



Türk Biyokimya
Derneği

Lipit düşürücü stratejiler için aterojenik lipoproteinlerin miktar belirtimi: EAS ve EFLM'nin ortak önerileri

Laboratuvarıda aterojenik lipoproteinlerle ilgili
karşılaşılan güçlükler nelerdir?

Kardiyovasküler risk tahmininde birincil lipit paneli kapsamına
hangi parametreler girmektedir?

Birincil lipit paneli için açlık kesinlikle gerekli midir?

LDL kolesterole dayalı lipit düşürücü tedavi hatalarını azaltmak için
ne yapılmalıdır?

Lipoprotein(a) hangi durumlarda mutlaka ölçülmelidir?

HDL dışı kolesterol (non-HDL kolesterol) ve
apolipoprotein B neden önemlidir?

Risk değerlendirmede "Remnant kolesterol"ün önemi nedir?
"Remnant kolesterol" nasıl hesaplanır?

Lipit paneli sonuçları referans aralıklarla mı,
karar sınırlarıyla mı verilmelidir?

Türk Biyokimya Derneği Tarafından Çevrilmiştir.
2021-ANKARA

ISBN: 978-605-70111-1-4



Türk Biyokimya
Derneği

Lipit düşürücü stratejiler için
aterojenik lipoproteinlerin miktar belirtimi:
EAS ve EFLM'nin ortak önerileri

Türk Biyokimya Derneği tarafından çevrilmiştir.

2021-Ankara

ISBN: 978-605-70111-1-4

Yayımlayan
Türk Biyokimya Derneği
Hirfanlı Sokak 9/3 G.O.P. Çankaya/Ankara

Tel: 0 312 447 09 97
Fax: 0 312 447 09 63
Basım yılı 2021

ÇEVİRENLER

Damla Kayalp

Derya Sönmez

Halef Okan Doğan

Kübra Doğan

Oğuzhan Zengi

Serkan Bolat

EDİTÖR

Doğan Yücel

EFLM Uzlaşı Belgesi

Michel R. Langlois*, Børge G. Nordestgaard, Anne Langsted, M. John Chapman, Kristin M. Aakre, Hannsjörg Baum, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico Catapano, Christa Cobbaert, Paul Collinson, Olivier S. Descamps, Christopher J. Duff, Arnold von Eckardstein, Angelika Hammerer-Lercher, Pia R. Kamstrup, Genovefa Kolovou, Florian Kronenberg, Samia Mora, Kari Pulkki, Alan T. Remaley, Nader Rifai, Emilio Ros, Sanja Stankovic, Ana Stavljenic-Rukavina, Grazyna Sypniewska, Gerald F. Watts, Olov Wiklund and Päivi Laitinen, for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative

Lipit düşürücü stratejiler için aterojenik lipoproteinlerin miktar belirtimi: EAS ve EFLM'nin ortak önerileri

<https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253>

4 Aralık 2019 kabul tarihi; 19 Aralık 2019 çevrim içi yayımlanma tarihi

Özet: European Atherosclerosis Society (EAS) ve European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) uzlaşı paneli, yakın zamanda aterojenik lipoproteinlerin laboratuvar tanısında günümüzde ve gelecekte karşılaşılabilecek güçlükleri ele aldı. Total kolesterol (TC), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL), LDL kolesterol (LDL)

ve hesaplanan HDL dışı kolesterol (non-HDL=total-HDL) aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk tahmini için birincil lipit panelini oluşturur ve açlık durumu dışında da ölçülebilir. Lipit düşürücü tedavinin birincil hedefi LDL'dir. Yöntemler arası varyasyonlardan kaynaklanabilecek ve tedaviyi yanlış yönlendirebilecek hataları azaltmak için LDL tedavinin takibinde de aynı metotla ölçülmeli

***Corresponding author: Michel R. Langlois, MD, PhD,** Department of Laboratory Medicine, AZ St-Jan, Ruddershove 10, 8000 Brugge, Belgium; and University of Ghent, Ghent, Belgium, Phone: +32-50452729, E-mail: michel.langlois@azsintjan.be

Børge G. Nordestgaard, Anne Langsted and Pia R. Kamstrup: Herlev and Gentofte Hospital, Copenhagen University Hospital, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

M. John Chapman: National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Paris, France; and Endocrinology-Metabolism Service, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

Kristin M. Aakre: Hormone Laboratory, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Hannsjörg Baum: Institute for Laboratory Medicine, Mikrobiologie und Blutdepot, Regionale Kliniken Holding RKH GmbH, Ludwigsburg, Germany

Jan Borén and Olov Wiklund: Institute of Medicine, Sahlgrenska Academy at Göteborg University, Gothenburg, Sweden; and Wallenberg Laboratory for Cardiovascular and Metabolic Research, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden

Eric Bruckert: Department of Endocrinology and Prevention of Cardiovascular Disease, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France

Alberico Catapano: Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan, Milan, Italy; and IRCCS Multimedica, Milan, Italy

Christa Cobbaert: Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Paul Collinson: Department of Clinical Blood Sciences, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust and St George's University of London, London, UK; and Department of Cardiology, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust and St George's University of London, London, UK

Olivier S. Descamps: Department of Internal Medicine, Centres Hospitaliers Jolimont, Haine-Saint-Paul, Belgium; and Department of Cardiology, UCL Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium

Christopher J. Duff: Department of Clinical Biochemistry, University Hospitals of North Midlands NHS Trust, Stoke-on-Trent, UK. <https://orcid.org/0000-0002-3753-0043>

Arnold von Eckardstein: Institute for Clinical Chemistry, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

Angelika Hammerer-Lercher: Kantonsspital Aarau AG, Institute for Laboratory Medicine, Aarau, Switzerland

Genovefa Kolovou: Cardiology Department, Onassis Cardiac Surgery Center, Athens, Greece

Florian Kronenberg: Department of Medical Genetics, Molecular and Clinical Pharmacology, Division of Genetic Epidemiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

ve hesaplanmalıdır. Lipoprotein(a) [Lp(a)] kolesterolü, ölçülen veya hesaplanan LDLC'nin bir parçasıdır; ASKVH riski taşıyan tüm hastalarda, özellikle de statin tedavisine zayıf LDLC azalmasıyla yanıt verenlerde en az bir kere değerlendirilmelidir. Hafif-orta derecede hipertrigliseridemisi (2–10 mmol/L) olan hastalarda, ideal LDL düşürücü tedavi altında bile olası ASKVH riski, non-HDLc veya apolipoprotein B (apoB) ile birlikte değerlendirilmelidir. Non-HDLc, “remnant” lipoprotein kolesterolün değerlendirilmesini sağlar ve tüm standart lipit panellerinde raporlanmalıdır. ApoB ölçümünün eklenmesiyle yalnız LDLC'den yola çıkılarak tanımlanamayan yüksek LDL partikül (LDLP) sayıları tespit edilebilir. 20-100 yaş arası Avrupalı erkek ve kadınlar için lipit, lipoprotein ve apolipoproteinlerin referans aralıkları rapor edilmiştir. Bununla birlikte laboratuvarlar tıbbi karar eşiklerine göre anormal lipit uyarılarını da paylaşmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Apolipoprotein B; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık; LDL kolesterol; lipoprotein(a); HDL dışı kolesterol; artık (remnant) kolesterol.

Giriş

Son dönemde daha yoğun yeni lipit düşürücü tedaviler sayesinde çok düşük LDL kolesterol (LDLC) düzeyleri görmektediriz. Bu süreçte lipitlerle ilişkili aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) risk değerlendirmesinde LDLC'ye ek olarak başka belirteçlerin kullanımına yönelik ilgi artmıştır [1].

ASKVH'yi önlemenin önkoşulu, yerleşik ve gelişmekte olan laboratuvar testleri ve teknikleriyle üretilen serum lipit ve lipoprotein profillerinin harmonizasyonudur. Bu amaçla kısa süre önce, çok disiplinli *European Atherosclerosis Society* (EAS) ve *European Federation of Clinical Chemistry and*

Laboratory Medicine (EFLM) uzlaşısı paneli, açlık ve açlık dışı kan örneklerinde aterojenik lipoproteinlerin ölçümüne ilişkin öneriler yayımladı [1,2]. Bu makalede, bu panelin uzlaşıya dayanan önerileri özetlenmekte, aterojenik lipoproteinlerin ölçümünde preanalitik, analitik ve postanalitik aşamalara yönelik rehberlik sağlanması amaçlanmaktadır.

Temel öneriler Tablo 1'de verilmektedir. Tablo 2 ve 3'te Kopenhag Genel Nüfus Çalışması'na [3] dayanarak lipit düşürücü tedavi almayan, 20-100 yaş arası 54,129 Avrupalı kadın ve 42,126 Avrupalı erkekte lipitler ve (apo)lipoproteinlerin açlık dışı referans konsantrasyonları verilmektedir.

I. Hangi aterojenik lipoproteinler ölçülmelidir?

LDL partikülleri

LDLC'nin değerlendirilmesi, ASKVH risk yönetiminin önemli bir parçasıdır [4–6]. Dolaşımdaki LDL partikülleri (LDLP) son derece aterojeniktir. Randomize kontrollü çalışmalar, prospektif epidemiyolojik kohort çalışmalar ve Mendelian randomizasyon çalışmaları LDLC konsantrasyonu ile ASKVH insidansı arasında doğrudan, kademeli bir ilişki olduğunu göstermektedir [7, 8].

LDLC'yi hedefleyen tedavilerin ASKVH riskini etkin bir şekilde azalttığı kanıtlanmıştır. Yine de birçok kişide LDLC düzeyinin normal, hatta 1.8 mmol/L'nin altında olmasına rağmen ateroskleroz ve ASKVH ile ilişkili olaylar gelişebilir [9]. Bu rezidüel risk, yalnızca LDLC ölçümüne odaklanmanın tüm hastalar için ideal bir strateji olmadığını gösterir. Yıllar içinde biriken kanıtlar sayesinde bu durum, ASKVH riskinin partiküllerin kolesterol içeriğinden çok lipoprotein alt grup tetkikleri ile ölçülen LDLP sayısı ile daha güçlü bir ilişki içinde olduğu şeklinde açıklanmıştır [9, 10].

Samia Mora: Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; and Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Kari Pulkki: Department of Clinical Chemistry, University of Turku and Turku University Hospital, Turku, Finland

Alan T. Remaley: Lipoprotein Metabolism Section, Cardiovascular-Pulmonary Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Nader Rifai: Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Emilio Ros: Lipid Clinic, Department of Endocrinology and Nutrition, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer, Hospital Clínic, Barcelona, Spain; and Ciber Fisiopatología de la Obesidad y

Nutrición(CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

Sanja Stankovic: Center for Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Ana Stavljenic-Rukavina: Libertas International University, Zagreb, Croatia

Grazyna Synniewska: Department of Laboratory Medicine, Collegium Medicum, NC University, Bydgoszcz, Poland

Gerald F. Watts: Lipid Disorders Clinic, Department of Cardiology, Royal Perth Hospital, University of Western Australia, Perth, Australia

Päivi Laitinen: Department of Clinical Chemistry, HUSLAB, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Tablo 1: EAS/EFLM'nin aterojenik lipoprotein testleriyle ilgili başlıca önerileri [1, 2].**Pre-preanalitik faz (test istemi)**

Riski değerlendirmek için istenmesi önerilen aterojenik lipoproteinler LDL partikülleri, "remnant" partiküller ve özel durumlarda Lp(a) testleridir.

Preanalitik faz (örnek alma)

Rutin uygulamada lipit profilini değerlendirmek için açlık gerekli değildir.

Açlık örneği olmadığında TG konsantrasyonu ≥ 4.5 mmol/L (400 mg/dL) ise açlık örneği de değerlendirilebilir, ancak zorunlu değildir.

Ortalama biyolojik varyasyonu belirlemek için en az 1 hafta arayla 2-3 kez kan örneği alınması tavsiye edilir (özellikle test sonuçları tıbbi karar eşliğine yakın olduğunda).^a

Analitik faz (test ölçümü)

Bir hastada ölçülen veya hesaplanan LDLC ve non-HDLC'nin takibinde başvuru anından tedavi sırasındaki ölçümlerine kadar, tümünün aynı yöntemle (tercihen aynı laboratuvar) gerçekleştirilmesi idealdir.^b

Laboratuvar testinin yöntemi değiştirildiğinde klinisyenler bilgilendirilmelidir.

LDLC konsantrasyonu < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) ve/veya TG konsantrasyonu 2.0–4.5 mmol/L (175–400 mg/dL) olan ve açlık dışı örneklerde LDLC'nin hesaplanması için Martin-Hopkins denklemi tercih edilebilir.

TG konsantrasyonu ≥ 4.5 mmol/L (400 mg/dL) olduğunda LDLC'nin değerlendirilmesi ve RemnantC'nin hesaplanmasında direkt LDLC testleri kullanılmalıdır.

Lp(a) ile düzeltilmiş LDLC, lipit düşürücü tedaviye zayıf yanıt veren, şüpheli veya bilinen Lp(a) yüksekliği olan hastalarda en az bir kez değerlendirilmelidir.

ApoB ölçümü açlık örneği olsun ya da olmasın şu anda aterojenik partiküllerin toplam yükünü en doğru yansıtan testtir.

Postanalitik faz (test raporlama)

Laboratuvarlar tüm lipit profillerinde non-HDLC'yi otomatik olarak hesaplamalı ve raporlamalıdır; RemnantC de raporlanabilir. Karar eşliğine göre anormal konsantrasyonlar laboratuvar raporlarında işaretlenmelidir.

Referans aralığın dışındaki çok yüksek konsantrasyonlarda klinisyenler uyarılmalıdır (test raporunda yorum).

Post-postanalitik faz (test yorumu ve kullanımı)

LDLC lipit düşürücü tedavinin temel hedefidir.

LDLC hedef değerine ulaşıldığında, TG değeri 2–10 mmol/L (175–880 mg/dL) olan, diyabetli, obez veya metabolik sendromlu hastalarda ikincil tedavi hedefi olarak non-HDLC veya apoB testleri tercih edilmelidir.

^aAkut miyokart infarktüsü, akut travma, ameliyat, akut enfeksiyon, enflamatuvar hastalık veya gebelikten sonraki 2 ay içinde ölçüm yapmaktan kaçının. Ölçümden önceki 2 hafta boyunca hastalar normal diyetlerini sürdürmeli ve yorucu egzersizlerden kaçınmalıdır. ^bÖrnek alındıktan sonra 3 saat içinde santrifüj edilmeli ve 1-2 gün içinde lipitleri ölçülmelidir. Ölçümden önce örnekler 4 °C'de 3 gün, -20 °C'de 1 ay ve -80 °C'de 1-2 yıl güvenle saklanabilir.

Tüm LDLP'ler aterojeniktir fakat konsantrasyonları her zaman LDLC ölçümüyle yansıtlamaz. Çünkü partiküllerin kolesterol içeriği kandaki lipoproteinlerin sürekli yeniden şekillenmesi nedeniyle bireyler arasında büyük değişim gösterir [10]. Küçük, lipitleri azalmış LDL alt grupları büyük olanlardan daha az kolesterol içerir. Bunlar, genellikle trigliserit (TG) konsantrasyonu orta derecede yüksek olan hastalarda veya bu durumla ilişkili LDLC konsantrasyonu yükselmemiş, diyabet ve metabolik sendrom gibi durumlarda, baskındır [11]. Bu yoğun LDLP'ler, daha büyük, TG'ce zengin, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) partiküllerinde TG'nin kolesterol esterleriyle yer değiştirmesi sonucunda meydana gelir (Şekil 1). Bu sırada daha küçük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) partikülleri oluşur; bu durum hipertrigliseridemi, küçük ve yoğun LDLP artışı ve HDLC düşüklüğü üçlemesiyle karakterize aterojenik dislipidemide kendisini gösterir [11].

