

LDL-콜레스테롤의 Friedewald 계산값과 실측값 비교: 국민건강영양조사 2009-2010

장성옥^{1,2}, 이종석*

¹한국건강관리협회, ²한림대학교 경영학부, 한림경영연구소

Friedewald-Estimated Versus Directly Measured LDL-Cholesterol: KNHANES 2009-2010

Sungok Jang^{1,2}, Jongseok Lee^{2*}

¹Korea Association of Health Promotion, ²School of Business Administration, Hallym University

요약 LDL-콜레스테롤(LDL-C)은 심뇌혈관질환의 주된 교정 가능한 위험인자로서, 정확한 측정값을 임상에 적용하는 것이 중요하다. 하지만 LDL-C의 측정은 실제 측정이 아닌 Friedewald 공식에 의한 계산방법이 널리 이용되고 있다. 본 연구의 목적은 LDL-C의 Friedewald-추정값과 실측값을 비교하고, 두 방법의 LDL-C 위험수준 분류 일치도를 평가하는 것이다. 표본은 국민건강영양조사 2개년(2009년과 2010년)의 공개된 자료에서 추출되었고, 혈액 검사에서 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 직접 측정된 LDL-C, 그리고 중성지방 중 어느 한 결측치도 없는 4,319명을 연구대상으로 하였다. 중성지방 400 mg/dL 미만일 때, Friedewald-추정값과 실측값은 높은 상관관계를 보였고 ($r = 0.958$, $p < 0.001$), 위험수준 분류 일치 백분율은 82.7%이었다. 중성지방 수준이 높을수록, 일치 백분율은 낮았다. 중성지방 수준 150 mg/dL 미만, 150-200 mg/dL, 그리고 200-399 mg/dL일 때, 일치 백분율은 각각 85.4%, 78.2%, 그리고 71.4%이었다. Friedewald 공식은 중성지방 농도 150 mg/dL 미만에서는 LDL-C를 과대평가하는 반면, 중성지방 농도 150 mg/dL 이상에서는 과소평가하는 경향이 있었다. 이에 따라 LDL-C 위험수준 분류에 있어 그 범주가 과대평가된 사람은 382명 (9.1%)인 반면, 과소평가된 사람은 348명 (8.3%)이었다. 이러한 결과는 Friedewald-추정값의 LDL-C 과소평가뿐만 아니라, 과대평가도 심각한 문제일 수 있음을 제시한다.

Abstract Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a major modifiable risk factor for cardio- cerebrovascular disease. In clinical practice, however, it is primarily calculated using the Friedewald formula as a cost-effective method. The aim of this study was to compare Friedewald-estimated and directly measured LDL-C values and assess the concordance in guideline LDL-C risk classification between the two methods. The data were derived from the 2009 and 2010 Korea National Health and Nutrition Survey (KNHANES). Analysis was done for 4,319 subjects with lipid panels—total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), directly measured LDL-C using an enzymatic homogeneous assay, and triglycerides (TG). For subjects with TG lower than 400 mg/dL, Friedewald-estimated and directly measured LDL-C were highly correlated ($r = 0.958$, $p < 0.001$) and overall concordance was 82.7%. As TG increased, overall concordance decreased. Overall concordance was 85.4% at TG lower than 150 mg/dL; 78.2% at TG of 150-199 mg/dL; and 71.4% at TG of 200-399 mg/dL. The Friedewald equation tended to overestimate LDL-C when TG are of < 150 mg/dL; however, underestimate LDL-C when TG are of ≥ 150 mg/dL. As a result, Friedewald estimation misclassified 382 subjects (9.1%) in a higher category versus 348 subjects (8.3%) in a lower category. Our findings suggest that overestimation of LDL-C by the Friedewald formula can be a great problem as well as underestimation.

Keywords : Friedewald formula, Homogeneous assay, LDL-cholesterol, Validation

이 논문은 2014년도 한림대학교 교비 학술연구비(HRF-201408-010)에 의하여 연구되었음.

*Corresponding Author : Jongseok Lee(Hallym University)

Tel: +82-33-248-1842 email: ljs1844@hallym.ac.kr

Received July 20, 2015

Revised August 3, 2015

Accepted August 6, 2015

Published August 31, 2015

1. 서론

심혈관질환과 뇌혈관질환은 암과 함께 우리나라 사람의 3대 사망원인 질환이다[1]. LDL-콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)은 심뇌혈관질환의 주된 위험인자로서[2, 3], 그 정확한 측정값을 임상에 적용하는 것이 중요하다. 하지만 LDL-C의 측정은 실측이 아닌 Friedewald 공식에 의한 계산방법이 널리 이용되고 있다[4]. 우리나라 국가건강검진에서 중성지방이 400 mg/dL 미만인 사람들에게 대해서는 Friedewald 공식을 이용한 계산값을 사용한다. 2013년 국가건강검진에서 중성지방을 측정된 11,380,246명 중, 중성지방이 400 mg/dL 미만인 사람은 11,143,810 (98%)이었다[5]. 따라서 검진자 중 단지 2%만이 LDL-C를 실측 받았다는 것을 의미한다. 만약 중성지방이 400 mg/dL 미만인 98%를 모두 직접 측정하였다면, 1인당 LDL-C 검사비용이 5,980원 (2013년 기준)이므로 660억 원이 넘는 비용이 추가로 소요되었을 것이다.

