

WYTYCZNE POLSKIEGO TOWARZYSTWA DIAGNOSTYKI LABORATORYJNEJ
I POLSKIEGO TOWARZYSTWA LIPIDOLOGICZNEGO DOTYCZĄCE DIAGNOSTYKI
LABORATORYJNEJ ZABURZEŃ GOSPODARKI LIPIDOWEJ 2024
2024 GUIDELINES OF THE POLISH SOCIETY OF LABORATORY
DIAGNOSTICS AND THE POLISH LIPID ASSOCIATION ON
LABORATORY DIAGNOSTICS OF LIPID METABOLISM DISORDERS

**Bogdan Solnica, Grażyna Sygitowicz, Dariusz Sitkiewicz, Jacek Jóźwiak,
Sławomir Kasperczyk, Marlena Broncel, Anna Wolska, Grażyna Odrowąż-Sypniewska,
Maciej Banach**

Diagnostyka Laboratoryjna 2024, 60(1): 1 – 24 DOI: 10.5604/01.3001.0064.4954

Arch Med Sci 2024; 20 (2): 357–374 DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/186191>

Komentarz

Co nowego w zaleceniach lipidowych 2024

What's new in lipid guidelines 2024

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Sitkiewicz i prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Grażyna Sygitowicz
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dariusz Sitkiewicz – ORCID: 0000-0003-1767-6624; Grażyna Sygitowicz – ORCID: 0000-0002-0057-4253

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202478.01 © P

Abstract

The recently published, updated guidelines from two major Polish scientific societies in the field of lipid metabolism disorder diagnostics—the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PTDL) and the Polish Lipidological Association (PoLA)—introduce several significant changes compared to the previous 2020 recommendations. These guidelines place particular emphasis on the accumulation of triglycerides in triglyceride-rich lipoproteins (chylomicrons and VLDLs) and their remnants, introducing a new classification that considers the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. A key change is the recommendation of a new method for calculating LDL cholesterol levels, which will enable more precise determination of the primary goal of lipid-lowering therapy and a more accurate assessment of the patient's risk.

Keywords: lipid profile, atherogenic lipoproteins, triglyceride-rich lipoproteins, residual risk.

Streszczenie

Ostatnio opublikowane, zaktualizowane wytyczne dwóch głównych towarzystw naukowych w Polsce w obszarze diagnostyki zaburzeń gospodarki lipidowej – Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) – wprowadzają kilka istotnych zmian w stosunku do wcześniejszych zaleceń z roku 2020. Zwracają szczególną uwagę na zależną od kumulacji bogatych w triglicerydy lipoprotein (chylomikrony i VLDL) oraz ich remnantów hipertriglicerydemie, wprowadzając nową jej klasyfikację, uwzględniającą ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Ważną zmianą jest rekomendacja nowego sposobu wyliczania stężenia cholesterolu LDL, co przyczyni się do bardziej precyzyjnego określenia podstawowego celu terapii hipolipemizującej i dokładniejszego oszacowania stopnia ryzyka pacjenta.

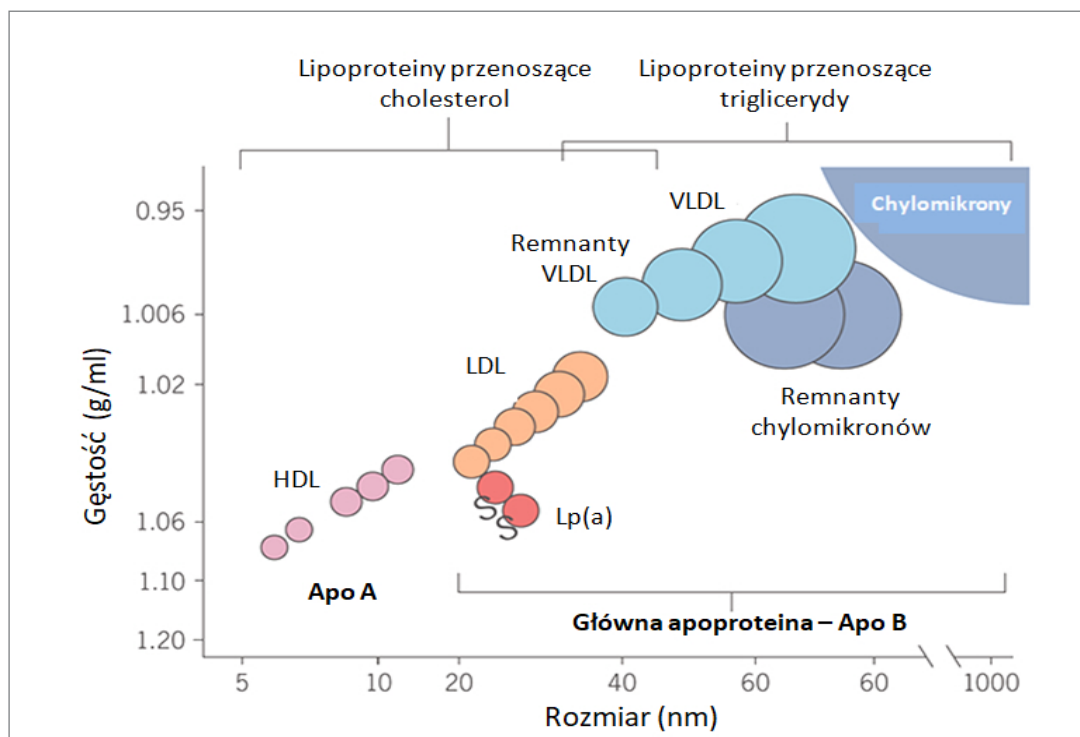
Słowa kluczowe: profil lipidowy, aterogenne lipoproteiny, lipoproteiny bogate w TG, ryzyko rezydualne.

