-C= cholesterol v malých denzných LDL

Tabuľka 3. Prehľad odporúčaných spôsobov výpočtu LDL-cholesterolu.

Názov rovnice	Rovnica (výpočet v mmol/L)	Poznámka
Friedewald	$LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ Faktor 2,2 pre normálny pomer TAG:C vo VLDL	Neodporúča sa pri TAG > 4,5 mmol/l. Podhodnocuje LDL-C < 1,8 mmol/l
Martin-Hopkins	$LDL-C = TC - HDL-C - TG/x$ Faktor x pre variabilný pomer TAG:C vo VLDL je odvodený od TAG a non-HDL-C https://ldlcalculator.com	Presnejšia pri nízkych LDL-C a TAG do 4.5 mmol/l
Extended/rozšírený Martin-Hopkins	Ako Martin-Hopkins https://edustat.webnode.sk/software/	Presnejšia pri nízkych LDL-C a TAG do 9,0 mmol/l
Sampson-NIH	$LDL-C = TC/0.948 - HDL-C/0.971 - VLDL-C^* - 0,244$ $*VLDL-C = TAG/3,74 - TAG \times non-HDL-C/24,16 - TAG^2/79,36$ https://nih.figshare.com/articles/code/Equation_Calculator_for_Low-Density_Lipoprotein_Cholesterol/11903274	Presnejšia pri nízkych LDL-C a TAG do 9.0 mmol/l

ako súčasť počiatočného vyšetrenia lipidov pacienta, ako sa odporúča v konsenzuálnom vyhlásení Lp(a) z roku 2022 (42), ako aj v usmerneniach EAS/Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment dyslipidémie (2).

- Odporúčame používať metódy stanovenia molárnych koncentrácií Lp(a), u ktorých výsledky nie sú ovplyvnené prítomnosťou genetických izoform apo(a). Štandardný konverzný faktor medzi mg/dL na nmol/L formálne neexistuje. Pre hrubý nepresný odhad bol publikovaný faktor 2,5 na vynásobenie výsledku Lp(a) v mg/dL (42).
- Paušálna korekcia LDL-C na obsah Lp(a) sa neodporúča. Výnimkou sú pacienti s klinickým podozrením na familiárnu hypercholesterolémiu a zvýšeným Lp(a), kde na základe korigovanej hodnoty LDL-C môže nastať preklasifikovanie rizika alebo zmena diagnózy alebo pacienti s rezistenciou na statíny (42, 50). Detailnejšie informácie o prípadnej korekcii LDL-C uvádzajú Willeit a kol. a Rosenson a kol. (51, 52).*

* Dátum schválenia výborom SSKB:

19.12.2024. Dátum vydania: 20.12.2024.

Vyhlasenie: Odporúčania SSKB predstavujú názory autorského kolektívu a boli vypracované po dôkladnom zvážení vedeckých a lekárskech poznatkov a dôkazov dostupných čase ich zverejnenia a schválené výborom SSKB. SSKB nie je zodpovedná za akéhokoľvek rozpor, nezrovnalosť a/alebo nejednoznačnosť medzi Odporúčaniami SSKB a akýmkoľvek inými oficiálnymi odporúčaniami alebo usmerneniami vydanými príslušnými orgánmi štátnej správy alebo inými relevantnými inštitúciami. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, tento dokument zohľadniť v rámci diagnosticko-terapeutického procesu. Odporúčania SSKB však žiadnym spôsobom nenahradzujú klinický úsudok a individuálnu zodpovednosť zdravotníckych pracovníkov za prijímanie vhodných a presných rozhodnutí s ohľadom na zdravotný stav pacienta a po konzultácii s týmto pacientom a, ak je to vhodné a/alebo potrebné, aj s jeho opatrovateľom.

Literatúra

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017, 38: 2459-2472. Doi:10.1093/eurheartj/ehx144
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020, 41 (1): 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
3. Atar D., Jukema J.W., Molemans B., et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis* 2021, 319: 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.12.013>
4. Fábryová L., Martinka E., Murín J. Komentár k ESC/EASD 2019 Odporúčaniam pre diabetes, prediabetes a kardiovaskulárne ochorenia. *Cardiology Lett* 2020, 29 (4): 205-212.