Daha önceki çalışmalarda küçük LDLP'lerin aterojenik özelliği vurgulanmakla birlikte, şimdi boyutlarından bağımsız

olarak tüm LDLP'lerin aterojenik olduğu kabul edilmektedir [10]. Bu nedenle, tedavide odaklanmak gereken temel nokta, büyük ve küçük LDL alt gruplarını ayırt etme çabasına girmeden, LDLP sayısının (konsantrasyonunun) azaltılması olmalıdır [1]. LDL'nin ana protein bileşeni olan apolipoprotein B (apoB) ölçümü veya gelişmiş LDLP ölçümü (henüz yaygın olarak mevcut değildir), LDLP sayısını değerlendirmek için de kullanılabilir [10, 12].

Total kolesterolün (TC) HDLC'ye oranı, LDLP sayısının temsili bir göstergesi olarak önerilmiştir; bu oran aterojenik dislipidemili bireylerde düşük HDLC ve dolayısıyla daha yüksek TC/HDLC oranı ile ilişkilidir. [10]. Risk tahmininde TC/HDLC oranı, LDLP'ye alternatif olabilir, ancak tanı veya tedavi karar limiti için kullanımı düşünülemez çünkü oranın HDLC yüksekliğine bağlı olarak düşmesi yanıltıcı olabilir. Bu yaklaşım, LDLC'si yüksek olan hastaların bile düşük risk grubuna girdiği yanılsamasına yol açabilir. Bu bakımdan oranın bileşenleri olan TC ve HDLC ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Tablo 2: Kopenhag Genel Nüfus Çalışmasında lipit düşürücü tedavi almayan 54.129 kadının açlık dışı örneklerinde lipit, lipoprotein ve apolipoprotein konsantrasyonlarının dağılımı.

Yaş grubu	Yüzde									
	2.5		25		50		75		97.5	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
Trigliserit										
20–39	0.45	40	0.73	65	0.98	87	1.4	121	2.8	248
40–65	0.50	44	0.84	74	1.2	103	1.7	148	3.6	317
66–100	0.59	52	0.98	87	1.4	120	1.9	170	3.8	340
Total kolesterol										
20–39	3.3	127	4.2	162	4.7	182	5.3	205	6.9	267
40–65	3.8	147	5.0	193	5.6	217	6.3	244	7.9	306
66–100	4.3	166	5.5	213	6.1	236	6.8	263	8.2	317
LDL kolesterol										
20–39	1.4	54	2.1	81	2.6	101	3.1	120	4.4	170
40–65	1.7	66	2.6	101	3.2	124	3.8	147	5.3	205
66–100	1.9	73	3.0	116	3.5	135	4.1	159	5.5	213
Artık kolesterol										
20–39	0.19	7.4	0.33	13	0.45	17	0.62	24	1.2	48
40–65	0.21	8.1	0.38	15	0.53	20	0.76	29	1.5	60
66–100	0.26	10	0.45	17	0.61	24	0.86	33	1.6	62
HDL dışı kolesterol										
20–39	1.7	67	2.6	99	3.1	118	3.7	142	5.3	203
40–65	2.1	82	3.1	121	3.8	147	4.6	176	6.3	242
66–100	2.4	93	3.5	137	4.2	162	4.9	190	6.5	251
HDL kolesterol										
20–39	0.91	35	1.3	51	1.6	61	1.9	73	2.5	98
40–65	0.93	36	1.4	55	1.7	67	2.1	80	2.8	108
66–100	0.98	38	1.5	58	1.9	72	2.2	86	3.0	117
Lipoprotein(a)	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL
20–39	1.1	1.4	5.4	4.3	15	8.5	43	22	207	97
40–65	1.6	1.5	6.8	4.9	17	9.8	60	30	242	113
66–100	1.9	1.6	7.4	5.2	19	10	64	31	250	116
Apolipoprotein B	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL
20–39	0.51	51	0.69	69	0.82	82	0.98	98	1.47	147
40–65	0.59	59	0.83	83	1.00	100	1.21	121	1.79	179
66–100	0.67	67	0.94	94	1.11	111	1.31	131	1.87	187

Açlık dışı trigliserit (TG), total kolesterol (TC), yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) ve apolipoprotein B konsantrasyonları otomatize sistemlerle ölçüldü (Thermo Scientific Konelab, Vantaa, Finlandiya). TG düzeyi <4 mmol/L ise düşük-yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) Friedewald formülü ile hesaplandı. TG düzeyi ≥ 4 mmol/L olduğunda ise LDL direkt (Konelab) ölçüldü. HDL dışı kolesterol (Non-HDL) TC'den HDL çıkarılarak hesaplandı. Artık kolesterol (RemnantC), TC'den LDL ve HDL'nin çıkarılmasıyla hesaplandı. Kopenhag Genel Nüfus Çalışmasına katılan ilk 5592 kişinin lipoprotein(a) değerleri, DiaSys (DiaSys Diagnostic Systems, Holzheim, Almanya) sensitif immünotürbidimetrik yöntemi kullanılarak total kütle ölçümüyle belirlendi. Geriye kalan tüm bireylerde sensitif apolipoprotein(a) izoformu Denka Seiken testi (Denka Seiken, Tokyo, Japonya) veya Denka Seiken (Roche Diagnostik, Rotkreuz, İsviçre) tarafından geliştirilen Roche ikinci jenerasyon lipoprotein(a) testi kullanılarak belirlendi [3].

“Remnant” partiküller

Kanda TG'ce zengin remnant partiküllerin postprandiyal birikimi aterogeneizde önemli bir faktördür [13, 14]. Bu lipoproteinlerin içerdiği yüksek kolesterol, tipik açlık lipit profillerinde dikkate alınmamaktadır. Bu nedenle açlık lipitlerine kıyasla tokluk lipit profilleri, potansiyel olarak bireyin kardio-

vasküler risk tahmini için daha uygun olabilir, çünkü gerçek yaşamda postprandiyal durum günün çoğunda baskındır [15, 16].

TG'ce zengin olup bağırsaktan salınan şilomikronların da, karaciğerden salınan VLDL'lerin de dolaşımında TG içerikleri hızla yıkılırken HDL'den kolesterol esterlerini alırlar (Şekil 1). Kolesterol bakımından zenginleşen bu remnant partiküller arterin intima tabakasına geçebilir ve

Table 3: Kopenhag Genel Nüfus Çalışmasında lipit düşürücü tedavi görmeyen 42,126 erkekte açlık dışı lipit, lipoprotein ve apolipoprotein konsantrasyonu.

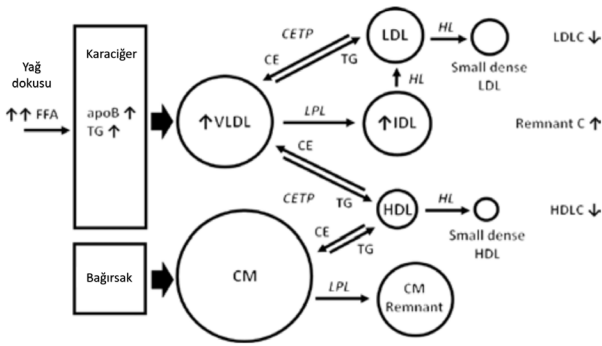
Yaş Grubu	Yüzde									
	2.5		25		50		75		97.5	
	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL
Trigliserit										
20–39	0.54	48	0.96	85	1.4	128	2.2	190	5.1	454
40–65	0.61	54	1.10	100	1.7	146	2.5	219	5.5	485
66–100	0.62	55	1.10	98	1.6	140	2.3	201	4.6	404
Total kolesterol										
20–39	3.3	128	4.3	166	4.9	189	5.6	217	7.2	278
40–65	3.9	151	5.0	193	5.6	217	6.3	244	7.9	305
66–100	3.8	147	5.0	193	5.6	217	6.3	244	7.6	294
LDL kolesterol										
20–39	1.5	58	2.4	93	2.9	112	3.5	135	5.0	193
40–65	1.8	70	2.8	108	3.4	131	4.0	155	5.4	209
66–100	1.8	70	2.7	104	3.3	128	3.9	151	5.0	193
Artık kolesterol										
20–39	0.22	8.5	0.43	17	0.64	25	0.95	37	1.8	71
40–65	0.26	10	0.51	20	0.74	29	1.1	43	2.0	76
66–100	0.27	10	0.50	19	0.71	27	1.0	39	1.7	67
HDL dışı kolesterol										
20–39	2.0	76	3.0	115	3.6	140	4.4	170	6.2	238
40–65	2.4	92	3.6	137	4.3	164	5.5	213	6.6	255
66–100	2.3	89	3.4	133	4.1	158	4.8	184	6.1	237
HDL kolesterol										
20–39	0.67	26	1.0	39	1.2	85	1.5	56	2.0	76
40–65	0.72	28	1.1	42	1.3	52	1.7	64	2.4	93
66–100	0.76	29	1.2	46	1.5	56	1.8	70	2.6	101
Lipoprotein(a)	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL	nmol/L	mg/dL
20–39	1.0	1.2	5.5	4.3	14	8.3	49	24	219	102
40–65	1.1	1.4	5.8	4.4	15	8.9	51	25	226	105
66–100	1.1	1.4	6.2	4.6	17	9.5	50	25	211	99
Apolipoprotein B	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL	g/L	mg/dL
20–39	0.56	56	0.81	81	0.99	99	1.22	122	1.86	186
40–65	0.67	67	0.96	96	1.16	116	1.41	141	2.04	204
66–100	0.66	66	0.93	93	1.11	111	1.32	132	1.86	186

Laboratuvar ölçümleri ve hesaplamaları Tablo 2 dipnotunda açıklandığı gibi yapılmıştır [3].

ateroskleroza katkıda bulunabilirken, yeni sentezlenen şilomikron ve çok büyük VLDL partikülleri endotel tabakasını geçemez [17]. Mendelian randomizasyon çalışmaları, yaşam boyu yüksek TG'ce zengin lipoproteinlerin veya kalıntıların ASKVH risk artışı ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile nedensel olarak ilişkili olduğunu göstermektedir [17, 18].

Kalıntı partiküllerdeki kolesterolü (RemnantC) spesifik olarak ölçmek için direkt "homojen" yöntemler geliştirilmiş, ASKVH ile RemnantC'nin anlamlı ilişkilerinin olduğu ortaya konulmuştur [19, 20]. RemnantC'yi; $TC - HDLC - LDLC$ formülüyle hesaplamak da bir seçenektir, çünkü RemnantC, LDL

ve HDL'de bulunmayan kolesterole, başka bir deyişle, VLDL ve ara dansiteli lipoproteinlerdeki (IDL) kolesterole karşılık gelir. Tokluk durumunda nispeten az miktarda da olsa şilomikron kalıntıları kolesterol bulunabilir. Yeni salgılanan şilomikron ve VLDL hızla lipolize uğradığından, dolaşımdaki rezidüel şilomikron ve VLDL, "remnant" olarak kabul edilebilir [17]. RemnantC hesaplaması için Direkt LDLC (dLDLC) ölçümü tercih edilmelidir; aksi halde Friedwald formülü ile hesaplanan LDLC kullanıldığında RemnantC TG/2.2'ye (mmol/L), yani $[TC - HDLC - (TC - HDLC - TG/2.2)]$ 'ye karşılık gelecek ve TG konsantrasyonu dışında klinik bilgi sağlamayacaktır [1].



Şekil 1: Tipik serum lipit profiline katkıda bulunan lipoproteinlerin aterojenik dislipidemideki intravasküler yeniden şekillenmesi. Bağırsaktan salgılanan şilomikronlar (CM) ve karaciğerden salgılanan VLDL'ler TG'ce zengin olup, öncelikle lipoprotein lipaz (LPL), hepatik lipaz (HL) ve kolesterol ester transfer proteininin (CETP) etkileriyle dolaşımında yeniden şekillenir. TG'nin LPL tarafından hidrolizi ile serbest yağ asitlerinin (FFA) açığa çıkması ve CETP ile HDL'den kolesterol esterlerinin (CE) alınması, TG içeriğinin bir kısmı tüketilmiş daha küçük, kolesterolce zengin "remnant" partiküllerin ortaya çıkmasıyla sonuçlanır ve serumda ölçülen RemnantC konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunur. Karaciğere FFA akışından kaynaklanan yüksek VLDL çıkışının CETP'yi aktive etmesiyle TG ve kolesterol esterlerinin artan değişim ve transferi, HDL ve LDL'nin TG bakımından zenginleşmesi ile sonuçlanır. Kolesterolü azalmış ve TG bakımından zenginleştirilmiş bu LDL ve HDL partiküllerinin HL tarafından daha ileri değişikliklere uğratılması, daha küçük LDL ve HDL üretimine ve LDLC ve HDLC serum konsantrasyonlarının düşmesine katkıda bulunur; bu durum genellikle insülin direnci ve metabolik sendrom ile birlikte karaciğere fazla FFA girişinin eşlik ettiği aterojenik dislipidemili hastaların serum lipit profiline açıkça görülür.

Ancak dLDLC ölçümleri ile TG'den ziyade kalıntıların kolesterol içeriğine odaklanılır.

Ek olarak RemnantC, TC - HDLC [1] olarak hesaplanan non-HDLC'ye de katkıda bulunur. Bu terim Friedewald denkleminde bağımsızdır ve hesaplanan RemnantC'deki kadar TG konsantrasyonları ile güçlü korelasyon göstermez ve bu nedenle nonHDLC klinik olarak değerli ek bir belirteci temsil eder. Hesaplanan veya ölçülen RemnantC non-HDLC'den farklıdır çünkü non-HDLC RemnantC ve LDLC toplamını verir, dolayısıyla bu iki nedensel risk faktörü arasında ayrım yapamaz [1]. Non-HDLC ayrıca lipoprotein(a) [Lp(a)] kolesterolü de içerir.

Lipoprotein(a) partikülleri

Lp(a), apoB molekülüne ek bir apolipoprotein, apo(a)'nın bağlandığı LDL benzeri bir partiküldür. Bu apolipoprotein, apo(a)'daki değişken sayıda kringle IV tip 2 (KIV-2) tekrarlarından kaynaklanan önemli, büyüklük polimorfizmi gösterir [21, 22]. Bu büyüklük

polimorfizmi, Lp(a)'nın hepatik üretim hızının en önemli belirleyicisidir: Serum Lp(a) konsantrasyonu ve KIV-2 tekrar sayısı ters orantılıdır, bu da Lp(a) konsantrasyonlarında belirgin genetik varyasyonla sonuçlanır [21, 22]. Lp(a) konsantrasyonunun bazal düzeyi ve statin tedavisindeki düzeyi, genel popülasyonun %80'inin üzerinde (50 mg/dL) artış gösterirse, LDLC'den bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık için güçlü bir genetik risk faktörüdür [23, 24]. Bu durum, ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün tavsiyesi üzerine Uluslararası Hastalık Sınıflandırma kodları arasına da yüksek Lp(a) ve yüksek Lp(a) aile öyküsü olarak girmiştir [25]. Düşük sayıdaki KIV-2 tekrarlarına karşılık gelen yüksek Lp(a) konsantrasyonu da genel popülasyonda yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. [3].