Wprowadzenie

Zaburzenia lipidowe są najczęściej występującym (nawet do 70%) i najgorzej monitorowanym czynnikiem ryzyka, a także przyczyną miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ang. *Atherosclerotic cardiovascular diseases*, ASCVD) [1,2]. Skuteczne wykrywanie, diagnozowanie i leczenie ma zatem nadal kluczowe znaczenie kliniczne, społeczne i ekonomiczne. Powszechne stosowanie statyn w leczeniu hipolipemizującym wymaga precyzyjnej znajomości stężenia lipidów, zawartości aterogennych lipoprotein we krwi w celu oszacowania stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego. Obecnie diagnostyka laboratoryjna dyslipidemii koncentruje się na stężeniu cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL-Chol), masie cholesterolu w cząsteczkach lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL-Chol), stężeniach lipoproteiny (a) [Lp (a)] oraz triglicerydów (TG) – masie triglicerydów w cząsteczkach lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), w chylomikronach (CHM) i ich remnantach (ryc. 1).

Lipoproteiny bogate w triglicerydy a ryzyko rezydualne

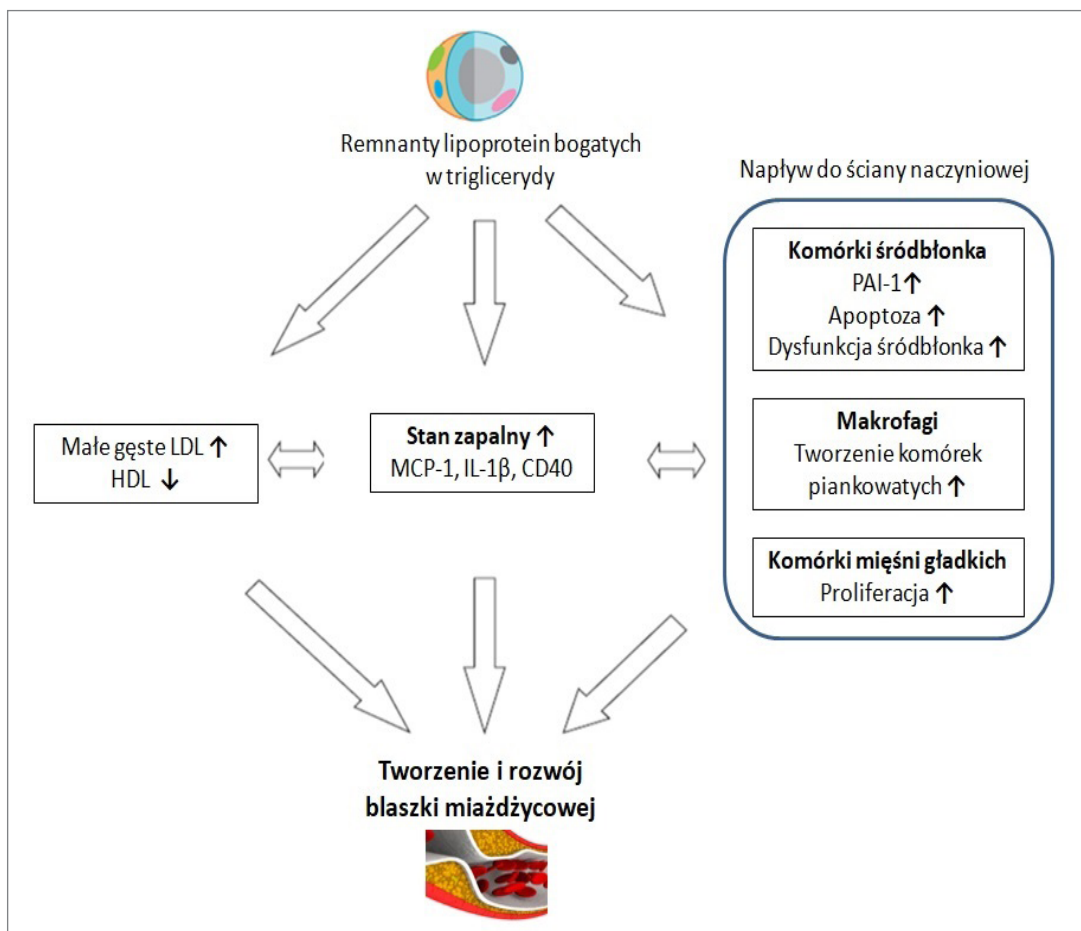
W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na znaczenie kontrolowania „ryzyka rezydualnego” u osób, które osiągnęły docelowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-Chol) podczas terapii statynami [3]. W rzeczywistości wyniki badań wykazały, że nawet po maksymalnym leczeniu statynami i/lub skojarzonej terapii obniżającej stężenie lipidów często pozostaje znaczne „resztkowe” ryzyko sercowo-naczyniowe [4]. Pojęcie ryzyka rezydualnego zostało rozszerzone na ryzyko związane ze znanymi i modyfikowalnymi, ale nie do końca skorygowanymi lipidowymi czynnikami ryzyka [(np. poziomy HDL-Chol i triglicerydów, lipoproteiny (a)], ale również na takie czynniki ryzyka jak: otyłość brzuszna, nadciśnienie tętnicze, insulinooporność, palenie tytoniu, stłuszczenie wątroby itp. [5,6]. Ostatnio pojęcie ryzyka szczątkowego zostało rozszerzone również na ryzyko związane z czynnikami, które nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione (np. stan zapalny, stres oksydacyjny, zwłóknienie wątroby itp.).