- Doi.10.4149/Cardiol_2020_4_1
5. Pella D, Jakubová M, Vohnout B. Komentár k odporúčaniam ESC z roku 2021 pre prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi. *Cardiology Lett* 2023, 32 (4): 229–234. https://doi.org/10.4149/Cardiol_2023_4_1
 6. Visseren F.L.J., Mach F, Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol* 2022, 29: 5–115. Doi 10.1093/eurjpc/zwab154
 7. Freiberg T, Vrablík M, Bláha V, et al. Aktualizace 2023 konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu o homozygotní familiární hypercholesterolemii: nová léčba a klinická doporučení. *AtheroRev* 2023, 8 (3): 135–144. <https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2023-3-24/1-135837>
 8. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016, 388 (10059): 2532–2561. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
 9. Ray K.K., Molemans B, Schoonen W.M., et al. EU-wide cross-sectional observation study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021, 28 (11): 1279–1289. Doi 10.1093/eurjpc/zwaa047
 10. Cuchel M, Raal F.J., Hegele R.A., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J* 2023, 44 (25): 2277–2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
 11. Stanesby O., Armstrong M.K., Otahal P, et al. Tracking of serum lipid levels from childhood to adulthood: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2024, 391: 117482. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117482>
 12. Studenčan M., Pella D., Bramlage P., et al. Clinical characteristics and management of hyperlipoproteinemia in patients with chronic coronary heart disease in Slovakia. *Arch Med Sci* 2021. <https://doi.org/10.5114/aoms/122017>
 13. Langlois M.R., Nordestgaard B.G., Langsted A., et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020, 58 (4): 496–517. Doi: 10.1515/ccml-2019-1253
 14. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023, 44: 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
 15. Šálek T., Soška V., Budina M., et al. Reporting LDL cholesterol results by clinical biochemistry laboratories in Czechia and Slovakia to improve the detection rate of familial hypercholesterolemia. *Biochem Med (Zagreb)* 2023, 33 (3): 030705. <https://doi.org/10.11613/BM.2023.030705>
 16. Soška V. Měření cholesterolu a současná doporučení. *Vnitř Lék* 2022, 68 (1): 54–57. <https://doi.org/10.36290/vnl.2022.007>
 17. Soška V., Franeková J., Friedecký B., et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *Klin Biochem Metab* 2017, 25 (46): 36–42. <https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2019/10/KBM-2017-1-dop-lipidy-36.pdf>
 18. Miller W.G., Myers G.L., 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. Doi:10.1373/clinchem.2009.142810
 19. Korzun W.J., Nilsson G., Bachmann L.M., et al. Difference in bias approach for commutability assessment: application to frozen pools of human serum measured by 8 direct methods for HDL and LDL cholesterol. *Clin Chem* 2015, 61: 1107–1113. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.240861>
 20. Fiedecký B., Kratochvíla J. Aplikace biologických variabilit v programech externího hodnocení kvality. *Klin Biochem Metab* 2024, 53: 7–12. https://casopiskbm.cz/wp-content/uploads/KBM/12024/obsah/KBM_1_2024_3.pdf
 21. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18 (6): 499–502.
 22. Langlois M.R., Descamps O.S., van der Laarse A., et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc measurement bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014, 233 (1): 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016>
 23. Gaško R., Alberty R., Studenčan M., Albertyová D. Porovnanie vplyvu troch metód na výpočet LDL cholesterolu na kategorizáciu rizika kardiovaskulárnych ochorení v troch odlišných populáciách. *Cardiol Lett* 2024, 33 (1): 13–26. https://doi.org/10.4149/Cardiol_2023_1_2
 24. Grant J.K., Kaufman H.W., Martin S.S. Extensive Evidence Supports the Martin-Hopkins Equation as the LDL-C Calculation of Choice. *Clin Chem* 2024, 70 (2): 392–398. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad199>
 25. Sampson M., Ling C., Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol* 2020, 5 (5): 540–548. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0013>
 26. Samuel C., Park J., Sajja A., et al. Accuracy of 23 Equations for Estimating LDL Cholesterol in a Clinical Laboratory Database of 5,051,467 Patients. *Global Heart* 2023, 18 (1): 36. <https://doi.org/10.5334/gh.1214>
 27. Sajja A., Li H.F., Spinelli K.J., et al. Discordance between standard equations for determination of LDL cholesterol in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2022, 79: 530–541. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.042>
 28. 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: 263. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01684-5>
 29. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J., 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
 30. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021, 42: 2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
 31. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015, 36: 2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
 32. Marston N.A., Giugliano R.P., Melloni G.E.M., et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: distinguishing between particle concentration, type, and content. *JAMA Cardiol* 2022, 7: 250–256. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5083>
 33. Linton M.R.F., Yancey P.G., Davies S.S., et al. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis (updated 2019 Jan. 3). In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *South Dartmouth (MA): Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/* (accessed 2024 Oct. 17).
