

## Bölüm 2

# DİSLİPİDEMİLER

Hümeyra ÖZTÜRK EMRE<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır. Dislipidemi tanımı daha önce lipit ve lipoproteinlerin varsayımsal konsantrasyonlarına göre tanımlanmaktaydı. Günümüzde tanımlama lipoproteinlerin konsantrasyonları ve bunların kardiyovasküler riskle ilişkisi üzerinden yapılmaktadır. Dislipidemi, plazma kolesterol artışı, trigliserit (TG) artışı, ikisinin birlikte artışı veya ateroskleroz gelişimini sağlayabilecek HDL azalması anlamına gelmektedir. Bir tanı değil sadece bir laboratuvar bulgusudur. Sebepleri primer (genetik) veya sekonder olabilir. Normal veya anormal lipit düzeylerinde kesin bir kesim değeri (cutoff) bulunmamaktadır (1). Lipit düzeyleri ve kardiyovasküler (KV) risk arasında lineer bir ilişki olduğu bilinmektedir. Dislipidemi, tedavinin olumlu sonuç verdiği lipit düzeylerini tanımlamaktadır. KV riskin azaltılması açısından LDL düzeylerinin düşürülmesi, TG düzeyinin düşürülmesi veya HDL kolesterolün artırılmasından daha etkilidir. HDL düzeyleri her zaman KV risk ile ilişkili olmayabilir. Örneğin, bazı genetik rahatsızlıkların oluşturduğu yüksek HDL düzeyleri KV hastalıklar için koruyucu olmayabilir, aynı şekilde düşük HDL düzeyleri de KV riski arttırmayabilir. HDL düzeyleri genellikle KV riski öngörebilse de, artmış risk HDL düzeyinden çok, eşlik eden lipit ve metabolizma anomalilerine de bağlanabilir (2,3).

### SINIFLAMA

Geleneksel sınıflandırma artmış lipit ve lipoprotein düzeylerine göre yapılmaktadır. (Fredrickson\* sınıflaması).

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Tekirdağ Malkara Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, hmyozemre@gmail.com

**Tablo 1. Fredrickson sınıflaması (3,4)**

Tip	Artmış lipoprotein	Kolesterol	Trigliserid	Şilomikron
I	Şilomikron	N veya ↑	↑ ↑	↑
IIa	LDL	↑	N	Yok
IIb	LDL, VLDL	↑	↑	Yok
III	β-VLDL	↑	↑	Bulunabilir
IV	VLDL	N veya ↑	↑	Yok
V	VLDL, şilo	N veya ↑	↑ ↑	↑

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Daha pratik olan bir diğer sınıflandırmada dislipidemiler etiyojilerine göre primer ve sekonder olarak ayrılmaktadır. Bu sistemde;

- Sadece artmış kolesterolü olanlar (izole hiperkolesterolemi)
- Sadece TG artışı (izole hipertrigliseritemi)
- Kolesterol ve TG'nin beraber artışı (kombine hiperlipidemi)
- Bu sınıflandırmada spesifik lipoproteinlerin anomalileri dikkate alınmaz (düşük HDL, yüksel LDL gibi) (4).

## ETİYOLOJİ

Primer (genetik) veya sekonder (yaşam tarzı ve diğer) sebepler farklı düzeylerde dislipidemiye sebep olabilir. Primer dislipidemi düşünülüyorsa, önce sekonder nedenler elimine edilmelidir. Örneğin, ailesel kombine hiperlipidemi sadece belirli sekonder nedenlerin etkisi ile açığa çıkabilir. Primer sebepler tek gen mutasyonu veya çoklu gen mutasyonuna bağlı olarak TG ve LDL'nin aşırı üretimi veya azalmış klirensi ile, HDL'nin azalmış üretimi veya artmış klirensine sebep olabilir. İsimlendirme, lipoproteinlerin elektroforetik hareketine göre verilmiştir. Yaşamın ilk yılında en sık görülen sekonder nedenler glikojen depo hastalığı ve konjenital biliyer atrezidir. Hipotroidizm, nefrotik sendrom ve diyabet sonraki yıllarda daha etkilidir. Yetişkinlerde en sık görülen sekonder nedenler alkol alımı, diyet, oral kontraseptif kullanımı ve diabetes mellitustur (1).

