Korean J Clin Lab Sci. 2012, 44(3) : 103-111
ISSN 1738-3544

Comparison of LDL-Cholesterol direct measurement with the estimate using various formula

Se Young Kwon and Young-Ak Na

Department of Biomedical Laboratory Science, Daegu Health College, Daegu 702-722, Korea

Low-Density Lipoprotein cholesterol (LDLC) is the most important marker for the treatment of hyperlipidemia in NCEP-ATP III(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) guideline. Therefore, LDL cholesterol is pathologically meaningful, accurate measurement should be a top priority. Currently, LDLC is directly measured in most cases, but, the estimate is still used in mass health examination or screening test. This study is about the comparison of LDL-Cholesterol direct measurement with the estimate using various formula (Friedewald: [LDL-F=TC-HDL-TG/5], Nakajima: [LDL-N=TC-HDL-TG/4], Hattori: [LDL-H =0.94TC -0.94HDL-0.19TG], Puavilai: [LDL-P=TC-HDL-TG/6], Carvalho: [LDL-C=3(TC-HDL)/4]) for calculating more accurate value. We analyzed total cholesterol (TC), tryglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDLC), and LDLC levels of 210 subjects between June and November in 2011. Until now, the Friedewald formula is the most commonly used estimate for the LDLC. When Friedewald formula was applied, the correlation coefficient (r) was 0.940, showing high correlation. But, the result of the direct method was significantly different, compared with those of the Friedewald formula in triglyceride levels≥400 mg/dL($p<0.05$). There was the highest correlation when we used LDL-P formula(r=0.947) in triglyceride levels <400 mg/dl. Also there was the lowest mean difference regardless of triglyceride level. Therefore, the study showed that TG/6 is more precise means of calculation than TG/5. On the other hand, the calculation of LDL-Cholesterol was underestimated, compared with direct measurement. It is necessary to have more data and modified Friedewald formula should be used for the accurate calculation.

Key Words : LDL cholesterol, Friedewald formula, estimated LDL cholesterol

I. 서 론

심혈관 질환은 국내 뿐 아니라 전 세계 사망원인으로 중요성이 커지고 있다. 심혈관질환 위험 평가에서 일차 선별검사로 공복 혈중 총 콜레스테롤(total cholesterol. TC), 고밀도지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 중성지방(triglyceride, TG)의 측정을 권고하고 있다(NCEP, 2001). 특히 LDL 콜레스테롤은 미국 NCEP-ATP III(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 가이드라인 뿐 아니라 최근 유럽심장학회와 유럽동맥경화학회가 공동으로 제시한 새로운 이상지질혈증 가이드라인(ESC/EAS, 2011)에서도 일차 치료목표로 설정되는 중요한 요소이다. 따라서 LDL 콜레스테롤은 임상적 의의가 커 정확한 측정이 무엇보다 중요하다.

LDL 콜레스테롤 측정법은 침전법, 초원심법, 면역법, 전

Corresponding author : Kwon, Se Young. Department of Biomedical Laboratory Science, Daegu Health College, Daegu 702-722, Korea.
Tel :053-320-1362. E-mail: sykwon@dhc.ac.kr

Received : 27 August 2012
Return for modification : 14 September 2012
Accepted : 15 September 2012

기영동법, 산란비탁법, 액체크로마토그래피법, Friedewald 공식에 의한 계산법 등이 있다. LDL 콜레스테롤 측정의 참고방법(reference method)인 베타정량법(β-quantification)은 초원심분리 과정 때문에 검사가 복잡하고 시간이 많이 걸리며, 고가의 장비가 필요해 일상 검사로 사용하기에는 부적합하다(Cordova *et al*, 2004; Trembley *et al*, 2004). 현재 대부분의 검사실에서는 자동화장비에서 전처리 단계가 불필요한 직접측정법인 균질법(homogenous assay)이 널리 사용되고 있으며(Nauck *et al*, 2002), TG농도에 영향을 받지 않고 공복 상태가 아니더라도 측정할 수 있는 장점이 있다(Miller *et al*. 2002).

