

Laboratorinė medicina.
2022, t. 24, Nr. 1(91), p. 26–31.

Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio reikšmė vertinant kardiovaskulinę riziką

Eleonora Ivanova
Jolita Badarienė
Egidija Rinkūnienė
Vilma Dženkevičiūtė

Santrauka

Įvadas. Sistemiskai vertinant kardiovaskulinę riziką dažnai yra naudojamas mažo tankio lipoproteinų cholesterolio arba bendrojo cholesterolio koncentracijos rodiklis. 2021 metų širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairės rekomenduoja papildomai vertinti ir ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentraciją.

Darbo tikslas. Apžvelgti naujausią literatūrą apie ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolį, įvertinti galimybes jį naudoti kardiovaskulinei rizikai vertinti, įvardyti šio rodiklio privalumus ir trūkumus, palyginti su kitais dažnai klinikinėje praktikoje naudojamais lipoproteinų žymenimis.

Metodai. Literatūros apžvalga atlikta naudojantis „PubMed“ duomenų baze.

Rezultatai. Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis – tai cholesterolis, esantis aterogeniniuose lipoproteinuose (mažo tankio, tarpinio tankio, labai mažo tankio lipoproteinuose bei lipoproteine a). Šie lipoproteinai yra pagrindiniai aterosklerozę lemiantys veiksniai. Ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis yra reikšmingesnis nei mažo tankio lipoproteinų cholesterolis vertinant kardiovaskulinę riziką tiek pirminės, tiek antrinės širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos tikslu. Jis atspindi apolipoproteino B koncentraciją ir šie žymenys koreliuoja 85 % asmenų. Rekomenduojamos ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolio reikšmės labai didelės, didelės ir vidutinės kardiovaskulinės rizikos pacientams yra atitinkamai < 2,2 mmol/l, < 2,6 mmol/l, < 3,4 mmol/l. Šiam rodikliui apskaičiuoti nereikia papildomų lėšų ir prieš kraujo ėmimą laboratoriniams tyrimams nereikalaujama būti nevalgus.

Išvados. Ne didelio tankio cholesterolis yra tikslesnis ir paprasčiau apskaičiuojamas rodiklis nei mažo tankio lipoproteinų cholesterolis ar apolipoproteinas B. Jis yra universaliai pritaikomas tiek suaugusiųjų, tiek vaikų širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai.

Reikšminiai žodžiai: ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, širdies ir kraujagyslių ligos, prevencija, apolipoproteinas B, dislipidemija.

ĮVADAS

2021 metais naujose kardiovaskulinės rizikos vertinimo lentelėse SCORE2 (angl. *Systemic Coronary Risk Evaluation*, SCORE) ir SCORE2-OP vyresniems žmonėms (angl. *older persons*)

ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (ne DTL-Ch) tapo vienu iš kintamųjų rizikos veiksnių [1, 2]. 2021 metų širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) prevencijos gairės rekomenduoja šias lenteles naudoti vyrams ir moterims, vyresniems nei 40 metų [3].

Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas:
eleonora.ivanova@mf.stud.vu.lt

Viena iš priežasčių, kodėl daugiau dėmesio skiriama ne DTL-Ch, yra ta, kad mes vis daugiau sužinome apie aterogeniškus lipoproteinus. Taip pat žinoma, kad, pasiekus tikslinę mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) koncentraciją, širdies ir kraujagyslių ligų rizika mažėja, tačiau liekamoji rizika išlieka. Galbūt taip yra dėl cholesterolio, esančio kituose lipoproteinuose [4]. Dėl šios priežasties ieškoma geresnio kardiovaskulinę riziką atspindinčio rodiklio nei bendrasis cholesterolis (B-Ch) ar MTL-Ch.