Friedewald 공식은 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, 중성지방의 실측값을 이용하여, “LDL-C = 총 콜레스테롤 - HDL-콜레스테롤 - [중성지방/5]”로 계산된다[6]. 즉 VLDL-콜레스테롤의 추정치로서 [중성지방/5]를 사용하는 것이다. 이 공식이 처음 소개된 1972년도 논문에서[6], 중성지방 400 mg/dL 이상에서 공식에 의한 계산값이 부정확하다는 것은 이미 보고된 사실이다. 하지만 이후 많은 연구들은 중성지방 400 mg/dL 미만에서도, Friedewald 공식이 LDL-C를 과소추정하여 심뇌혈관질환 위험을 과소평가할 수 있다고 제시하였다[7-11]. 특히 중성지방 수준이 높은 사람[7, 8]이나 LDL-C 계산값 수준이 낮은 경우[9-11]에서 과소평가의 문제점을 지적한다. Hwang 등[12]은 한국인을 대상으로 한 연구에서, Friedewald 공식을 유의적인 오차 없이 사용할 수 있는 중성지방 수준은 36-298 mg/dL이라고 제시하였다.

본 연구의 목적은 LDL-C 농도의 측정을 위한 Friedewald 공식의 타당성을 평가하는 것이다. 이를 위해 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey, KNHANES)의 대규모 자료를 이용하여, LDL-C의 균질법을 이용한 실측값과 Friedewald 공식을 이용한 계산값을 비교하고, 두 방법의 LDL-C 위험수준 분류 일치도를 평가하였다. LDL-C 위험수준 분류는 미국 콜레스테롤 교육 프로그램 성인치료 패널 III (National Cholesterol Education Program

Adult Treatment Panel III, NCEP-ATP III)의 지침을 수 용한 국내 건강보험 급여기준을 따랐다. 이는 보험급여의 적용기준이 보건 의료기관의 행태를 결정하는 중요한 요소가 되기 때문이다.

2. 연구방법

2.1 연구대상

본 연구는 국민건강영양조사(KNHANES) 제4기 3차 년도와 제5기 1차년도의 공개된 자료[13, 14]를 이용하여 이루어졌다. KNHANES는 보건복지부 질병관리본부에서 매년 주기로 시행하는 전국규모의 단면조사(cross-sectional survey)이며, 표본은 전 국민을 대표할 수 있도록 계층화하여 추출된다. 표본 수를 증가시키기 위해 2개년(2009년, 2010년)의 자료를 통합하여 사용하였으며, 혈액 검사에서 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-C(직접 측정), 그리고 중성지방 중 어느 한 항목의 결측치도 없는 4,319명을 연구대상으로 하였다. KNHANES의 연도별 구성은 2009년 1,987명(남자 993명, 여자 994명), 그리고 2010년 2,332명(남자 1,151명, 여자 1,181명)이었다.

2.2 혈청지질검사와 LDL-C의 계산

대상자들은 8시간 이상 공복 상태에서 채혈한 후, 효소법을 사용하여 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 그리고 중성지방을 측정하였다. 시약은 각각 Pureauto S CHO-N, Cholestest N HDL, Pureauto S TG-N, 그리고 Cholestest-LDL (Sekisui Medical, Tokyo, Japan)을 사용하였다. 장비는 Hitachi Automatic Analyzer 7600(Hitachi, Tokyo, Japan)을 사용하였다.

LDL-C의 계산은 Friedewald 공식[6]과 함께, 이를 수정 및 보완한 4개의 공식[15-18]이 추가로 사용되었다. 총 콜레스테롤을 TC, HDL-콜레스테롤을 HDL-C, 그리고 중성지방을 TG로 나타낼 때, 각 공식과 계산값의 약어는 다음과 같다.

- F-LDL-C = TC - HDL-C - [TG/5] [6]
- N-LDL-C = TC - HDL-C - [TG/4] [15]
- H-LDL-C = 0.94 × [TC - HDL-C] - 0.19 × TG [16]

- P-LDL-C = TC - HDL-C - [TG/6] [17]
- H-LDL-C = 0.75 × [TC - HDL-C] [18]

LDL-C 실측값과 Friedewald-계산값은 국내 건강보
 험 급여기준에 따라 네 가지 위험수준(< 100, 100-129,
 130-159, 그리고 ≥ 160 mg/dL)으로 분류하였다. 그리
 고 중성지방 농도는 NCEP-ATP III 지침에 따라 네 집
 단(< 150, 150-199, 200-399, 그리고 ≥ 400 mg/dL)으
 로 구분하였다.

2.3 통계분석

통계 프로그램은 SPSS for Windows version 21.0
 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, 통계적
 유의성에 대한 판단은 유의수준 0.05를 기준으로 하였
 다. 구체적인 분석방법은 다음과 같다. 1) 성별, 연령집
 단, 그리고 지질변수(총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤,
 비-HDL-콜레스테롤, 중성지방)의 정상여부에 따라,
 LDL-C 위험수준의 변화를 파악하기 위해 교차분석을
 수행하였다. 추세의 유의성 판정은 카이제곱 정확한 경
 향분석(chi-square exact test for trend)을 통해 이루어졌
 다. 2) 중성지방 수준에 따른 LDL-C 실측값과

Friedewald-계산값의 선형관계를 파악하기 위해, 피어슨
 상관관계수(Pearson correlation)와 회귀분석(regression
 analysis)을 실시하였다. 3) 중성지방 수준에 따른
 LDL-C 실측값과 Friedewald-계산값의 차이를 분석하기
 위해, 대응표본 t-검정(paired t-test)을 수행하였다. 4)
 LDL-C 실측값과 Friedewald-계산값의 위험수준 분류
 일치도(concordance)를 평가하기 위해, LDL-C 위험수
 준을 범주화하여 교차분석을 수행하였다.