그러나 직접 측정법 사용이 확대됨에도 불구하고 미국에서 시행되는 CAP(College of American Pathologists) Proficiency Testing Programs에서 여전히 많은 기관에서 Friedewald(1972)의 공식을 적용하고 있음을 알 수 있고, 국내에서도 대규모 집단 검진이나 선별 검사에서는 여전히 계산법이 많이 사용되고 있다. LDL 콜레스테롤의 계산법은 일반적으로 Friedewald의 계산법이 가장 많이 사용되어 왔으나, 이후 높은 상관성과 정확성이 검증된 여러 공식들이 발표되어 이로부터 추정된 계산치를 직접측정법으로 분석한 LDL 콜레스테롤 결과와 비교하여 더 적합한 계산 공식을 검토하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2011년 6월에서 11월까지 대구지역 일개 병원 내원 환자 중 공복 혈중 지질 4항목[총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤(직접법), HDL 콜레스테롤, 중성지방] 동시 측정치가 모두 있는 성인 총 210명의 자료를 대상으로 하였다.

2. 연구 방법

대상자들은 8시간 이상 공복 상태에서 채혈한 후, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다. TC, TG, HDL-C, LDL-C의 측정에는 Sekisui 사(Tokyo, Japan)의 시약을 사용하였고, TC와 TG(글리세롤 소거)는 효소법으로, HDL-C과 LDL-C은 직접법으로 측정하였다. 측정 장비는 Hitachi 7170A (Hitachi high-technologies Co., Tokyo, Japan) 자동화학 분석기를 사용하였다.

LDL 콜레스테롤의 계산법은 가장 널리 사용되고 있는 LDL-F(Friedwald *et al.*,1972)와 수정 보완된 LDL-N(Hatta & Nakajima, 1986), LDL-H(Hattori *et al.*, 1998), LDL-P(Puavilai *et al.*, 2009), LDL-C(Carvalho *et al.*, 2010), 총 다섯 가지 공식을 적용하였다. LDL 콜레스테롤의 계산은 Friedewald 공식 [LDL-F=TC-HDL-TG/5], Nakajima 공식 [LDL-N=TC-HDL-TG/4], Hattori공식[LDL-H=0.94TC-0.94HDL-0.19TG], Puavilai공식[LDL-P=TC-HDL-TG/6], Carvalho 공식 [LDL-C=3(TC-HDL)/4]을 이용하여 계산하였다.

3. 통계 분석

대상자의 중성지방 농도에 따라 TG 〈400 mg/dL 과 TG≥400 mg/dL 으로 나누고 상관분석을 통해 LDL 콜레스테롤 직접 측정치와 다섯 가지 공식에 의한 계산치와의 상관계수를 살펴보았다. 각각의 평균 비교를 위해 t-test를 시행하였으며, LDL 콜레스테롤 직접 측정치와 다섯 가지 공식에 의한 계산치와의 차이를 검증하기 위해 multiple comparison analysis를 하였다. 본 연구 대상자의 LDL 콜레스테롤 직접 측정치와 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방과의 관계를 살펴보기 위해 Multiple linear regression analysis를 시행하였다. 자료에 대한 통계분석은 SPSS 12.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 결과 해석 시 유의수준은 $p<0.05$로 하였다.

III. 결 과

LDL 콜레스테롤의 직접측정치와 계산치의 관련성을 알아보기 위해 상관분석을 시행한 결과, 상관계수는 TG 400 mg/dL 미만에서 LDL-F, LDL-N, LDL-H, LDL-P, LDL-C의 경우 각각 0.940, 0.923, 0.940, 0.947, 0.908로 나타나 LDL-P 계산법이 가장 높은 상관성을 보였으며 모두 유의하였다(p=0.000)(Table 1, Fig 1).

Table 1. Correlation coefficient of direct LDL cholesterol and calculated by various formula (TG<400).

	LDL cholesterol_direct	
	r	*p*-value
LDL F caculation*	0.940	0.000
LDL N caculation†	0.923	0.000
LDL H caculation‡	0.940	0.000
LDL P caculation§	0.947	0.000
LDL C caculation‖	0.908	0.000

* LDL−F(Friedewald) = TC−HDL−TG/5
† LDL−N(Nakajima) = TC−HDL−TG/4
‡ LDL−H(Hattori) = 0.94TC−0.94HDL−0.19TG
§ LDL−P(Puavilai) = TC−HDL−TG/6
‖ LDL−C(Carvalho) = 3(TC−HDL)/4