Pirmieji ne DTL-Ch rodiklį paminėjo 1987 metų Helsinkio širdies studijos tyrėjai, kurie šį laboratorinį rodiklį naudojo pacientams grupuoti [5]. Prieš tai jie atliko bandomąjį tyrimą, kuris pagrindė šio rodiklio savybes [6]. Nuo to laiko ne DTL-Ch tapo didžiųjų dislipidemijų gairių naudojamu rodikliu, dažniausiai kaip antrinis dislipidemijos gydymo tikslas, jau pasiekus tikslinę MTL-Ch koncentraciją [7, 8]. Tačiau ne DTL-Ch gali būti naudojamas ir diagnostikai, ir nustatant tikslingas siektinas gydymo reikšmes [9].

Apžvelgę naujausią literatūrą apie ne DTL-Ch išskyrėme pagrindinius argumentus, kurie pagrindžia šio rodiklio naudojimą kasdienėje praktikoje.

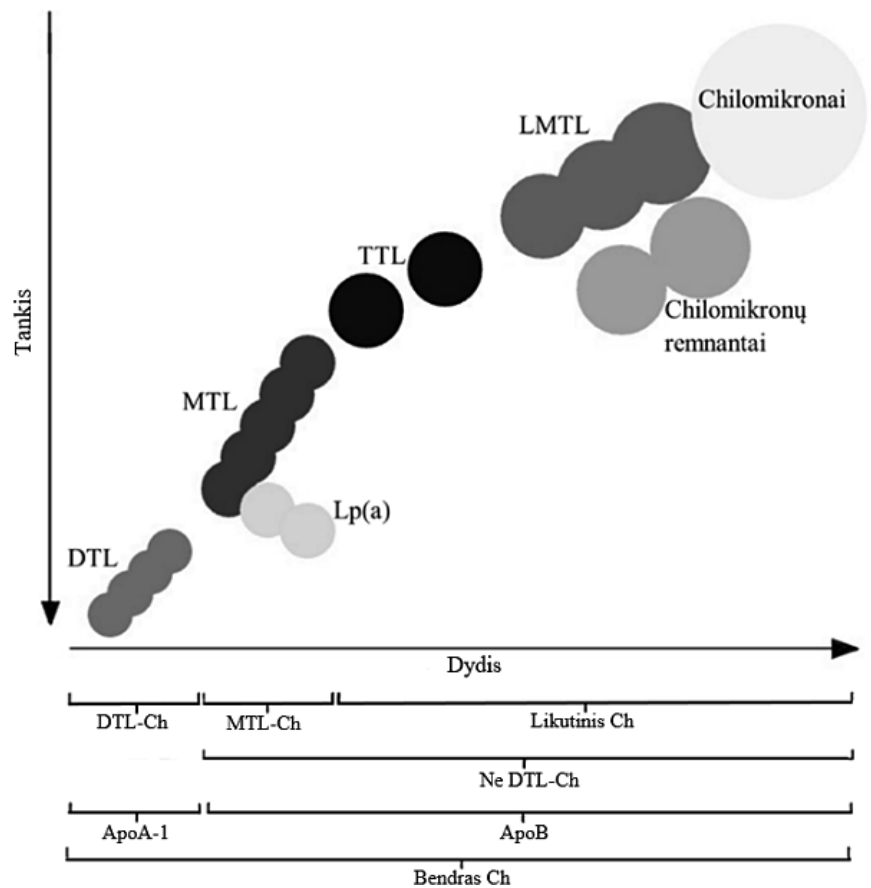
Pagrindiniai argumentai:

- Ne DTL-Ch apima visų aterogeninių lipoproteinų cholesterolį.
- Ne DTL-Ch yra lengvai apskaičiuojamas iš standartinės lipidogramos.
- Ne DTL-Ch atspindi proaterogeniško apolipoproteino B (ApoB) koncentraciją.
- Vertinat kardiovaskulinę riziką rekomenduojama nustatyti ne DTL-Ch koncentraciją.
- Ne DTL-Ch gali būti naudojamas kaip dislipidemijos gydymo tikslas.