Rycina 1. Wielkość i gęstość lipoprotein

Lipoproteiny bogate w triglicerydy (ang. *Triglyceride-Rich Lipoproteins*, TRL) to makrocząsteczki składające się z dużego rdzenia zawierającego obojętne lipidy (szczególnie TG), otoczonego składnikami polarnymi, w tym fosfolipidami, wolnym cholesterolem i apolipoproteinami [7]. TRL pochodzą z dwóch podstawowych źródeł: z jelita (pochodzenie egzogenne – powstawanie chylomikronów) oraz z wątroby (pochodzenie endogenne – powstawanie VLDL), stanowiąc główne źródło kwasów tłuszczowych do produkcji energii w tkankach obwodowych lub do magazynowania w tkance tłuszczowej. Lipoproteiny bogate w triglicerydy, jak sama ich nazwa wskazuje, transportują głównie triglicerydy (ryc. 1).

TRL ulegają metabolizmowi przy udziale lipazy lipoproteinowej (ang. *Lipoprotein Lipase*, LPL). LPL katalizuje klirens krążących VLDL i chylomikronów oraz indukuje tworzenie remnantów [8]. Aktywność LPL jest regulowana przez różne czynniki. Na główny plan wysuwa się regulacja procesu lipolizy zachodzącego przy udziale LPL. Proces ten, a tym samym aktywność LPL jest hamowana przez apolipoproteinę C3 (ang. *apolipoprotein C3*, ApoC3), która jest składnikiem TRL, a także przez białka podobne do angiopoetyny-3 i -4 (ang. *protein like angiopoetin-3, -4*, ANGPTL3 i ANGPTL4), które działają w pobliżu endotelium. Przeciwnie zaś działają inne apolipoproteiny: apolipoproteina C2 (ang. *apolipoproteina C2*



Rycina 2. Mechanizmy, za pomocą których remnanty lipoprotein przyczyniają się do powstawania zmian miażdżycowych

in C2, ApoC2) aktywuje LPL, a apolipoproteina A5 (ang. *apolipoproteinA5*, ApoA5) jest stabilizującym kofaktorem LPL.