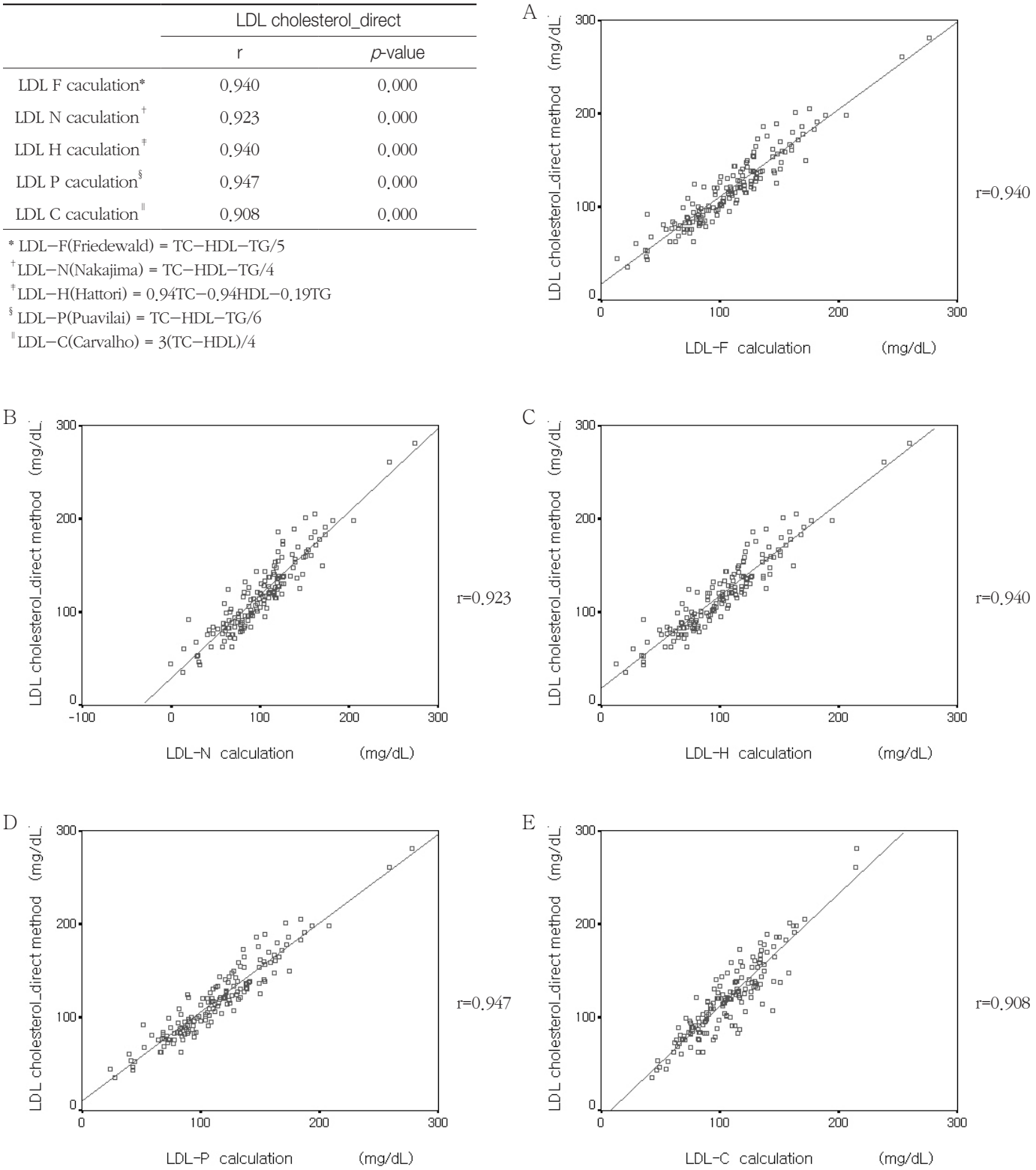

Figure 1. Correlation of direct LDL Cholesterol with calculated LDL Cholesterol using formulas(TG<400mg/dL).

Table 2. Correlation coefficient of direct LDL cholesterol and calculated by various formula(TG=400).

	LDL cholesterol_direct	
	r	*p*-value
LDL F calculation*	0.826	0.000
LDL N calculation†	0.800	0.000
LDL H calculation‡	0.825	0.000
LDL P calculation§	0.845	0.000
LDL C calculation‖	0.348	0.069