Lp(a) ile LDLP arasındaki en büyük farklardan biri, LDL'nin statinler ile etkili bir şekilde düşürülmesi ama Lp(a)'nın genellikle bu tedaviye dirençli olmasıdır [24]. Statin tedavisi gören hastalarda, LDL'ye bağlı ASKVH riskinin statin tedavisi ile azaltılmasının ardından, Lp(a) ile ilişkili ASKVH riski, rezidüel risk tahmininde daha iyi bir araç haline gelir [24]. Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri ve diğer yeni tedavilerin Lp(a)'da düşüşe ve ASKVH'de azalmaya katkıda bulunabilmesine rağmen [26, 27], Lp(a)'daki azalışın bizzat, bu yeni tedavilerin klinik yararına katkıda bulunup bulunmadığı henüz bilinmemektedir [25]. PCSK9 inhibitörleri ile yapılan son çalışmaların tasarımları, yüksek Lp(a) konsantrasyonlarına sahip hastaları hedeflememesine rağmen, yine de bu çalışmalar, bazal Lp(a) konsantrasyonu yüksek hastalarda PCSK9 inhibisyonu ile Lp(a)'daki mutlak düşüşlerin ve sağlanan klinik faydanın daha büyük olma eğilimi gösterdiğini ortaya çıkarmıştır [27, 28]. Lp(a)'yı %80 veya daha fazla düşürmeyi hedefleyen yeni ilaçların, Lp(a)'daki izole düşüş sayesinde ASKVH sonuçlarına fayda sağladığı kanıtlanmalıdır [29].

Öneri – I

- ASKVH riskini değerlendirmeye yönelik kapsamlı aterojenik lipoprotein testleri sadece LDLP ile değil, remnant partiküller ile ve seçilmiş vakalarda Lp(a) partikülleriyle ilişkili bir biyobelirteç veya çok sayıda belirteçten oluşan bir lipit paneli içermelidir.
- Farklı klinik durumlar için aterojenik lipoprotein test seçim önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Lipit ve (apo)lipoprotein ölçümü için klinik endikasyonlara yönelik öneriler [1, 4].

	ASKVH risk tahmini	Dislipidemi karakterizasyonu	Tedavi seçimi	Tedavi hedefi
Öncelikli test				
TC ^a	EVET ^a	Opsiyonel ^b	Opsiyonel ^b	Opsiyonel ^b
HDLC ^c	EVET ^d	EVET	HAYIR	HAYIR
TG	EVET	EVET	EVET	HAYIR
LDLC	EVET	EVET	EVET	EVET
RemnantC ^a	Opsiyonel ^e	Opsiyonel ^e	HAYIR	Opsiyonel ^e
Non-HDLC ^a	EVET	HAYIR ^f	HAYIR	EVET ^g
Ek testler				
ApoB ^h	EVET ^g	EVET ^g	HAYIR	Opsiyonel ^g
Lp(a)	EVET ⁱ	EVET ⁱ	Henüz değil ^j	Henüz değil ^j

^aTokluk örneklerinde bu (TC) şilomikron ve şilomikron kalıntılarındaki kolesterolü de kapsar; ancak, çoğu kişide şilomikronlar, lenflerden kan dolaşımına verildikten sonra hızla (5-10 dakika içinde) şilomikron kalıntılarına dönüşür. ^bMinimal lipit profilinde (yalnızca TC ve TG) veya LDLC mevcut olmadığında dikkate alınmalıdır. ^cVeya varsa ApoA-I. ^dEğer HDLC risk tahmin modelinde ayrı bir değişken ise, TC ile birlikte. Aterojenik ve nötr lipoproteinler arasındaki dengeyi yansıtan TC/HDLC, non-HDLC/HDLC veya apoB/apoA-I oranları, tanı veya tedavi hedefleri için değil, risk tahmini için alternatif olabilir. Oranların her bileşeni ayrı değerlendirilmelidir. ^eTC-HDLC-LDLC olarak hesaplanan RemnantC, TG'ce zengin lipoproteinler olan VLDL, IDL ve ek olarak toklukta şilomikron kalıntılarında bulunan kolesterolün tamamıdır. Non-HDLC RemnantC'yi de içerir, ancak non-HDLC, LDLC ve RemnantC arasında ayırım yapamaz. RemnantC, non-HDLC'nin yanı sıra, bazı hastalarda azaltılması gereken LDLC'nin de bir parçasıdır. RemnantC'nin hesaplamasında tercihen direkt LDLC ölçümü kullanılmalıdır veya RemnantC doğrudan ölçülebilir. ^fTC-HDLC olarak hesaplanan non-HDLC aterojenik lipoproteinlerdeki [LDL, kalıntılar ve Lp(a)] kolesterolün tamamıdır. Non-HDLC aterojenik lipoproteinlerin kolesterol fraksiyonları arasında ayırım yapamadığı için hiperlipidemilerin hiçbirisi non-HDLC ile karakterize edilemez. ^gHafif-orta dereceli hipertrigliseridemili 2-10 mmol/L (175-880 mg/dL), diyabet, obezite veya metabolik sendromu olan hastalarda. ^hVeya mümkünse ileri LDLP ölçümleri. ⁱÖzellikle erken ASKVH (erkek <55 yaş, kadın <60 yaş), ASKVH ve/veya yüksek Lp(a) aile öyküsü, ailesel hiperkolesterolemi (FH), optimal lipit düşürücü tedaviye rağmen tekrarlayan ASKVH hastaları olmak üzere her yetişkin bireyin yaşamı boyunca en az bir kez. ^jLp(a) konsantrasyonunu ve Lp(a) ilişkili riski önemli ölçüde azalttığı onaylanmış tedavi mevcut olmadığı sürece.

II. Standart lipit profili nedir?

Geleneksel lipit profili olan TC, TG, HDLC ve LDLC, ASKVH tanı ve risk sınıflandırması için birincil yaklaşım olmaya devam etmektedir [30]. Maliyet etkin yaklaşım, üç belirtecin (TC, TG, HDLC) ölçümünü yapmak, LDLC ve non-HDLC'yi ise hesaplamaktır. Direkt LDL ölçümleri yapıyorsa, denklem ile remnantC de hesaplanabilir.

ApoB ölçümü, genellikle, standart lipit profili ve ASKVH risk tahmin modellerinin bir parçası değildir. Ailesel hiperkolesterolemi (FH) gibi monogenik (tek gen) bozukluklar, apoB ölçümüne gerek kalmadan standart lipit paneli ile kolayca belirlenebilir [31, 32]. Hafif-orta dereceli hipertrigliseridemi hastalarında (2-10 mmol/L veya 175-880 mg/dL) [33], bazal durumda ve tedavi sırasında yüksek apoB değerleri, LDLC ve non-HDLC tarafından yansıtılamayan, küçük yoğun LDLP'ler ile kombine kalıntı lipoproteinlere bağlı aterojenik dislipideminin belirlenmesine yardımcı olur.

Özellikle erken ASKVH, ailesel hiperkolesterolemi (FH), erken ASKVH ve/veya yüksek Lp(a) aile öyküsü olan veya statin tedavisine rağmen tekrarlayan ASKVH'li hastalar arasında kalıtsal, yüksek Lp(a) konsantrasyonuna sahip olanları belirlemek için her yetişkinde yaşam boyunca en az bir kez Lp(a) ölçümü düşünülmelidir [22]; aort kapak stenozu olanlarda da Lp(a) ölçümü düşünülebilir. Bununla birlikte, Lp(a) konsantrasyonu yaşam boyunca çok az varyasyon gösterdiğinden, aynı hasta için tekrarlanan lipit profillerine Lp(a) ölçümü dahil edilmemelidir. Menopoza geçiş, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, böbrek yetmezliği veya spesifik Lp(a) düşürücü tedavi uygulaması bu kuralın istisnalarıdır [21]. Akut hastalık veya akut faz reaksiyonlarının Lp(a) konsantrasyonuna etkileri tartışmalı olsa da, Lp(a) konsantrasyonu normal gıda alımına yanıt olarak değişmez ve enflamasyonda minimal artış gösterir [34].

Öneri – II

- Kardiyovasküler risk tahmini için kullanılan "standart lipit profili", TC, TG, HDLC, LDLC, non-HDLC ve opsiyonel olarak -direkt LDLC ölçümü yapıyorsa- hesaplanan remnantC'yi içerir. Gelişmekte olan ülkeler gibi maliyetlerin önemli bir sorun olduğu ülkelerde, sadece TC ve TG'yi içeren "minimal lipit profili" düşünülebilir [35].
- Seçilmiş vakalarda Lp(a) veya apoB'yi içeren "genişletilmiş lipit profili" kullanılmalıdır (Tablo 4) [35]. Apolipoprotein profilleri ve lipoprotein alt grupları gibi "ileri lipit profilleri" bazı laboratuvarlarda sunulmaktadır, ancak hala bunların klinik uygulamadaki katma değerinin doğrulanması gerekmektedir [1].

III. Açlık ve açlık dışı kan örnekleri ne zaman kullanılmalı?

Eskiden açlık durumunun TG konsantrasyonundaki değişkenliği azaltması ve Friedewald denklemi ile biraz daha standardize bir LDLC hesaplanması nedeniyle TG ölçümü için açlık kan örnekleri standart olarak kabul edilmekteydi. Halbuki, açlık numunesi, 24 saatlik süre boyunca hastada görülen ortalama aterojenik lipit profilini yansıtmamaktadır [16]. Sonuç olarak, artık, lipit profilinin belirlenmesinde uzamış açlık (8-12 saat) rutin olarak gerekmemektedir [2]. Popülasyon çalışmalarından elde edilen bulgular, TG ve RemnantC'deki küçük postprandiyal artışlara rağmen, diğer lipitler, lipoproteinler ve apolipoproteinlerdeki kantitatif değişikliklerin, çoğu birey için alışılmış öğün düzenine yanıt olarak ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir [2]. Benzer şekilde, hastalar, laboratuvarlar ve klinisyenler için açlık dışı lipit profili, ASKVH'yi önlemede prognostik, tanısal ve terapötik seçenekler için önemli olumsuz etkiler olmaksızın bir işlem basitliği sağlar [36]. Her şeye rağmen, numune alımı öncesindeki 12 saatte hastalara aşırı yüksek yağlı veya fast-food yemekten (örn. burger, patates kızartması) kaçınmaları konusunda önerilerde bulunulması uygundur. [37].

Açlık dışı lipit profilleri artık Avrupa, Birleşik Krallık, Kanada, Brezilya ve ABD'de birçok kılavuz tarafından desteklenmektedir [4–6, 35, 38]. Lipit profillerin açlık ve açlık dışı ölçümleri tamamlayıcı olarak görülmeli ve birbirini dışlamamalıdır. Açlık, ilk tarama ve genel risk tahmini için veya TG yüksekliğinin eşlik etmediği FH gibi izole bir hiperkolesterolemiyi ya da Lp(a) yüksekliğini teşhis etmek için şart değildir [2]. Açlık dışı TG genel popülasyondaki aç olmayan bireylerin ~%3-5'inde görülen yükseklikte (≥ 4.5 mmol/L) ise (Tablo 2 ve 3) [17], karışık dislipidemi veya izole hipertrigliserideminin fenotipik tanı ve terapötik takibi gerekliyse, açlık bir seçenek olmaktadır; ancak bu da şart değildir, rastgele alınan açlık dışı bir kan numunesi yine de herhangi bir hastada ortalama TG konsantrasyonunu çok iyi yansıtır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde ciddi hipertrigliseridemiye neden olan ilaçlara (örn. İzotretinoin) başlamak için, hipertrigliseridemik pankreatit tanılı iyileşen hastalar için ve açlık veya sabah örnekleri gerektiren ek laboratuvar testleri istemleri için (örn. açlık glikozu veya sirkadiyen ritim belirteçleri) açlık önerilebilmektedir [2]. EFLM Preanalitik Evre Çalışma

Grubu, gerektiğinde açlık kan örneği alınımının nasıl standardize edileceğine dair yakın zamanda bir kılavuz oluşturmuştur [37, 39].

Öneri – III

- Açlık, lipit profilinin belirlenmesi için rutin olarak gerekli değildir.
- İlk açlık dışı lipit profilinde TG konsantrasyonu ≥ 4.5 mmol/L olan hastalarda, açlık TG konsantrasyonunu değerlendirmek için açlık durumunda tekrar bir lipit profili istenebilir; ancak bu bir gereklilik değildir.

IV. LDLC ölçümleri veya hesaplamaları güvenilir midir?

Laboratuvar çalışmalarında LDL'nin tanımı

LDLC için ABD Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) Referans Yöntemi olan beta kantifikasyon yöntemi, VLDL ve şilomikronları uzaklaştırmak için yapılan ultrasantrifügasyon sonrasında HDL ile Lp(a) da dahil LDLP'leri ayırmak için heparin-Mn⁺² çöktürme yöntemini birleştirir [40]. Beta kantifikasyonda 1.006-1.063 g/mL yoğunluğundaki lipoprotein fraksiyonu LDL, 1.063-1.21 g/mL yoğunluğundaki fraksiyon ise HDL olarak tanımlanmaktadır [40]. Ancak, beta kantifikasyonda LDLC fraksiyonunun aynı zamanda, 1.006-1.019 g/mL yoğunluğa sahip IDL ve 1.04-1.13 g/mL yoğunluğa sahip Lp(a)'nın kolesterol içeriğini de kapsadığı genel kabul görmemiştir. Bu nedenle, LDL'deki kolesterolü spesifik olarak ölçmeye çalışan LDLC testleri, referans yöntemle karşılaştırıldığında uyumsuz sonuçlar gösterebilmektedir [41].

Direkt LDLC ve HDLC ölçümleri

Eski ultrasantrifügasyon ve çöktürme tekniklerinin yerini, özellikle HDLC için, büyük ölçüde "homojen" veya "direkt" LDLC (dLDLC) ve HDLC (dHDLC) testleri almıştır. Ancak bu ölçümlerin genellikle aynı klinik bilgiyi sağladığı düşünülmemelidir [40, 41]. Ölçümün total hatası, sistematik sapmayı ("gerçek" değerden sapma) ve rastgele belirsizliği birleştirir. Otomasyon sayesinde gelişmiş analitik kesinliğe rağmen, veriler, sonuçların farklı üreticilerin dLDLC ve dHDLC testleri arasında önemli ölçüde değişebileceğini göstermektedir [41]. Çoğu tutarsızlıklar – bu testler ile CDC Referans Yöntemleri

arasında belirgin sapmalar - hipertrigliseridemi (>2 mmol/L), karışık dislipidemi veya diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi farklı lipoprotein bileşimi ve yapısına yol açan hastalardan alınan örneklerde gözlenmektedir [41]. Normolipidemik örneklerde direkt dLDLC ve dHDLc ölçümleri genellikle Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) toplam hata hedeflerini, sırasıyla $\leq 12\%$ ve $\leq 13\%$ karşılamaktadır, fakat, dislipidemik örneklerde farklı testlerde yapılan kapsamlı bir çalışmada toplam hata dLDLC için -26% ile $+32\%$ arasında ve dHDLc için -20% ile $+36\%$ arasında değişmektedir [42]. Dislipidemik numunelerdeki tutarsızlıkların çoğu, daha düşük konsantrasyonlarda LDLc (<1.8 mmol/L) ve HDLc (<1.0 mmol/L) gözlenmektedir [42]. Bu hatalar, farklı laboratuvarlarda yapılan hipertrigliseridemik numunelerin doğruluğa dayalı dış kalite değerlendirmelerinde gözlemlendiği gibi, testin türüne bağlı olarak ASKVH risk değerlendirmesine göre yanlış sınıflandırmalara neden olmaktadır [43]. dHDLc ölçümlerindeki bias, hesaplamalarda HDLc kullanıldığından, LDLc ve non-HDLc hesaplamalarını etkilemektedir [43].

