

# Aterogeensete lipoproteiinide määramine Euroopa uusimate soovitude alusel

Martin Serg<sup>1,2</sup>, Galina Zemsovskaja<sup>3</sup>, Margus Viigimaa<sup>1,4</sup>

Ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse (AKVH) üheks peamiseks riskiteguriks on düslipideemia, mida saab hinnata erinevate lipoproteiinide ja nende komponentide taseme määramisega veres. Klassikaliselt on kardiovaskulaarset riski hinnatud üldkolesterooli kontsentratsiooni põhjal ning ravi eesmärkide seadmiseks ja seisundi jälgimiseks kasutatud LDL-kolesterooli (*low-density lipoprotein*, LDL, väikse tihedusega lipoproteiin) määramist. Konsensusel põhinevate uute soovitude kohaselt peab lipiidide määramise esmane paneel sisaldama üldkolesterooli, triglütseriide, HDL-kolesterooli (*high-density lipoprotein*, HDL, suure tihedusega lipoproteiin), LDL-kolesterooli ja mitte-HDL-kolesterooli ning soovitatavalt ka jäänukkolesterooli (*remnant cholesterol*, *remnantC*). Järjest enam on tõendust ka nende markerite kasutamiseks erinevate patsientide rühmade ravi eesmärkide seadmisel. Patoloogiliste väärtuste märkimine labori vastustel peab tulenema ravi eesmärkväärtustel rajanevatest otsustuspiiridest. Uueks soovitusena on mõõta lipoproteiin (a) taset vähemalt üks kord elus kõigil inimestel, eriti AKVH kõrge riski korral. Kui LDL-kolesterooli eesmärkväärtus on raviga saavutatud, soovatakse hinnata AKVH jääkriski mitte-HDL-kolesterooli või apolipoproteiini B määramisega, eriti hüpertriglütserideemiaga patsientidel.

Ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse (AKVH) üheks peamiseks riskiteguriks on düslipideemia, lipoproteiinide suurenenud sisaldus veres. Järjest enam teadvustatakse päriliku düslipideemia, sh perekondliku hüperkolesteroleemia ja suurenenud lipoproteiin a (Lp(a)) sisalduse rolli AKVH tekkes. Värsked uuringud kinnitavad, et LDL-kolesterooli (*low-density lipoprotein*, LDL, väikse tihedusega lipoproteiin) ja teiste apolipoproteiin B-d (ApoB) sisaldavate lipoproteiinide suurenev ladestumine arteri seinas on aterogeense naastu tekkes võtmetähtsusega (1). Seoses düslipideemia ravi uute efektiivsete võimalustega vajab vere lipiidide ja lipoproteiinide täpne hindamine erilist tähelepanu.

Euroopa kardioloogide selts ning Euroopa ateroskleroosiühing (EAS) koos Euroopa laborimeditsiini föderatsiooniga (EFLM) on hiljuti avaldanud ravijuhendi ja konsensusdokumendi, mis käsitlevad aterogeensete lipoproteiinide määramist ja ravi (2, 3). Käesolevas ülevaates on lühidalt käsitletud olulisemaid aterogeensete lipoproteiinide määramise ja selle tulemuste tõlgendamise aluseid.

## LIPOPROTEIINID JA NENDE ROLL ATEROGENEESIS

Vereplasma lipoproteiinid transpordivad organismis lipiide. Lipoproteiinid koosnevad esterifitseeritud ja esterifitseerimata kolesteroolist, triglütseriididest, fosfolipiididest ja valgulisest komponendist, mida nimetatakse apolipoproteiiniks. Apolipoproteiinid on struktuursed komponendid, mis osalevad lipoproteiini rakule kinnitumisel ja ensüümide aktivaatorite või inhibiitoritena. Kuus peamist vere lipoproteiini koos nende peamiste omaduste kirjeldusega on esitatud tabelis 1.