*, †, ‡, §, ‖ : See Table 1

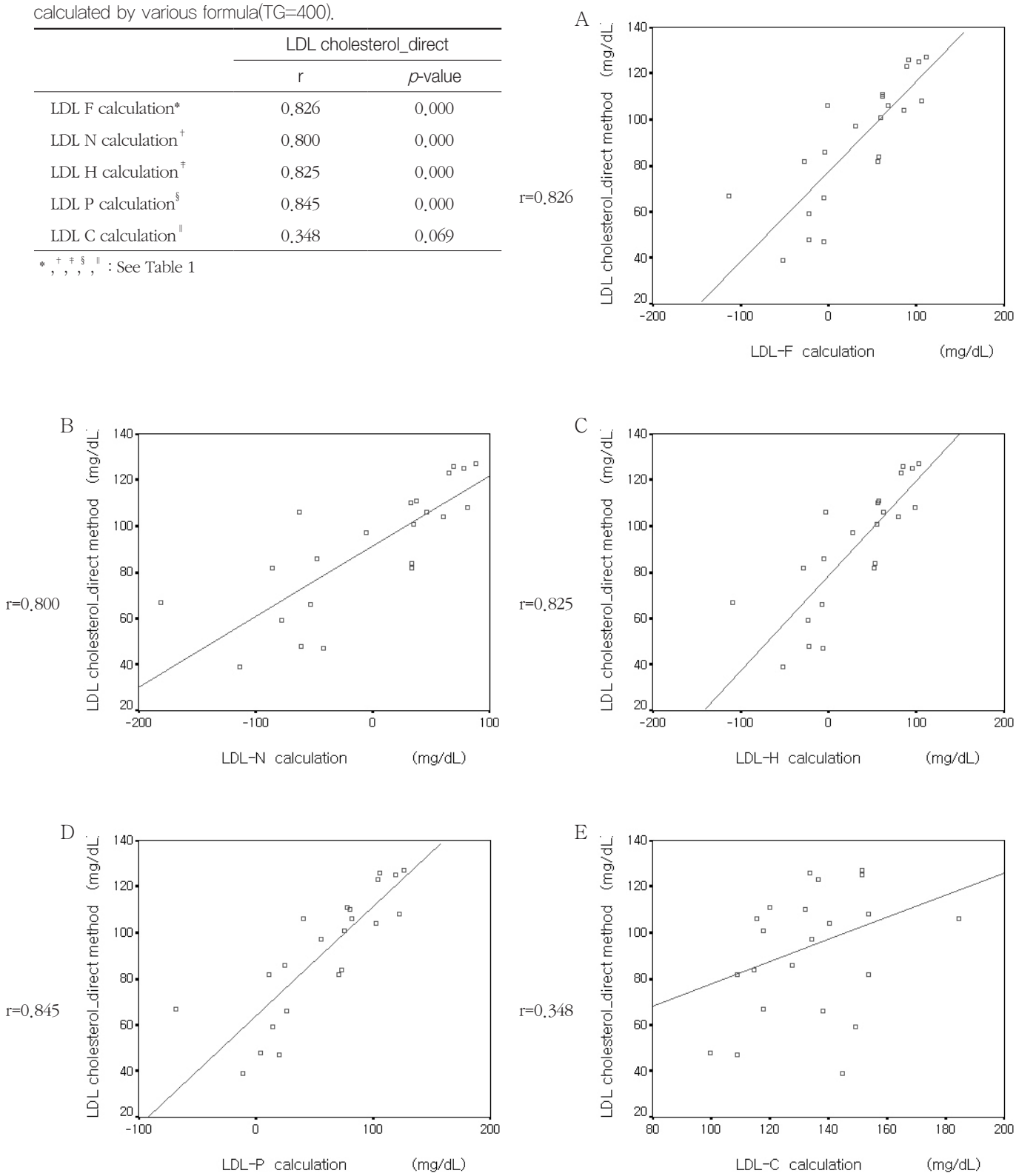

Figure 2. Correlation of direct LDL Cholesterol with calculated LDL Cholesterol using formulas(TG≥400mg/dL).

TG 400 mg/dL 이상에서 상관계수는 LDL-P 계산법이 0.845, LDL-F 0.826, LDL-H 0.825, LDL-N 0.800 순으로 상관성이 높게 나타났으며 모두 통계적으로 유의하였다(p=0.000). 그러나 LDL-C 계산법의 경우 상관계수 0.348로 상관성이 낮아지고 유의한 관련성을 보이지 않았다(p=0.069)(Table 2, Fig 2).

