

직접 측정된 저밀도지단백콜레스테롤과
Friedewald 계산 값의 상관성 분석

연세대학교 보건대학원

건강증진교육학과

원 재 희

직접 측정된 저밀도지단백콜레스테롤과
Friedewald 계산 값의 상관성 분석

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사학위 논문으로 제출함

2007년 12월 일

연세대학교 보건대학원

건강증진교육학과

원 재 회

원재회의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 보건대학원

건강증진교육학과

2007년 12월 일

감사의 말씀

논문지도는 물론 입학에서 졸업까지 세심한 배려와 관심 그리고 격려를 아끼지 않으신 지선하 교수님께 진심으로 감사의 말씀을 드립니다. 통계학도 즐겁게 배울 수 있는 학문임을 알게 해주신 남정모 교수님께 두 손 모아 감사드립니다. 대학원 입학 추천서를 써주시고 학기마다 관심을 보여주신 이경원 과장님, 논문 심사와 저의 부족한 부분을 채워주신 임종백 교수님께 깊이 감사드립니다.

학기마다 배려를 아끼지 않으신 김계련 파트장님께 지면을 빌어서 진심으로 감사의 말씀을 드리고, 같이 일하며 힘과 용기를 주신 화학과트 모든 선생님들 그리고 박정용 선생님, 의국 김주원 선생님, 건강증진교육학과 이선주 조교선생님께도 감사의 말씀을 드립니다.

중학생 두 자녀를 키우며 남편의 늦은 대학원 생활을 이해하고 지원해준 내 사랑하는 이용숙 내자에게 고마움을 표합니다. 내 두 자녀 원중호, 원미연에게 학교생활로 많은 시간을 같이하지 못한 것을 미안하게 생각하며 이를 이해해준 자녀들에게도 고마움을 표합니다.

강원도 시골에 사시면서 40넘은 자식에게 '학비를 보태주지 못해 미안하다'는 아버님 말씀에 오히려 죄송함과 자식 사랑에는 끝이 없음을 알게 해주신 부모님께 감사드립니다. 그리고 형님과 동생 미자, 희정, 왕희 그리고 부실하고 불편한 자식 걱정을 끝까지 놓지 못하시고 고인이 되신 사랑하는 어머님께 이 논문을 드립니다.

저자 씀

목 차

국문 요약	i
I. 서론	1
1. 연구배경	1
2. 연구목적	4
3. 이론적 고찰	6
II. 연구방법	8
1. 연구대상 및 자료수집	8
2. 분석방법	10
III. 연구결과	11
1. 연구대상의 특성	11
2. Friedewald 계산식에 사용된 중성지방의 분석	13
3. Friedewald 계산식 보정을 위한 분석	18
4. 총 콜레스테롤과의 상관성분석	20
5. NCEP-ATPⅢ 기준에 따른 LDL-콜레스테롤 분류의 일치율 비교 ·	23
IV. 고찰	24
V. 결론	32
참고문헌	34
부 록	41
ABSTRACT	47

표 목 차

표 1. 연구대상의 일반적인 특성	11
표 2. DLDL-콜레스테롤과 FLDL-콜레스테롤의 회귀분석, 상관분석, Paired t-test 결과	14
표 3. 중성지방 농도별 Bias의 95%신뢰구간 결과 (교정 전)	17
표 4. 중성지방 농도와 평가 범주별 %Bias의 평균 및 표준편차	19
표 5. 총 콜레스테롤 농도별 DLDL-콜레스테롤과 FLDL-콜레스테롤의 회귀분석, 상관분석, Paired t-test 결과	20
표 6. 중성지방과 총 콜레스테롤의 농도별 %Bias의 결과(교정 전)	22
표 7. NCEP-ATPⅢ의 guidelines에 따른 분류 비교 (보정 전·후)	23

그림 목차

그림 1. 저밀도지단백콜레스테롤 측정의 검사원리	9
그림 2. 연령별 측정변수의 농도변화	12
그림 3. 중성지방과 %Bias Plot (교정 전)	15
그림 4. 중성지방과 %Bias Plot (교정 후)	16

부록 목차

부록 1. 측정변수 설명	41
부록 2. 연령 범주별 결과	42
부록 3. 중성지방과 고밀도지단백콜레스테롤의 Plot	43
부록 4. 중성지방과 연령의 Plot	44
부록 5. 관상동맥질환 발현의 일차적 예방을 위한 치료지침 적용 분석	45

국문 요약

이 연구는 직접 측정된 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)과 Friedewald 계산치(Friedewald Low Density Lipoprotein Cholesterol, FLDL-C)와의 비교 분석을 통하여 현재 국민건강영양조사 및 역학연구에서 자료를 분석할 때 Friedewald 계산식을 이용하여 관상동맥질환의 위험요인 중의 하나인 LDL-C를 계산하여 사용하는 것의 유용성 여부를 평가하고자 하였다.

