

# KOKKUVÕTE EFLM, EAS JA ESC UUTEST LIPIIDIJUHISTEST

KATRIN REIMAND, ELMÜ XXI Suvekool, Sangaste, 27.08.2020

# KAS ME PEAKSIME RÄÄKIMA LIPIIDIDEST?



# JUHISED



- Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM

EFLM Consensus Paper. Langlois et al., Clin Chem Lab Med 2019

- 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).

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., Eur Heart J 2019

# SOOVITUSED KOKKUVÕTLIKULT



- **Esmane paneel** ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse riski hindamiseks: kolesterool (S,P-Chol), HDL-kolesterool (S,P-HDL-Chol), LDL-kolesterool (S,P-LDL-Chol), arvutuslik mitte HDL-kolesterool (S,P-non-HDL-Chol), triglütseriidid (S,P-Trigl)
- Laboritel tuleks kõigis lipiidipaneelides väljastada arvutusliku parameetrina ka **mitte HDL-kolesterooli** (S,P-non-HDL-Chol) hulk (ei võrdu LDL-kolesterooli hulgaga)
- Eelpoolloetletud analüüside puhul eelnev **paastumine vajalik ei ole**
- Lipiidelangetava ravi **eesmärkväärtused** põhinevad eelkõige LDL-kolesterooli väärtustel
- Ravi jälgimisel tuleb LDL-kolesterooli määramisel kasutada **üht ja sama meetodit**

# SOOVITUSED KOKKUVÕTLIKULT



- Aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse residuaalse riski hindamiseks (eduka lipiidelangetava ravi korral) tuleks kasutada järgmiste ravieesmärkidenä arvutuslikku **mitte HDL-kolesterooli** või **apolipoproteiin B-d** (S,P-ApoB) (eriti kerge-mõõduka hüpertriglütserideemia korral)
- Kõigil aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsientidel tuleks vähemalt ühekordselt määrata **lipoproteiin a (S,P-Lp(a))** hulk (eriti lipiidelangetava ravi halva toimimise korral)
- Välja on töötatud **referentsväärtused** Euroopa 20-100 aastastele naistele ja meestele (Copenhagen General Population Study, uuriti 54129 naist ja 42126 meest), kuid nende asemel tuleks kasutada **otsustuspiire**

# PRE-PREANALÜÜTILINE FAAS



- **Esmane paneel** ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse riski hindamiseks: kolesterool (S,P-Chol), HDL-kolesterool (S,P-HDL-Chol), LDL-kolesterool (S,P-LDL-Chol), arvutuslik mitte HDL-kolesterool (S,P-non-HDL-Chol), triglütseriidid (S,P-Trigl)
- Laboritel tuleks kõigis lipiidipaneelides väljastada arvutusliku parameetrina ka **mitte HDL-kolesterooli** (S,P-non-HDL-Chol) hulk ( $\neq$  LDL-Chol hulgaga, kajastab ka VLDL- ja IDL-partiklites ning Lp(a)-s sisalduvat kolesterooli e. kõikide aterogeensete lipoproteiinide hulka)
- **RemnantC** väärtuse (kogu kolesterool, mis ei sisaldu LDL- ja HDL-partiklites, Chol - HDL-Chol - LDL-Chol) väljastamine pole rangelt kohustuslik (*optional*)



# PRE-PREANALÜÜTILINE FAAS



- Kõigil ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse riskiga patsientidel tuleks vähemalt ühekordselt määrata **lipoproteiin a (S,P-Lp(a))** hulk (eriti lipiidelangetava ravi halva toimimise korral)

Suurenenud Lp(a) baas- ning ravიაegne väärtus  $>50\text{mg/dL}$  ( $>105\text{nmol/L}$ ) on iseseisev riskifaktor sõltumata LDL-Chol tasemest. ESC/EAS 2019: Lp(a)  $>430\text{nmol/L}$  – samasugune risk kui heterosügootsel perekondlikul hüperkolesteroleemial

Statiinraviga Lp(a) väärtus enamasti ei normaliseeru, korduv määramine ja statiini annuse suurendamine pole näidustatud (Lp(a) märklauana kasutatavad ravimid on arendamisel).