## Primer Dislipidemiler

Tarihsel olarak metabolik lipoprotein bozuklukları yukarıda bahsedildiği gibi beş kategoriye ayrılmıştı. Günümüzde ise metabolik yollardaki anomaliye göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar lipoproteinlerin aşırı üretimi, intravasküler işlemlerde patoloji veya lipoproteinlerin hücresel alımında defektler şeklinde olabilir. Son olarak da üretimde aşırı artış veya klirenste azalma ile kendini gösterebilir.

### **Ailesel Lipoprotein Lipaz Eksikliği**

Otozomal resesif geçiş gösteren, oldukça nadir (milyonda bir) bir hastalıktır. *LPL* geninde 40'tan fazla mutasyon saptanmıştır. Hipertrigliseridemi ve hiperşilomikronemi ile karakterizedir. TG konsantrasyonu 10000 mg/dL'ye kadar çıkabilir. Lipoprotein lipaz, şilomikronlardaki trigliseridi hidroliz etmektedir. VLDL konsantrasyonu genellikle normaldir. HDL ve LDL ise genellikle düşüktür. Lipoprotein lipaz aktivatörü ola apo-C2 ise normal düzeydedir. Genellikle çocuklukta ortaya çıkar. Bütün dokularında enzim eksikliği olanlar daha erken semptom verir. Parsiyel eksikliği olanlar daha geç semptom verir. Genellikle ciddi karın ağrısı veya tekrarlayan pankreatit ataklarından sonra şüphelenilebilir. Trigliserit konsantrasyonu 2000 mg/dl'nin üstüne çıktığında erüptif ksantomalar ve lipemi görülür. Bu hastalığın aterosklerotik zemin hazırlamadığı unutulmamalıdır. Tanı plazmada LPL aktivitesinin belirlenmesiyle konmaktadır (6).

### **Apolipoprotein C-II Eksikliği**

APO CII lipoprotein lipaz aktivatörüdür. Eksikliği otozomal resesif kalıtlıdır. LPL eksikliğinden daha seyrektrir. *Apo CII* geninde 10'dan fazla yapısal bozukluk saptanmıştır. Heterozigotlarda normal lipit ve lipoprotein profilleri gözlenir. Eksikliğinde enzimin aktivitesinde azalma, şilomikron katabolizmasında bozulma ve artmış plazma trigliseritleri görülür. Total kolesterol seviyeleri değişken olabilir. Fakat HDL ve LDL seviyeleri düşük seyredir. Normal LPL aktivitesi için, Apo CII'nin normalin %10'u kadar olması yeterlidir. Klinik semptomları LPL eksikliği ile karşılaştırıldığında genellikle daha hafif seyredir ve daha geç yaşlarda ortaya çıkar. Pankreatit atağına bağlı rekürren karın ağrısı ile kendini gösterir. Erüptif ksantomalar genellikle görülmez. Ateroskleroz gelişimi meydana gelmez. Düşük LPL aktivitesi olan seruma Apo CII eklenmesiyle normal düzeylerin sağlanması tanı koydurucudur. İmmünokimyasal teknikler ile Apo CII miktarı ölçülebilir (7).

### **Ailesel Kombine Hiperlipidemi**

Prematür kardiyovasküler hastalığı olanların %10-15'inde dislipidemilerin en sık görülen formlarından olan ailesel kombine hiperlipidemi mevcuttur. Hastalığa sebep olan mutasyonlar henüz tam olarak belirlenememiştir. Bu hastalarda total ve LDL kolesterol yüksekliği (tip IIa), trigliserit yüksekliği (tip IV) veya her ikisi birden (tip IIb) görülebilir. Bütün vakalarda Apo B100 artmıştır. Lipoprotein paternleri kişiden kişiye değişmektedir. VLDL ve Apo B100 artışı sebebiyle