DISKUSIJA

Ne DTL-Ch apima visų aterogeninių lipoproteinų cholesterolį

Lipoproteino dalelės baltymas, atsakingas už sąveiką su specifiniais ląstelių receptoriais, vadinamas ApoB. Šio baltymo randama mažo tankio lipoproteinų (MTL), labai mažo tankio lipoproteinų (LMTL), tarpinio tankio lipoproteinų (TTL), lipoproteino a (Lp(a)) sudėtyje (žr. paveikslą). Tai yra dalelės, kuriose esantis chole-



Pav. Plazmos lipoproteinais, išskirti pagal tankį ir dydį. Nurodyti cholesterolio ir apolipoproteinų žymenys (gautas autorių leidimas atkurti iliustraciją lietuvių kalba) [14]

DTL – didelio tankio lipoproteinais, MTL – mažo tankio lipoproteinais, TTL – tarpinio tankio lipoproteinais, LMTL – labai mažo tankio lipoproteinais, Lp(a) – lipoproteinas a, DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis, MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, ApoA1 – apolipoproteinas A1, ApoB – apolipoproteinas B, Ch – cholesterolis. Fig. Plasma lipoproteins separated according to size and density. Their representative cholesterol and apolipoprotein markers shown (with permission to reuse figure from authors) [14]

terolis išreiškiamas ne DTL-Ch apskaičiavimu, o apolipoproteinas A1 (ApoA1) yra pagrindinis DTL baltymas [10]. DTL-Ch ir ŠKL rizika yra atvirkščiai proporcingi dydžiai [11]. Tačiau atlikus tyrimus paaiškėjo, jog gydymas DTL-Ch kieki didinančiais medikamentais nesumažina miokardo infarkto (MI) dažnio [12]. Pagal tarptautinės lipidų specialistų grupės nuostatą, lipoproteinais, į kurių sudėtį įeina ApoB, yra pagrindiniai aterosklerozės procesą lemiantys veiksniai [13]. Šios nuomonės laikomasi ir Europos širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairėse, kur ApoB turintys lipoproteinais vadinami pagrindiniais aterosklerozės procesą palaikančiais ir modifikuojamais rizikos veiksniais [3]. Vykstant aterogenezei cholesterolio pilni ApoB turintys lipoproteinais kaupiasi kraujagyslių vidiniame dangale. Nevalgius MTL dalelės sudaro apie 90 % visų ApoB lipoproteinų kraujyje, dėl to MTL-Ch koncentracija tiesiogiai skatina aterosklerozės vystymąsi ir

progresavimą [14]. Tačiau aterosklerozės procese dalyvauja ne tik MTL, bet ir kiti lipoproteinais, turintys ApoB. Dėl to aterogeniškomis dalelėmis kraujyje nustatyti nepakanka matuoti vien MTL-Ch koncentraciją [15, 16]. Ne DTL-Ch apima minėtų aterogenišku dalelių cholesterolį: MTL-Ch, Lp(a), LMTL, TTL cholesterolį bei cholesterolį chilomikronuose ir jų remnantuose [11].

Ne DTL-Ch yra lengvai apskaičiuojamas iš standartinės lipidogramos

Ne DTL-Ch – tai B-Ch ir DTL-Ch skirtumas (ne DTL-Ch = B-Ch – DTL-Ch). Jis gali būti apskaičiuojamas iš kiekvienos lipidogramos. Tuo tikslu kraujo mėginys gali būti paimtas bet kuriuo paros metu, nepriklausomai nuo to, ar pacientas valgė ar ne [3]. Šis tyrimas gali būti naudingas vertinant vaikų ir paauglių dislipidemiją, nes leidžia

vertinti ir atsitiktinį kraujo tyrimą [17]. Įprastai MTL-Ch yra apskaičiuojamas iš Friedewaldo formulės žinant B-Ch, DTL-Ch ir trigliceridų (TG) koncentracijas: $MTL-Ch = B-Ch - DTL-Ch - TG/2,2$. Tačiau formulė turi savo trūkumų: pavyzdžiui, kai $TG > 4,5$ mmol/l arba $MTL-Ch < 1,3$ mmol/l, ji yra netiksli. Apskaičiuojant ne DTL-Ch kintamųjų yra mažiau nei Friedewaldo formulėje [14].