Kõrge Lp(a) kontsentratsiooni puhul on võimalik LDL-Chol valekõrge tulemus nii otsese määramise kui arvutusvalemite kasutamise korral, tuleks kasutada korrigeerivat valemit.

- **Apolipoproteiin B** määramine hetkel esmasesse lipiidipaneeli ei kuulu

# PREANALÜÜTILINE FAAS



- Eelpoolloetletud analüüside puhul eelnev **paastumine vajalik ei ole** (väga rasvast toitu siiski eelneva 12 tunni vältel ei soovitata)

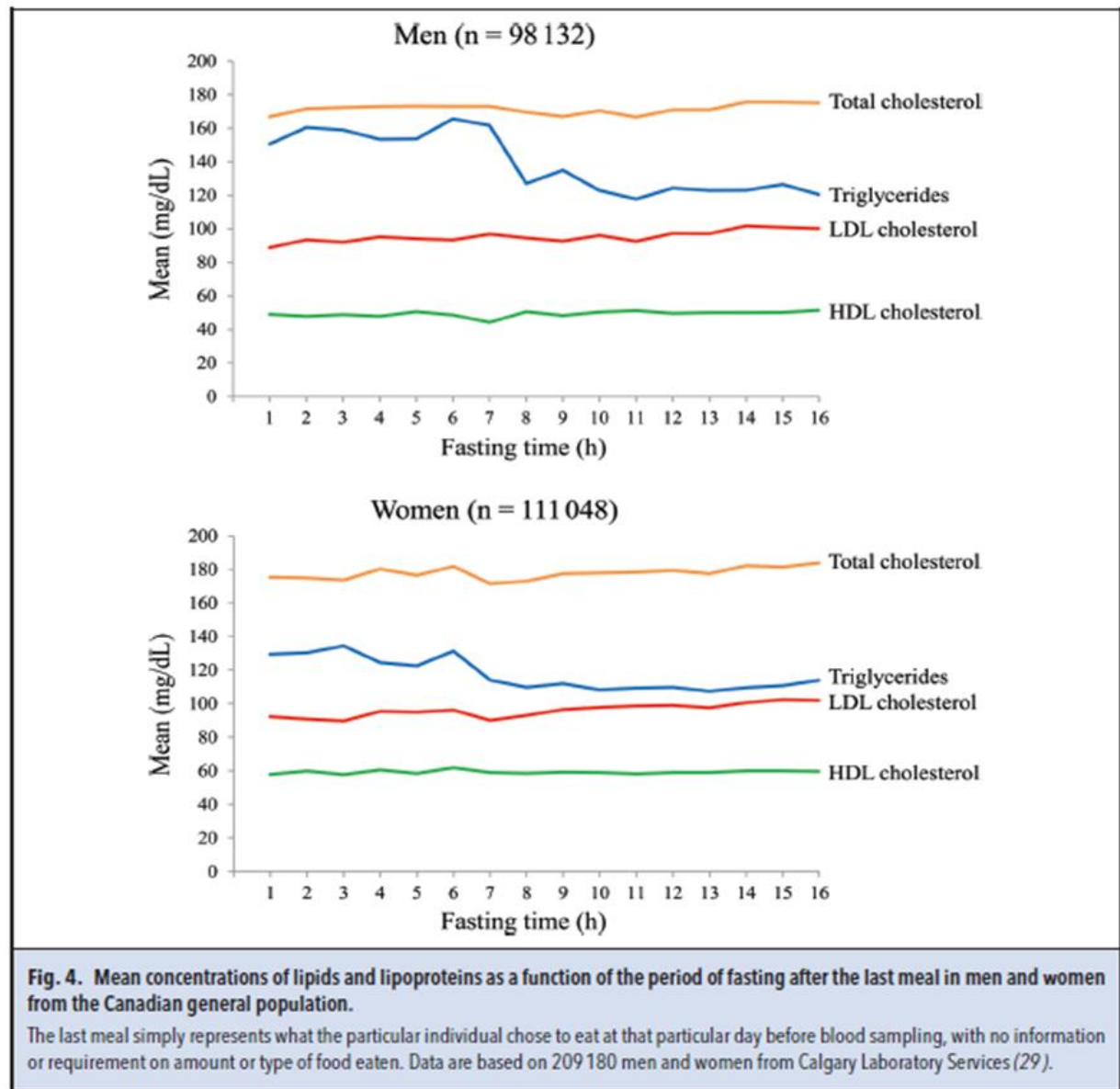
Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Consensus Panel. Fasting is not routinely required for a lipid profile: Clinical and laboratory implications 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.