le hastalık meydana gelir. Lipit protein oranındaki azalmadan dolayı VLDL ve LDL partikülleri küçük ve yoğundur. LDL kolesterol 190 mg/dL'nin üzerindedir. Heterozigotlarda daha düşük seviyeler izlenebilir. Trigliserit konsantrasyonları 200-400 mg/dL arasındadır. Daha yüksek de olabilir. Özellikle hipertrigliseridemi varlığında HDL konsantrasyonları deprese olmuştur. Ateroskleroz dışında, ksantoma ve hiperlipidemilerin diğer semptomları nadir olarak görülür. Kardiyovasküler hastalık geçirme riskleri fazladır.

### **Hiperapobetalipoproteinemi**

Bu hastalık artmış Apo B100 ve normal veya artmış LDL ile karakterizedir. Kalıtımı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. ApoB100 /LDL oranı azalmıştır (<1.2). Total kolesterol ve trigliserit miktarı genel olarak yüksek bulunmakla birlikte, normal de olabilir. VLDL ve Apo B100'ün karaciğerde üretimi artar. Dolayısıyla aterojenik küçük, yoğun LDL miktarı da artar.

### **Ailesel Hipertrigliseridemi**

Otozomal dominant geçişli, toplumda 1/500 gibi yüksek bir oranda görülen bir hastalıktır. Etkilenmiş aileden doğan her 5 çocuktan biri fenotipi erken yaşlarda gösterir. Anormal yüksek trigliserit içeriğine sahip büyük VLDL partiküllerinin oluşumu ailesel hipertrigliserideminin sonucudur. Oluşan VLDL partikülleri karaciğer tarafından üretilir. Üretim miktarı artmamıştır. Artan partikülün TG içeriğidir. VLDL'nin kolesterol içeriği de artmış olarak bulunur. Plazma LDL ve Apo B100 konsantrasyonları normaldir. Fakat hipertrigliseridemiye sekonder olarak HDL konsantrasyonu dramatik biçimde düşmüştür. VLDL trigliserit miktarının aşırı artış sebebi bilinmemektedir (1).

## **KARDİYOVASKÜLER RİSK AÇISINDAN DİSLİPIDEMİ TARAMASI KİMLERE YAPILMALI?**

Dislipidemi taraması, KV hastalıkların klinik belirtilerini gösteren hastalarda, artmış KV riski olan hastalarda ve risk faktörü ölçümünde değerlidir. Pek çok klinik durumda, dislipidemi, KV hastalık gelişim riskini arttırmaktadır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritamotozus ve psöriazis gibi otoimmün kronikenflamatuvar hastalıklarda dislipidemi artmış KV risk ile ilişkilidir. Kadınlarda, gebelikte diyabet ve hipertansiyon, erkeklerde erektil disfonksiyon KV risk belirteçleridir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda KV olaylar açısından riskli olduğu için mutlaka dislipidemi taraması yapılmalıdır. Genetik dislipidemilerin

klirik belirtileri örneğın ksantom ve ksantalezmalar dikkatle incelenmelidir. Çünkü bunlar özellikle en sık görülen monogenik hastalık olan ailesel hiperkolesterolemi gibi ciddi lipoprotein hastalıklarının belirteci olabilirler. Anti retroviral terapi artmış ateroskleroz ile ilişkili olabilir. Dislipidemi taraması aynı zamanda periferel arter hastalığı veya artmış karotis intima-media kalınlığı olan hastalarda da önemlidir. Diğer risk faktörlerinin varlığında 40 yaş üzeri erkekler ve 50 yaş üzeri postmenopozal kadınlarda da tarama yapılmalıdır. Ciddi dislipidemi hastaların ailelerinin de tarama ve takibi önerilmektedir (3).