2021 metų Kanados dislipidemijų gairėse rekomenduojama nustatyti ne DTL-Ch arba ApoB vietoj MTL-Ch visiems, kurių TG yra $> 1,5$ mmol/l. Tokia riba pasirinkta todėl, kad jei $TG > 1,5$ mmol/l MTL, dalelių cholesterolis yra keičiamas į TG, dėl to MTL-Ch matavimas neatitinka realios cholesterolio koncentracijos MTL dalelėje [8]. 2019 metais Europos kardiologų draugijos dislipidemijų gydymo gairėse paskelbta panaši rekomendacija: ne DTL-Ch arba ApoB turėtų būti apskaičiuojamas pacientams, turintiems hipertrigliceridemiją, kai nustatoma labai maža MTL-Ch koncentracija, taip pat pacientams, sergantiems cukriniu diabetu (CD) ar nutukimu ar turintiems labai mažą MTL-Ch koncentraciją [7].

Ne DTL-Ch naudojimas kasdieninėje klinikinėje praktikoje pirminės ar antrinės prevencijos tikslais gali tapti labiau prieinamas, jei lipidogramoje būtų apskaičiuojama ir nurodoma jo koncentracija [18–20]. Šis metodas jau taikomas Kanadoje [8].

Ne DTL-Ch atspindi proaterogeniško ApoB koncentraciją

ApoB ir ne DTL-Ch gali būti laikomi vienas kito atspindžiais: ApoB yra visų aterogeniškų dalelių, o ne DTL-Ch – viso aterogeniško cholesterolio išraiška [19]. Visgi jie nėra identiški žymenys. Yra daug prieštaravimų bandant atsakyti į klausimą, kuris tyrimas geriau prognozuoja kardiovaskulinę riziką – ApoB ar ne DTL-Ch. Net 85 % žmonių ApoB ir ne DTL-Ch koncentracijos koreliuoja, o kitiems 15 % žmonių – nekoreliuoja. Koreliacijos dažniausiai nėra asmenims, kuriems nustatoma hipertrigliceridemija, metabolinis sindromas [21]. INTERHEART ir Kopenhagos bendros populiacijos studijos duomenimis, ApoB yra tikslesnis kardiovaskulinės rizikos žymuo negu ne DTL-Ch, jei šie rodikliai yra nekonkordantiški. ApoB ir ne DTL-Ch nekoreliuoja, jei pacientas turi ApoB dalelių, kuriose nėra cholesterolio, arba jei

ApoB turinčiose dalelėse cholesterolio yra daugiau, nei įprasta [22, 23]. Dėl šių priežasčių atliekamos įvairios studijos, kurios rodo, jog ApoB matavimas yra tikslesnis kardiovaskulinei rizikai nustatyti sveikoje populiacijoje [24, 25] ir asmenims, gydomiems statiniais [26]. 2011 metų metaanalizėje buvo įvertintos visos ne DTL-Ch ir ApoB reliatyvią riziką vertinusios epidemiologinės studijos ir apskaičiuota, jog 10 metų laikotarpiu daugiau kardiovaskulinių įvykių būtų išvengta skiriant ApoB mažinantį gydymą, o MTL-Ch buvo netiksliausias [16]. Priešingai, 2012 metų metaanalizė nustatė, jog pacientams, gydomiems statiniais, ne DTL-Ch gali būti tikslesnis prognozinis kriterijus negu MTL-Ch ir ApoB [15]. Kituose tyrimuose tiek ApoB, tiek ne DTL-Ch panašiai numato kardiovaskulinę riziką, dėl to daroma išvada, jog ApoB tyrimas nėra būtinas atliekant standartinį ištyrimą [10, 27–29].