Krążące i tkankowe lipazy lipoproteinowe hydrolizują triglicerydy zawarte w VLDL i chylomikronach, przekształcając je odpowiednio w remnanty VLDL/IDL i chylomikronów. Remnanty wykazują zwiększoną zawartość cholesterolu, a z drugiej strony mają znacznie mniejsze rozmiary, co przyczynia się do ich większej penetracji w głąb naczyń i zarazem zwiększonej aterogenności [9,10]. Warto podkreślić, że coraz częściej uważa się, że to właśnie silnie zmodyfikowane cząstki remnantów TRL są czynnikami sprawczymi miażdżycy. Ze względu na swoje niewielkie rozmiary remnanty łatwo przenikają przez ścianę tętnicy i gromadzą się w przestrzeni podśródbłonkowej, powodując stan zapalny, tworzenie się komórek piankowatych, aktywację płytek krwi i stres oksydacyjny prowadzący do progresji miażdżycy. Graficznie obrazuje to ryc. 2.

Wiele dowodów sugeruje, że TRL odgrywają kluczową rolę w rezydującym ryzyku sercowo-naczyniowym. W szczególności zasugerowano, że poziom cholesterolu remnantów (ang. *Remnant Cholesterol*, RC) przyczynia się prawdopodobnie do ryzyka szczątkowego u pacjentów z bardzo dobrze już kontrolowanym poziomem LDL-Chol podczas intensywnej terapii hipolipemizującej. Dlatego też wydaje się, że RC są najważniejszymi determinantami ryzyka sercowo-naczyniowego zaraz po poziomie LDL-Chol. W rzeczywistości jednak stężenie cholesterolu remnantów w surowicy krwi zdaje się być związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym niezależnie od cholesterolu frakcji LDL.

W aktualnych zaleceniach zostały podane wzory do wyliczenia stężenia remnantów cholesterolu, aby jeszcze mocniej zwracać na ich obecność uwagę w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta:

$$RC = TChol - HDL-Chol - LDL-Chol$$

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

Rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (ang. *European Atherosclerosis Society*, EAS) oraz Europejskiej Federacji Medycyny Laboratoryjnej (ang. *European Federation of Laboratory Medicine*, EFLM) [11] wskazują jednoznacznie, że powyższe wzory można stosować jedynie w przypadku oznaczania stężenia LDL-Chol metodą bezpośrednią, homogenną. RC wyliczany na podstawie standardowego profilu lipidowego może być niedokładny. W większości dostępnych danych za punkt odcięcia, powyżej którego istotnie wzrasta ryzyko sercowo-naczyniowe (wzrost ryzyka zawału serca o 33%), przyjęto wartość stężenia RC ≥ 25 mg/dl (≥ 0.6 mmol/l). Są jednak doniesienia sugerujące inny punkt odcięcia, który dla RC wynosi: 30–40 mg/dl (0.75 – 1.0 mmol/l [23–25]).

Podział hipertriglicerydemii

Nowe zalecenia dotyczące diagnostyki zaburzeń gospodarki lipidowej (PTDL/PTL 2024) wprowadzają dwie bardzo istotne zmiany. Pierwsza z nich dotyczy nowego, zmienionego podziału hipertriglicerydemii (tab. 1). Umiarkowanie zwiększone stężenie TG na czczo jest aktualnie już przy wartości stężenia TG > 150 mg/dl (> 1.7 mmol/l) i ta wartość stężenia TG jest już wskazaniem do leczenia hipertriglicerydemii. Celem zaś terapii jest uzyskanie stężenia optymalnego, które aktualnie zostało obniżone do wartości stężenia TG < 100 mg/dl (< 1.1 mmol/l). Wartość stężenia TG w surowicy/osoczu < 100 mg/dl (< 1.1 mmol/l) została już w 2021 r. przez EAS określona jako optymalna. W ostatnim czasie bardzo mocno akcentuje się, że to właśnie wyższe stężenia TG są związane z akumulacją TRL i ich remnantów oraz stanowią istotne ryzyko choroby sercowo-naczyniowej o podłożu miażdżycowym (ASCVD), zależne od TRL i ich remnantów. Nowa klasyfikacja hipertriglicerydemii jest rekomendowana przez ekspertów Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego.