 34. Nordestgaard B.G., Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016, 57: 1953–1975. <https://doi.org/10.1194/jlr.R071233>
 35. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61: 1146–1156. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.12.023>
 36. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S., et al. 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. *Eur Heart J* 2016, 37: 1944–1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
 37. Soška V., Franeková J., Friedecký B., et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsensu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *Klin Biochem Metab* 2017, 25 (46): 36–42. <https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2019/10/KBM-2017-1-dop-lipidy-36.pdf>
 38. Solnica B., Sygietowicz G., Sitkiewicz D., et al. 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci* 2024, 20 (2): 357–374. <https://doi.org/10.5114/aoms/186191>
 39. Driver S.L., Martin S.S., Gluckman T.J., et al. Fasting or Non-fasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67: 1227–1234. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.047>
 40. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016, 118: 547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>
 41. Hansen M.K., Mortensen M.B., Olesen K.K.W., et al. Non-HDL cholesterol and residual risk of cardiovascular events in patients with ischemic heart disease and well-controlled LDL cholesterol: a cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2024, 36: 100774. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100774>
 42. Kronenberg F., Mora S., Stroes E.S.G., et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022, 43: 3925–3946. Doi 10.1093/eurheartj/ehac361
 43. Wilson D.P., Jacobson D.A., Jones P.H., et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2022, 16: e77–e95. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.08.007>
 44. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019, 139 (25): e1046–e1081. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000624>
 45. Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J., et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021, Aug; 37 (8): 1129–1150. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
 46. Ruhaak L.R., Cobbaert C.M. Quantifying apolipoprotein(a) in the era of proteoforms and precision medicine. *Clin Chim Acta* 2020, 511: 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.10.010>
 47. Ruhaak L.R., Romijn F.P., Begcevic Brkovic I., et al. Development of an LC-MRM-MS-Based Candidate Reference Measurement Procedure for Standardization of Serum Apolipoprotein (a) Tests. *Clin Chem* 2023, 69 (3): 251–261. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac204>
 48. Dikaos I., Althaus H., Angles-Cano E., et al. Commutability Assessment of Candidate Reference Materials for Lipoprotein(a) by Comparison of a MS-based Candidate Reference Measurement Procedure with Immunoassays. *Clin Chem* 2023, 69 (3): 262–272. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac203>
 49. Yeang C., Witztum J.L., Tsimikas S. Novel method for quantification of lipoprotein(a)-cholesterol: implications for improving accuracy of LDL-C measurements. *J Lipid Res* 2021, 62: 100053. <https://doi.org/10.1016/j.jlr.2021.100053>
 50. Thayabaran D., Tsui A.P.T., Ebmeier S., et al. The effect of adjusting LDL-cholesterol for Lp(a)-cholesterol on the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2023, 17: 244–254. <https://doi.org/10.1016/j.jcl.2023.01.006>
 51. Willeit P., Yeang C., Moriarty P.M., et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Corrected for Lipoprotein(a) Cholesterol, Risk Thresholds, and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc* 2020, 9: e016318. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.016318>
 52. Rosenson R.S., López J.A.G., Monsalvo M.L., et al. Quantification of LDL-Cholesterol Corrected for Molar Concentration of Lipoprotein(a). *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2024, 38: 191–197. <https://doi.org/10.1007/s10557-022-07407-y>
 53. Glavinovic T., Thanassoulis G., de Graaf J., et al. Physiological bases for the superiority of apolipoprotein B over low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as a marker of cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc* 2022, 11: e025858. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025858>
 54. Lawler P.R., Akinkuolie A.O., Ridker P.M., et al. Discordance between circulating atherogenic cholesterol mass and lipoprotein particle concentration in relation to future coronary events in women. *Clin Chem* 2017, 63: 870–879. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.264515>
 55. Marston N.A., Giugliano R.P., Melloni G.E.M., et al. Association of apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: distinguishing between particle concentration, type, and content. *JAMA Cardiol* 2022, 7: 250–256. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5083>
 56. 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: 8–27. <https://doi.org/10.5114/aoms/183522>
 57. Soffer D.E., Marston N.A., Maki K.C., et al. Role of apolipoprotein B in the clinical management of cardiovascular risk in adults: An Expert Clinical Consensus from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2024. Doi:10.1016/j.jacl.2024.08.013

Do redakcie došlo 15.12.2024.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Eva Ďurovcová, PhD.

Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ
Košice