3. 연구결과

3.1 LDL-C 위험수준과 연구대상 특성

Table 1은 LDL-C 실측값(D-LDL-C)을 위험수준에
 따라 네 가지 범주로 구분하고, 주요 변수와 교차분석을
 수행한 결과이다. 연구대상 4,319명의 D-LDL-C 수준별
 분포는 정상 39.5%, 거의 정상 35.6%, 경계치 18.4%,
 그리고 높음 6.5%이었다. 성별에 따른 D-LDL-C 수준별
 비중은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 연령 50세를
 기준으로 집단을 구분할 때, 50세 미만 집단에 비해 50
 세 이상 집단은 상대적으로 D-LDL-C 수준이 높은 집단

Table 1. Baseline characteristics of the subjects according to D-LDL-C levels

Variable	Total n	D-LDL-C (mg/dL)				p ²⁾
		Optimal < 100 n (%) ¹⁾	Near optimal 100 - 129 n (%)	Borderline 130 - 159 n (%)	High ≥ 160 n (%)	
All subjects	4,319	1,704 (39.5)	1,539 (35.6)	794 (18.4)	282 (6.5)	
Gender						0.907
Men	2,144	846 (39.5)	762 (35.5)	394 (18.4)	142 (6.6)	
Women	2,175	858 (39.4)	777 (35.7)	400 (18.4)	140 (6.4)	
Age						<0.001
< 50 years	2,737	1,211 (44.2)	976 (35.7)	411 (15.0)	139 (5.1)	
≥ 50 years	1,582	493 (31.2)	563 (35.6)	383 (24.2)	143 (9.0)	
Total Cholesterol						<0.001
< 230 mg/dL	3,830	1,691 (44.7)	1,509 (39.4)	610 (15.9)	20 (0.5)	
≥ 230 mg/dL	489	13 (2.7)	30 (6.1)	119 (37.6)	262 (53.6)	
HDL-C						0.225
< 40 mg/dL	1,071	412 (38.5)	367 (34.3)	228 (21.3)	64 (6.0)	
≥ 40 mg/dL	3,248	1,292 (39.8)	1,172 (36.1)	566 (17.4)	218 (6.7)	
Non-HDL-C						<0.001
< 190 mg/dL	3,973	1,692 (42.6)	1,514 (38.1)	710 (17.9)	57 (1.4)	
≥ 190 mg/dL	346	12 (3.5)	25 (7.2)	84 (24.3)	225 (65.0)	
Triglycerides						<0.001
< 200 mg/dL	3,661	1,466 (40.0)	1,333 (36.4)	647 (17.7)	215 (5.9)	
≥ 200 mg/dL	658	238 (36.2)	206 (31.3)	147 (22.3)	67 (10.2)	

Note: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; D-LDL-C, directly measured LDL-C; HDL-C, how-density lipoprotein cholesterol.

1) Percentage within row in the parentheses.

2) Statistical significances were tested by Chi-square exact test for trend.

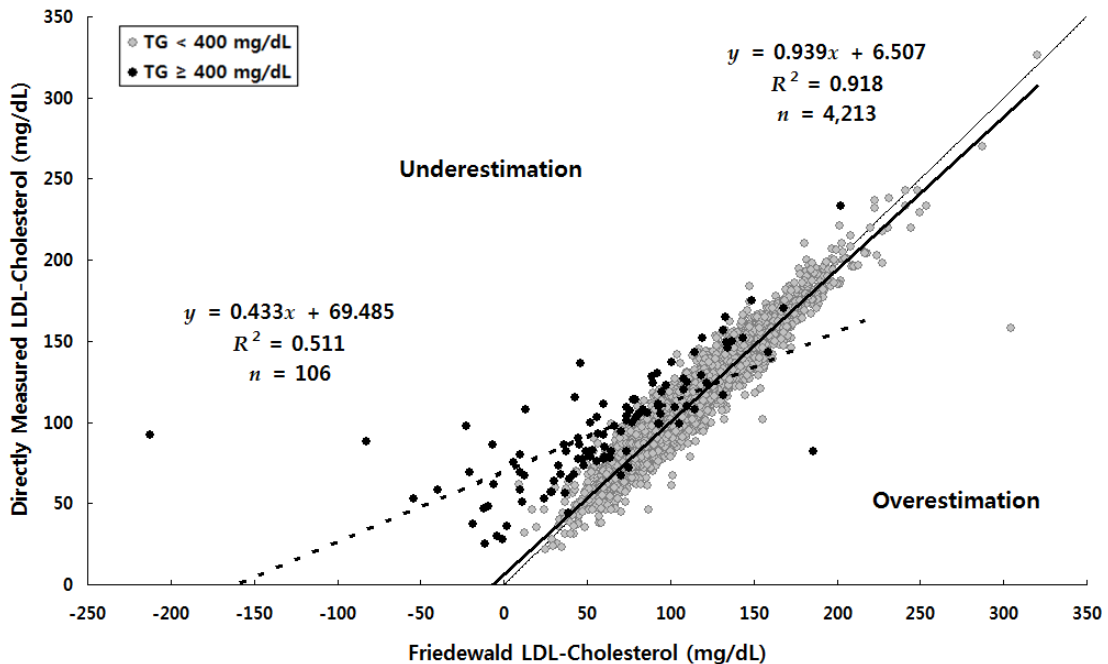


Fig. 1. Relationship between Friedewald-estimated and directly measured low-density lipoprotein cholesterol