Enamus ööpäevast toidukordade järgne seisund – peegeldab paremini riski

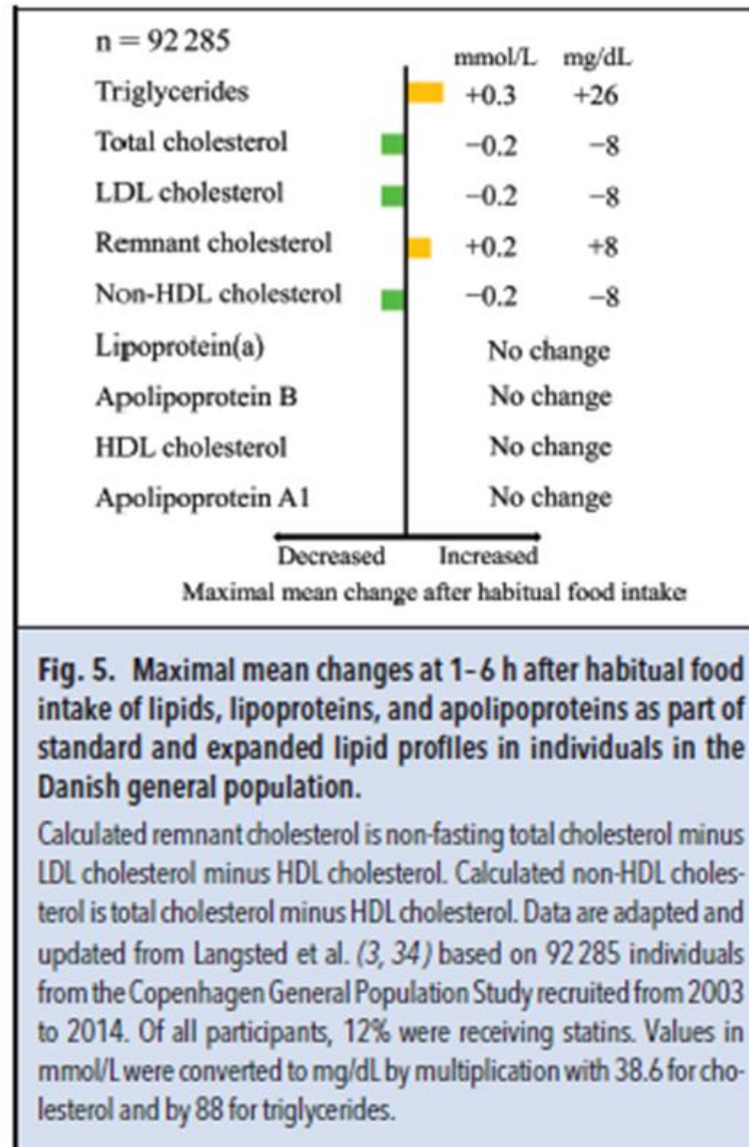
Muutused 1-6 h pärast tavalist toidukorda ei ole kliiniliselt olulised



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.



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.



# PREANALÜÜTILINE FAAS



- Paastumise vajalikkust võib kaaluda kui triglütseriidide väärtus on  $\geq 4,5$  ( $>5$ ) mmol/L
- Proove võiks võtta seeriana 2-3 korda, vähemalt nädalase vahega. Vältida määramist ägeda haigestumise korral ja kahe kuu vältel pärast seda
- Seerum tuleb eraldada rakkudest 3 tunni jooksul pärast proovivõttu. Säilivus +4 kraadi juures 3 päeva, -20 kraadi juures üks kuu, -80 kraadi juures 1-2 aastat

# ANALÜÜTILINE FAAS



- Ravi jälgimisel tuleb LDL-kolesterooli määramisel kasutada **üht ja sama meetodit** (ja võimalusel sama laborit)
- Kui triglütseriidide väärtus on  $\geq 4,5$  mmol/L tuleb LDL-kolesterool kindlasti mõõta otseselt, mitte kasutada Friedewald'i (alahindab LDL-kolesterooli väärtust) või Martin-Hopkins'i (eelistatum) valemit.