Taigi žinoma, kad MTL-Ch, ne DTL-Ch ir ApoB koncentracijos dažniausiai koreliuoja. Dėl to sprendžiant, kurį žymenį vertėtų naudoti, reikėtų atsižvelgti į to žymens tyrimo išlaidas, prieinamumą ir tyrimo standartizavimą, o ne tik rodiklių ypatumus [11, 19]. ApoB koncentracijos nustatymas prieinamas ne visoms populiacijoms ar laboratorijoms, o ne DTL-Ch yra lengvai apskaičiuojamas iš lipidogramos [19]. Kadangi ApoB yra tikslus ir standartizuotas laboratorinis rodiklis, didėjant jo prieinamumui šis matavimas taps svarbesnis vertinant kardiovaskulinę riziką [19, 30]. Tačiau šiuo metu rekomenduojama vertinti ne DTL-Ch, nes jis pakankamai informatyvus ir lengvai apskaičiuojamas žymuo [13, 19, 20].

Vertinat kardiovaskulinę riziką rekomenduojama nustatyti ne DTL-Ch koncentraciją

Daugelio perspektyviųjų populiacinių tyrimų rezultatai rodo, jog didelė ne DTL-Ch koncentracija yra susijusi su padidėjusia kardiovaskuline rizika [10, 11, 24, 31]. Jei ne DTL-Ch yra $> 4,7$ mmol/l, tris kartus padidėja rizika susirgti ūminiu koronariniu sindromu [32]. Taip pat ne DTL-Ch yra geresnis ŠKL riziką nusakantis žymuo negu MTL-Ch [9, 33] arba bent tiek pat geras rodiklis kiek MTL-Ch [11, 34, 35]. Statiniais gydomiems pacientams būtent ApoB ir ne DTL-Ch, o ne MTL-Ch yra susijęs su liekamąja kardiovaskulinių įvykių (pvz. MI) rizi-

ka [22, 36]. Devynių klinikinių tyrimų rezultatai rodo, jog mažėjantis vainikinių arterijų ateromų tūris su ne DTL-Ch yra siejamas labiau, nei su MTL-Ch [37]. Ne DTL-Ch taip pat tinkamas ilgalaikiai pacientų, jau patyrusių ŠKL įvyki, stebėsenai. Pacientams po MI, kuriems nepavyko laikytis nustatytų ne DTL-Ch koncentracijos tikslų, dažniau kartojosi kardiovaskuliniai įvykiai [38]. Įdomu tai, jog ne DTL-Ch koncentracija, apskaičiuota jauniems pacientams (nuo 25 iki 40 metų), taip pat turėjo prognozinę vertę. Pacientai, priskirti didesnei kardiovaskulinės rizikos grupei pirmo vertinimo metu, buvo linke joje likti ir praėjus dar 25 metams. Taigi ne DTL-Ch koncentracijos tyrimą tikslinga atlikti jaunesniems nei 40 metų pacientams, kadangi tai padėtų išskirti tuos, kurie ateityje turės didesnę ŠKL riziką [39]. Pasiitelkus 19 šalių duomenis buvo sukurtas modelis, kuris pagal lytį, ne DTL-Ch koncentraciją, rūkymą, arterinę hipertenziją, CD ir nutukimą apskaičiuoja riziką susirgti KŠL ar mirti nuo KŠL iki 75 metų amžiaus. Šis modelis taip pat prognozuoja rizikos pokytį tam pačiam pacientui sumažinus ne DTL-Ch koncentraciją 50 % [40].