Dislipidemik numunelerin analizi sırasında dLDLC ve dHDLc testlerinde tespit edilen sapmalar, spesifik olmayan çapraz reaksiyonun meydana geldiğini düşündürmekte, atipik lipoproteinler varlığında LDL veya HDL fraksiyonlarındaki kolesterolün seçici olarak ölçülmesindeki zorlukları yansıtmaktadır. Farklı üreticilerin direkt yöntemleri aynı LDL ve HDL alt fraksiyonlarını ölçmemektedir [40, 41]. Bu seçicilik hatası, günümüzde son derece etkin LDL düşürücü tedavilerle giderek daha fazla görülen çok düşük LDLc konsantrasyonları (<1.8 mmol/L) içeren ve genel popülasyonda $\sim 25\%$ sıklıkta görülen hipertrigliseridemik örneklerde ($TG > 2$ mmol/L) (Tablo 2 ve 3) [17] – artan obezite, metabolik sendrom ve diabetes mellitus prevalansı nedeniyle – daha büyük bir analitik soruna neden olmaktadır [11].

Hesaplanan LDLc

Friedewald formülü, $cLDLC = TC - HDLC - VLDLC$ kolesterol (VLDLC), ile hesaplanan LDLc'nin sınırlamaları vardır. Denklem, VLDLC'yi hesaplamak için sabit bir TG:kolesterol oranı ($TG/2.2$, mmol/L veya $TG/5$, mg/dL) kullanmakta ve TG bakımından VLDL'den daha zengin olan şilomikronların olmadığını varsaymaktadır [44]. TG'ce zengin lipoproteinlerde TG:kolesterol oranı, hipertrigliseridemi arttıkça kademeli olarak yükseldiğinden, denklem VLDLC'yi olduğundan fazla hesaplamakta ve yüksek TG konsantrasyonlarında LDLc'yi olduğundan düşük hesaplamaktadır [44].

Denklem 2.3 ila 4.5 mmol/L arasındaki TG konsantrasyonlarında giderek daha hatalı hale gelmektedir [44]. TG düzeyi, NCEP ve EAS kılavuzlarına göre ≥ 4.5 mmol/L olduğunda veya bazı ülkelerde ulusal fikir birliğine göre ≥ 4.0 mmol/L olduğunda, hata kabul edilemez derecede büyük olarak değerlendirilmekte ve bu durumda açlık kan örnekleri kullanılmaktadır [2]. TG < 4.5 mmol/L ve LDLc çok düşük değilse, açlık dışı ve açlık lipit profillerinde, Friedewald cLDLC fark etmeksizin kullanılabilir.

VLDLC'nin kan kolesterolünün nispeten daha büyük bir bölümünü oluşturduğu çok düşük LDLc konsantrasyonlarında (<1.8 mmol/L), TG konsantrasyonu yüksekse (>2.3 mmol/L) gerçek değerden yüksek VLDLC değerleri cLDLC hesaplanmasında da önemli bir hataya yol açmaktadır [45]. Sonuçta düşük hesaplanan LDLc, yüksek ve çok yüksek kardiyovasküler riski olan hastalar için kılavuz tarafından önerilen, sırasıyla 1.8 mmol/L veya 1.4 mmol/L eşik değerleri kullanıldığında, hatalı olarak daha düşük bir sınıflandırmaya yol açabilmektedir [4]. Bu durum, lipit düşürücü tedavinin başlatılması veya artırılması gereken hastaların $>20\%$ 'sinin hatalı olarak gözden kaçmasına neden olabilmektedir [45].

TG/VLDLC oranını TG ve non-HDLc konsantrasyonları için dinamik olarak ayarlayan modifiye edilmiş bir formül olarak Martin-Hopkins Formülü geliştirilmiştir: $cLDLC = TC - HDLC - TG/ayarlanabilir$ faktör [46]. Martin-Hopkins denkleminde, TG'yi 5 gibi sabit bir faktöre bölmek yerine, mg/dL cinsinden daha kişiselleştirilmiş bir VLDLC hesaplaması amacıyla her hastanın TG ve non-HDLc'sini 3.1 ile 9.5 arasında değişen 180 farklı faktörden biriyle eşleştirmek için 180 hücreli bir tablo kullanılmaktadır [46]. Bu kişiselleştirilmiş TG/VLDLC oranları, Çok Büyük Lipit Veri Tabanı Çalışmasından (Very Large Database of Lipids Study) elde edilen $>10^6$ Amerikalı bireyde lipoproteinlerin ultrasentrifüjasyon ile ayrılması sonrasında ölçülen TG ile VLDLC konsantrasyonlarının doğrudan karşılaştırılması sonucunda belirlenmiştir [46]. Bu veri tabanında, TG ve non-HDLc, TG/VLDLC'deki varyansın büyük kısmını açıklayan iki değişkendir [46].

Yeni Martin-Hopkins formülü, çok düşük LDLc (<1.8 mmol/L) dahil çeşitli koşullarda ve açlık dışı örneklerde cLDLC'nin doğruluğunu arttırmaktadır [47, 48]. Biz, Martin-Hopkins Denklemi'nin tercihen Friedewald denklemi'nin doğruluğunun daha düşük olduğu 2.0–4.5 mmol/L TG konsantrasyonlarında kullanılmasını öneriyoruz [47]. Fakat, bu formülün karmaşık 180 hücreli yaklaşımını otomatik laboratuvar bilgi sistemlerine tanımlamak kolay değildir. Bir hastanın standart lipit profilinden, kolaylıkla TC, HDLC ve TG değerlerinin girişi ile Martin-Hopkins cLDLC'nin anında ve otomatik olarak hesaplanmasını sağlamak için bir akıllı telefon uygulaması ("LDL Kolesterol Hesaplayıcı") geliştirilmiştir [49].

TG konsantrasyonu, Friedewald ve Martin-Hopkins denklemlerinin kullanım sınırı olan, ≥ 4.5 mmol/L olduğunda dLDLC testleri kullanılmalıdır [50], ancak bu konsantrasyonun üzerinde direkt testler de CDC Referans Yöntemi ile uyumsuzluklar gösterebilir ve her hastada doğru LDLC sonucu elde edilemeyebilir. Hatta normotrigliseridemik ve orta derecede yüksek TG konsantrasyonlarında (2.0-4.5 mmol/L) da dLDLC, Friedewald cLDLC ile her zaman benzer sonuç vermeyebilir ve toklukta olduğu gibi açlıkta da tutarsız risk sınıflandırmalarına yol açabilir [51]. LDLC'yi düşürmenin klinik yararına ilişkin temel kanıt gösteren çoğu klinik araştırmanın Friedewald cLDLC'yi kullandığını belirtmek gerekir; bu nedenle dLDLC yanlış risk sınıflandırmasından muaf tutulamaz [1]. Ancak, ister Friedewald formülü, ister Martin-Hopkins denklemi ile hesaplasın, cLDLC üç laboratuvar testine, yani TG, TC ve dHDLC ölçümüne dayanır, dolayısıyla bu üç ölçümden kaynaklanan ölçüm hataları kaçınılmaz olarak hesaplamada değişkenliklere yol açacaktır (Tablo 5).

Lp(a)-kolesterolün LDLC üzerine etkisi

cLDLC formülleri ve çoğu dLDLC testi, Lp(a)'nın kolesterol içeriğini de kapsamaktadır [52]. Bir Lp(a) partikülünün ağırlıkça yaklaşık %30-45 kolesterolden oluştuğu dikkate alındığında, yüksek ve çok yüksek Lp(a) konsantrasyonlarına sahip bireylerde LDLC konsantrasyonu anlamlı bir şekilde yüksek olarak tespit edilmektedir [52]; örneğin, LDLC konsantrasyonu 100 mg/dL bulunan ve Lp(a) konsantrasyonu 100 mg/dL olan bir kişide, Lp(a) ile düzeltilmiş LDLC yalnızca ~55-70 mg/dL olmaktadır.

$$\begin{aligned} \text{Lp(a) ile düzeltilmiş LDLC (mg/dL)} \\ = \text{LDLC (mg/dL)} - [\text{Lp(a) (mg/dL)} \times 0.30] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Lp(a) ile düzeltilmiş LDLC (mmol/L)} \\ = \text{LDLC (mmol/L)} - [\text{Lp(a) (mg/dL)} \times 0.0078] \end{aligned}$$

Bu noktada, Lp(a)'nın nmol/L olarak verilmesi için alternatif formüller sunamamaktayız (mg/dL'den nmol/L'ye dönüşüm için önerilen 2-2.5 gibi yuvarlak bir çarpım faktörüne rağmen) [25]. Lp(a)'nın mg/dL'den nmol/L'ye veya nmol/L'den mg/dL'ye dönüştürülmesi sınırlamalar taşır. Çünkü apo(a) izoformları boyut heterojenliği gösterir, ayrıca apo(a) antikorları büyük olasılıkla apo(a)'nın tekrarlayan KIV-2 epitopunu tanır. Bu yüzden mevcut immünokimyasal testlerin çoğu Lp(a)'yı molar birimle ölçemez [53].

Öneri – IV

- Tok karna alınan numunelerde, en önemlisi düşük LDLC konsantrasyonlarına sahip (< 1.8 mmol/L) veya 2.0-4.5 mmol/L arasındaki konsantrasyonlara sahip numunelerde, cLDL hesaplanması için Martin-Hopkins'in üzerinde değişiklik yaptığı eşitlik tercih edilebilir [6].
- dLDLC ölçümleri RemnantC ve TG konsantrasyonları ≥ 4.5 mmol/L olduğunda (veya bazı ülke derneklerince yayınlanan uzlaşım raporlarına göre ≥ 4.0 mmol/L olduğunda) LDLC'nin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Ancak, direkt ölçümler her hastada mutlaka daha doğru bir LDLC değerlendirmesi anlamına gelmez.

Tablo 5: Yüksek trigliserit düzeylerine sahip bir hastada lipit düzeyleri farklı yöntemlerle ölçüldüğünde laboratuvarlar arası belirsizlik örneği.

Test	Varsayılan toplam hata	Model hastada tanımlanan konsantrasyon mg/dL (mmol/L)	Belirsizlik aralığı mg/dL (mmol/L)
TC	%9 ^a	200 (5.2)	182–218 (4.7–5.7)
TG	%15 ^a	250 (2.8)	212–288 (2.4–3.3)
dHDL	–%20'den +%36'ya ^b	40 (1.0)	32–54 (0.8–1.4)
Non-HDL	(TC ve dHDL'den türetili)	160 (4.1)	128–186 (3.3–4.8)
cLDLC (Friedewald)	(TC, dHDL, ve TG'den türetili)	110 (2.8)	70–144 (1.8–3.7)
cLDLC (Martin-Hopkins)	(TC, dHDL, TG, ve non-HDL'den türetili)	122 (3.2)	91–151 (2.4–3.9)
dLDLC	–%26'dan +%32'ye ^b	122 (3.2)	90–161 (2.3–4.2)

^aUlusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) analitik performans kriterlerine göre [41]. ^bDislipidemik örneklerde farklı yöntemlerle Miller ve arkadaşları tarafından gözlemlenen toplam hata aralıkları [42]. Toplam hata, sistematik bias ile rastgele imprecizyonu birleştirir. Bu tablo, bir hastanın belli zaman dilimi içinde aynı laboratuvar/yöntemle izlenmesi için uygun değildir. Böyle bir durumda bias sabit kalır ve yalnızca (kaçınılmaz olarak) imprecizyon söz konusudur. Yöntemlerin NCEP'nin belirttiği toplam hata hedeflerini karşılaması için bias LDLC için $\leq 4\%$ ve HDLC için $\leq 5\%$ olmalıdır. Bu toplam hata hedefleri sırasıyla $\leq 12\%$ ve $\leq 13\%$ 'tür.

- Tok karna alınan numunelerde, en önemlisi düşük LDLC konsantrasyonlarına sahip (<1.8 mmol/L) veya 2.0-4.5 mmol/L arasındaki konsantrasyonlara sahip numunelerde cLDL hesaplanması için Martin-Hopkins'in üzerinde değişiklik yaptığı eşitlik tercih edilebilir [6].

V. LDLC test hataları: klinik açıdan önemli mi?

Farklı LDLC ölçüm yöntemlerindeki belirsizlikler ihmal edilebilir değildir (Tablo-5). Belli bir hastanın ölçülen ya da hesaplanan LDLC konsantrasyonlarının laboratuvarlar arası değişkenliği terapötik müdahale kararını belirleyen kılavuz temelli kritik değerlere göre geniş bir aralıkta olabilir (Tablo-6). Kullanılan yöntemle bağlı olarak farklı tedavi kararları alınabilir veya hasta numuneleri farklı yöntemler kullanan farklı laboratuvarlara gönderildiğinde, laboratuvar yöntem değiştirdiğinde kafa karışıklığı meydana gelebilir. Bazen zaman içinde bir hastanın LDLC test sonucunda meydana gelen değişiklikler, laboratuvarın kullandığı yöntemin belirsizlik aralığı içinde kalır ve terapötik müdahale gerekmebilir [1].

Bu sorunlar hastanın zaman içinde aynı laboratuvar ve yöntemle takip edilmesi durumunda daha az görülür. Bu durumda bias zaman içinde sabit kalır ve sadece çalışmanın imprecizyonu (rastgele hata) ile reaktif lot değişikliği varyasyonu önem kazanır; bu durum klinisyenler kesin LDLC hedeflerine ulaşmayı hedeflediklerinde önemli olmayabilir fakat konsantrasyonlar sıklıkla bunun altında kalır. Günümüzde LDLC'nin yüzdelik değer olarak azalması spesifik hedef değerleri elde etmekten daha önemlidir. Gerçekten son yayınlanan rehberler de yüksek ve çok yüksek riske sahip

hastalarda LDLC konsantrasyonlarında %50'den fazla azalmanın LDL'nin bazal konsantrasyonundan bağımsız olarak çok daha önemli olduğunu önermektedir [4].

Tedaviyi başlatma, değiştirme veya ayarlama kararı için tek bir LDLC ölçümü yerine en az 2 kez ölçüm ve bireysel biyolojik varyasyon değerlerinin dikkate alınması, LDLC ölçümü veya hesaplanmasındaki hataların klinik kararları etkileme riskini azaltır [41]. Yakın zamanlarda EFLM Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu biyolojik varyasyon verilerini güncellemiştir [54, 55].