연구대상자는 세브란스병원 건강증진센터의 1년간의 검진자료를 사용했다. LDL-C를 저밀도 지단백 콜레스테롤의 실측치(Direct Low Density Lipoprotein Cholesterol, DLDL-C)로 사용하였고, 혈액검사 결과 중 중성지방(Triglyceride, TG), 총 콜레스테롤(Total Cholesterol, TC), 고밀도 지단백 콜레스테롤(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)을 사용하여 전통적인 Friedewald 계산식과 Friedewald 계산식을 변형한 보정식을 이용하여 계산치를 구하고 이를 실측치와 비교하였다.

FLDL-C의 보정을 위한 계산식은 TG농도 50-99mg/dL에서 TG/6, TG농도 100 mg/dL 이상부터 TG/6.5로 계산했고 TG 농도 50mg/dL 이하에서는 기존의 결과를 사용하였다. 연구의 결과는 다음과 같다.

1. DLDL-C와 고전적인 Friedewald 계산식에 의하여 구한 FLDL-C의 전반적인 상관계수는 $r=0.9246$, 회귀방정식은 $Y=0.9021X+16.60$ 이었다. TG를 농도에 따라 12개 범주로 구분하여 분석한 결과 TG 농도 100mg/dL

이하의 일부 검체에서 FLDL-C이 높게 측정되는 경향을 보였고, TG 농도 250 mg/dL 이상부터 대부분 DLDL-C이 높게 측정되었다. TG 농도 범주에 따라 두 변수의 관계를 분석한 paired t-test 결과는 모든 범주에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고, DLDL-C 평균이 6.1mg/dL 높았다.

2. FLDL-C를 TG 농도에 따라 교정 후 분석한 DLDL-C와 FLDL-C의 상관 계수는 $r=0.9371$, 회귀방정식은 $Y=0.9109X+10.20$ 이었다. 분석 결과 TG 농도 100mg/dL 이하에서 일부의 FLDL-C가 여전히 높게 측정되는 경향을 보였고, 100mg/dL 이상부터 평균을 중심으로 일정한 Bias를 보였다. TG의 농도에 따라 두 변수의 결과를 분석한 paired t-test 결과 모든 범주에서 여전히 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

3. NCEP-ATPIII(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)에서 제시한 분류에 따라 LDL-C를 Optimal부터 Very high까지 다섯 단계로 분류하고, 이 경계수치에 따른 DLDL-C와 FLDL-C의 분포 비교결과 Optimal 범위에서 일치율이 92.6%, Near optimal 단계에서는 67.1%, Borderline high에서 56.8%, High와 Very high단계에서는 각각 53%, 54%로 LDL-C 농도가 증가할수록 일치율이 감소하였다.

4. FLDL-C를 TG 농도에 따라 교정한 후 경계수치에 따른 DLDL-C와 FLDL-C의 분포를 비교한 결과 LDL-C 수치가 Optimal 범위에서

88.1%, Near optimal 단계에서는 77.4%, Borderline high에서 71.2%, High와 Very high 단계에서는 각각 71.2%와 70.1%의 일치율을 보였다. 두 측정법간의 일치도는 교정 전 Cohen's kappa=0.5922(95% 신뢰한계 0.5810-0.6034), 교정 후 kappa=0.6951(95% 신뢰한계 0.6849-0.7052)이었다.

결론적으로 직접 측정한 LDL-C 대신에 Friedewald 계산식으로 관상 동맥질환의 위험요인을 예측하려할 때에는 고전적인 Friedewald 계산식의 사용보다 TG 농도에 따라 FLDL-C를 보정하여 사용하는 것이 더욱더 실측치에 가까운 LDL-C를 구하기 위한 하나의 대안이 될 수 있을 것으로 여겨진다.