Kõik ApoB-d sisaldavad alla 70 nm diameetriga lipoproteiinid võivad läbida endoteeli barjääri, misjärel seostuvad nad arteri seinas asuvate ekstratsellulaarsete struktuuridega, näiteks proteoglykaanidega (4). ApoB-d sisaldavad lipoproteiinid kutsuvad arteri seinas esile protsessi, mis põhjustab edasise lipiidide kuhjumise ja ateroskleroosilise naastu moodustumise (5). Mida suurem ja ajaliselt kauem püsivad on LDL-kolesterooli ja teiste ApoB-d sisaldavate lipoproteiinide kontsentratsioon veres, seda kiirem on ateroskleroosilise naastu

Eesti Arst 2021;  
100(5):295–299

Saabunud toimetusse:  
17.06.2020  
Avaldamiseks vastu võetud:  
18.01.2021  
Avaldatud internetis:  
27.05.2021

<sup>1</sup> Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla  
kardioloogiakeskus,  
<sup>2</sup> Tartu Ülikooli Kliinilise  
meditsiini instituudi  
südamekliinik,  
<sup>3</sup> Põhja-Eesti  
Regionaalhaigla  
diagnostikakliinik,  
<sup>4</sup> Tallinna Tehnikaülikooli  
tervisetehnoloogiate  
instituut

Kirjavahetajaautor:  
Martin Serg  
martin.serg@  
regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:  
düslipideemia, lipoproteiin  
(a), apolipoproteiin B,  
mitte-HDL-kolesterool,  
jäänukkolesterool

**Tabel 1.** Inimese plasma lipoproteiinide füüsikalised ja keemilised omadused (2, modifitseeritud)

	Diameeter (nm)	Kolesterool (%)	Kolesterüülestrid (%)	Triglütseriidid (%)	Peamine apolipoproteiin
Külomikronid	80–100	1	2–4	90–95	ApoB-48
VLDL	30–80	4–7	8–14	50–65	ApoB-100
IDL-kolesterool	25–30	7–11	20–35	25–40	ApoB-100
LDL-kolesterool	20–25	6–15	34–35	4–6	ApoB-100
HDL-kolesterool	8–13	5	10–20	7	ApoA-1
Lp(a)	25–30	6–9	35–46	4–8	Apo(a)

Apo – apolipoproteiin; HDL – suure tihedusega lipoproteiin; IDL – vahepealse tihedusega lipoproteiin; LDL – väikse tihedusega lipoproteiin; Lp(a) – lipoproteiin a; VLDL – väga väikse tihedusega lipoproteiin

areng ning suurem AKVH risk. Aja jooksul naastu maht suureneb ning selle stabiilsus väheneb ning see võib viia naastu rebendi ja tromboosi tekkeni, mis omakorda põhjustab müokardiinfarkti.

### LIPIIDIDE STANDARDPANEEL

AKVH riski hindamisel kuuluvad lipiidide standardpaneeli endiselt üldkolesterool, LDL- ja HDL-kolesterool (*high-density lipoprotein*, HDL, suure tihedusega lipoproteiin) ning triglütseriidid (vt tabel 2). Euroopas soovitatakse kardiovaskulaarse riski hindamiseks SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) meetodit, mis ennustab patsiendi fataalse tüsistuse riski 10 aasta jooksul. See riskikalkulaator arvestab lipoproteiinidest vaid üldkolesterooli kontsentratsiooni. Lisades mudelisse ka HDL-kolesterooli väärtused, on võimalik SCORE prognosti-

list väärtust suurendada (6). Eestikeelset SCORE kalkulaatorit on võimalik kasutada veebilehel [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).

Mitmed epidemioloogilised uuringud on näidanud HDL-kolesterooli kontsentratsiooni ja AKVH riski vahel pöördvõrdelist seost. Samas ei ole teada, kas HDL-kolesterool *per se* põhjustab AKVH teket. Mitmed juhuslikustatud uuringud on näidanud, et HDL-kolesterooli sisalduse suurendamine farmakoloogiliste vahenditega ei vähenda kardiovaskulaarseid tüsistusi (2, 7), mistõttu seda markerit ei kasutata ravi eesmärkide seadmiseks. Kuigi üldkolesterooli ja HDL-kolesterooli suhet on peetud LDL-kolesterooli surrogaatmarkeriks, ei soovitata seda raviotsuse tegemisel kasutada. HDL-kolesterooli suur väärtus võib põhjustada patsientide kardiovaskulaarse riski alahindamist ja seetõttu ei soovi-

**Tabel 2.** Lipiidide ja apolipoproteiinide määramise kliinilised näidustused (3, modifitseeritud)

	AKVH riski hindamine	Düslipideemia kirjeldus	Ravi eesmärkväärtuse jälgimiseks
Üldkolesterool	JAH <sup>1</sup>	EI	EI
HDL-kolesterool	JAH	JAH	EI
Triglütseriidid	JAH	JAH	EI
LDL-kolesterool	JAH	JAH	JAH
Mitte-HDL-kolesterool	JAH	EI <sup>2</sup>	JAH <sup>3</sup>
ApoB	JAH	JAH <sup>3</sup>	võimalik <sup>3</sup>
Lp(a)	JAH	JAH <sup>4</sup>	praegu ebapiisav info <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Mittepaastu-vereproovis sisaldab üldkolesterool ka külomikroneid ja jäänkolesterooli.