TG농도에 따른 직접측정치와 계산치 결과를 평균치로 비교한 결과 TG 400 mg/dL 미만에서 LDL-direct, LDL-F, LDL-N, LDL-H, LDL-P, LDL-C의 결과 평균은 각각 119.96, 109.89, 101.81, 102.98, 115.28, 106.67 로 나타나 전체적으로 계산치가 직접 측정치보다 더 낮게 추정되었다(Table 3). TG 400 mg/dL 이상에서 LDL-direct, LDL-F, LDL-N, LDL-H, LDL-P, LDL-C의 결과 평균은 각각 92.5, 38.0, 30.9, 34.4, 60.7, 130.7로 나타나 LDL-C를 제외한 모든 계산치에서 더 낮게 나타났다(Table 3).

LDL 콜레스테롤의 직접측정치와 계산치의 차이를 검증한 결과 TG 400 mg/dL 미만에서 LDL-F, LDL-N, LDL-H, LDL-P, LDL-C의 평균 차이는 각각 10.06, 18.15, 16.98, 4.67, 13.23 으로 나타났고, LDL-F(p=0.123)와 LDL-P(p=0.855)를 제외한 나머지는 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). TG 400 mg/dL 이상에서 LDL-F, LDL-N, LDL-H, LDL-P, LDL-C의 평균 차이에서는 LDL-P(p=0.140)를 제외한 나머지에서 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$)(Table 4).

Table 4. Mean differences between direct LDL cholesterol and calculation by multiple comparison.

	calculation	Mean Difference	Sig.
LDL chol_direct (TG<400)	LDL F*	10.06	0.123
	LDL N†	18.15	0.000
	LDL H‡	16.98	0.000
	LDL P§	4.67	0.855
	LDL C‖	13.23	0.012
LDL chol_direct (TG=400)	LDL F*	54.47	0.000
	LDL N†	88.52	0.000
	LDL H‡	58.12	0.000
	LDL P§	31.77	0.140
	LDL C‖	-38.16	0.038

*, †, ‡, §, ‖ : See Table 1
p value is estimated by multiple comparison analysis.

Table 3. Comparison of mean and standard deviation between direct LDL cholesterol and calculated by various formula.

	TG<400			TG=400		
	Mean	S.D	S.E	Mean	S.D	S.E
LDL direct	119.9	39.9	2.96	92.5	26.6	5.02
LDL F*	109.9	10.1	2.98	38.0	56.1	10.60
LDL N†	101.8	41.4	3.07	30.9	69.6	13.15
LDL H‡	102.9	37.8	2.80	34.4	53.2	10.06
LDL P§	115.3	39.7	2.94	60.7	47.5	8.98
LDL C‖	106.7	30.1	2.23	130.7	19.3	3.65

*, †, ‡, §, ‖ : See Table 1

Table 5. Multiple linear regression of LDL cholesterol and lipid panel.

Dependent Variable		Unstandardized Coefficients		standardized Coefficients	t	Adj. R^2	F	*p*
		B	S.E	*β*				
LDL cholesterol (TG〈400)	constant	−9.829	6.134		−1.602	0.904	567.18	0.000*
	TC	0.970	0.024	0.971	41.081			
	HDLC	−0.750	0.080	−0.236	−9.389			
	TG	−0.121	0.012	−0.260	−10.405			
LDL cholesterol (TG=400)	constant	−11.715	21.790		−0.538	0.792	35.235	0.000*
	TC	0.617	0.096	0.613	6.446			
	HDLC	0.510	0.386	0.124	1.322			
	TG	−0.07	0.009	−0.768	−8.091			

TC, Total cholesterol; HDLC, high density lipoprotein cholesterol; TG, Triglyceride
p value is estimated by Multiple linear regression analysis.

LDL 콜레스테롤과 나머지 지질 항목간의 관계를 살펴보기 위해 회귀분석을 시행한 결과, TG 400 mg/dL 미만 데이터를 모두 포함할 때 LDL cholesterol = 0.970TC − 0.750 HDL− 0.121TG −9.829 이었으며 adjustment R^2 0.904로 설명력이 높고 통계적으로 유의하였다. TG 400 mg/dL 이상에서 LDL cholesterol = 0.617TC + 0.510HDL − 0.07TG −11.715 이었으며 adjustment R^2 0.792로 나타났다(Table 5).