Öneri – V

- Bir hastada tedavi sırasında lipit profillerinin takibi, tedavinin etkisinin yanlış yorumlanmasını en aza indirmek için ideal olarak aynı yöntemle (ve tercihen aynı laboratuvar) yapılmalıdır.
- Yöntem değişikliklerinde klinisyenler laboratuvar tarafından bilgilendirilmelidir. Bu yaklaşım, potansiyel olarak test sonuçlarında karşılaşılabilecek uygunsuzluklarda klinisyenlerin yöntem değişikliği konusunda farkındalığını artıracaktır.
- Klinik veya epidemiyolojik çalışmalar yayımlandığında ölçüm yöntemleri ve sınırlamaları daima tanımlanmalıdır. Lipit ölçümleri ve klinik çıktıları ile ilgili meta analizlerde her bir çalışmada kullanılan yöntemin kantitatif verilerinin karşılaştırılabilir olması sağlanmalıdır.
- LDLC değeri terapötik karar eşiklerine yakın bir hastanın test sonucu ideal olarak aynı yöntemle tekrarlı ölçümler (≥ 2) yaparak ve ardından ortalamalarını alarak doğrulanmalıdır. Hastaya LDLC değerinin yükseldiği söylenirse, çoğunlukla ilk testten sonra iyileştirilmiş diyet nedeniyle tekrarlanan test değeri daha düşüktür; bu durumda klinik karar için ikinci değer dikkate alınmalıdır

Tablo 6: SCORE sistemi ile değerlendirilen kardiyovasküler mortalite risk kategorilerine göre birincil ve ikincil koruyucu tedavi hedefleri [4].

Risk (SCORE) ^a	LDLC mmol/L (mg/dL)	Non-HDL ^b mmol/L (mg/dL)	ApoB ^b g/L (mg/dL)
Çok yüksek	<1.4 (55) ve LDLC'de <%50 azalama	<2.2 (85) ^c	<0.65 (65) ^d
Yüksek	<1.8 (70) ve LDLC'de <%50 azalma	<2.6 (100)	<0.80 (80)
İlımlı artmış	<2.6 (100)	<3.3 (130)	<1.00 (100)
Düşük	<3.0 (115)		

^aSCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) kullanılarak tahmin edilen 10 yıllık ölümcül ASKVH riski [4]. Çok yüksek risk = bilinen ASKVH, hedef organ hasarı bulunan diyabet (proteinüri, retinopati veya nöropati) veya 20 yıldan uzun süredir erken başlangıçlı tip 1 diyabet, ciddi kronik böbrek hastalığı (GFH <30 mL/min/1.73 m²), SCORE $\geq$ 10; Yüksek risk = TC >8 mmol/L (310 mg/dL), LDLC >5 mmol/L (190 mg/dL), FH (Ailesel hiperkolesterolemi), hipertansiyon $\geq$ 180/110 mmHg, hedef organ hasarı olmayan 10 yıldan uzun süren diyabet, ilımlı kronik böbrek hastalığı (GFH 30-59 mL/min/1.73 m²), SCORE $\geq$ 5 ve <10; İlımlı artmış risk = On yıldan az süredir diyabeti olan genç hastalar (tip-1 için 35 yaş altı, tip-2 için 50 yaş altı), SCORE $\geq$ 1 ve <5; Düşük risk = SCORE <1. ^bHafif dereceden ilımlı artmış hipertrigliseridemi olan hastalarda ikincil hedef, 2-10 mmol/L (175-880 mg/dL) obezite veya metabolik sendrom, diyabet veya kronik böbrek hastalığı olanları içerir. ^cOptimal LDLC hedef konsantrasyonlarında uygunsuz yüksek non-HDL değerleri artmış RemnantC'yi yansıtır >0.8 mmol/L (30 mg/dL). ^dOptimal LDL hedef konsantrasyonlarında yüksek apoB küçük, kolesterolü tüketmiş LDL partiküllerinin sayısını yansıtır. LDL ve non-HDL kolesterolü mmol/L'den mg/dL'ye çevirmek için 38.6 ile çarpınız.

VI. Diğer aterojenik lipoproteinlerin ölçümleri güvenilir midir?

Non-HDL kolesterol

TC'den HDLC'nin çıkarılmasıyla elde edilen non-HDLC kardiyovasküler hastalıklara sebep olan tüm partiküllerdeki kolesterolü, yani LDL, VLDL, IDL ve Lp(a)'yı temsil eder. Tokluk durumunda bunlara ilaveten şilomikronlardaki kolesterolü ve bunların kalıntı partiküllerini de içerir [1]. Non-HDLC, hipertrigliseridemili bazı kişilerde LDLC'den daha kapsamlı bir risk değerlendirmesi sağlar çünkü LDLC'ye RemnantC'yi de ekler ve bu nedenle, "remnant" lipoproteinlerin aterojenik potansiyelini hesaba katar [17]. Bununla beraber, non-HDLC RemnantC'nin yerini alamaz çünkü non-HDLC, RemnantC ile Lp(a) arasında ayırım yapamaz. Yüksek RemnantC'si olan bazı bireyler düşük LDLC'ye sahiptir ve bu yüzden Lp(a) da düşükse görece olarak düşük non-HDLC'ye sahip olacaklardır. Eğer RemnantC yerine non-HDLC yorumlanıyorsa yüksek RemnantC bu kişilerde maskelenecektir [30].

Mevcut lipid düşürücü ajanlarla LDLC gibi non-HDLC de tedavi edilebilir. Meta-analizlerde, statinler ve diğer lipid düşürücü ajanlarla yapılan çalışmalarda non-HDLC'deki azalmanın büyüklüğü ile kardiyovasküler risk azalması arasında doğrudan tutarlı bir ilişki vardır [56, 57]. Non-HDLC için kılavuz önerisi terapötik hedefler LDLC hedeflerinden daha yüksek olup keyfi şekilde 0.8 mmol/L (30 mg/dL) olarak belirlenmiştir (Tablo-6); bu değer, Friedewald formülünde olduğu gibi optimal VLDLC konsantrasyonunun açlık TG eşik değeri 1.7 mmol/L ile ilişkili olması varsayımına dayanmaktadır (TG/2.2) [1, 2].

Non-HDLC tokluk durumunda elde edilebilir ve LDLC hesaplanmasında bir sınırlandırma olan TG'in 4.5 mmol/L'nin altında olmasını gerektirmez [44]. Bununla beraber hipertrigliseridemik örneklerdeki dHDLC ölçüm hataları hala non-HDLC hesaplamalarını etkilemektedir. Çoğu yöntemde dHDLC ölçüm limiti <10 mmol/L TG'ye kadardır. Bu sınırlamaya rağmen non-HDLC, Friedewald cLDLC veya dLDLC'den daha doğru bir kardiyovasküler risk sınıflandırması sağlar. Aynı zamanda hesaplamada dHDLC ölçümü için kullanılan farklı üreticilerin yöntemlerine daha tutarlı bir risk skorlaması yapar [58]. Non-HDL, aterojenik dislipidemi olan hastalarda Martin-Hopkins formülüyle elde edilen cLDLC ile Friedewald eşitliğine göre daha iyi bir korelasyon ve uyum gösterir [59]. Martin-Hopkins'in cLDLC'si ile karşılaştırıldığında non HDLC, klinik yönetimi değiştirebilen (genel popülasyondaki bireylerin ~%2'sinde) risk

sınıflandırması için yalnızca orta düzeyde iyileşme anlamına gelir. Ancak Martin-Hopkins cLDLC'sinin uyumsuzluğu ve sonuç olarak, TG ≥ 4.5 mmol/L olan hastalarda riskin olduğundan düşük bulunması hala yaygındır (%80-90) [60].

Apolipoprotein B

Heterojen LDLC fraksiyonunun aksine apoB, açıkça tanımlanmış bir ölçektir. Tüm non-HDL lipoproteinler için yapısal bir proteindir ve iki izoform halinde bulunur. ApoB100, VLDL, IDL, LDL ve Lp(a)'da ana izoform olarak bulunurken apoB48 şilomikronlar ve şilomikron kalıntılarındadır [12]. ApoB100, LDL reseptörüne bağlanan bir ligand içerir. Her aterojenik partikül bir apoB molekülü içerdiğinden, apoB konsantrasyonları, kardiyovasküler hastalığa neden olan lipoproteinlerin, yani LDL kalıntıları ve Lp(a)'nın toplam sayısının doğrudan ölçüsü olarak kabul edilir [12].

Klinik laboratuvarlarda ApoB düzeyinin ölçümü, immünonefelometri ve immünoturbidimetri gibi otomatize immünokimyasal yöntemler ile kolaylıkla gerçekleştirilebilir. Bu yöntemler, LDLP'nin ölçülmesinde nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi veya iyon mobilitesi gibi lipoproteinlerin alt fraksiyonasyonlarına ayrılabilirdiği tekniklere olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Ayrıca ApoB'nin kardiyovasküler riskin tahmininde en azından LDLP'ye eşdeğer olduğu gösterilmiştir [61, 62]. Ancak apoB, NMR veya iyon mobilitesine dayalı partikül boyutu ölçümlerinin yerini tutamaz ve LDLP ve VLDL partikül sayıları arasında ayırım yapamaz [61, 62]. LDLP testi diğer lipoproteinler olan VLDL ve HDL hakkında ek bilgi sağlamasına rağmen klinik laboratuvarlarda sınırlı kullanım, yüksek maliyet ve standardizasyon eksikliği gibi önemli sorunlarla karşı karşıyadır [63].

ApoB açlık durumunun sağlanamadığı durumlarda da ölçülebilir. Çünkü, sağlıklı bireylerde postprandiyal durumdaki şilomikron-apoB48 partiküllerinin sayısı en yüksek konsantrasyonlarında bile genellikle <%1'dir; VLDL-apoB100 partikül sayısı ise LDL-apoB100 partikül sayısının <%10'u kadardır. Açlık durumunun sağlanamadığı durumlarda immünokimyasal testler ile gerçekleştirilen apoB48 ölçümünde çapraz reaksiyon görülsün bile, TG ve Lp(a) konsantrasyonlarının düşük olduğu durumlarda [1] apoB düzeyi LDLP sayısını gösterebilir. cLDLC için maksimum izin verilen TG konsantrasyonu olan 4.5 mmol/L'nin çok üzerinde bile, 10 mmol/L'ye kadar apoB ölçümü yapılabilir; bu eşik değer üzerinde çoğu nefelometrik ve turbidimetrik apoB ölçümünde şilomikron ve büyük VLDL'lerin neden olduğu ışık saçılımı veya absorpsiyon etkileri ölçümü etkiler; ancak bu sınırın üzerinde açlık dışı TG değerleri genel

popülasyonda ancak ~%0.1 sıklıkta görülür [17]. Gene de açlık durumunun sağlanmadığı hallerde TG konsantrasyonu ≥ 4.5 mmol/L ise açlık apoB ölçümünü dikkate almak daha sağlam bir yaklaşım olacaktır [2].

ApoB için International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geçici referans yöntem olarak belirtilen immünonefelometri yöntemi kullanılarak SP3 referans materyali geliştirilmiştir [64]. IFCC/DSÖ SP3 referans materyali ile kalibrasyon yapılması, apoB ölçümlerinin laboratuvarlar arası değişkenliğini >%19'dan <%10'a düşürmüştür, ancak immünokimyasal testler arasındaki değişkenlik ile NMR ve diğer yöntemlerden elde edilen apoB100 sonuçlarının karşılaştırılabilirliği gibi sorunlar devam etmektedir [65–67]. Apolipoproteinlerin sıvı kromatografi tandem-kütle spektrometrisi (LC-MSMS) tabanlı yöntemle kantifikasyonu, apoB100'ün standardizasyonunun geliştirilmesi ve yöntemler arası karşılaştırılabilirliğin sağlanması bakımından potansiyele sahiptir [67]. Bu nedenle IFCC, apoB için aday tanımlayıcı referans yöntem olarak LC-MSMS'nin geliştirilmesine yönelik çalışma başlatmıştır [67]. LC-MSMS'nin diğer bir avantajı, aynı çalışmada apoB100'e ek olarak birden fazla apolipoproteinin eş zamanlı ölçümüne imkan vermesidir. Böylece hastada HDL, VLDL ve ilişkili apolipoproteinler dahil olmak üzere tam bir apolipoprotein profili elde edilerek dislipidemilerin kapsamlı karakterizasyonu mümkün olacaktır [68]. Günümüzde LC-MSMS, immünokimyasal testlerle karşılaştırıldığında düşük verime sahip olmakla birlikte, otomatik LC-MSMS sistemlerinin geliştirilmesi durumunda klinik laboratuvarlarda yüksek verimle kullanılmaya hazır hale gelecektir.

IFCC tarafından başlatılan standardizasyon iyileştirme çalışması göz önüne alındığında, apolipoproteinlerin ölçümleri; doğruluk, laboratuvarlar arasında uyum, ölçülen büyüklüğün açık bir şekilde tanımlanması ve hem normo hem de dislipidemik serumlarda kesin test sonuçları dahil olmak üzere analitik performans kriterlerini karşılama potansiyeline sahiptir - bir testin tıbbi kullanımı için önemli olan ön koşullar LDLC ve non-HDLc ölçümleri veya hesaplamalarla karşılanamaz.

Öneri – VI

- ApoB ölçümü, dolaşımdaki aterojenik lipoprotein partikül sayılarının değerlendirilmesi için LDLC ve non-HDLc ölçümleri ve hesaplamalarından üstündür.

- ApoB, risk değerlendirmesi için önerilir ve hafif-orta derecede hipertrigliseridemi (2-10 mmol/L), diyabet, obezite veya metabolik sendrom veya çok düşük LDLc düzeyine (<1.8 mmol/L) sahip kişilerde non-HDLc yerine kullanılabilir [4].
- ApoB non-HDLc gibi, tokluk durumunda ölçülebilir ve TG'nin biyolojik varyasyonundan etkilenmez.

VII. ApoB lipit düşürücü tedavilerin izlenmesinde standart lipit profilinin yerini alabilir mi?

Dislipideminin teşhisi ve ASKVH risk sınıflandırmasında TC, TG, HDLC ve LDLc'yi kapsayan geleneksel lipit profilinin kullanımı devam etse de, apoB'nin analitik performansı nedeniyle LDLc'nin tedavi hedefi olarak kullanılması konusu tartışmalıdır. Ancak, apoB testi, EFLM Test Değerlendirme Çalışma Grubu tarafından analitik performansın dışındaki temel kriterlere göre (klinik performans, klinik etkinlik ve maliyet etkinliği) bu klinik amaç için tıbbi açıdan yararlı bir test olarak henüz tam anlamıyla kabul edilmemiştir (Tablo 7).

Klinik performans – risk tahmini

Bazı çalışmalar apoB ve non-HDLc'nin ölümcül veya ölümcül olmayan ASKVH riskinin tahmin edilmesinde LDLc'ye göre daha üstün olduğunu belirtse de, prospektif popülasyon tabanlı kohort çalışmalardan elde edilen bilgiler ve meta-analizler [71-74] ile statin çalışmalarının [75, 76] verileri apoB ve non-HDLc'nin klinik performansının, ortalama olarak popülasyon düzeyinde ölümcül veya ölümcül olmayan ASKVH riskinin tahmin edilmesinde dLDLC, Friedewald cLDLC veya Martin-Hopkins cLDLC ile karşılaştırılabilir olduğunu belirtmiştir. Risk ilişkileri, tokluk durumunda yapılan çalışmalar ile açlık durumunda yapılanlar arasında da benzerdir [72,74].