핵심되는 말 : 저밀도 지단백 콜레스테롤(DLDDL-C)

Friedewald 계산치(FLDL-C)

I. 서 론

1. 연구배경

1997년부터 2006년까지의 10년간 한국인의 연도별 사망원인 중 심혈관 질환이 계속 3위를 차지하였고, 최근 4년간 계속 증가하여 남자는 인구 10만 명 중 42.0명, 여자는 40.9명으로 높은 비중을 차지하고 있다. 전체 심장 질환 중 2000년 이후 허혈성 심장질환이 계속 증가하여 기타 심장질환으로 인한 사망률을 앞서 인구 10만 명당 29.2명을 차지하며 관심이 집중되고 있다(통계청, 2006년 사망원인 통계연보).

관상동맥질환은 비만증가 및 영양섭취 불균형으로 선진국은 물론 개도국에서도 사회 문제화 되고 있다. 관상동맥 질환의 발병과 밀접한 관련이 있는 위험인자로는 흡연, 혈압, 콜레스테롤, 당뇨병, 비만, 육체적 활동 정도, 음주, 사회경제적인 요인, 식이습관, 가족력, 유전, 경구피임약, 혈액학적요인 등이 알려져 있다(Ockne et al, 1992; Schectman et al, 1993). 특히 혈청 총 콜레스테롤(Total Cholesterol, TC)의 약 2/3를 차지하는 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low Density lipoprotein Cholesterol, LDL-C)은 단독 또는 NCEP-ATPⅢ(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ)에서 제시한 위험요소들과 함께 관상동맥질환의 주요한 원인으로 작용하는 것으로 보고되었다(NCEP, 2001, Neaton et al, 1984; Martin, 1986). TC와 관상동맥질환의 상관관계는 Framingham Heart Study

등과 같은 연구에서 잘 알려져 있다(Sacks et al, 1996). NCEP-ATPⅢ에서 제시한 guideline에서도 심혈관질환의 예방을 위하여 LDL-C 농도를 낮추는 것을 일차적인 목표로 삼았다(Brown, 2001; Sniderman et al, 1997).

최근 균질법을 이용한 LDL-C 직접측정이 대학병원 및 대형 검진센터를 위주로 확대 보급되어 사용되고 이와 관련된 연구들이 있으나 (김규원 등, 2003; 민도식 등, 1999; 박준완 등, 2002; 박정배, 2006; 윤여민, 2000; 임환섭, 1999; 홍기숙, 1997) 비용 및 제한된 분석여건 등으로 아직도 많은 경우 Friedewald 계산식을 사용하여 LDL-C를 구하여 건강검진과 역학연구 그리고 임상에서 널리 사용되고 있다.

미국 CAP(College of American Pathologists)에 가입하여 2007년 2회차 검사에 답한 5,653검사실 중, 직접법을 사용하여 답한 검사실은 2,156곳(38.1%), Friedewald 계산을 이용하여 답한 검사실은 3,555곳(62.8%)으로 아직도 계산식이 널리 사용되고 있으며, Friedewald 계산 중 TG/5를 사용한 검사실이 3,497(98.3%), TG/6을 사용한 검사실이 58(1.6%)곳이었다.

최근 환자치료를 위한 임상목적의 검사에서 기존의 Friedewald 공식의 사용뿐만 아니라, 계산에 사용되는 TC, 중성지방(Triglyceride, TG), 고밀도 지단백 콜레스테롤(High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C)의 측정 방법에 따라 Friedewald 공식을 변형하여 TG/2.2 그리고 TG/2.6 등 다양한 형태의 계산식을 사용하고 있다. 이와 관련하여 직접 측정된 저밀도 지단백 콜레스테롤(Direct Low Density Lipoprotein Cholesterol, DLDL-C)과 Friedewald 계산치(Friedewald Low Density Lipoprotein Cholesterol, FLDL-C)의 비교분석에서 고전적인 Friedewald 공식인 TG/5 보다 DeLong 등이 제안한 TG/6으로 계산된 값의 bias가 가장 작았다고

발표하였다(서병성 등, 2007). 또한 Wang 등은 TG가 높은 경우와 마찬가지로 TG가 낮은 경우 Friedewald 공식에 따른 LDL-C의 결과는 실제 측정치보다 더 높게 측정된다고 주장하였다(Wang et al, 2001). 그러나 대부분의 연구 자료는 서구의 통계자료를 바탕으로 이루어진 것이므로 한국인의 식생활과 생활환경 등을 고려할 때 서양인과 다른 혈중지질분포를 보일 것으로 생각되며, Friedewald 공식에 의한 계산법 역시, 전통적인 방법을 사용하기 시작한 당시와 현재의 분석장비, 시약, 반응법 등의 변화로 이와 관련된 연구가 필요할 것이다. 따라서 본 연구에서 LDL-C를 FLDL-C와 비교하여 Friedewald 공식의 재평가와 국민건강영양 조사 및 역학연구 분석 적용여부에 사용기준을 제시하고자 한다.