Ⅳ. 고 찰

본 연구에 적용한 LDL콜레스테롤의 계산법은 가장 널리 사용되고 있는 LDL−F (Friedwald *et al.*,1972)와 수정 보완된 LDL−N(Hatta & Nakajima, 1986), LDL−H(Hattori *et al.*,1998), LDL−P(Puavilai *et al.*,2009), LDL−C(Carvalho *et al.*,2010), 총 다섯 가지 공식으로 이는 모두 높은 상관성과 정확성이 검증된 공식들이며 분석 결과 LDL콜레스테롤의 직접측정치와 계산치는 상관계수 0.8~0.9 이상의 높은 상관성을 보였다. 그러나, 브라질 인구를 대상으로 행해진 Carvalho(2010)등의 연구에서 제시한 공식 LDL−C(Carvalho) = 3(TC−HDL)/4 은 상관계수 r=0.93으로 LDL−F (r=0.87)에 의한 계산치보다 더 높은 상관성과 정확성을 보인다고 하였으나, 본 연구 데이터 TG 400 mg/dL 이상에서 LDL−C(Carvalho)의 경우 r=0.348(p=0.069)로 나타나 본 연구에서는 증명되지 않았다. 이는 한국인과 브라질인의 인구학적 요인에 따른 지질 분포의 패턴 차이가 공식에 해당하는 변수들에 영향을 끼친 것으로 생각된다.

현재까지 일반적으로 가장 많이 사용되어 온 Friedewald 공식(Friedewald, 1972)은 초저밀도지단백 콜레스테롤과 중성지방의 비율이 1:5 로 일정하다는 가정을 전제로 하고 있다(Hilbert T. *et al*, 2007). 또한 킬로미크론이 존재하거나 중성지방이 400 mg/dL 이상인 경우에도 계산법을 적용할 수 없다. 이러한 가정과 전제조건이 다양한 질환을 가진 환자들에서 동일하게 적용하기에는 무리가 있으며, LDL콜레스테롤 계산 과정에서 각 항목들의 오차가 생겨 계산치의 정확도는 떨어질 수도 있다.

그동안 LDL콜레스테롤의 계산법은 여러 연구를 통해 TG와의 비율이 제시되어 왔다. Hata 와 Nakajima(1986)의 연구에서 그 비율은 혈청 중성지방 농도와 함께 변화시켜 적용해야 함을 언급하였다. 실제로 중성지방 400 mg/dL미만 일본인 대상 집단에서 중성지방/콜레스테롤 비율이 평균 4:1 임을 적용하여 본 결과 Friedewald 공식의 original k=5보다 k=4일 때 더 잘 적용되어 LDL−N(Nakajima) = TC−HDL−TG/4 의 공식을 도출해 냈다. 덧붙여 정확한 추정치를 얻으려면 중성지방의 농도의 개인 차이에 따라 k 는 바

꿔 적용해야함을 언급하면서 중성지방 150 mg/dL 미만에서는 k=3, 150−299 mg/dL 사이에서는 4, 300−400 mg/dL 에서는 5의 비율이 더 잘 적용된다고 주장하였다.

또한 Hata 와 Nakajima(1986)는 토착 일본인을 대상으로 했을 때, VLDL에서 중성지방:콜레스테롤의 비율은 5:1(원법에서의 가정)보다 4:1이 더 잘 맞음을 언급하였으나, Fujimoto(1988)는 2세대 일본계 미국인을 대상으로 했을 때에는 5:1 이 더 적합하다고 하였다. 따라서 이 비율이 모든 일본 인구집단에 일반적으로 적용되지는 않는다고 주장하였다.

LDL 콜레스테롤의 직접측정치와 계산치의 차이를 검증한 결과 TG 400 mg/dL 미만에서 다섯 가지 적용 공식 중 LDL−F와 LDL−P를 제외한 나머지는 모두 통계적으로 유의한 차이가 있었고, TG 400 mg/dL 이상에서는 LDL−P를 제외한 나머지에서 모두 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. 이로써 Friedewald 공식은 중성지방 400 mg/dL 미만에서만 유의한 차이 없이 적용됨이 증명되었다. 뿐만 아니라 LDL−P의 경우 중성 지방 농도 400 mg/dL 미만, 400 mg/dL 이상 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 없어 Puavilai공식 [LDL−P =TC−HDL−TG/6]이 중성 지방 농도에 관계없이 전 범위에서 더 잘 적용되는 것으로 나타났다.