의 비중이 컸으며, 이러한 차이는 통계적으로 유의했다. 총 콜레스테롤 230 mg/dL, HDL-콜레스테롤 40 mg/dL, 비-HDL-콜레스테롤 190 mg/dL, 그리고 중성지방 200 mg/dL을 기준으로 정상여부를 구분하였다. 총 콜레스테롤, 비-HDL-콜레스테롤, 중성지방의 비정상 집단은 각각 정상집단에 비해 D-LDL-C 수준이 높은 집단의 비중이 통계적으로 유의하게 컸다. 하지만 HDL-콜레스테롤의 비정상 집단(< 40 mg/dL)과 정상 집단은 D-LDL-C 수준별 비중에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

3.2 LDL-C 계산값과 실측값의 관계

Fig. 1은 Friedewald 공식에 의한 LDL-콜레스테롤 계산값(F-LDL-C)과 D-LDL-C의 관계를 도식화한 것이다. 중성지방 농도가 400 mg/dL 미만인 집단(4,213명)은 회색 점으로, 400 mg/dL 이상인 집단(106명)은 검은 점으로 나타내었다. 중성지방 농도 400 mg/dL 미만에서 F-LDL-C와 D-LDL-C는 높은 상관관계를 보여 ($r = 0.958$, $p < 0.001$), 적합된 회귀선의 설명력(R^2)은 91.8%이었다. 반면에 중성지방 400 mg/dL 이상인 집단 R^2 는 51.1%에 불과했다. 그리고 원점 (0, 0)으로부터 우상향

45°선을 회색 실선으로 제시하였다. 이 45°선을 기준으로 왼쪽에 있는 F-LDL-C 값들은 D-LDL-C를 과소추정(underestimation)한 것이며, 반대로 오른쪽은 과대추정(overestimation)한 것이다. 중성지방 농도 400 mg/dL 이상인 검은 점들은 대부분 과소 추정되었음을 알 수 있다.

Table 2는 중성지방 수준에 따른 F-LDL-C를 포함한 LDL-C 계산값들과 D-LDL-C의 선형관계를 파악하기 위해, 피어슨 상관관계와 회귀분석을 수행한 결과이다. 중성지방 수준에 따른 차이를 파악하기 위해, 중성지방 농도를 NCEP-ATP III 지침에 따라 네 가지 집단(< 150, 150-199, 200-399, 그리고 ≥ 400 mg/dL)으로 구분하였다. 먼저 F-LDL-C와 D-LDL-C의 상관계수는 중성지방 수준이 높아짐에 따라 각각 0.972, 0.966, 0.949, 그리고 0.715로 낮아졌다. 이에 따라 F-LDL-C가 D-LDL-C의 변동을 설명하는 정도인 R^2 도 각각 0.945, 0.933, 0.901, 그리고 0.511로 낮아졌다. 하지만 중성지방 400 mg/dL 미만에서는 회귀선의 적합도(R^2)가 모두 90%를 상회하였는데, 이는 다른 네 가지 공식을 사용한 LDL-C의 계산값들에서도 동일했다. 특히 Puavilai 등[17]의 공식을

Table 2. Relationship between D-LDL-C and estimated LDL-C using various formulas

Independent variable				Simple regression ¹⁾				
TG (mg/dL)	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i> ²⁾	β	(95% CI)	<i>a</i>	(95% CI)	<i>R</i> ²
F-LDL-C								
TG < 150	3,125	0.972	<0.001	0.963	(0.955, 0.971)	1.463	(0.538, 2.389)	0.945
150 - 199	536	0.966	<0.001	0.914	(0.893, 0.935)	13.890	(11.309, 16.471)	0.933
200 - 399	552	0.949	<0.001	0.851	(0.827, 0.874)	25.383	(22.613, 28.153)	0.901
≥ 400	106	0.715	<0.001	0.433	(0.351, 0.516)	69.485	(62.558, 76.412)	0.511
N-LDL-C								
TG < 150	3,125	0.966	<0.001	0.965	(0.956, 0.975)	5.328	(4.327, 6.330)	0.932
150 - 199	536	0.965	<0.001	0.912	(0.891, 0.933)	21.959	(19.527, 24.390)	0.931
200 - 399	552	0.944	<0.001	0.833	(0.809, 0.858)	38.437	(35.879, 40.996)	0.891
≥ 400	106	0.657	<0.001	0.366	(0.261, 0.411)	85.586	(79.960, 91.212)	0.431
H-LDL-C								
TG < 150	3,125	0.972	<0.001	1.025	(1.016, 1.033)	1.616	(0.688, 2.544)	0.945
150 - 199	536	0.966	<0.001	0.972	(0.950, 0.994)	14.232	(11.657, 16.807)	0.933
200 - 399	552	0.949	<0.001	0.905	(0.879, 0.930)	25.932	(23.173, 28.691)	0.901
≥ 400	106	0.712	<0.001	0.456	(0.369, 0.543)	70.316	(63.467, 77.165)	0.507
P-LDL-C								
TG < 150	3,125	0.975	<0.001	0.958	(0.951, 0.96)	-0.781	(-1.669, 0.108)	0.951
150 - 199	536	0.966	<0.001	0.915	(0.894, 0.936)	8.549	(5.860, 11.238)	0.933
200 - 399	552	0.950	<0.001	0.858	(0.835, 0.882)	16.897	(13.938, 19.856)	0.903
≥ 400	106	0.749	<0.001	0.506	(0.419, 0.593)	54.820	(46.440, 63.200)	0.557
C-LDL-C								
TG < 150	3,125	0.974	<0.001	1.210	(1.200, 1.219)	-7.996	(-8.959, -7.033)	0.949
150 - 199	536	0.964	<0.001	1.219	(1.190, 1.247)	-17.440	(-20.795, -14.085)	0.930
200 - 399	552	0.925	<0.001	1.122	(1.084, 1.161)	-18.625	(-23.494, -13.757)	0.856
≥ 400	106	0.540	<0.001	0.512	(0.356, 0.667)	26.160	(4.225, 48.094)	0.284