<sup>2</sup> Düslipideemiat ei saa iseloomustada mitte-HDL-kolesterooli väärtuse järgi, kuna see komposiitnäitaja ei erista aterogeenseid lipoproteiinide fraktsioone.

<sup>3</sup> Patsiendid, kellel on kerge kuni mõõdukas hüpertriglütserideemia (2–10 mmol/L), diabeet, ülekaal või metaboolne sündroom.

<sup>4</sup> Vähemalt 1 kord elu jooksul, eriti patsiendid, kellel on esinenud varajane AKVH (mehed < 55 a; naised < 60 a), perekonna positiivne anamnees varajase AKVH või Lp(a) taseme suhtes.

<sup>5</sup> Praegu pole näidatud piisavat Lp(a) sisalduse vähenemist, millele oleks kardiovaskulaarset tulemit mõjutav efekt.

AKVH – ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus; ApoB – apolipoproteiin B; HDL – suure tihedusega lipoproteiin; LDL – väikse tihedusega lipoproteiin; Lp(a) – lipoproteiin a.

**Tabel 3. Eesmärkväärtused sõltuvalt SCORE kategooriast (2)**

Riski tase (SCORE) <sup>1</sup>	LDL-kolesterool (mmol/L)	Mitte-HDL-kolesterool (mmol/L) <sup>2</sup>	ApoB (µmol/L)
Väga kõrge	< 1,4 ja ≥ 50% langus	< 2,2	< 1,27
Kõrge	< 1,8 ja ≥ 50% langus	< 2,6	< 1,56
Mõõdukas	< 2,6	< 3,4	< 1,95
Madal	< 3		

<sup>1</sup> SCORE väljendab fataalse ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse riski 10 aasta jooksul. Väga kõrge risk (SCORE ≥ 10%): dokumenteeritud AKVH; elundikahjustusega (retinopaatia, proteiinuuria, neuropaatia) diabeet või 1. tüüpi diabeet kestusega > 20 aasta; raske krooniline neeruhaigus (hinnanguline glomerulaarfiltratsioon < 30 ml/ml/1,73m<sup>2</sup>). Kõrge risk (SCORE 5–10%): üldkolesterool > 8 mmol/l; LDL-kolesterool > 5 mmol/l; perekondlik hüperkolesteroleemia; vererõhk ≥ 180/110 mm Hg; ≥ 10 aasta jooksul diabeet ilma elundikahjusteta; mõõdukas krooniline neeruhaigus (GFR 30–59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Mõõdukas risk (SCORE 1–5%): noored diabeediga patsiendid (1. tüüpi < 35-aastased; 2. tüüpi < 50-aastased) haiguse kestusega < 10 aasta. Madal risk (SCORE < 1%).

<sup>2</sup> Sekundaarne eesmärk patsientidel, kellel esineb kerge kuni mõõdukas triglütserideemia (2–10 mmol/L), sh ülekaalulised või metaboolse sündroomiga, diabeediga ning kroonilise neeruhaigusega patsiendid.

ApoB – apolipoproteiin B; HDL – suure tihedusega lipoproteiin; LDL – väikse tihedusega lipoproteiin; SCORE – kardiovaskulaarse riski süsteemne hindamine (*Systematic Coronary Risk Evaluation*).

tata erinevate kolesterooli fraktsioonide suhtarve düslipideemia diagnoosimisel ega ravi eesmärkväärtustena kasutada (3).