몇몇 연구에서 TG/5보다는 TG/6의 비율이 더 적합하다는 결과를 보였는데(DeLong et al., 1986; Noriyuki et al., 2000; Lindsey et al., 2004), Puavilai 등(2009)은 Thailand 인구 집단을 대상으로 12시간이상의 공복을 필요로 하는 중성지방 검사의 불편함을 개선하고자 중성지방 측정에 적절한 시간을 알아보기 위해 LDL 계산 공식을 적용하여 공복시간대별 관련성을 살펴본 결과 standard Friedewald equation (sfLDL)보다 더 잘 맞는 공식으로 modified Friedewald equation (mfLDL)= TC−HDL−1/6 TG를 제시하였다. 본 연구에서도 LDL−F(Friedewald) = TC−HDL−TG/5 의 상관계수(r=0.940)보다 LDL−P(Puavilai) = TC−HDL−TG/6 의 상관계수(r=0.947)가 더 높게 나타나 VLDL cholesterol에 해당하는 값으로 대입한 TG와 비율 1:5 보다 1:6 비율이 더 높은 상관을 보였을 뿐 아니라 실제 측정치와 더 적은 차이를 보여 앞으로 현실에 맞는 LDL 콜레스테롤 계산치 적용에 고려해야할 부분이다.

한편 여러 공식들에서 좋은 상관성을 제시하고 있긴 하지만, Lindsey 등(2004)은 LDL콜레스테롤 계산치가 직접 측정치보다 더 낮게 추정됨을 보고하였고, Teerakanchana 등(2007)의 연구 결과에서도 직접 측정치와 계산치 평균은 중성지방 150 mg/dL 이하에서 각각 123.7±39.8, 119.3±42.0, TG 151−200 mg/dL 에서 140.1±46.6, 130.2±45.7, TG 201−300 mg/dL 에서 155.3±58.0, 139.3±62.5, TG 301−400 mg/dL 에서 145.1±50.1, 126.6±51.5, TG 400 mg/dL 초과에서 144.1±102.5, 113.0±106.9 으로 나타나 본 연구에서 비교 결과와 그 경향이 동일하였다. 따라서 LDL콜레스테롤 계산치에 의한 고LDL콜레스테롤혈증 진단에서 직접 측정치보다 과소 평가될 수 있어 진단이나 경과 관찰 시 주의를 요한다.

지질 항목들 간의 관계를 분석한 결과 TG 400 mg/dL 미만 데이터를 모두 포함할 때 LDL cholesterol(direct) = 0.970TC −0.750 HDL−0.121 TG −9.829 이었으며 adjustment R^2 0.904, TG 400 mg/dL 이상에서 LDL cholesterol(direct) = 0.617 TC +0.510 HDL −0.07 TG −11.715 이었으며 adjustment R^2은 0.792로 나타나 TG 400 mg/dL 미만에서 설명력이 더 높았다. Teerakanchana 등(2007)은 LDL−F와 직접측정치와의 상관관계를 중성지방 농도를 더 세분화하여 분석하였는데, 중성지방 150 mg/dL 이하, 151~200 mg/dL, 201~300 mg/dL, 301~400 mg/dL, 400 mg/dL 초과에서 각각 상관계수는 0.937, 0.916, 0.980, 0.885, 0.959로 나타나 일반적으로 400 mg/dL 초과에서 낮은 상관성을 보였던 것과 달리 높은 상관성을 보였다. 전체 대상자의 추정 LDL−C=0.910TC−0.634HDL−0.111TG−6.755 이었고, 상관계수가 가장 높게 나온(r=0.980) 중성지방 201−300 mg/dL 범위에서는 LDL−C=0.950TC −0.415HDL−0.088TG−27.016 이었다. Hattori 등(1998)은 LDL−H= 0.94×TC−0.94×HDL−0.19× TG 를 제시하였으며 이는 Friedwald에 의해 제안된 공식과 거의 동등하였다.

최근에는 지질 항목들 중 아포지단백과의 관계도 다루어지고 있는데, Hoefner 등(2001)은 AMORIS(Apolipoprotein−Related Mortality Risk Study) 연구에서 LDL−cholesterol 농도 추정에 apoA−I 을 포함하여 LDL−A(mg/dL) = 18.53+0.99×TC−0.1×TG−0.61×apoA−I을 제시하였고,

Planella 등(1999)은 LDL-cholesterol 농도 추정에서 apoB 포함에 초점을 두어 LDL-P(mg/dL)=0.41×총콜레스테롤-0.14×중성지방+0.66×apoB-10.43을 제시하였다. 아포지단백과의 관계는 집단 검진이나 선별 검사에서 적용하기에는 무리가 있으나, 임상에서 고LDL콜레스테롤혈증 환자의 분류나 추적 관찰에는 유용하리라 생각한다.