Note: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; D-LDL-C, directly-measured LDL-C; TG, Triglycerides; F-LDL-C, LDL-C estimated by the Friedewald formula [6]; N-LDL-C, LDL-C estimated by the Nakjima formula [15]; H-LDL-C, LDL-C estimated by the Hattori formula [16]; P-LDL-C, Estimated LDL-C estimated by the Puavilai formula [17]; C-LDL-C, Estimated LDL-C estimated by the Cordova formula [18].

1) Regression model: DLDL-C = $a + \beta \times$ Estimated LDL-C

2) Statistical significances were tested by Pearson correlation analysis.

이용하여 계산된 LDL-C의 추정값은 F-LDL-C에 비해, 모든 중성지방 수준에서 D-LDL-C와 상관계수가 약간 높거나 동일했다.

3.3 F-LDL-C와 D-LDL-C의 차이 비교

Fig. 2는 중성지방 농도 400 mg/dL 미만일 때, 중성지방 수준을 기준으로 LDL-C의 Friedewald 계산값과 실측값의 차이(= F-LDL-C - D-LD-C)를 도식화한 것이다. 그 값이 양수(+)인 경우 F-LDL-C가 D-LD-C를 과대평가한 것이며, 반대로 음수(-)인 경우 과소평가한 것이다. 중성지방 수준이 높아질수록, F-LDL-C가 D-LD-C를 과소평가하는 사례가 증대했다.

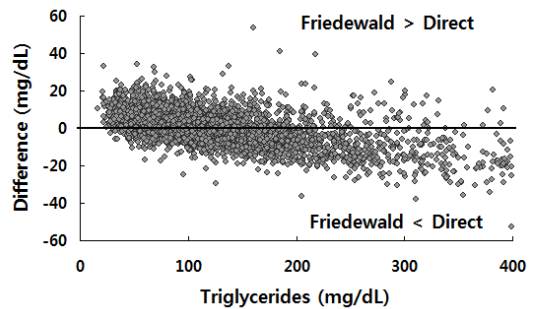


Fig. 2. Difference in Friedewald estimated and directly measured LDL-C

Table 3은 F-LDL-C와 D-LDL-C의 차이에 대한 대응 표본 *t*-검정을 수행한 결과이다. 중성지방 수준이 150mg/dL 미만일 때는 차이의 평균이 통계적으로 유의하게 0보다 컸지만, 중성지방 150-199 mg/dL과 200-399 mg/dL인 집단에서는 차이의 평균이 통계적으로 유의하게 0보다 작았다. 이는 중성지방이 낮은 수준에서는 F-LDL-C가 D-LDL-C를 과대평가하는 경향이 있지만, 중성지방이 높은 수준에서는 과소평가하는 경향이 있다는 것을 의미한다.

Table 3. Mean Comparison by triglyceride levels

TG, mg/dL (n)	Mean (SD), mg/dL		p ¹⁾
	F-LDL-C	D-LDL-C	
< 400 (4,213)	111.2 (31.7)	110.9 (31.1)	0.028
< 150 (3,125)	110.0 (30.0)	107.4 (29.4)	<0.001
150-199 (536)	119.2 (32.8)	122.9 (31.0)	<0.001
200-399 (552)	110.3 (39.6)	119.2 (35.5)	<0.001

Note: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; SD, standard deviation.

1) P-values were calculated by the paired *t*-test.

3.4 LDL-C 위험수준의 분류 일치도

중성지방 농도 400 mg/dL 미만인 4,213명에 대하여, F-LDL-C와 D-LDL-C의 위험수준 분류 일치도를 분석한 결과는 Table 4와 같다. LDL-C의 위험수준을 국내 건강보험 급여기준에 따라 네 가지 범주(< 100, 100-129, 130-159, 그리고 ≥ 160 mg/dL)로 구분하였을 때, 중성지방 400 mg/dL 미만인 집단에서 F-LDL-C와 D-LDL-C의 범주가 동일하게 분류된 일치 백분율(percent concordance)은 82.7%이었다. 중성지방 농도에 따라 세 집단(< 150, 150-199, 그리고 200-399 mg/dL)으로 구분하면, 일치 백분율은 각각 85.4%, 78.2%, 그리고 71.4%로서 중성지방 수준이 높아짐에 따라 일치도는 낮아졌다.

F-LDL-C와 D-LDL-C의 위험수준 분류가 불일치할 때, F-LDL-C 범주가 D-LDL-C 범주보다 낮게 평가된 경우를 과소평가, 반대로 높게 평가된 경우를 과대평가로 정의할 수 있다. Fig. 3은 중성지방의 수준에 따른 과소평가와 과대평가의 비중 제시한 것이다. 중성지방 400

Table 4. Concordance between L-LDL-C and F-LDL-C according to TG levels, TG < 400 mg/dL