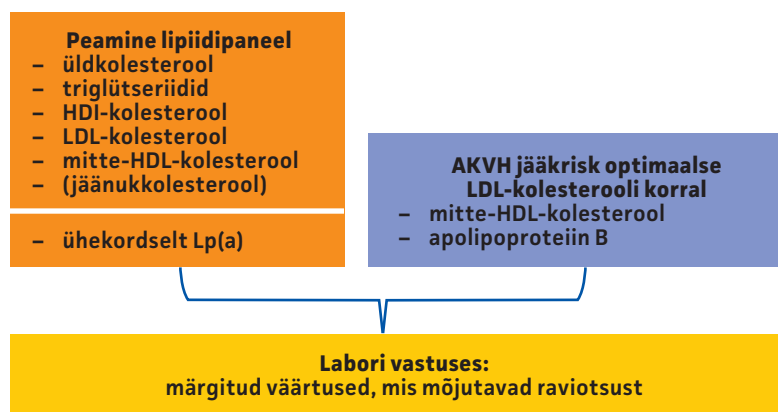
Triglütseriidide suurenenud kontsentratsioon on seotud AKVH tekkeriskiga, kuid see seos kaob pärast ApoB-d sisaldavate lipoproteiinide mõjuga kohandamist (8). Triglütseriidide taseme vähendamine fibraatidega vähendab ka kardiovaskulaarseid tüsistusi, kuid see on samuti seotud kõikide triglütseriidirikaste lipoproteiinide (s.t mitte-HDL-kolesterooli) taseme vähenemisega (9). Uuringud viitavad, et triglütseriidirikastes lipoproteiinides oleval ApoB-l, aga mitte triglütseriididel ise, on AKVH riski suurendav toime. Ringlevad LDL-kolesterooli partiklid on väga ateroogeensed ning LDL-kolesterooli taseme ja AKVH esinemissageduse vahel on otsene seos (1). LDL-kolesterooli kontsentratsiooni dünaamika jälgimiseks peavad analüüsid olema tehtud sama meetodikaga, et vähendada võimalikke meetoditevahelisi variatsioone, mis võiksid mõjutada ka raviotsuseid. Raviotsuste tegemisel peab arvestama ka sellega, et LDL-kolesterooli tase on esimese kahe kuu jooksul pärast müokardiinfarkti vähenenud (3).

Vere lipiidide koostise modifitseerimisel AKVH riski vähendamiseks on pikka aega peetud LDL-kolesterooli esmaseks sihtmärgiks (2). Tänapäeval on saadaval väga efektiivsed ravimid LDL-kolesterooli sisalduse oluliseks vähendamiseks. Kuigi LDL-kolesterooli patognostiline väärtus on väga suur, saavad mitmed patsiendid kardiovaskulaarseid tüsistusi vaatamata LDL-kolesterooli eesmärkväärtusele (10)

(vt tabel 3). Seda residuaalset kardiovaskulaarset riski võib osaliselt selgitada teiste ateroogeensete lipoproteiinide suurenenud tase (vt joonis 1).

### LIPOPROTEIIN a

Lp(a) on LDLi-sarnane partikkel, mille ApoB molekuliga seondub apolipoproteiin a (Apo(a)). Lp(a) suurenenud sisaldus on tugev ja LDList sõltumatu geneetiliselt määratud kardiovaskulaarset haigust ennustav näitaja (11). Lisaks pro-aterogeensele toimele on Lp(a)-l pro-koagulantne toime, kuna ta on fibrinogeenile lähedase struktuuriga ning ta on ka põletikku soodustav (12). Lp(a) sisaldus võib olla pärilikult suurenenud, see



Hüpertriglütserideemiaga (triglütseriidide tase 2–10 mmol/L), diabeediga, ülekaalulistel või metaboolse sündroomiga patsientidel soovitakse vaatamata optimaalsele LDL-kolesterooli tasemele määrata mitte-HDL-kolesterooli või apolipoproteiin B-d, et hinnata residuaalset riski. AKVH – ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus; HDL – suure tihedusega lipoproteiin; LDL – väikse tihedusega lipoproteiin; Lp(a) – lipoproteiin (a).

**Joonis 1. Lipoproteiinide määramise soovitus (3, modifitseeritud).**

ei muutu elu jooksul oluliselt ja statiinid ei vähenda seda. Ameerika Ühendriikides on hinnanguliselt igal viiendal inimesel Lp(a) sisaldus geneetiliselt suurenenud ning nende patsientide kardiovaskulaarne risk on sama suur kui perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel (2). Lp(a) sisaldust soovitatakse mõõta vähemalt kord elus kõigil, et tuvastada pärilik väga suur Lp(a) kontsentratsioon ( $\geq 430$  nmol/L).