ApoB düzeyinin LDLc ile korele olduğu hastaların çoğunda, geleneksel lipitlerin ölçümü riski tahmin etmek için yeterlidir. Bununla birlikte, LDLc'nin popülasyondaki yüzdeleri ile karşılaştırıldığında apoB'nin uyumsuz bir şekilde yüksek olduğu bireylerde (~%20) apoB'nin LDLc yerine kullanılmasının daha fazla sayıda ASKVH riski yüksek bireyin tespit edilmesini sağlayacağı belirtilmektedir [74].

Tablo 7: Temel test özelliklerine dayalı olarak LDLC, non-HDLc, apoB ve LDLP'nin tıbbi kullanımına ilişkin güncel kanıtlar [1].

Test karakteristikleri	LDLC	non-HDLc	ApoB	LDLP
Analitik performans^a				
Kesin tahliller	Evet	Evet	Evet	Evet
Doğru testler (yöntemden bağımsızlık)	Hayır	Evet	Evet	Hayır
Tokluk durumunda ölçümü mümkün	TG <45 mmol/L'de LDLc	Evet	Evet	Evet
Yaygın olarak erişilebilir testler	Evet	Evet	Evet	Hayır
Makul operasyonel maliyetler	Evet	İlave ölçüm yok	Evet	Henüz değil
Klinik performans^b				
ASKVH ile güçlü ilişki?	Evet	Evet	Evet	Evet
Mevcut belirteçlerin ötesinde yeni bilgiler mi?	(Referans)	Evet	Evet	Evet
Doğrulanmış karar eşikleri?	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Klinik etkinlik^c				
Mevcut testlere üstünlük?	(Referans)	Muhtemelen	Muhtemel	Muhtemelen
Değiştirilebilir risk ilişkisi (tedavi hedefi)?	Evet	Evet	Evet	Evet
Test rehberliğinde tedavi ASKVH riskini azaltır mı?	Evet	Muhtemelen	Muhtemelen	
	Bilinmiyor Maliyet etkinliği ^d			
Test rehberliğinde tedavi sağlık masraflarından tasarruf sağlar mı?	Evet	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

EFLM Test Değerlendirme Çalışma Grubu [70] tarafından tanımlanan test özellikleri: (a) Analitik geçerlilik: Testin, ilgili belirteci ölçmek için önceden tanımlanmış kalite özelliklerine uyma yeteneği. (b) Tanısal veya prognostik doğruluk: Testin, ASKVH riski yüksek olan hastaları, düşük olanlardan tutarlı bir şekilde ayırt etme yeteneği. (c) Klinik fayda: Testin, standart klinik bakım altındaki hastanın sağlık durumunu iyileştirme yeteneği. (d) Testin tıbbi uygulamaya sokulmasının sağlık ve ekonomiye avantajı (maddi).

Bu, özellikle uyumsuz apoB düzeyine sahip bireylerin yer aldığı küçük bir grupta apoB'nin LDLc'ye kıyasla genel olarak daha iyi bir klinik performansa sahip olduğu anlamına gelir.

Klinik etkinlik – risk azaltma

LDLC hedefli tedavilerde LDLc düzeyinin <1.8 mmol/L olduğu durumlarda bile riskin devam etmesi, tedavi hedefi olarak LDLc yerine apoB'nin kullanımı konusundaki tartışmayı arttırdı. Lipit düşürücü çalışmaların değerlendirildiği meta-analizlerde, statinlerin ve LDL reseptör ekspresyonunu artırarak apoB içeren lipoproteinleri ortadan kaldıran PCSK9 inhibitörleri gibi diğer tedavilerin, apoB konsantrasyonundaki düşüşle orantılı olarak kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiştir [77, 78]. Ayrıca Mendelian randomizasyon çalışmaları apoB içeren lipoproteinlerin (LDLP, TG bakımından zengin VLDL partikülleri ve bunların kalıntıları) klirensi ve işlenmesindeki genetik varyasyonla ilişkili azalmış kardiyovasküler riskin, bu parçacıkların taşıdığı kolesterol kütesininin bir göstergesi olan LDLc'den ziyade konsantrasyonlarındaki değişikliği gösteren apoB ile ilişkili olduğunu göstermiştir [79, 80]. Bu bulgular, apoB'nin terapötik hedef olarak potansiyel rolüne işaret etmektedir.

Maliyet etkinliği – sağlık ve ekonomik fayda

Lipit düşürücü tedavilerin takibinde apoB analizinin yapılması, sağlık sistemlerine ve hastalara yıllık ekstra maliyet getirecektir. Bununla birlikte apoB'nin LDLc ve non-HDLc'nin hesaplanması için gereken standart lipit panelinin yerine kullanılması giderleri azaltmak için düşünülebilir. ASKVH'nin neden olduğu sağlık bakım maliyetlerini büyük ölçüde düşürebilmek için tedavi takibinde LDLc yerine ApoB'nin kullanımı önerilmektedir, ancak bu yaklaşımın doğruluğu henüz kanıtlanmamıştır (Tablo 7). ApoB rehberliğinde tedavinin maliyet etkinliğini değerlendirmek için, LDLc testi yerine apoB testinin kullanıldığı ve yüksek risk altında daha fazla sayıda hastanın tedavi edilmesinin ve bu tedavinin (yani standart test kullanılırken tespit edilememiş veya tedavi edilmemiş) sağlık ekonomisine olan etki(ler)inin incelendiği randomize çalışmalar tasarlanmalıdır [1].

Öneri –VII

- Bu noktada, standart lipit düşürücü tedavileri yönlendirmek için lipit profili (cLDLC ve non-HDLc hesaplamaları ile) yerine tek başına apoB'nin kullanılması görüşünü destekleyecek yeterli kanıt yoktur.

- LDLC kullanılarak gerçekleştirilen kardiyovasküler risk yönetiminin klinik etkinliği güçlü bir şekilde kanıta dayalıdır [7, 8]. Tüm kılavuzlar, LDLC'nin ASKVH'yi önlemek için lipit düşürücü stratejilerin birincil hedefi olmaya devam ettiği konusunda hemfikirdir [4-6]. LDLC'yi yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda 1.8 mmol/L veya çok yüksek risk altındaki hastalarda 1.4 mmol/L (veya bu hedeflere ulaşılamazsa %50 oranında azaltmak) hedefinin altındaki konsantrasyonlara düşürmek kritik öneme sahiptir [4].

VIII. Lipit düşürücü stratejilerde LDLC'ye ilave olarak non-HDLC veya apoB kullanılmalı mı?

Non-HDL kolesterol

Genel popülasyonda ve statin ile tedavi edilen hastalarda yapılan uyum/uyumsuzluk analizlerinden elde edilen veriler ASKVH'nin tahmin edilmesinde non-HDLC'nin en az LDLC'nin ölçümü veya hesaplanması kadar iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Hatta, özellikle normal veya düşük LDLC konsantrasyonları ve hipertrigliseridemili bireylerde uyumsuz non-HDLC düzeyi yükseklikleri RemnantC'yi de içerdiği için LDLC'den üstün olabilir [81-83]. Non-HDLC ile kıyaslandığında, LDLC, ASKVH riski ile ilgili bilgi sağlamaz [81-83]. Tek sorun, bazı çalışmalarda seçilen eşik konsantrasyondur: LDLC ile kıyaslandığında non-HDLC için çok daha duyarlı bir karar sınırı belirlenebilir. Non-HDLC için kılavuzlarda belirtilen karar sınırları uzman gruplarca TG <1.7 mmol/L olduğunda VLDLC konsantrasyonunun normal olduğu varsayımına dayanarak belirlenmiştir. Bu değer karşılığı Friedewald formülüne göre <0.8 mmol/L'dir [1, 2]. Tedaviyi alan hasta sayısını azaltmak amacıyla non-HDLC'nin eşik değerinin düşürülmesi, hastaların yukarı yönlü yeniden sınıflandırılmasına neden olur. Tedavi altındaki hasta sayısını azaltmak amacıyla daha yüksek eşik değerlerin seçilmesi ise hastaların aşağı doğru yeniden sınıflandırılmasına yol açar. Risk kategorileri içinde hangi eşik değer hastaları en doğru şekilde sınıflandırabildiğini anlayabilmek için eşik değerlerin klinik performans çalışmaları ile doğrulanması gerekir [70].

Mevcut hedeflere ulaşabilmek için, tedavi takibinde non-HDLC ile Martin-Hopkins cLDLC kombinasyonunun kullanılması uygun bir strateji olarak düşünülebilir ve bunlar standart lipit profili ile

hesaplanabilir [1]. dLDLC'nin veya dislipidemik örneklerde Friedewald hesaplamasının belirsizliği göz önüne alındığında 1.4 mmol/L hedefli LDLC düşürücü yaklaşımlarda ve TG düzeyinin ≥ 4.5 mmol/L'den büyük olduğu durumlarda non-HDLC'nin kullanılması klinik karar verme açısından LDLC'nin yanlış düşük veya yüksek tahmin edilmesini önleyebilir. Ancak, hipertrigliseridemili örneklerde dHDL testlerinde yaşanan sorunlar, bazı bireylerde non-HDLC'nin yararını azaltır, bu bireylerde apoB veya LDLP ölçümü klinik olarak daha yararlı olabilir [1].

Apolipoprotein B

Büyük vaka-kontrol ve ileriye dönük kohort çalışmalarındaki uyum/uyumsuzluk analizlerinden elde edilen veriler, apoB'nin LDLC ve hatta non-HDLC ile beraber değerlendirilmesinin daha fazla sayıda yüksek riskli bireyin belirlenmesini sağlayarak risk tahminini iyileştirme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır [74, 84-86]. Bu, ASKVH riskinin, lipoproteinlerin kolesterol içeriğinden çok apoB içeren partiküllerin sayısı (apoB ölçümü ile yansıtılır) doğrudan ilişkili olduğu fikri ile tutarlıdır [10]. Birinin normal, diğerrinin yüksek olduğu uyumsuz LDLC ve apoB sonuçları, en çok, "optimal" TC ve LDLC konsantrasyonlarında baskın olarak küçük, kolesterolü tükenmiş LDLP'li hastalarda belirgindir; bu profil özellikle metabolik sendrom veya diyabet ile LDLC'yi apoB'ye göre daha büyük ölçüde azaltan statin ve anti-PCSK9 tedavilerinde yaygındır [87-89]. Bu durum, tedavide LDLP ve VLDL partikül sayılarının eş zamanlı LDLC ölçümüne göre beklenenden daha yüksek çıkmasına neden olur ve statin ile tedavi edilen hastalar arasındaki rezidüel riskin bir kısmını açıklayabilir [62, 90].

Özellikle ek metabolik risk faktörleri olan ve tahmin edilen risk skoru orta düzeyde olan hastalarda, "risk artırıcı faktör" olarak apoB (veya LDLP) ölçümü faydalı olabilir [6]. ApoB dahil risk artırıcı faktörlerin varlığı yaşam tarzı değişiklikleri ile istenilen hedeflere ulaşılamayan durumlarda, klinisyen ve hasta arasında verilen ortak karara göre ilaç tedavisine daha erken başlanması yönünde dengeyi değiştirebilir [6].

İkincil tedavi hedefi: non-HDLC mi yoksa apoB mi?

Kılavuzlar, diyabetlilerin de dahil olduğu hafif ve orta derecede hipertrigliseridemisi (2-10 mmol/L) olan hastaların tedavilerinin takibinde ikincil tedavi hedefi olarak non-HDLC veya apoB'nin kullanılmasını önermektedir [4, 5]. Birincil hedef olarak LDLC düzeyi eşik değer altında, ancak non-HDLC veya apoB düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda bu üç hedefe ulaşabilmek için yoğunlaştırılmış lipit düşürücü tedavi, yaşam tarzının yeniden düzenlenmesi ve/veya ilave TG

düşürücü ilaçların (örn. fibrat veya omega-3 yağ asitleri) kullanılması gerekecektir [4]. Statin tedavisine PCSK9 inhibitörünün eklenmesi, daha düşük konsantrasyonlarda fayda azalması olmadan daha fazla sayıda hastanın non-HDL ve apoB hedeflerine ulaşmasını ve ASKVH riskinin daha düşük olmasını sağlayacaktır [88].

İkincil hedef olarak hangisi seçilir: Non-HDL mi yoksa apoB mi? ApoB'nin non-HDL'ye göre daha iyi klinik performans sergilemesine rağmen, çok düşük LDL konsantrasyonlarında apoB düzeyini daha da azaltmayı amaçlayan yoğunlaştırılmış ilaç tedavisinin sağlık ve ekonomik yararına dair henüz bir kanıt yoktur [1]. Bu durum açıklığa kavuşturulana kadar non-HDL kabul edilebilir bir seçimdir ve ekstra ölçüm masrafı olmadan kullanılabilir.

Öneri – VIII

- Non-HDL veya apoB LDL'yi hedefleyen tedavilerin etkinliğinin bir indeksi olarak düşünülmelidir. Mevcut amaç için, her lipit profili raporuna otomatik olarak non-HDL eklenmelidir. Bu yaklaşım hastaların açlık örneği vermesini gerektirmediğinden hasta konforu ve uyumluluğunun iyileştirilmesi bakımından da pratik avantajlara sahiptir [2].
- Friedewald cLDL veya Martin-Hopkins cLDL kullanımının önerilmediği TG konsantrasyonunun ≥ 4.5 mmol/L olduğu veya dLDL'nin doğru ölçülemeyeceği durumlarda, terapötik yanıtı değerlendirmek için dLDL yerine non-HDL'nin kullanılması düşünülebilir.

IX. Aterojenik lipit profilleri nasıl rapor edilir?

Karar sınır değerleri

Laboratuvarın raporlarında kılavuzlarda belirtilen tedavi ihtiyacı veya ASKVH risk artışına göre belirlenen karar sınırlarını dikkate alarak uyarılar koymasını öneririz (Tablo 8). Tokluk durumunda verilen örneklerde TG konsantrasyonunun ≥ 2 mmol/L olması durumunda anormal TG konsantrasyonu uyarısı vermelidir; bu değer, Kadın Sağlığı Çalışmasında ASKVH tahmini için optimal olarak belirlenmiştir [91]. Açlıkta alınan örneklerde TG için belirtilen eşik değer 1.7 mmol/L olup, tokluk durumundaki eşik değerden 0.3 mmol/L daha düşüktür. Bu fark alışılmış gıda alımını takiben ortaya çıkan TG'deki maksimum ortalama artışla ilişkilidir [2]. RemnantC ve non-HDL

için tokluk durumunda kullanılmak üzere eşik değer belirlenmesi de bir seçenek olarak düşünülebilir (Tablo 8). Hastanın yemek sonrası 12 saatlik zaman dilimi hakkında herhangi bir bilgi bulunmaması durumunda, potansiyel olarak kardiyovasküler riski ortaya koymak için daha düşük olan açlık eşiklerinin kullanılması daha akıllıca olabilir.

Terapötik müdahalenin başlatılmasına yönelik LDL karar eşiği, bireyin risk skoruna göre değişir (Tablo 6) [4]. Genellikle hastaların klinik bilgileri ve risk faktörleri laboratuvar personeli tarafından bilinmediğinden laboratuvar raporlarında kişiselleştirilmiş eşiklerin uygulanması zordur. Bu nedenle, yalnızca düşük risk eşiğine (3 mmol/L) dayalı basitleştirilmiş ve daha ayrıntılı bilgilerle tamamlanabilir bir uyarı şeklinin kullanılmasını öneriyoruz.