## **DİSLİPİDEMİ TARAMASINDA HANGİ TESTLER KULLANILMALI?**

İlk ölçülmesi gereken testler total kolesterol (TK), TG , HDL kolesterol, LDL kolesterol (TG<400 ise Friedewald formülü ile hesaplanarak, değilse direkt ölçümle) ve non-HDL kolesteroldür. Mümkünse non-HDL kolesterol yerine Apo-B de ölçülebilir. Ek olarak Lp(a), apoB/apoA1 oranı, non-HDL/HDL oranı da belirlenebilir. Normal lipit değerleri olan hastalarda direkt HDL kolesterol ve LDL kolesterol ölçümleri oldukça güvenilirdir ve geniş bir kullanıma sahiptir. Fakat hipertrigliseridemili hastalarda bu testlerin güvenilirliği azalır. Bu durumda LDL ve HDL değerleri hatalı düşük ölçülebilir. Non-HDL kolesterol veya apo-B ölçümüyle bu sorunun üstesinden gelenebilir (2).

Geleneksel olarak bütün testlerin gece açlığından sonra alınması önerilse de TK, LDL ve HDL kolesterol ölçümleri açlıktan etkilenmemektedir. TG ölçümü için ise açlık gerekmektedir. Genel risk değerlendirme taraması için tokluk lipit ölçümleri kullanılabilir. Fakat ileri düzey dislipidemisi olan hastaların takibi ve ileri düzey incelemelerinde açlık önerilmektedir. Ayrıca lipit ölçümünde kişiler arası biyolojik varyasyonun da yüksek olduğu göz önüne alınmalıdır. TK için %5-10, TG için %20'lik bireyler arası varyasyon değerleri bildirilmiştir. Bir kısmı analitik varyasyon olarak kabul edilse de, diyet, yaşama tarzı ve mevsimsel varyasyon oldukça yüksektir (2).

Pek çok klinik araştırma TK ve LDL kolesterolün düşürülmesinin KV mortalite ve morbiditeye önemli oranda etkili olduğunu göstermiştir. Tedavi protokolünün belirlenmesinde primer hedef bunlar olmalıdır. Non-HDL kolesterol ve Apo-B de ikinci hedef olarak önerilmektedir. (2, 3, 8)

Avrupa Kardiyoloji Birliği (EAS), kardiyovasküler risk belirlemesi için SCORE adı verilen bir risk ölçümü geliştirmiştir olup bu değerlendirme dünya çapında kullanılmaktadır. Total kolesterol, SCORE sisteminde total KV riski ölç-

mek için kullanılmaktadır. Fakat bazı vakalarda (yüksek HDL kolesterolü olan kadınlar, diyabetli veya yüksek trigliseritli hastalar) yanıltıcı olabilir. Yeterli bir risk ölçümü için en azından LDL ve HDL'nin de analizi gerekmektedir. Total risk ailesel hiperlipidemisi olan veya total kolesterolü 290 mg/dL'nin üstündeki hastalar için yapılmaz. Bu hastalar direkt olarak yüksek riskli grupta kabul edilmektedir. Pek çok laboratuvarında LDL Friedewald formülüne göre hesaplanarak kullanılmaktadır. Bu formülü kullanmanın bazı dezavantajları vardır. Birincisi 400 mg/dL üzerindeki trigliserit düzeylerinde kullanımı uygun değildir. İkincisi ise TG, TK ve HDL kolesterol ölçümlerindeki olası analitik hatalardan etkilenmesidir. Direkt LDL kolesterol ölçümü de pek çok laboratuvarında kullanılmaktadır ve hesaplanmış LDL kolesterol ile korelasyonu oldukça iyidir. Fakat hipertrigliseridemili hastalarda güvenilirliği azdır ve dikkatli kullanılmalıdır (2).