TG (mg/dL)	F-LDL-C (mg/dL)	n	D-LDL-C (mg/dL)				Overall Concordant
			Optimal (< 100) n (%) ¹⁾	Near optimal (100 - 129) n (%)	Borderline (130 - 159) n (%)	High (≥ 160) n (%)	
TG < 400							3,483 (82.7%)
	F-LDL-C < 100	1,621	1,454 (89.7)	167 (10.3)	0	0	
	100 - 129	1,533	192 (12.5)	1,203 (78.5)	138 (9.0)	0	
	130 - 159	770	0	136 (17.7)	591 (76.8)	43 (5.6)	
	≥ 160	289	0	0	54 (18.7)	235 (81.3)	
Total		4,213	1,646 (39.1)	1,506 (35.7)	783 (18.6)	278 (6.6)	
TG < 150							2,670 (85.4%)
	F-LDL-C < 100	1,232	1,165 (94.6)	67 (5.4)	0	0	
	100 - 129	1,177	117 (15.0)	959 (81.5)	41 (3.5)	0	
	130 - 159	532	0	124 (23.3)	398 (74.8)	10 (1.9)	
	≥ 160	184	0	0	36 (19.6)	148 (80.4)	
Total		3,125	1,342 (42.9)	1,150 (36.8)	475 (15.2)	158 (5.1)	
150 ≤ TG < 200							419 (78.2%)
	F-LDL-C < 100	159	118 (74.2)	41 (25.8)	0	0	
	100 - 129	186	6 (3.2)	136 (73.1)	44 (23.7)	0	
	130 - 159	136	0	6 (4.4)	119 (87.5)	11 (8.1)	
	≥ 160	55	0	0	9 (16.4)	46 (83.6)	
Total		536	124 (23.1)	183 (34.1)	172 (32.1)	57 (10.6)	
200 ≤ TG < 400							394 (71.4%)
	F-LDL-C < 100	230	171 (74.3)	59 (25.7)	0	0	
	100 - 129	170	9 (5.3)	108 (63.5)	53 (31.2)	0	
	130 - 159	102	0	6 (5.9)	74 (72.5)	22 (21.6)	
	≥ 160	50	0	0	9 (18.0)	41 (82.0)	
Total		552	180 (32.6)	173 (31.3)	136 (24.6)	63 (11.4)	

Note: LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; D-LDL-C, directly-measured LDL-C; F-LDL-C, LDL-C estimated by the Friedewald formula[6]; TG, Triglycerides.

1) Percentage within row in the parentheses.

mg/dL 미만인 4,213명 중, 과소평가는 348명(8.3%), 과대평가는 382명(9.1%)이었다. 중성지방 수준이 증가할수록 과소평가의 비중은 증가하는 반면, 과대평가의 비중은 감소했다. 중성지방 농도 150 mg/dL 미만인 3,152명 중, 과소평가와 과대평가는 각각 118명(3.8%)와 277명(8.9%)이었다. 중성지방 농도 150-199 mg/dL인 536명 중, 과소평가와 과대평가는 각각 96명(17.9%)와 21명(3.9%)이었다. 중성지방 농도 200-399 mg/dL인 552명 중, 과소평가와 과대평가는 각각 134명(24.3%)와 24명(4.3%)이었다.

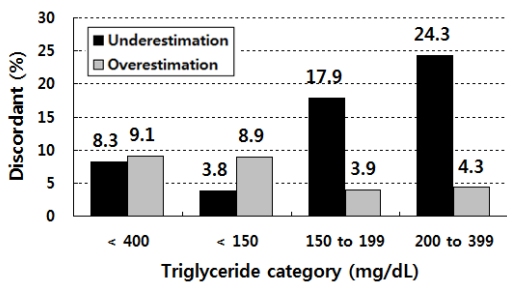


Fig. 3. Discordance in the LDL-C classification by triglyceride categories

4. 고찰 및 결론

최근 의료현장에서 LDL-C를 실측하는 것이 증가하는 추세이지만, 전 세계적으로 대규모의 건강검진에서는 Friedewald 공식을 이용한 계산법이 널리 이용되고 있다. 국내 국가건강검진에서도 중성지방 농도 400 mg/dL 미만인 사람들에게 대해서는 Friedewald-계산법을 사용한다. 2013년 국가건강검진에서 중성지방을 측정한 11,380,246명 중, 중성지방 농도 400 mg/dL 이상인 사람은 236,436명으로 2.1%에 불과했다는 사실을 고려할 때, LDL-C 측정을 위해 계산법이 얼마나 많이 사용되는지 알 수 있다.

본 연구는 한국인 모집단을 대표하는 국민건강영양조사 2개년(2009년, 2010년) 자료를 이용하여, 총 4,319명을 연구대상으로 Friedewald 공식을 이용한 LDL-C 계산법의 타당성을 평가하고자 하였다. 이를 위해 먼저 LDL-C Friedewald-계산값과 실측값의 선형관계를 분석하였다. 중성지방 농도 400 mg/dL 미만인 4,213명(97.5%)의 두 값의 상관계수는 0.958로 매우 높은 반면,

400 mg/dL 이상인 106명(2.5%)의 상관계수는 0.715로 낮아졌다. 중성지방 농도 400 mg/dL 미만인 경우에도, 중성지방 수준이 증가할수록 상관관계가 낮아졌다. 중성지방 농도를 기준으로 세 집단(< 150, 150-199, 그리고 200-399 mg/dL)으로 구분할 때, 상관계수는 각각 0.972, 0.966, 그리고 0.949이었다. 이러한 결과는 한국인 1,161명을 대상으로 한 국내 연구[19]에서 중성지방 수준에 따라 상관계수가 각각 0.970, 0.958, 0.932, 그리고 0.774라는 결과와 유사하다. Friedewald 공식을 수정 및 보완한 4가지 공식[15-18]에 의한 LDL-C 계산값과 실측값의 상관관계를 각각 분석한 결과, Friedewald 공식을 대체할 수 있을 만큼 LDL-C 실측값과 높은 관련성을 보이는 계산값은 없었다.