Kindlasti peaks Lp(a) taset mõõtma patsientidel, kellel on esinenud varajane (meestel alla 55 a, naistel alla 60 a) AKVH, varajane AKVH perekonna anamneesis, perekondlik hüperkolesteroleemia või korduvad kardiovaskulaarsed tüsistused vaatamata statiinravile, ning juhtudel, kui eesmärkannuses statiinraviga ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärkväärtusi. Lp(a) vahepealne tase (75–430 nmol/L) aitab täpsustada tegelikku AKVH riski nendel patsientidel, kes SCORE-mudeli järgi paigutuvad mõõduka ja kõrge riski piirile (13). Lp(a) suurenenud sisaldust on seostatud ka aordiklapi stenoosi progresseerumisega (14).

LDL-kolesterooli määramisel on selles fraktsioonis ka Lp(a). Haigetel, kellel on Lp(a) plasmakontsentratsioon suur, on statiini doosi suurendamine LDL-kolesterooli sisalduse vähendamiseks vähetõhus. Seetõttu on eriti oluline määrata Lp(a) kontsentratsioon nendel patsientidel, kellel vaatamata statiinravile LDL-kolesterooli sisaldus veres ei vähene. Sellistel patsientidel peaks hindama LDL-kolesterooli taset korrigeerituna vastava valemi abil, mis arvestab Lp(a) sisaldust (15).

Kuigi suurenenud Lp(a) sisaldus on seotud AKVH riskiga, on see enamasti võrreldes LDL-kolesterooliga nõrgem riskitegur ning ravi eesmärgina tema kontsentratsiooni vähendamise tõendus põhisis on nõrk (16). FOURIER-uuring näitas, et evolokumaab vähendas Lp(a) taset keskmiselt 27%, kuid ei ole teada, kas sel iseenesest on prognostiliselt positiivne toime (17). HPS2-THRIVE-uuringu tulemused viitavad, et kontsentratsiooni vähendamine vähemalt 80 nmol/L võrra võiks olla prognostiliselt oluline muutus (18).

## ApoB ja MITTE-HDL-KOLESTEROOOL

Üldiselt on LDL-kolesterooli, mitte-HDL-kolesterooli ja ApoB plasmakontsentratsioonid omavahel seotud. Seetõttu iseloomustavad nad ka AKVH riski enamasti

sarnaselt (19). Samas võib suurenenud triglütseriidide tasemega (2–10 mmol/L), diabeediga haigetel, ülekaalulistel või raviga väga madala LDL-kolesterooli taseme ( $< 1,8$  mmol/L) saavutanud patsientidel ainult LDL-kolesterooli määramises alahinnata kõikide teiste ApoB-d sisaldavate lipoproteiinide kontsentratsiooni ja AKVH riski. Nendel patsientidel soovitatakse AKVH riski hindamiseks määrata ka ApoB ja/või mitte-HDL-kolesterooli tase (2). Suured kontrolluuringud ning prospektiivsed kohortuuringud on näidanud, et ApoB-l on suur roll kardiovaskulaarse prognoosi hindamisel. Lisaks riski hindamisele võib eelmainitud patsientidel kasutada ApoB taset ravieesmärgina LDL-kolesterooli asemel (vt tabel 3) (2). Mitte-HDL-kolesterooli väärtus leitakse, lahutades üldkolesterooli kontsentratsioonist HDL-kolesterooli kontsentratsioon, ning sellisena peaks see olema klassikaliste lipiidimarkerite määramisel laborivastuses esitatud (3). Mitte-HDL-kolesterooli taset võib kasutada sekundaarse ravieesmärgina (vt tabel 3).

## JÄÄNUKKOLESTEROOOL

Triglütseriidirikad lipoproteiinid (külmikronid ja suure diameetriga väga väikse tihedusega lipoproteiinid) ei suuda endoteeli barjääri läbida. Nende tase veres suureneb söömise järel ning nad metaboliseeritakse kiiresti kapillaaride seinas oleva lipoproteiini lipaasi poolt. Selle tulemusel tekib jäänukkolesterool (*remnant cholesterol*, *remnantC* – väikse diameetriga hüdroloüüsitud lipoproteiinid), mis on võimeline endoteeli barjääri läbima. Metabolismi häire puhul võib *remnantC* akumuleeruda ning soodustada ateroskleroosi teket (4). *RemnantC*'d on võimalik ka otseselt määrata, kuid levinum on selle taseme arvutamine, lahutades üldkolesteroolist HDL-kolesterooli ja otseselt mõõdetud LDL-kolesterooli. Tõendus põhisisust jäänukkolesterooli toime suhtes on vähe, mistõttu selle määramist kliinilises praktikas ei kasutata.