Tabela 1. Podział hipertriglicydemii

	TG [mg/dl]	TG [mmol/l]
Wartości pożądane		
Na czczo	< 100	< 1.1
Nie na czczo	< 125	< 1.4
Podział hipertriglicydemii (stężenia TG na czczo)		
Graniczna	100–150	1.1–1.7
Umiarkowana	150–500	1.7– 5.7
Ciężka	500–880	5.7–10.0
Bardzo ciężka	> 880	> 10.0
Wartości alarmowe		
Istotne ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej zależne od lipoprotein bogatych w TG i ich remnantów	> 100	> 1.1
Podjęzanie zespołu chylomikronemii z dużym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki	> 880	> 10.0

Przeliczanie stężeń [mg/dl] x 0.011 = [mmol/l]

Wyliczanie stężenia cholesterolu LDL (LDL-Chol)

Drugą istotną zmianą w wytycznych lipidowych (2024) jest sposób wyliczania stężenia cholesterolu frakcji LDL. Warto pamiętać, że rutynowy wynik stężenia LDL-Chol jest obciążony poważnym błędem w sytuacji pobrania materiału od pacjenta będącego po posiłku. W 2016 r. ukazał się specjalny raport, reprezentujący stanowisko EAS i EFLM [12], a dotyczący braku konieczności pozostawiania na czczo podczas pobrania materiału do wykonania oznaczeń parametrów profilu lipidowego. Zgodnie z niniejszymi sugestiami do pobrania materiału nie jest zatem potrzebny wymóg pozostawiania pacjenta na czczo. W Wytycznych Lipidowych w 2020 r. mocno był rekomendowany wzór Martina-Hopkinsa do wyliczania cholesterolu LDL. Jednakże nadal w wielu medycznych laboratoriach diagnostycznych stężenie LDL-Chol było wyliczane ze wzoru Friedewalda:

$$\text{LDL-Chol} = \text{TChol} - \text{HDL-Chol} - \text{TG}/5$$

jako wynik wyrażony w mg/dl

$$\text{LDL-Chol} = \text{TChol} - \text{HDL-Chol} - \text{TG}/2.2$$

jako wynik wyrażony w mmol/l

Wyliczane za pomocą tego wzoru stężenie LDL-Chol jest zafałszowane w przypadkach chociażby podwyższonych stężeń TG, np. TG > 200 mg/dl (2.3 mmol/l) [13,14]. Ponadto wartość stężenia LDL-Chol może być zakłócona obecnością pośrednich form lipoprotein (ang. *Intermediate density lipoprotein*, IDL), które są często obecne w różnych sytuacjach klinicznych, takich jak: cukrzyca typu 2, otyłość, zespół metaboliczny, choroby nerek czy wątroby. Wzór Friedewalda nie jest też korzystny u pacjentów z niskimi stężeniami LDL-Chol, np. LDL-Chol < 70 mg/dl (1.8 mmol/l). Z pomocą w takich sytuacjach i nie tylko przychodzą nowe zalecenia (2024), w których dużo miejsca poświęca się wyliczaniu stężenia chole-

sterolu LDL za pomocą wzoru Sampson-NIH. Wzór ten, zaproponowany już w 2020 r., został oparty na stężeniach LDL-Chol oraz VLDL-Chol, oznaczonych metodą kwantyfikacji beta. Warto od razu podkreślić jego zaletę, albowiem pozwala na dokładniejsze niż wzór Friedewalda wyliczenie stężenia LDL-Chol zarówno dla pacjentów z przewidywanymi niskimi wartościami stężeń LDL-Chol, jak i z bardzo wysokimi stężeniami TG – aż do 800 mg/dl (9.4 mmol/l). Wzór ten na pierwszy rzut oka wydaje się być bardzo skomplikowany, ale jest łatwy do skonfigurowania w laboratoryjnych systemach informatycznych lub w innych rodzajach oprogramowania. Wzór jest dostępny w domenie publicznej: https://nih.figshare.com/articles/code/Equation_Calculator_for_Low-Density_Lipoprotein_Cholesterol/11903274

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

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

Wzór Sampson-NIH

Aktualnie w medycznych laboratoriach diagnostycznych jest rekomendowane stosowanie wzoru Sampson-NIH lub wzoru Martina-Hopkinsa do wyliczenia stężenia cholesterolu LDL [15]. Wzór Martina-Hopkinsa został zarekomendowany już w poprzednich zaleceniach lipidowych (PTDL/PTL) z roku 2020 [16], a w 2021 r. to stanowisko zostało poparte przez inne medyczne towarzystwa naukowe: Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK), Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (PTNT), Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KLRwP) [17].