Ne DTL-Ch yra naudingas stebint pacientus, sergančius CD. Ne DTL-Ch yra glaudžiai susijęs ne tik su CD, bet ir su miokardo pažaida [41] bei kardiovaskuliniais įvykiais [42]. Taip pat pacientams, sergantiems CD, ne DTL-Ch yra geresnis rodiklis nei MTL-Ch, nes leidžia įvertinti tikrąją diabetinę dislipidemiją [43, 44]. Alžyro populiacijos duomenimis, ne DTL-Ch koncentracijos padidėjimas yra rizikos veiksnys 2 tipo CD išsivystyti [45]. Ilgesnė 1 tipo CD trukmė ir didesnis HbA1c koreliuoja su didesne ne DTL-Ch koncentracija [46], o gliukemijos kontrolei blogėjant ir augant kūno masės indeksui didėja ir ne DTL-Ch koncentracija [17]. Taip pat ne DTL-Ch koreliuoja su obstrukcinės miego apnėjos sunkumu ir hipoksijos rodikliais, o su MTL-Ch šios koreliacijos nenustatyta. Dėl to šiems pacientams reikėtų naudoti būtent ne DTL-Ch žymenį [47].

Ne DTL-Ch gali būti naudojamas kaip dislipidemijos gydymo tikslas

MTL-Ch tikslinės vertės gali būti konvertuojamos į ne DTL-Ch, pridendant 0,8 mmol/l [14, 19, 20]. Ne DTL-Ch gali būti gydymo statiniais tikslinis rodiklis [11, 13, 15, 19]. Rekomenduojamos ne DTL-Ch reikšmės:

<2,2 mmol/l, <2,6 mmol/l, <3,4 mmol/l atitinkamai labai didelės, didelės ir vidutinės kardiovaskulinės rizikos pacientams (žr. lentelę) [3, 7]. Išsikėlus šiuos gydymo tikslus, gydymas neskiria nuo seniau siektinų MTL-Ch rodiklių [48]. 2019 metų tyrimo duomenimis, mažėjanti ne DTL-Ch koncentracija gerina kardiovaskulinių ligų prognozę nepriklausomai nuo vartojamo vaisto [49]. Mažiau pacientų, kurie buvo gydyti įvairiais statinų preparatais, pasiekė ne DTL-Ch koncentracijos tikslą nei MTL-Ch. Tai rodo, jog norint pasiekti ne DTL-Ch koncentracijos tikslą, šie pacientai turėtų būti gydomi efektyvesne medikamentine terapija [50].

IŠVADOS

Ne DTL-Ch yra paprastas, patogus ir tiksliai kardiovaskulinę riziką prognozuojantis rodiklis. Nors jis yra mažiau žinomas ir rečiau taikomas nei MTL-Ch, tačiau gali būti naudojamas kardiovaskulinei rizikai vertinti ir dislipidemijos gydymo tikslams pasiekti. Šis rodiklis yra universalus dėl galimybės jį apskaičiuoti iš standartinės lipidogramos ir yra tinkamas tiek suaugusiems, tiek vaikams. Manoma, kad ne DTL-Ch plačiai bus taikomas kasdienėje klinikinėje praktikoje vertinant paciento kardiovaskulinę riziką, ją apskaičiuojant pagal SCORE2 ir SCORE2-OP lenteles. ♦

Gauta: 2021 12 28
Priimta spaudai: 2022 03 30

Lentelė. Atitinkamos ne DTL-Ch ir ApoB reikšmės dažniausiai gydymo tikslais naudojamiems MTL-Ch rodikliams [3]

Table. Corresponding non high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels for low density lipoprotein cholesterol goals [3]

MTL-Ch	Ne DTL-Ch	Apolipoproteinas B
2,6 mmol/l	3,4 mmol/l	1,0 g/l
1,8 mmol/l	2,6 mmol/l	0,8 g/l
1,4 mmol/l	2,2 mmol/l	0,65 g/l

MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis, ne DTL-Ch – ne didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

Summary

USE OF NON-HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL IN CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT

Eleonora Ivanova, Jolita Badarienė, Egidija Rinkūnienė, Vilma Dženkevičiūtė

Background. In the past low-density lipoprotein cholesterol and total cholesterol were regarded as the most accurate in systemic cardiovascular risk assessment. Non-high-density lipoprotein cholesterol plays an important role in 2021 European cardiovascular disease prevention guidelines.