그러면 중성지방 농도 400 mg/dL 미만에서 상관계수가 매우 높다는 것이 Friedewald 공식을 이용한 LDL-C 계산값에 타당성을 부여하는가? 이를 확인하기 위하여 Friedewald-계산값과 실측값의 위험수준 분류 일치도를 분석하였다(Table 4). LDL-C의 위험수준 분류는 국내 건강보험 급여기준에 따라, < 100, 100-129, 130-159, 그리고 ≥ 160 mg/dL의 네 범주로 구분하였다. Friedewald-계산값과 실측값의 LDL-C 범주가 동일하게 분류된 경우는 중성지방 농도 400 mg/dL 미만인 4,213명 중 3,483명(82.7%)이었다. 348명(8.3%)은 실제 LDL-C 범주보다 낮게 분류되어 과소평가되었고, 382명(9.1%)은 높은 범주로 과대평가되었다. 이는 Friedewald-계산값이 실측값을 과소평가한다는 기존 연구[7-11]와는 달리, 과대평가 오류도 과소평가 오류만큼 높은 수준이라는 것을 제시한다. 한국인 1,929명을 대상으로 한 연구[12]에서도, 위험수준 분류에 있어 과소평가와 과대평가가 각각 9.3%와 9.2%로 비슷하게 나타났다.

Friedewald-계산값과 실측값의 차이를 중성지방 수준에 따라 분석한 결과, 중성지방 농도 150 mg/dL 미만에서는 Friedewald-계산값이 LDL-C를 과대평가하는 반면, 중성지방 150 mg/dL 이상에서는 과소평가하는 경향이 있었다(Table 3). 본 연구의 대상자 4,319명 중, 중성지방 농도 150 mg/dL 미만인 사람은 3,125명으로 72.4% 수준이었다. 2013년 국가건강검진에서 중성지방 농도 150 mg/dL 미만인 사람의 비중은 71.2%(8,104,546명)로서 비슷한 수준이었다[5]. 따라서 본 연구 표본의 중성지방 분포가 왜곡되어 과대평가가 많이 발생했다고 볼

수 없다. Martin 등[20]도 중성지방 농도 150 mg/dL 미만에서 Friedewald-계산값이 LDL-C를 과대평가하는 경향이 있다고 보고하였다.

중성지방 수준이 Friedewald-계산값의 정확도에 영향을 미친다는 것은 많은 기존 연구들에서 제시되어 왔다 [7, 8, 19-22]. 본 연구에서도 중성지방 수준이 증가할수록, Friedewald-계산값과 실측값의 위험수준 분류 일치도는 낮아졌다. 중성지방 농도에 따라 150 미만, 150-199, 그리고 200-399 mg/dL의 세 집단으로 구분할 때, 일치 백분율은 각각 85.4%, 78.2%, 그리고 71.4%이었다(Table 4). 이러한 맥락에서 Hur 등[19]은 LDL-C 실측기준을 중성지방 농도 200 mg/dL 이상으로 낮출 것을 제안하였다. 하지만 2013년 국가건강검진에서 중성지방 농도가 200-399 mg/dL인 사람은 13.3%(1,514,627명)에 불과했다는 사실을 고려할 때[5], LDL-C 실측기준을 낮추는 것은 완전한 해결책이 되지 못한다.

Friedewald-계산값의 LDL-C 위험분류 불일치로 인한 오류를 과소평가와 과대평가로 구분할 때, 중성지방 수준이 낮은 수준에서는 과대평가 비중이 높은 반면, 중성지방이 높은 수준에서는 과소평가 비중이 높았다. 중성지방 수준을 세 집단(< 150, 150-199, 그리고 200-399 mg/dL)으로 구분할 때, 과소평가 vs. 과대평가 비중은 각각 3.8% vs. 8.9%, 17.9% vs. 3.9%, 그리고 24.3% vs. 4.3%이었다(Fig. 3). 그리고 전술한 바와 같이 중성지방 농도 400 mg/dL 미만에서, 과대평가 비중은 9.1%로 과소평가 8.3%보다 조금 높은 수준이었다.

본 연구는 국민건강영양조사라는 일반 한국인을 대표하는 대규모 표본을 사용하여, LDL-C 측정값으로서 Friedewald-계산값과 실측값의 비교를 통해 위험분류 일치도를 평가하였다는데 의의가 있다. 본 연구 결과는 Friedewald-계산값의 LDL-C 과소평가뿐만 아니라, 과대평가도 심각한 문제일 수 있음을 제시한다. 과소평가는 질병에 걸린 사람을 음성 판정하는 음성오류(false negative)를 만들며, 반대로 과대평가는 질병에 걸리지 않은 사람을 양성 판정하는 양성오류(false positive)를 발생시킨다. 두 가지 오류로 인한 사회적 비용이 장기적 관점에서 전체를 실측하는 비용보다 클 수 있기 때문에, LDL-C의 직접 측정을 고려해볼 필요가 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같으며, 이는 향후 연구과제가 될 것이다. 첫째, Friedewald-계산값과 실측값의 차이에 영향을 미치는 변수는 중성지방뿐만 아니라 총 콜

레스테롤, LDL-C, HDL-콜레스테롤 수준 등 다양할 수 있는데, 이에 대한 분석을 수행하지 못했다. 둘째, Friedewald-계산값의 사용과 관련된 두 가지 오류의 구체적인 비용을 고려하지 못했다. 국가건강검진에서 LDL-C의 직접 측정을 위해서는 막대한 비용이 소요되기 때문에, 오류로 인한 사회적 비용과의 비교분석이 필요하다. 셋째, 본 연구에서 사용된 LDL-C 직접 측정방법은 균질법이었다. 다양한 LDL-C 실측 방법에서 Friedewald 공식의 타당성이 검증될 필요가 있다.