$$\text{LDL-Chol} = \text{Chol} - \text{HDL-Chol} - \text{Trigl}/2,2 \text{ (mmol/L)}$$

# POSTANALÜÜTILINE FAAS



- Lipiidelangetava ravi **eesmärkväärtused** põhinevad hetkel eelkõige LDL-kolesterooli väärtustel (tulevik ApoB???)
- Aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse residuaalse riski hindamiseks (eduka lipiidelangetava ravi korral) ja järgmiste ravieesmärkidena tuleks kasutada arvutuslikku **mitte HDL-kolesterooli** (0,8 mmol/L kõrgem kui LDL-Chol eesmärk) või **apolipoproteiin B-d** (S,P-ApoB) (eriti kerge-mõõduka hüpertriglütserideemia korral)

Ateroskleroos võib progresseeruda ka ilma kõrgeks tõusnud LDL-kolesteroolita, isegi LDL-Chol väärtustel <1,8mmol/L

LDL-partiklite hulk peegeldab paremini riski kui neis sisalduva kolesterooli hulk

Väikeseid, vähe kolesterooli sisaldavaid LDL-partikleid on rohkem mõõdukalt tõusnud triglütseriidide kontsentratsiooniga patsientidel (diabeet, metaboolne sündroom)

ApoB määramine, mis on LDL-partiklite (ja ka VLDL-, IDL-partiklite ning Lp(a)) peamine valguline komponent

**Table 6:** Primary and secondary goals of preventive therapy according to cardiovascular mortality risk categories assessed with the SCORE system [4].

| Risk (SCORE) <sup>a</sup> | LDLC mmol/L (mg/dL)                  | Non-HDLC <sup>b</sup> mmol/L (mg/dL) | ApoB <sup>b</sup> g/L (mg/dL) |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Very high                 | <1.4 (55) and ≥50% reduction in LDLC | <2.2 (85) <sup>c</sup>               | <0.65 (65) <sup>d</sup>       |
| High                      | <1.8 (70) and ≥50% reduction in LDLC | <2.6 (100)                           | <0.80 (80)                    |
| Moderate                  | <2.6 (100)                           | <3.3 (130)                           | <1.00 (100)                   |
| Low                       | <3.0 (115)                           |                                      |                               |

<sup>a</sup>10-year risk of fatal ASCVD as estimated using SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [4]. Very high risk = documented ASCVD, diabetes with target organ damage (proteinuria, retinopathy, or neuropathy), or early onset type 1 diabetes of >20 years' duration, severe chronic kidney disease (GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), SCORE ≥ 10%; High risk = TC > 8 mmol/L (310 mg/dL), LDLC > 5 mmol/L (190 mg/dL), FH, hypertension ≥ 180/110 mmHg, diabetes of ≥ 10 years' duration without target organ damage, moderate chronic kidney disease (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), SCORE ≥ 5% and < 10%; Moderate risk = young patients with diabetes (type 1 < 35 years, type 2 < 50 years) of < 10 years' duration, SCORE ≥ 1% and < 5%; Low risk = SCORE < 1%. <sup>b</sup>Secondary target in patients with mild-to-moderate hypertriglyceridemia, 2–10 mmol/L (175–880 mg/dL) including those with obesity or metabolic syndrome, diabetes, or chronic kidney disease. <sup>c</sup>Discordant high non-HDLC at optimal LDLC goal reflects elevated RemnantC > 0.8 mmol/L (30 mg/dL). <sup>d</sup>Discordant high apoB at optimal LDLC goal reflects elevated numbers of small, cholesterol-depleted LDL particles. To convert mmol/L to mg/dL, multiply by 38.6 for LDL and non-HDL cholesterol.