Podsumowanie

Ostatnio opublikowane, zaktualizowane wytyczne dwóch głównych towarzystw naukowych w Polsce w obszarze diagnostyki zaburzeń gospodarki lipidowej – Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej (PTDL) oraz Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego (PTL) – wprowadzają kilka istotnych zmian w stosunku do wcześniejszych zaleceń z roku 2020. Przede wszystkim zwracają uwagę na ogromne niebezpieczeństwo wynikające ze zwiększonego stężenia TG w osoczu/surowicy krwi. Zwiększone stężenie TG zależne od kumulacji bogatych w triglicerydy lipoprotein (chylomikrony i VLDL) oraz ich remnantów jest istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego. Nowe wytyczne lipidowe wprowadzają klasyfikację hipertriglicydemii, uwzględniając ryzyko miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ASCVD). Nowe cele dedykowane dla triglicerydów powinny pomóc lekarzom we wczesnym rozpoznaniu zaburzeń lipidowych i skutecznym monitorowaniu (po rozpoczęciu terapii), a w konsekwencji w uniknięciu pierwszych i nawracających zdarzeń sercowo-naczyniowych. Druga istotna zmiana zawarta w nowych wytycznych rekomenduje nowy sposób wyliczania stężenia cholesterolu LDL, co prowadzi do bardziej precyzyjnego określenia podstawowego celu terapii hipolipemizującej i dokładniejszego oszacowania stopnia ryzyka sercowo-naczyniowego.

Nadesłano: 05-08-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. Ling JZJ, Montvida O, Khunti K, Zhang AL, Xue CC, Paul SK. Therapeutic inertia in the management of dyslipidaemia and hypertension in incident type 2 diabetes and the resulting risk factor burden: real-world evidence from primary care. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1518-31.
2. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B, *et al.* Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol* 2016; 74: 213-23.
3. Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. *Intern. Emerg. Med.* 2011, 6 (Suppl. 1), 45-51.
4. Ferrari, R.; Catapano, A.L. Residual cardiovascular risk. *Eur. Heart J. Suppl.* 2016, 18, C1.]
5. Lawler, P.R.; Akinkuolie, A.O.; Chu, A.Y.; Shah, S.H.; Kraus, W.E.; Craig, D.; Padmanabhan, L.; Glynn, R.J.; Ridker, P.M.; Chasman, D.I.; *et al.* Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J. Am. Heart Assoc.* 2017, 6, e005549.
6. Jepsen, A.M.; Langsted, A.; Varbo, A.; Bang, L.E.; Kamstrup, P.R.; Nordestgaard, B.G. Increased Remnant Cholesterol Explains Part of

- Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease. *Clin. Chem.* 2016; 62, 593–604.
7. Baratta F, Cocomello N, Coronati M, Ferro D, Pastori D, Angelico F, Ben M.D. Cholesterol Remnants, Triglyceride-Rich Lipoproteins and Cardiovascular Risk. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24, 4268.
 8. Kumari, A.; Kristensen, K.K.; Ploug, M.; Winther, A.-M.L. The Importance of Lipoprotein Lipase Regulation in Atherosclerosis. *Biomedicines* 2021; 9, 782.
 9. Packard CJ, Boren J and Taskinen M-R (2020) Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 252.
 10. Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta.* 2006; 367: 36–47.
 11. Langlois M.R., Nordestgaard B. G., Langsted A., *et al.*, Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM, *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(4): 496–517.
 12. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, *et al.* European Atherosclerosis Society (EAS), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cutpoints. *Clin Chem.* 2016; 62(7): 930–946,
 13. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measured of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogenous assays versus calculation. *Clin Chem.* 2002; 48(2): 236–254.
 14. Sygitowicz G., Filipiak K. J., Sitkiewicz D, Non-HDL-cholesterol: better than LDL-cholesterol in reflecting cardiovascular risk? *Folia Cardiologica* 2018; 13, 5: 435–441.
 15. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, *et al.* 2024 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. *Arch Med Sci* 2024;20(2):357–374.
 16. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, *et al.*, Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics and the Polish Lipid Association on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders, *Diagn Lab.* 2019; 55(4): 239–256.
 17. Banach M, Burchardt P, Chlebus K. *et al.*, PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021, *Arch Med Sci* 2021; 17 (6): 1447–1547.