Non-HDL kolesterol plazmadaki aterojenik lipoprotein miktarını göstermektedir. Bu lipoproteinler, VLDL, VLDL artıkları, ara dansiteli lipoproteinler (intermediate-density lipoprotein, IDL), LDL kolesterol ve Lp(a)'dan oluşmaktadır. Non-HDL kolesterol, total kolesterolden HDL'nin çıkarılmasıyla elde edilir. Bazı rehberlerde LDL'den daha iyi bir risk belirleyici olduğu belirtilmektedir. Bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Non-HDL kolesterolün güçlü bir prediktivitesi olduğu iddia edilse de, bu alanda yapılmış randomize çalışmaları yetersizdir. Ancak, kullanımında pratik yönler bulunmaktadır. Hesaplanması kolaydır. Ek analiz gerektirmez. Gerek Friedewald formülü, gerekse direkt LDL ölçümünün içerdiği sınırlamalar non-HDL kolesterol için geçerli değildir. Bütün çalışmalar LDL kolesterolü primer hedef olarak önermektedir. İstenen LDL kolesterol değerine ulaşıldığında, tedavide ikinci hedef olarak non-HDL kolesterol kullanılabilir. Tedavide hedeflenen non-HDL kolesterol değeri, hedeflenen LDL değerine 30 mg/dL eklenerek kolayca hesaplanabilir (9).

Düşük HDL kolesterol düzeyi güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Çok yüksek HDL kolesterol düzeylerinin ise kardiyoprotektif bir etkisi görülmemiştir. Erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda 48 mg/dL'nin altındaki değerler artmış risk olarak değerlendirilir. Son çalışmalar HDL'nin aterogeneizde kompleks bir rol üstlendiğini ve aterosklerozda disfonksiyonel HDL'nin HDL kolesterol düzeyinden daha etkili olduğunu belirlemiştir. Günümüzde kullanılan HDL kolesterol ölçüm metotları yüksek kalitededir. Fakat yine de referans metoda göre valide edilmeli ve hipertrigliseridemili hastalarda interferans olabileceği unutulmamalıdır (2).

TG, enzimatik yöntemle ölçülmektedir. Oldukça yüksek kalitede sonuçlar elde edilebilir. Oluşabilecek nadir bir hata, hipergliserolemili hastalarda TG düzeyinin hatalı olarak yüksek ölçülmesidir. En son genetik çalışmalar artmış TG düzeyinin tek başına KV olaylara neden olabileceğini belirlemiştir. Yapılan bazı yayınlarda tokluk TG düzeylerinin artmış riski gösterebilecek lipoprotein yıkım ürünlerini gösterdiğini, tarama ve risk değerlendirmede tokluk TG düzeylerinin kullanılabilceğini iddia etmektedir (10).

Apoproteinlerden Apo-B ve Apo-A1 güçlü, kaliteli ve otoanalizörlere aplik edilebilen immünokimyasal metotlarının geliştirilmiş olmasından dolayı öne çıkmaktadır. Analitik performansları oldukça iyidir, açlık gerektirmezler ve artmış TG düzeylerinden etkilenmezler. Apo-B, aterojenik lipoprotein ailesinin majör apoproteinidir. Bu partiküllerin plazmadaki miktarının tahmininde kullanılabilir. Pek çok prospektif çalışma Apo-B'nin risk tahmini açısından LDL kolesterol ve non-HDL kolesterole eşit olduğunu ifade etmektedir. Fakat tedavi hedeflerinde henüz Apo-B yer almamaktadır. Apo-A1, HDL'nin majör apoproteinidir. Her HDL partikülü 1 ila 5 arasında apo-A1 içermektedir. Erkekler için 120 mg/dL, kadınlar için 140 mg/dL'nin altındaki değerler düşük HDL'yi göstermektedir. Her ne kadar analitik performansları yeterli görünse de farklı yöntemler karşılaştırıldığında aralarında ciddi farklar tespit edilmiştir. Yöntemlerin standardizasyona ihtiyacı vardır (11).

Lp(a), pek çok çalışmada bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. LDL ile ortak özellikleri vardır, fakat apo(a) isimli özel bir protein içerir. Bu protein plazminojen ile yapısal benzerlik gösterir. Pek çok farklı ölçüm yöntemi vardır. Standardizasyon henüz sağlanamamıştır. Genel popülasyonda risk hesaplanması için önerilmez. Yüksek riskli hastalarda yaşamı boyunca en az bir kez ölçümü önerilir. Bunlar; prematür kardiyovasküler hastalığı olanlar, ailesel hiperkolesterolemisi olanlar, ailede prematür kardiyovasküler hastalık hikayesi ve/veya artmış Lp(a) düzeyi olanlar, lipit düşürücü tedavi almasına rağmen tekerrürlayan kardiyovasküler hastalığı olanlardır (2, 10).