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM

EFLM Consensus Paper. Langlois et al., Clin Chem Lab Med 2019



**Table 6** Physical and chemical characteristics of human plasma lipoproteins

|              | Density (g/mL) | Diameter (nm) | TGs (%) | Cholesteryl esters (%) | PLs (%) | Cholesterol (%) | Apolipoproteins |                             |
|--------------|----------------|---------------|---------|------------------------|---------|-----------------|-----------------|-----------------------------|
|              |                |               |         |                        |         |                 | Major           | Others                      |
| Chylomicrons | <0.95          | 80–100        | 90–95   | 2–4                    | 2–6     | 1               | ApoB-48         | ApoA-I, A-II, A-IV, A-V     |
| VLDL         | 0.95–1.006     | 30–80         | 50–65   | 8–14                   | 12–16   | 4–7             | ApoB-100        | ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V |
| IDL          | 1.006–1.019    | 25–30         | 25–40   | 20–35                  | 16–24   | 7–11            | ApoB-100        | ApoC-II, C-III, E           |
| LDL          | 1.019–1.063    | 20–25         | 4–6     | 34–35                  | 22–26   | 6–15            | ApoB-100        |                             |
| HDL          | 1.063–1.210    | 8–13          | 7       | 10–20                  | 55      | 5               | ApoA-I          | ApoA-II, C-III, E, M        |
| Lp(a)        | 1.006–1.125    | 25–30         | 4–8     | 35–46                  | 17–24   | 6–9             | Apo(a)          | ApoB-100                    |

Apo = apolipoprotein; HDL = high-density lipoprotein; IDL = intermediate-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); PLs = phospholipids; TGs = triglycerides; VLDL = very low-density lipoprotein.

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).