Hipertrigliseridemik hastalarda LDL ölçümlerinin farklı yöntem ve laboratuvarlarda gerçekleştirilmesi ve hesaplamalarının belirsizliği göz önüne alındığında, karar eşikleri her zaman evrensel olarak uygulanamayabilir [1]. Kılavuz tarafından önerilen LDL karar sınırları Friedewald cLDL ile yapılan gözlemlere dayanmaktadır. Ancak bu hesaplama yöntemi günümüzde kullanılan dHDL testlerinden farklı ve eski bir yöntem olan HDL çöktürme metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu durum, yeni nesil testlerin in vitro diyagnostik cihazlar için belirlenen düzenlemeleri karşılama zorlaştırmaktadır. Bu nedenle testlerin klinik performansına dair kanıt ihtiyacı ortaya çıkmaktadır [70].

Referans aralıkları

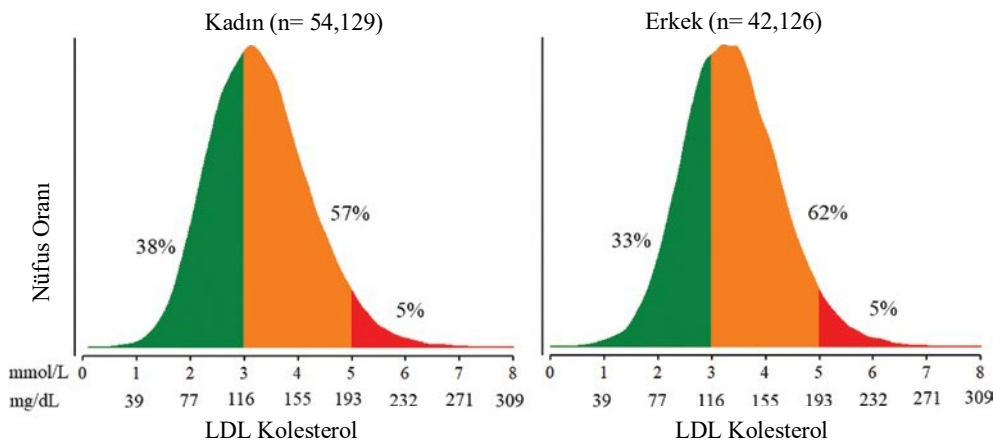
Laboratuvar raporlarında genellikle çoğu testin sonucu, yaşa ve cinsiyete özgü referans aralığının (2.5-97.5. yüzdel) dışındaysa işaretlenmektedir. Sağlıksız yaşam tarzının yaygın olması nedeniyle, çoğu toplumda TC, LDL ve TG'nin üst referans sınırları çok yüksektir ve artmış ASKVH risk eşiklerinin de çok üzerindedir (Tablo 2 ve 3, Şekil 2). Bu nedenle, yetişkinlerde lipit profillerinin laboratuvar raporlarında işaretlenmesi referans limitlere göre belirlenmemelidir [2]. Pediyatrik yaş grubunda, yaşa ve cinsiyete özgü referans aralıklarının bildirilmesi, çocuklarda özellikle FH gibi hiperlipidemi ile ilişkili prematüre aterosklerozun erken teşhisi için önemlidir [32]. Kopenhag Genel Nüfus Çalışması'nda belirlenen yetişkinlerdeki tokluk referans düzeyleri Tablo 2 ve 3'te rapor edilmiştir. Son zamanlarda gerçekleştirilen popülasyon tabanlı kohort çalışmaları ve veri tabanları kullanılarak çocuklar ve ergenler için belirlenen referans aralıkları elde edilebilir [92-94]. Yaşam tarzları ve risk faktörleri arasındaki farklılıklar nedeniyle Avrupa'nın farklı bölgelerindeki ülkeler için farklı referans aralıklarının oluşturulması teşvik edilmektedir. Sağlıksız yaşam tarzı, obezite ve analitik yöntemlerde meydana gelen değişiklikler nedeniyle zaman içinde toplumda lipit düzeylerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle referans aralıkları düzenli olarak güncellenmelidir [95-97].

Tablo 8: Anormal lipit ve (apo)lipoprotein konsantrasyonlarının risk tahmin eşiklerine ve aşırı derecede anormal konsantrasyonlara göre raporlanması [2].

Parametre	Karar sınırı	Yorum
TG ^a	Açlık ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) Tokluk ≥ 2 mmol/L (175 mg/dL)	>10 mmol/L (880 mg/dL): Şiddetli hipertrigliseridemi ve yüksek akut pankreatit riski
TC	≥ 5 mmol/L (190 mg/dL)	
LDLC	≥ 3 mmol/L (115 mg/dL)	>13 mmol/L (500 mg/dL): Homozigot FH'yi düşünün >5 mmol/L (190 mg/dL): Heterozigot FH'yi düşünün
RemnantC	Açlık ≥ 0.8 mmol/L (30 mg/dL) Tokluk ≥ 0.9 mmol/L (35 mg/dL)	
Non-HDLC	Açlık ≥ 3.8 mmol/L (145 mg/dL) Tokluk ≥ 3.9 mmol/L (150 mg/dL)	
ApoB	≥ 1 g/L (100 mg/dL)	>0.1 g/L (10 mg/dL): Genetik abetalipoproteinemi
HDLC	Erkek ≤ 1 mmol/L (40 mg/dL) Kadın ≤ 1.2 mmol/L (45 mg/dL)	
ApoA-I	Erkek ≤ 1.2 g/L (120 mg/dL) Kadın ≤ 1.4 g/L (140 mg/dL)	>0.1 g/L (10 mg/dL): Genetik hipoalfoalipoproteinemi
Lp(a)	≥ 50 mg/dL (≥ 105 nmol/L) ^{b,c}	>120 mg/dL: Miyokart enfarktüsü ve aort kapak stenozu için çok yüksek risk

mmol/L cinsinden değerler, kolesterol için 38.6 ve TG için 88.5 ile çarpılarak mg/dL'ye dönüştürüldü ve en yakın 5 mg/dL'ye yuvarlandı. ^aTG karar sınırları, endojen gliserol için düzeltme içeren testlere göre belirlenmiştir. Bir numunede 1 mg/dL serbest gliserol konsantrasyonu, genellikle, ~10 mg/dL (0.11 mmol/L) TG'ye eşdeğerdir ve göz ardı edilebilir. Diyabet, kronik böbrek hastalığı olan ve intravenöz lipit infüzyonu alan hastalarda artmış gliserol düzeyleri görülebilir. Bu durum, eğer gliserole göre düzeltme içermeyen TG testleri kullanılıyorsa hastalarda yanlış uyarı verilmesine neden olabilir. ^bLp(a) için karar sınırı, Lp(a) testinin popülasyona dayalı ≥ 80 . persentilini temsil etmelidir. ^cLp(a) için mmol/L cinsinden hangi eşik değer kullanılacağı konusunda fikir birliği yoktur; ancak, mg/dL cinsinden Lp(a) konsantrasyonlarının nmol/L'ye dönüştürülmesinde 13,930 kişinin katıldığı Kopenhag Genel Nüfus Çalışmasında, Roche Diagnostics (Rotkreuz, İsviçre) tarafından dağıtılan Denka Seiken testleriyle hem mg/dL hem de nmol/L olarak ölçümler gerçekleştirilmiştir ve bu çalışmada korelasyon, 0.996 R² değerine sahip doğrusal regresyonla yapılmış ve dönüşüm aşağıdaki denklemle gerçekleştirilmiştir: Lp (a), nmol/L = 2.18*Lp (a), mg/dL – 3.83 [3].

Kopenhag Genel Nüfus Çalışması



Şekil 2: Kadın ve erkeklerde tokluk LDLC konsantrasyonlarının dağılımı (Lipit düşürücü tedavi üzerine olmayan Kopenhag Genel Nüfus Çalışmasından). Tokluk TG, TC ve HDLC otoanalizörde ölçülmüştür (Thermo Scientific Konelab, Vantaa, Finland). TG ≥ 4 mmol/L olduğunda LDLC, Friedewald eşitliği ile hesaplandı. TG < 4 mmol/L olduğunda ise direkt ölçüm yapıldı (Konelab) [3]. Erkeklerin ve kadınların popülasyon yüzdeleri LDLC değerlerine göre alt gruplara ayrıldı. 5 mmol/L LDL konsantrasyonu üzerindeki (kabaca FH olması dikkate alınarak %95. persentilin üzerinde), 3 ve 5 mmol/L ve 3 mmol/L altındaki olarak bölündü (rehberin önerdiği eşik değer olarak). Referans sınırlarının kullanılması, artan ASKVH riskiyle ilişkili LDLC test sonuçlarının çoğunu (~%60) gösteremeyeceği için eşik değerlerin yerine referans aralıklarına dayalı raporlamadan kaçınılmalıdır. Yaşa göre sınıflandırılmış LDLC verileri Tablo 2 ve 3'te görülebilir.

Klinik laboratuvarlar, biyolojik veya analitik varyasyon kaynakları bilinen referans değerleri kullanılırken benzer preanalitik koşullar altında kendi yerel popülasyonundan alınan 20 örneği ve kendi analitik yöntemini kullanarak ilgili referans aralığını doğrulamalıdır [96, 97]. 20 değer 2 veya daha azı ($\leq 10\%$) referans aralığının dışında kalıyorsa, aralık kullanılabilir [96, 97]. Karar sınırlarının doğrulanmasına gerek yoktur [97].

Uyarı gereken değerler

Laboratuvar raporlarındaki uyarılar için karar sınırlarının kullanılması, LDLC sonuçlarının %50'sinden fazlasında olduğu gibi lipit profilinde yer alan parametrelerin uyarı işaretleri ile bildirilmesine yol açacaktır (Şekil 2). Çok fazla sonucun işaretlenmesi, hekimin çok yüksek konsantrasyonları gözden kaçırmasına neden olur. Özellikle birinci basamakta tarama için kullanıldığında, şiddetli dislipidemilerin gözden kaçmasına neden olabilir. Laboratuvarların bu gibi durumlar için, aşırı dislipidemiler yönünden tanımlanmış uyarı gereken değerleri belirleyerek özel uyarı ve işlemler uygulayabileceğini düşündük [2].

Klinisyen tarafından daha ileri teşhis ve muhtemelen terapötik eylemlerin daha hızlı bir şekilde başlatılabilmesi için ileri derecede anormal test sonuçları, özel uyarı bildirimleriyle işaretlenmelidir (Tablo 8). Örneğin, ≥ 10 mmol/L şiddetli hipertrigliseridemi, ve şilomikronemi sendromu olan hastalar, yüksek akut pankreatit riskine sahiptir, ancak muhtemelen şilomikronlar ve büyük VLDL'ler vasküler endotel bariyerini geçmediği için erken ateroskleroza yol açmamaktadır [33]. 97.5'inci yüzdeliğin üzerindeki Lp(a) sonuçları (teste bağlı olarak >120 mg/dL) miyokart enfarktüsü ve aort kapak stenozu için çok yüksek risk taşıdığından dikkate alınmalıdır [2]. LDLC düzeyinin yetişkinlerde >5 mmol/L ve çocuklarda >4 mmol/L olması FH'nin dışlanması için yapılacak ileri tetkiklerin başlatılması ve basamaklı aile taraması için uyarıcı olmalıdır [31, 32]. Birden fazla hiperlipidemisi bulunan hastalarda rutin genetik test gerekli değildir [33]. Eğer klinisyenler tarafından ilk muayenede bilinmiyorsa tirotropin, hemoglobin A1c, karaciğer enzimleri ve kreatinin/hGFH gibi refleks testler hiperlipidemisinin yaygın ikincil nedenlerini ekarte etmede yardımcı olabilir [98].

Öneri – IX

- Laboratuvar raporlarında lipit profillerine ait uyarılar her zaman karar sınırlarına göre verilmelidir. Çocuklarda ise referans aralıklarının raporlanması önemlidir.
- Son derece yüksek düzeyler, teşhis için gerekli işlemlerin acilen başlatılmasını tetiklemelidir.

Sonuçlar ve gelecekteki araştırma öncelikleri

EAS ve EFLM'nin ortak uzlaşısı önerileri, ASKVH'yi önleme stratejilerinde klinisyenlere yardımcı olmak için güncel lipit, lipoprotein ve apolipoprotein testlerinin kullanımına rehberlik etmektedir [1, 2]. Bu öneriler, EFLM Test Değerlendirme Çalışma Grubu [70] tarafından tanımlandığı üzere, tıbbi olarak yararlı bir test olmak için gereken anahtar kriterler açısından testlerin güçlü ve zayıf yönlerini hesaba katmaktadır [70].

Standart lipit profilinden non-HDL ve RemnantC'nin hesaplanması, genişletilmiş apoB ve Lp(a) testi ve LDLP'nin ileri tetkikleri, LDLC kullanımı ile karşılanamamış klinik ihtiyaçları karşılama potansiyeline sahiptir. Ayrıca bu testler her zaman açlık numunelerinin kullanımını gerektirmemektedir. Araştırma önceliği, "kapsamlı" veya "ileri" lipit profilleri tarafından sağlanan tanısal bilgilerin, ASKVH riskini (ve maliyetini) standart LDLC merkezli yaklaşımdan daha büyük ölçüde azaltmak için klinik yönetimi yeterince değiştirip değiştiremeyeceğini inceleme üzerine olmalıdır.

LDLC artışı göstermeyen kompleks dislipidemilerin klinik tablosunun altındaki bozukluklar, diyabet ve abdominal obezite, giderek epidemik seviyelere ulaşmaktadır [11]. Bu nedenle, yeni ve ileri lipoprotein testleri muhtemelen gelecekte daha faydalı hale gelecektir. Bu durum NMR veya iyon hareketi temelli LDLP, VLDL partikül sayıları ve boyutları [62, 63] ve multipleks LC-MSMS apolipoprotein profilleri [68] gibi ileride geniş ölçüde ulaşılabilir potansiyeline sahip testlerin standardizasyon ve validasyon çalışmalarına olan ihtiyacı öne çıkarmaktadır [99]. Bu yeni teknolojiler, dislipidemilerin karmaşık moleküler temeline ilişkin tamamlayıcı tanısal bilgiler sağlar ve bu nedenle, ASKVH riski yüksek olan hastalarda daha iyi ve kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerini sağlamaya yönelik hassas tıp yaklaşımlarını keşfetmek ve değerlendirmek için kullanılabilir [99].

Teşekkür: EAS-EFLM ortak panel toplantılarının koordinasyonu için Jane Stock'a teşekkür ederiz. EFLM Ulusal Derneklerinden ve atanmış hakemlerinden alınan yorum ve öneriler için müteşekkirimiz.