References

- [1] Statistics Korea, Annual report on the cause of death statistics, 2013.
- [2] W. T. Gaziano, T. A., "What's new with measuring cholesterol?", *JAMA*, 310(19), pp. 2043-2044, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282775>
- [3] D. Steinberg, "Thematic review series; the pathogenesis of atherosclerosis; an interpretive history of the cholesterol controversy, part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia", *Journal of Lipid Research*, 46, pp. 2037-2051, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.r500010-jlr200>
- [4] E. A. Stein, "Measuring LDL cholesterol: for old and new calculations, Is there an optimal formula?", *Clinical Chemistry*, 60(12), pp. 1466-1468, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.232793>
- [5] National Health Insurance Service, 2013 National Health Screening Statistical Yearbook, 2014.
- [6] W. T. Friedewald, R. I. Levy, D. S. Fredrickson, "Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge", *Clinical Chemistry*, 18(6), pp. 499-502, 1972.
- [7] C. C. Lindsey, M. R. Graham, T. P. Johnston, et al., "A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level", *Pharmacotherapy*, 24(2), pp. 167-172, 2004. DOI: <http://dx.doi.org/10.1592/phco.24.2.167.33142>
- [8] K. R. Kulkarni, "Cholesterol profile measurement by VAP method, *Clinics in Laboratory Medicine*", 26, pp. 787-802, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2006.07.004>
- [9] H. Scharnagl, M. Nauck, H. Wieland, W. März, "The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations" *Clinical Chemistry and Laboratory*

Medicine, 39(5), pp. 426-431, 2001.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2001.068>

[10] K. R. Jun, H. I. Park, S. Chun, et al., "Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the LDL-C concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 46(3), pp. 371-375, 2008.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2008.064>

[11] L. Sibal, R. D. Neely, A. Jones, et al., "Friedewald equation underestimates LDL-C at low concentrations in young people with and without type 1 diabetes", *Diabetic Medicine*, 27(1), pp. 37-45, 2010.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02888.x>

[12] Y. C. Hwang, H. Y. Ahn, I. K. Jeong, et al., "Optimal range of triglyceride values to estimate serum low density lipoprotein cholesterol concentration in Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009". *Journal of Korean Medical Science*, 27, pp. 1530-1535, 2012.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.12.1530>

[13] Korea Centers for Disease Control and Prevention, The Fourth Korea National Health and Nutrition Survey (KNHANES IV-3), 2009.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.8.3773>

[14] Korea Centers for Disease Control and Prevention, The Fifth Korea National Health and Nutrition Survey (KNHANES V-1). 2010.

[15] Y. Y. Hatta, K. K. Nakajima, "Application of Friedewald's LDL-cholesterol estimation formula to serum lipids in the Japanese population", *Japanese Circulation Journal*, 50(12), pp. 1191-1200, 1986.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/jcj.50.1191>

[16] Y. Hattori, M. Suzuki, M. Tsushima, et al., "Development of approximate formula for LDL-cholesterol, LDL-apo B and LDL-cholesterol/LDL-apo B as indices of hyperapobetalipoproteinemia and small dense LDL". *Atherosclerosis*, 138(2), pp. 289-299, 1998.
 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00034-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00034-3)

[17] W. Puavilai, D. Laorugpongse, C. Deerochanawong, 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*, 92(2), pp. 182-187, 2009.

[18] C. M. Cordova, M. M. Cordova, "A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort", *Annals of Clinical Biochemistry*, 50(1), pp. 13-19, 2013.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1258/acb.2012.011259>

[19] M. N. Hur, C. S. Kim, M. J. Park, et al., "Analysis of low-density lipoprotein cholesterol by homogeneous assay in comparison with Friedewald formula", *Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 23(2), pp. 104-108, 2003.

[20] S. S. Martin, M. J. Blaha, M. B. Elshazly et al., "Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications", *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), pp. 732-739, 2013.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.079>

[21] M. Nauck, G. R. Warnick, N. Rifai, "Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation", *Clinical Chemistry*, 48(2), pp. 236-254, 2002.

[22] M. J. Oliveira, H. E. Deventer, L. M. Bachmann, et al., "Evaluation of four different equations for calculating LDL-C with eight different direct HDL-C assays", *Clinica Chimica Acta*, 423(23), pp. 135-140, 2013.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.009>

장성옥(Sungok Jang)

[정회원]



- 2012년 2월 : 한림대학교 경영대학원 MBA(경영학 석사)
- 2013년 2월 ~ 현재 : 한림대학교 경영학부 (박사과정)
- 2013년 5월 ~ 현재 : 한국건강관리협회 연구원
- 1994년 7월 ~ 현재 : 한국건강관리협회 광주전남 진단검사과장

<관심분야>

경영전략, 보건의료, 진단검사

이종석(Jongseok Lee)

[정회원]



- 1995년 2월 : KAIST 경영과학과 (경영학 석사)
- 2003년 2월 : KAIST 경영공학과 (경영학 박사)
- 2004년 7월 ~ 2005년 8월 : 한양대학교 연구교수
- 2005년 9월 ~ 현재 : 한림대학교 경영학부 교수

<관심분야>

경영전략, 보건의료, 정보통신