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al., Eur Heart J 2019



# POSTANALÜÜTILINE FAAS

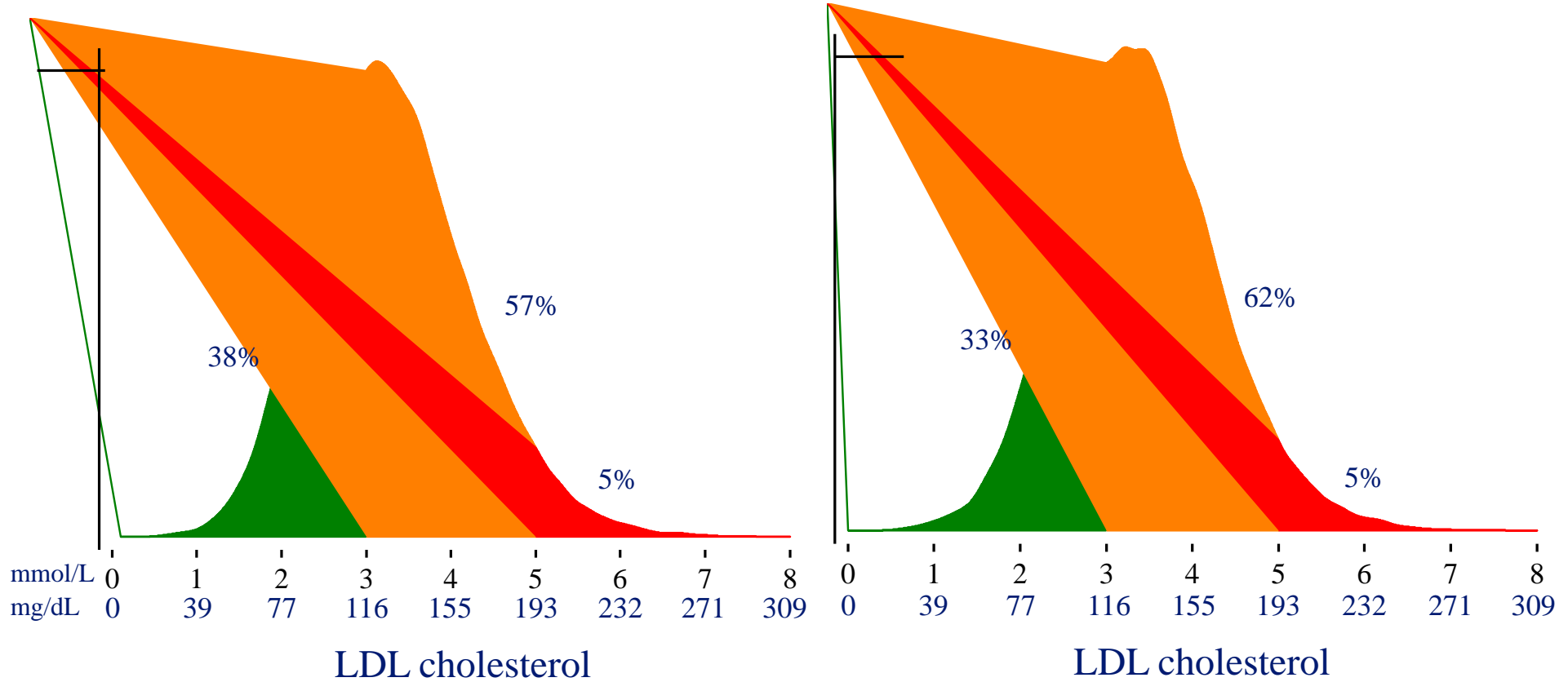


- **Referentsväärtused** Euroopa 20-100 aastastele naistele ja meestele (Copenhagen General Population Study, uuriti 54129 naist ja 42126 meest), kuid tänu laialtlevinud ebatervislikele eluviisidele tuleks nende asemel kasutada **otsustuspiire**
- Lastel tuleks kasutada pigem vanusepõhiseid referentsväärtuseid
- Kõrvalekallete märgistamine vastavalt **otsustuspiiridele**, vajadusel **kommenteerimine**

# Copenhagen General Population Study

Women (n=54,129)

Men (n=42,126)



**Table 8:** Flagging of abnormal lipid and (apo)lipoprotein concentrations based on risk prediction thresholds and of extremely abnormal concentrations [2].

| Parameter       | Thresholds  | Interpretative commenting   |
|-----------------|---|---|
| TG <sup>a</sup> | Fasting $\geq 1.7$ mmol/L (150 mg/dL)<br>Nonfasting $\geq 2$ mmol/L (175 mg/dL)   | $>10$ mmol/L (880 mg/dL): severe hypertriglyceridemia with high risk of acute pancreatitis            |
| TC              | $\geq 5$ mmol/L (190 mg/dL)   |   |
| LDLC            | $\geq 3$ mmol/L (115 mg/dL)   | $>13$ mmol/L (500 mg/dL): consider homozygous FH<br>$>5$ mmol/L (190 mg/dL): consider heterozygous FH |
| RemnantC        | Fasting $\geq 0.8$ mmol/L (30 mg/dL)<br>Nonfasting $\geq 0.9$ mmol/L (35 mg/dL)   |   |
| Non-HDLC        | Fasting $\geq 3.8$ mmol/L (145 mg/dL)<br>Nonfasting $\geq 3.9$ mmol/L (150 mg/dL) |   |
| ApoB            | $\geq 1$ g/L (100 mg/dL)  | $<0.1$ g/L (10 mg/dL): genetic abetalipoproteinemia   |
| HDLC            | Men $\leq 1$ mmol/L (40 mg/dL)<br>Women $\leq 1.2$ mmol/L (45 mg/dL)              |   |
| ApoA-I          | Men $\leq 1.2$ g/L (120 mg/dL)<br>Women $\leq 1.4$ g/l (140 mg/dL)                | $<0.1$ g/L (10 mg/dL): genetic hypoalphalipoproteinemia   |
| Lp(a)           | $\geq 50$ mg/dL ( $>105$ nmol/L) <sup>b,c</sup>                                   | $>120$ mg/dL: very high risk for myocardial infarction and aortic valve stenosis                      |

Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM

EFLM Consensus Paper. Langlois et al., Clin Chem Lab Med 2019

# PROBLEEMID/KITSASKOHAD EESTIS



- Kuidas tagada et esmase paneeli raames kõik vajalikud analüüsid tellitakse? Raviarsti teadlikkus. Tellimispaneelid infosüsteemides?
- Eesti laborid enamasti ei väljasta mitte HDL-kolesterooli väärtust. Hakata väljastama automaatselt koos iga HDL-kolesterooli määramisega (eeldusel et on määratud ka kolesterool).
- Lipoproteiin a ja apolipoproteiin B on määratavad vaid 1-2 Eesti laboris. Raviarsti teadlikkus. Laborite menüü laiendamine. Lp (a) 80 tellimust aasta jooksul (Kliinikum, AS Lõuna-Eesti Haigla, AS Põlva haigla, AS Valga Haigla), ApoB 52 tellimust.