NCEP-ATPⅢ(2002) 기준에서 LDL-cholesterol은 130 mg/dL 미만을 권장하고 있으며, 160 mg/dL 초과는 '높음'으로 분류하고, 치료목표는 100 mg/dL 이하를 유지하도록 추천하고 있다. 따라서 집단 검진이나 선별 검사 시 LDL-cholesterol 계산치로 진단을 하게 되면 LDL-cholesterol이 과소 추정될 가능성이 있으며 고LDL콜레스테롤혈증 환자 분류시 유병율이나 경과 관찰시 치료율이 낮게 추정될 우려가 있으므로 주의해야 하며, 추후 우리나라 지질항목 분포 패턴에 맞는 공식 적용을 위해 더 많은 데이터를 통해 검증하고 적용하는 것이 필요할 것이다.

참고문헌

1. Cordova, Caio Maurício Mendes de CM; Schneider, Carlos Rudi CR; Juttel, Iara Deise. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2004, 83: 476-487.
2. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lipple K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low-and very low-density lipoprotein cholesterol: the Lipid Research Clinis Prevalence Study. *JAMA*. 1986, 256(17):2372-2377.
3. European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *European Heart Journal*. 2011, 32:1769-1818.
4. Fujimoto, W Y. Friedewald's LDL-cholesterol estimation formula in a Japanese American population. National Library of Medicine. *Japanese circulation journal*. 1988, 52(7): 604-606.
5. Hata, Y Y; Nakajima, K K. Application of Friedewald's LDL-cholesterol estimation formula to serum lipids in the Japanese population. *Japanese circulation journal*. 1986, 50(12): 1191-1200.
6. Hattori Y, Suzuki M, Tsushima M, Yoshida M, Tokunaga Y, Wang Y, et al. : Development of approximate formula for LDL-chol, LDL-apoB and LDL-chol/LDL-apoB as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL. *Atherosclerosis*. 1998, 138:289-299.
7. Hilbert T. Lifshitz MS. Lipids and dyslipoproteinemia. In: McPherson RA and Pincus MR, eds. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 21st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007, p200-218.
8. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brien JF, Branum EL, Sun D, Meissner I: Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001, 47:266-274.
9. Lindsey, Cameron C CC; Graham, Maqual R MR; Johnston, Thomas P TP; Kiroff, Chelsea G CG; Freshley, Anna A; et al. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy*. 2004, 24(2): 167-172.
10. Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, Ethridge SF, Jayne EC. Performance of four homogenous direct methods for LDL-cholesterol. *Clin Chem*. 2002, 48:489-498.
11. Nauck M, Warnick GR, Rifai N, Methods for measurement of LDL cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem*. 2002, 48:236-254.
12. Noriyuki Nakanishi, Yoshio Matsuo, Hideo Yoneda, Koji Nakamura, Kenji Suzuki et al. Validity of the conventional indirect methods including Friedewald method for determining serum low-density lipoprotein cholesterol level: comparison with the direct homogeneous enzymatic analysis. *J Occup Health*. 2000, 42:130-137.
13. National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001, 285:2486-2497.
14. National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002,106:3143-3421.
15. Planella T, Cortes M, Martinez-Bru C, Gonzalez-Sastre F, Ordonez-Lianos J: Calculation of LDL-cholesterol by using apolipoprotein B for classification of nonchylomicron dyslipidemia. *Clin Chem*. 1999, 43:808-815.
16. Puavilai, Wilai W; Laorugpongse, Donpichit D; Deerochanawong, Chaicharn C; Muthapongthavorn, Namtip N; Srilert,

Pratueng P; et al. The accuracy in using modified Friedewald equation to calculate LDL from non-fast triglyceride: a pilot study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2009, 92(2): 182-187.

17. R.B.Carvalho, C.M.M. Cordova, S.J.Guyenet, P. Carrera-Bastos, S.Lindeberg. : A new simple, accurate formula for LDL cholesterol estimation. *Clin Chem*. 2010, 56(6):Suppl A 177-178.
18. Thirawuth Teerakanchana; Puavilai, Wilai; Suriyaprom, Kanjana; Rungsunn Tungtrongchitr. Comparative study of LDL-cholesterol levels in Thai patients by the direct method and using the Friedewald formulas. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2007, 38(3):519-527.
19. Trembley AJ, Morrissette H, Gagné JM, Begeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with β-quantification in a large population. *Clin Biochem*. 2004, 37:785-790.
20. William T. Friedewald, Robert I. Levy and Donald S. Fredrickson. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972, 18(6): 499-502.