Yazar Katkıları: Dünyanın dört bir yanından klinik ve laboratuvar yönetimi aynı zamanda lipid araştırmalarında uzmanlığı temsil etmek için EAS-EFLM Ortak Uzlaşma Paneli üyeleri ile eşbaşkanlar M.L. ve B.G.N., EAS ve EFLM tarafından aday gösterilmiştir. Panel M.L. ve B.G.N.'nin organizasyonu ve başkanlığında iki kez toplanmıştır. İlk toplantıda literatür eleştirel şekilde gözden geçirilirken, ikinci toplantıda ek literatür gözden geçirilmiş ve ortak uzlaşma beyanlarının ilk taslakları incelenmiştir. Bu özet Panel tarafından üretilen uzlaşma önerilerini içermektedir. Ve ilk panel toplantılarında bulunmayan P.L.'nin başkanlık ettiği EFLM Kardiyak Belirteçler Görev Grubunun bağımsız uzmanları tarafından eleştirel olarak gözden geçirilmiştir. Sistematik incelemelerden ve randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinden, Mendelian randomizasyon çalışmalarından ve çoğu, öneri için ileriye dönük popülasyon temelli kohort çalışmalarından elde edilen yüksek kaliteli kanıt tabanına rağmen bu öneriler, fikir birliğine dayalı uzman görüşü olarak dikkate alınmalıdır. Tüm panel üyeleri çalışmanın fikir ve tasarımı konusunda hemfikir oldular. Mevcut ve ek yeni verilerin yorumlanmasına ayrıca bu belge için önerilen tüm revizyonlara katkıda bulundular. Tüm üyeler gönderilen makalenin tüm içeriğinin sorumluluğunu kabul etmiş ve gönderimi onaylamıştır. Belgenin ilk versiyonu EFLM Ulusal Dernekleri tarafından genel değerlendirmeye alındı. Onbir dernekten alınan yorumlar bu dökümanın revizyonu sırasında dikkate alınmıştır. Revize edilmiş versiyon, kırk ulusal derneğin hepsine son oylama için gönderildi. Belge yirmi dokuz dernek tarafından olumlu olarak oylandı (öneriler-IX için bir olumsuz oy alındı ve on dernek oylamadı).

Araştırma fonu: Panel, Merck, Roche Diagnostics ve Denka Seiken'in EAS ve EFLM'ye sınırsız eğitim hibeleri ile desteklenmiştir.

Organizasyon veya liderlik: M.L. ve B.G.N. sırasıyla EFLM ve EAS tarafından atanan panelin eş başkanlarıdır. P.L. EFLM Görev Grubu - Kardiyak Belirteçler başkanıdır.

Huzur hakkı: Beyan edilmedi.

Çıkar çatışması: Finansman şirketleri, Ortak Uzlaşma Paneli toplantılarında bulunmadı, ortak fikir birliği beyanının tasarımında veya içeriğinde hiçbir rolleri yoktu ve nihai belgeyi yayına sunma kararını onaylama veya onaylamama hakları yoktu.

Referanslar

1. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. 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;64:1006–33.
2. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, 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. Eur Heart J 2016;37:1944–58.
3. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. Eur Heart J 2019;40:2760–70.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2019 doi: 10.1093/eurheartj/ehz455 [Epub ahead of print].
5. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can J Cardiol 2016;32:1263–82.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, 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. J Am Coll Cardiol 2019;73:e285–350.
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, 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;38:2459–72.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalla N, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–81.
9. Mudd JO, Borlaug BA, Johnston PV, Kral BG, Rouf R, Blumenthal RS, Kwiterovich PO Jr. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: defining the role of low-density lipoprotein heterogeneity in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007;50:1735–41.
10. Mora S. Advanced lipoprotein testing and subfractionation are not (yet) ready for routine clinical use. Circulation 2009;119:2396–404.
11. Miller M, Stone J, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2011;123:2292–333.
12. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Disease Working Group on Best Practices. Clin Chem 2009;55:407–19.

13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–61.
14. Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014;384:626–35.
15. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;118:993–1001.
16. Nordestgaard BG. A test in context: lipid profile, fasting versus nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1637–46.
17. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res* 2016;118:547–63.
18. Thomsen M, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a Mendelian Randomization Study. *Clin Chem* 2014;60:737–46.
19. Varbo A, Nordestgaard BG. Remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:300–7.
20. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem* 2018;64:219–30.
21. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273:6–30.
22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
23. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016;57:1953–75.
24. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018;392:1311–20.
25. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a) – Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:177–92.
26. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:692–711.
27. O'Donoghue ML, Fazio S, Guigliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the FOURIER Trial. *Circulation* 2019;139:1483–92.
28. Ray KK, Vallejo-Vaz AJ, Ginsberg HN, Davidson MH, Louie MJ, Bujas-Bobanovic M, et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis* 2019;288:194–202.
29. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, Yu RZ, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016;388:2239–53.
30. Langlois MR, Nordestgaard BG. Which lipids should be analyzed for diagnostic workup and follow-up of patients with hyperlipidemias? *Curr Cardiol Rep* 2018;20:88.
31. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90a.
32. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015;36:2425–37.
33. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655–66.
34. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2014;234:95–101.
35. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 2019;51:131–41.
36. Mora S, Chang CL, Moorthy MV, Sever PS. Association of nonfasting vs fasting lipid levels with risk of major coronary events in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm. *J Am Med Assoc Intern Med* 2019;179:898–905.
37. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta* 2014;432:33–7.
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). NICE Guidance. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. NICE CG181. Updated 2016. Available at <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>. Accessed 30 January 2019.
39. Simundic AM, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLABIOCLIR recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:2015–38.
40. Ramasamy I. Update on the laboratory investigation of dyslipidemias. *Clin Chim Acta* 2018;479:103–25.
41. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol* 2011;5:264–72.
42. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977–86.
43. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, et al. Clinical impact of direct HDL and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83–90.
44. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002;48:236–25.
45. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:732–9.
46. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *J Am Med Assoc* 2013;310:2061–8.
47. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting versus nonfasting and low-density lipoprotein cholesterol accuracy. *Circulation* 2018;137:10–19.

48. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ceška R, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, Friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation: insights from the FOURIER trial. *J Am Med Assoc Cardiol* 2018;3:749–53.
49. Johns Hopkins Medicine. Johns Hopkins medical apps. LDL Cholesterol Calculator. Available at <https://www.hopkinsmedicine.org/apps/all-apps/ldl-cholesterol-calculator>. Accessed 26 August 2019.
50. Palmer MK, Barter PJ, Lundman P, Nicholls SJ, Toth PP, Karlson BW. Comparing a novel equation for calculating low-density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation: a VOY-AGER analysis. *Clin Biochem* 2019;64:24–9.
51. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem* 2009;55:888–94.
52. Yeang C, Witztum JL, Tsimikas S. 'LDLC' = LDL-C + Lp(a)-C: implications of achieved ultra-low LDL-C levels in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 era of potent LDL-C lowering. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:169–78.
53. Tsimikas S, Fazio S, Viney NJ, Xia S, Witztum JL, Marcovina SM. Relationship of lipoprotein(a) molar concentrations and mass according to lipoprotein(a) thresholds and apolipoprotein(a) isoform size. *J Clin Lipidol* 2018;12:1313–23.
54. Aarsand AK, Díaz-Garzón J, Fernandez-Calle P, Guerra E, Locatelli M, Bartlett WA, et al. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Biological Variation. The EuBIVAS: within- and between-subject biological variation data for electrolytes, lipids, urea, uric acid, total protein, total bilirubin, direct bilirubin, and glucose. *Clin Chem* 2018;64:1380–93.
55. Díaz-Garzón J, Fernández-Calle P, Minchinela J, Aarsand AK, Bartlett WA, Aslan B, et al. Biological variation data for lipid cardiovascular risk assessment biomarkers. A systematic review applying the biological variation data critical appraisal checklist (BIVAC). *Clin Chim Acta* 2019;495:467–75.
56. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316–22.
57. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2016;316:1289–97.
58. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, et al. Non-HDL-cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490–501.
59. Mehta R, Reyes-Rodríguez E, Bello-Chavolla OY, Guerrero-Díaz AC, Vargas-Vázquez A, Cruz-Bautista I, et al. Performance of LDL-C calculated with Martin's formula compared to the Friedewald equation in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2018;277:204–10.
60. Sathiyakumar V, Park J, Quispe R, Elshazy MB, Michos ED, Banach M, et al. Impact of novel low-density lipoprotein-cholesterol assessment on the utility of secondary non-high-density lipoprotein-cholesterol and apolipoprotein B targets in selected worldwide dyslipidemia guidelines. *Circulation* 2018;138:244–54.
61. Cole TG, Contois JH, Csako C, McConnell JP, Remaley AT, Devaraj S, et al. Association of apolipoprotein B and nuclear magnetic resonance spectroscopy-derived LDL particle number with outcomes in 25 clinical studies: assessment by the AACC Lipoprotein and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2013;59:752–70.
62. Mora S, Caulfield MP, Wohlgemuth J, Chen Z, Superko HR, Rowland CM, et al. Atherogenic lipoprotein subfractions determined by ion mobility and first cardiovascular events after random allocation to high-intensity statin or placebo. The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) Trial. *Circulation* 2015;132:2220–9.
63. Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, Gillery P, Delatour V. Advanced lipoprotein testing for cardiovascular diseases risk assessment: a review of the novel approaches in lipoprotein profiling. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1453–64.
64. Marcovina SM, Albers JJ, Kennedy H, Mei JV, Henderson LO, Hannon WH. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurements of apolipoproteins A-I and B. IV. Comparability of apolipoprotein B values by use of International Reference Material. *Clin Chem* 1994;40:586–92.
65. Cao J, Steffen BT, Guan W, Remaley AT, McConnell JP, Palamalai V, et al. A comparison of three apolipoprotein B methods and their associations with incident coronary heart disease risk over a 12-year follow-up period: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Lipidol* 2018;12:300–4.
66. Grundy SM, Vega GL, Tomassini JE, Tershakovec AM. Comparisons of apolipoprotein B levels estimated by immunoassay, nuclear magnetic resonance, vertical auto profile, and non-high-density lipoprotein cholesterol in subjects with hypertriglyceridemia (SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2011;108:40–6.
67. Delatour V, Clouet-Foraison N, Gaie-Levrel F, Marcovina SM, Hoofnagle AN, Kuklenyik Z, et al. Comparability of lipoprotein particle number concentrations across ES-DMA, NMR, LC-MS/MS, immunonephelometry, and VAP: in search of a candidate reference measurement procedure for apoB and non-HDL-P standardization. *Clin Chem* 2018;64:1485–95.
68. van den Broek I, Romijn FP, Nouta J, van der Laarse A, Drijfhout JW, Smit NP, et al. Automated multiplex LC-MS/MS assay for quantifying serum apolipoproteins A-I, B, C-I, C-II, C-III, and E with qualitative apolipoprotein E phenotyping. *Clin Chem* 2016;62:188–97.
69. Contois JH, Delatour V. Apolipoprotein B measurement: need for standardization. *J Clin Lipidol* 2018;12:264–5.
70. Horvath AR, Lord SJ, St John A, Sandberg S, Cobbaert CM, Lorenz S, et al. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta* 2014;427:49–57.
71. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337–45.

72. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *J Am Med Assoc* 2009;302:1993–2000.
73. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *J Am Med Assoc* 2012;307:2499–506.
74. Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Mackay DF, Lewsey J, Mark PB, et al. Comparison of conventional lipoprotein tests and apolipoproteins in the prediction of cardiovascular disease. Data from UK Biobank. *Circulation* 2019;140:542–52.
75. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, 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. *J Am Med Assoc* 2012;307:1302–9.
76. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468–76.
77. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
78. Khan SU, Khan MU, Valavoor S, Khan MS, Okunrintemi V, Mamas MA, et al. Association of lowering apolipoprotein B with cardiovascular outcomes across various lipid-lowering therapies: systematic review and meta-analysis of trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019. doi:10.1177/2047487319871733 [Epub ahead of print].
79. Ference BA, Kastelein JJP, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nicholls SJ, Ray KK, et al. Association of genetic variants related to CETP inhibitors and statins with lipoprotein levels and cardiovascular risk. *J Am Med Assoc* 2017;318:947–56.
80. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ, et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease. *J Am Med Assoc* 2019;321:364–73.
81. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, Després JP, Shah PK, Kastelein JJ, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:35–41.
82. Masana L, Ibarretxe D, Heras M, Cabré A, Ferré R, Merino J, et al. Substituting non-HDL cholesterol with LDL as a guide for lipid-lowering therapy increases the number of patients with indication for therapy. *Atherosclerosis* 2013;226:471–5.
83. Elshazly MB, Martin SS, Blaha MJ, Joshi PH, Toth PP, McEvoy JW, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol, guideline targets, and population percentiles for secondary prevention in 1.3 million adults: the VLDL-2 study (very large database of lipids). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1960–5.
84. Mora S, Buring JE, Ridker PM. Discordance of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol with alternative LDL-related measures and future coronary events. *Circulation* 2014;129:553–61.
85. Lawler PR, Akinkuolie AO, Ridker PM, Sniderman AD, Buring JE, Glynn RJ, et al. Discordance between circulating atherogenic cholesterol mass and lipoprotein particle concentration in relation to future coronary events in women. *Clin Chem* 2017;63:870–9.
86. Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112:3375–83.
87. Wong ND, Chuang J, Zhao Y, Rosenblit PD. Residual dyslipidemia according to low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B among statin-treated US adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2010. *J Clin Lipidol* 2015;9:525–32.
88. Ray KK, Ginsberg HN, Davidson MH, Pordy R, Bessac L, Minini P, et al. Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation* 2016;134:1931–43.
89. Rosenson RS, Jacobson TA, Preiss D, Djedjios CS, Dent R, Bridges I, et al. Efficacy and safety of the PCSK9 inhibitor Evolocumab in patients with mixed hyperlipidemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30:305–13.
90. Lawler PR, Akinkuolie AO, Chu AY, Shah SH, Kraus WE, Craig D, et al. Atherogenic lipoprotein determinants of cardiovascular disease and residual risk among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005549.
91. White KT, Moorthy MV, Akinkuolie AO, Demler O, Ridker PM, Cook NR, et al. Identifying an optimal cutpoint for the diagnosis of hypertriglyceridemia in the nonfasting state. *Clin Chem* 2015;61:1156–63.
92. Dathan-Stumpf A, Vogel M, Hiemisch A, Thierry J, Burkhardt R, Kratzsch J, et al. Pediatric reference data of serum lipids and prevalence of dyslipidemia: results from a population-based cohort in Germany. *Clin Biochem* 2016;49:740–9.
93. Balder JW, Lansberg PJ, Hof MH, Wiegman A, Hutten BA, Kuivenhoven JA. Pediatric lipid reference values in the general population: the Dutch Lifelines cohort study. *J Clin Lipidol* 2018;12:1208–16.
94. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854–68.
95. Ichihara K, Ozarda Y, Barth JH, Klee G, Shimizu Y, Xia L, et al. Committee on Reference Intervals and Decision Limits, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and Science Committee, Asia-Pacific Federation for Clinical Biochemistry. A global multicenter study on reference values: 2. Exploration of sources of variation across the countries. *Clin Chim Acta* 2017;467:83–97.
96. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46:8–17.
97. Henny J, Vassault A, Boursier G, Vukasovic I, Mesko Brguljan P, Lohmander M, et al. Working Group Accreditation and ISO/CEN standards (WG-A/ISO) of the EFLM. Recommendation for the review of biological reference intervals in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1893–900.
98. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocrine Practice* 2017;23(Suppl2):1–87.
99. Ruhaak LR, van der Laarse A, Cobbaert CM. Apolipoprotein profiling as a personalized approach to the diagnosis and treatment of dyslipidaemia. *Ann Clin Biochem* 2019;56:338–56.



**Türk Biyokimya
Derneği**

ISBN: 978-605-70111-1-4