## PAASTUMINE, REFERENTSVAAHEMIKUD JA OTSUSTUSPIIRID

Klassikaliselt on lipiide mõõdetud paastuvere proovist. Samas on näidatud, et üldise riski hindamisel on mittepaastu näitajad samaväärse prognostilise väärtusega kui paastuväärtused. Söömine suurendab

tavaliselt triglütseriidide taset vaid umbes 0,3 mmol/L võrra, ning kuna see muutus ei ole kliiniliselt oluline, ei ole tavaolukorras proovivõtueelne paastumine lipiidide määramiseks vajalik. Juhul kui mittepaastu triglütseriidide väärtus ületab 4,5 mmol/L, võiks teha kordusanalüüsi paastuvere proovist.

EFLMi ja EASi konsensusdokumendis on toodud lipiidide referentsvahemikud Euroopa meestele ja naistele vanuses 20–100 aastat (3). Samas on soovituslik, et laboritulemuste esitamisel oleks vastuses märgitud ka raviotsust määravad väärtused (vt tabel 3), mis võiks parandada patsientide riski hindamist ning lihtsustada raviotsuste tegemist.

## KOKKUVÕTE

Düslipideemia on üks peamisi AKVH riskitegureid. Aterogeensed lipoproteiinid läbivad endoteeli barjääri, mille tagajärjel tekivad arteri seinas ateroskleroosilised naastud. Järjest enam on tõendeid, et lisaks üldkolesteroolile ja LDL-kolesteroolile peaksime hindama uudsete markerite Lp(a), ApoB, mitte-HDL-kolesterooli ja jäänukkolesterooli taset. Nende markerite hindamine parandab paljudel patsientidel kardiovaskulaarse riski hindamist ning mõjutab ka raviotsuseid.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorid kinnitavad, et neil puudub uurimistöoga seotud huvikonflikt.

## SUMMARY

### Determination of atherogenic lipoproteins according to recent European recommendations

Martin Serg<sup>1,2</sup>, Galina Zemsovskaja<sup>3</sup>, Margus Viigimaa<sup>1,4</sup>

Dyslipidemia is one of the most important risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Traditionally, total cholesterol has been used for ASCVD risk stratification and LDL-cholesterol, as a treatment target. However, these markers do not always explain the residual risk. According to the current dyslipidemia guidelines, assessment of novel lipid markers,

e.g. lipoprotein (a) and apolipoprotein B, is recommended for better evaluation of the ASCVD risk and guidance in therapy.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–72.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, 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* 2020;41:111–88.
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:496–517.
4. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–44.
5. Boren J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol* 2016;27:473–83.
6. Riski hindamine SCORE'i abil: Kvalifikaatorid [https://www.heartscore.org/et\\_EE/qualifiers](https://www.heartscore.org/et_EE/qualifiers).
7. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933–42.
8. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012;307:2499–506.
9. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289–97.
10. Borén J, Chapman JM, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020;41:2313–30.
11. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, 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.
12. van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans. *Circulation* 2016;134:611–24.
13. Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F, et al. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:851–60.
14. Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2150–62.
15. 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.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844–53.
17. O'Donoghue ML, Fazio S, Guigliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the FOURIER Trial. *Circulation* 2019;139:1483–92.
18. Parish S, Hopewell JC, Hill MR et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Impact of apolipoprotein(a) isoform size on lipoprotein(a) lowering in the HPS2-THRIVE Study. *Circ Genom Precis Med* 2018;11:e001696.
19. van den Berg MJ, van der Graaf Y, de Borst GJ, Kappelle LJ, Naotho HM, Visseren FLJ; SMART Study Group. Low-density lipoprotein cholesterol, nonhigh-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apolipoprotein B and cardiovascular risk in patients with manifest arterial disease. *Am J Cardiol* 2016;118:804–10.

- <sup>1</sup> Cardiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,  
<sup>2</sup> Department of Cardiology, University of Tartu, Estonia,  
<sup>3</sup> Diagnostics Division, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,  
<sup>4</sup> Institute of Health Technologies, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Martin Serg [martin.serg@regionaalhaigla.ee](mailto:martin.serg@regionaalhaigla.ee)

**Keywords:** dyslipidemia, lipoprotein (a), apolipoprotein B, non-HDL-cholesterol, remnant cholesterol