Objective. To review recent literature about non-high-density lipoprotein cholesterol and evaluate the application of this laboratory value in cardiovascular risk prevention, to highlight the benefits and disadvantages of this measurement and compare it to other conventional lipoprotein tests.

Methods. Literature review using PubMed database.

Results. Non-high-density lipoprotein cholesterol represents all the cholesterol in atherogenic lipoproteins (this includes low-density, intermediate density, very-low-density lipoproteins as well as lipoprotein (a)). These lipoproteins are the main drivers of atherosclerosis. Non-high-density lipoprotein is more relevant than low-density lipoprotein in primary and secondary cardiovascular disease prevention. It corresponds well to apolipoprotein B. Recommended values are <2.2 mmol/L, <2.6 mmol/L, <3.4 mmol/L respectively in very high, high, and moderate risk. Non-high-density lipoprotein cholesterol is easily calculated from non-fasted blood sample and requires no additional costs.

Conclusions: Non-high-density lipoprotein cholesterol is a more accurate and easier to use measurement than low-density lipoprotein cholesterol or apolipoprotein B. It is applicable in cardiovascular disease prevention in both adults and children.

Keywords: non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, cardiovascular risk, prevention, dyslipidaemia.

LITERATŪRA

- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42(25): 2439–54.
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021; 42(25): 2455–67.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227–337.
- Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14(1): 1–10.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317(20): 1237–45.
- Mänttari M, Elo O, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. The Helsinki Heart Study: basic design and randomization procedure. *Eur Heart J* 1987; 8(Suppl I): 1–29.
- 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. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–88.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol* 2021; 37(8): 1129–50.
- 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. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–143.
- 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. *Circulation* 2019; 140(7): 542–52.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302(18): 1993–2000.
- Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial

- infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380(9841): 572–80.
13. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9(2): 129–69.
 14. Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, Burnett JR. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology (Phila)* 2019; 51(2): 148–54.
 15. 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. *JAMA* 2012; 307(12): 1302–9.
 16. 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(3): 337–45.
 17. Kuryan RE, Jacobson MS, Frank GR. Non-HDL-cholesterol in an adolescent diabetes population. *J Clin Lipidol* 2014; 8(2): 194–8.
 18. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, Jacobson TA, National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol* 2008; 2(4): 267–73.
 19. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. 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(7): 1006–33.
 20. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020; 294: 46–61.
 21. Cantey EP, Wilkins JT. Discordance between lipoprotein particle number and cholesterol content: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2018; 25(2): 130–6.
 22. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(11): 1439–50.
 23. Sniderman AD, Islam S, Yusuf S, McQueen MJ. Discordance analysis of apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol as markers of cardiovascular risk in the INTERHEART study. *Atherosclerosis* 2012; 225(2): 444–9.
 24. 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(22): 3375–83.
 25. Wilkins JT, Li RC, Sniderman A, Chan C, Lloyd-Jones DM. Discordance between apolipoprotein B and LDL-cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(2): 193–201.
 26. 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(2): e000759.
 27. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(3): 661–70.
 28. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005; 294(3): 326–33.
 29. Sondermeijer BM, Rana JS, Arsenault BJ, Shah PK, Kastelein JJP, Wareham NJ, et al. Non-HDL cholesterol vs. Apo B for risk of coronary heart disease in healthy individuals: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(10): 1009–15.
 30. Sniderman AD, Pencina M, Thanassoulis G. ApoB. *Circ Res* 2019; 124(10): 1425–7.
 31. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ESG, Després J-P, Shah PK, Kastelein JJP, 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* 2009; 55(1): 35–41.
 32. Kitamura A, Noda H, Nakamura M, Kiyama M, Okada T, Imano H, et al. Association between non-high-density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(6): 454–63.
 33. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161(11): 1413–9.
 34. Gu X, Yang X, Li Y, Cao J, Li J, Liu X, et al. Usefulness of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol as predictors of cardiovascular disease in Chinese. *Am J Cardiol* 2015; 116(7): 1063–70.
 35. Palazón-Bru A, Carbayo-Herencia JA, Simarro-Rueda M, Artigao-Ródenas LM, Divisón-Garrote JA, Molina-Escribano F, et al. Comparison between non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol to estimate cardiovascular risk using a multivariate model. *J Cardiovasc Nurs* 2018; 33(6): E17–23.
 36. Kastelein JJP, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117(23): 3002–9.
 37. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR, et al. Non-HDL cholesterol and triglycerides: implications for coronary atheroma progression and clinical events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(11): 2220–8.
 38. Wongcharoen W, Sutthiwutthichai S, Gunaparn S, Phrommintikul A. Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? : a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1): 10.
 39. Pencina KM, Thanassoulis G, Wilkins JT, Vasan RS, Navar AM, Peterson ED, et al. Trajectories of non-HDL cholesterol across midlife: implications for cardiovascular prevention. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(1): 70–9.
 40. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet* 2019; 394(10215): 2173–83.
 41. Zeng R-X, Li X-L, Zhang M-Z, Guo Y-L, Zhu C-G, Guo L-H, et al. Non-HDL cholesterol is a better target for predicting periprocedural myocardial injury following percutaneous coronary intervention in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2014; 237(2): 536–43.
 42. Hsu W-T, Pien H-C, Huang H-I, Tu Y-Y, Kuo W-H, Tsai K-Y, et al. Investigation of non-HDL cholesterol and C-reactive protein in diabetes patients. *Biomark Genomic Med* 2013; 5(3): 107–9.
 43. Baral S, Kshetri R, Mandel L. Association of HbA1c, serum uric acid and non-HDL cholesterol in type 2 diabetes patients. *Metab* 2020; 104(Suppl): 154063.
 44. Liu J, Sempes C, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol

- terol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1916–21.
45. Dali-Sahi M, Kachekouche Y, Dennouni-Medjati N, Nafuye G. Non-HDL cholesterol predictive factor of type 2 diabetes in the city of Tlemcen. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13(1): 518–21.
46. Silverio RNC, de Aquino Lacerda EM, Fortins RF, de Lima GCF, Scancetti LB, do Carmo CN, et al. Predictive factors of non-HDL cholesterol in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 154: 9–16.
47. Basoglu OK, Tasbakan MS, Kayikcioglu M. Could non-HDL-cholesterol be a better marker of atherogenic dyslipidemia in obstructive sleep apnea? *Sleep Med* 2021; 88: 29–35.
48. Sathiyakumar V, Park J, Quispe R, Elshazly MB, Michos ED, Banach M, et al. Impact of novel low-density lipoprotein-cholesterol assessment on the utility of secondary non-high-density lipoprotein-c and apolipoprotein B targets in selected worldwide dyslipidemia guidelines. *Circulation* 2018; 138(3): 244–54.
49. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, et al. Association between triglyceride lowering and reduction of cardiovascular risk across multiple lipid-lowering therapeutic classes. *Circulation* 2019; 140(16): 1308–17.
50. Ballantyne CM, Andrews TC, Hsia JA, Kramer JH, Shear C, ACCESS Study Group. Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study. Correlation of non-high-density lipoprotein cholesterol with apolipoprotein B: effect of 5 hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on non-high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2001; 88(3): 265–9.