Dislipidemiler olası kardiyovasküler risk nedeniyle dikkatli izlenmelidir. Rehberlerle belirlenen hedef lipit değerlerinin takibi bu açıdan büyük önem arz etmektedir. Dislipidemili bireylerde lipit profiline ve komorbiditelerine göre uygun tedavi düzenlenerek, kardiyak ölüm, miyokard infarktüsü ve periferik arter hastalığı riskleri en aza indirilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Carl A. Burtis, David A. Bruns Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Seventh Edition 401-407. Elsevier, 2014.
2. Mach, François & Baigent, Colin & Catapano, Alberico & Koskinas, Konstantinos & Casula, Manuela & Badimon, Lina & Chapman, Mr & De Backer, Guy & delgado, Victoria & Ference, Brian & Graham, Ian & Halliday, Alison & Landmesser, Ulf & Mihaylova, Borislava & Pedersen, Terje & Riccardi, Gabriele & Richter, Dimitrios & Sabatine, Marc & Taskinen, Marja-Riitta & Patel, Riyaz. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 41. 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Dislipidemi tanı ve tedavi kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2021.
4. Fredrickson, D. S., & Lees, R. S. (1965). A System for Phenotyping Hyperlipoproteinaemia. Circulation, 31,321327.https://doi.org/10.1161/01.cir.31.3.321
5. Başkal N. Lipid metabolizması bozuklukları. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik. 2. Baskı. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2005: 755-73.
6. Burnett, J. R., Hooper, A. J., & Hegele, R. A. (1999). Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. In M. P. Adam (Eds.) et. al., GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
7. Baggio, G., Manzato, E., Gabelli, C., Fellin, R., Martini, S., Enzi, G. B., Verlato, F., Baiocchi, M. R., Sprecher, D. L., & Kashyap, M. L. (1986). Apolipoprotein C-II deficiency syndrome. Clinical features, lipoprotein characterization, lipase activity, and correction of hypertriglyceridemia after apolipoprotein C-II administration in two affected patients. The Journal of clinical investigation, 77(2), 520–527. https://doi.org/10.1172/JCI112332
8. Adult Treatment Panel (ATP) IV Eşliğinde Güncel Hiperlipidemi Tedavisi, Eur J Health Sci 2016;2(1):15-19
9. Brunner, F. J., Waldeyer, C., Ojeda, F., Salomaa, V., Kee, F., Sans, S., Thorand, B., Giampaoli, S., Brambilla, P., Tunstall-Pedoe, H., Moitry, M., Iacoviello, L., Veronesi, G., Grassi, G., Mathiesen, E. B., Söderberg, S., Linneberg, A., Brenner, H., Amouyel, P., Ferrières, J., ... Multinational Cardiovascular Risk Consortium (2019). Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. Lancet (London, England), 394(10215), 2173–2183. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32519-X
10. Langlois, M., Nordestgaard, B., Langsted, A., Chapman, M., Aakre, K., Baum, H., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A., Cobbaert, C., Collinson, P., Descamps, O., Duff, C., von Eckardstein, A., Hammerer-Lercher, A., Kamstrup, P., Kolovou, G., Kronenberg, F., Mora, S., Pulkki, K., Remaley, A., Rifai, N., Ros, E., Stankovic, S., Stavljenic-Rukavina, A., Sypniewska, G., Watts, G., Wiklund, O., Laitinen, P. & for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Joint Consensus Initiative (2020). Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 58(4), 496-517. https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1253
11. Contois, J. H., & Delatour, V. (2018). Apolipoprotein B measurement: Need for standardization. Journal of clinical lipidology, 12(2), 264–265. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.02.017