2. 연구목적

관상동맥질환의 예방은 두 가지 측면으로 고려될 수 있다. 한 가지는 관상동맥질환이 없는 사람에서 관상동맥 위험도를 줄이는 일차적 예방이고, 다른 하나는 이미 관상동맥질환이 있는 환자에서 앞으로 발생할 심혈관계 위험도를 줄이는 이차적 예방이다(손지원 등, 2000; Amsterdam et al, 1998). 현재 일차적 예방과 연구를 목적으로 LDL-C의 측정을 위해 역학 및 국민건강조사에서 가장 널리 쓰이는 방법은 Friedewald 공식에 의한 계산법이다(Friedewald et al, 1972). Friedewald 계산식의 사용상 제한점에도 불구하고 그 편리성, 과거 자료의 분석 그리고 수가 등의 문제로 2001년, 2004년의 국민건강영양조사나 대부분의 역학연구에서 LDL-C를 직접측정하지 않고 Friedewald의 계산식에 의해서 산출된 값을 이용하고 있다. 따라서 본 연구에서는 우리나라 사람의 경우 위에서 언급한 제한점을 포함한 여러 요소를 비교분석하여 LDL-콜레스테롤의 계산치가 실측치를 대체하여 사용 가능한지를 평가 하고자 한다. 구체적인 내용은 다음과 같다.

첫째, 전통적인 Friedewald 계산식에 의한 LDL-C와 Friedewald 계산식을 변형하여 보정한 LDL-C를 실측치와 비교한다. 비교분석방법은 상관분석 및 회귀분석 그리고 paired t-test 검정을 시행한다.

둘째, Friedewald 계산식에서 가장 큰 변수인 TG와의 상관성 관련요인으로서 TC, 연령, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), HDL-C, 공복혈당,

흡연, 음주에 따른 영향을 분석한다.

셋째, NCEP-ATPⅢ에서 제시한 분류에 따라 LDL-C를 Optimal부터 Very high까지 다섯 단계로 분류하고 이 경계수치에 따라 두 변수의 교정 전·후 일치율을 비교분석한다.

3. 이론적 고찰

LDL-C는 1.019~1.063 kg/L의 hydrated density와 20~30 nm정도의 입자 크기를 갖고, 전기 영동상에서 β mobility를 보인다(Roheim, 1995). LDL-C의 측정에는 다양한 방법들이 쓰여 왔으며, 여기에는 액체크로마토그래피법, 침전법, 전기영동법, 베타지단백정량검사(β -quantification)로 불리는 초원심분리법, 면역침전법 및 Friedewald 공식에 의한 계산법 등이 포함된다. Friedewald 계산식은 다음과 같다.

$[FLDL-C=TC-HDL-C-TG/5](mg/dL)$ (Friedewald, 1972), 공식의 이론적 근거는 초저밀도 지단백 콜레스테롤(Very Low-density lipoprotein Cholesterol, VLDL-C)에서 TG와 TC비가 17-20%정도로 일정하다는 가정 하에 사용된다(McNamara JR, 1990). 이는 VLDL-C가 혈중 TG를 운반하는데 수식이 $TG:VLDL-C=5:1$ 이라는 이론에 근거한다(Bealian et al, 2000). 그러나 이 공식은 사용이 간편한 대신 계산에 사용된 항목의 검사 오차에 따른 영향이 있고, 공복을 하지 않으면 소량의 Chylomicron이 항상 존재하여 결과에 영향을 주므로 적어도 12시간 금식을 요하는 불편함이 있다. TypeIII 가족성 고지혈증(dysbetalipoproteinemia) 환자에서는 지단백의 TC와 TG의 비율이 증가하므로 계산치가 과대평가 되므로 사용할 수 없으며, TG가 400mg/dL 이상인 경우도 VLDL의 TC와 TG 비율이 감소하여 계산치가 과소평가 되므로 사용할 수 없다고 하였다(Smets, 2001). 심근경색 직후 또는 간질환이 동반된 알콜중독 환자에게서도 적용할 수 없다고 알려져 있다(Matias, 1994). 또한, 당뇨, 말기 신질환, 간부전 등에 동반되는 이차성 고

지단백혈증에서도 간질환 자체에 의하여 LDL-C와 HDL-C의 중성지방 비율이 높아지고, 반대로 VLDL에서 TG비율이 낮아짐으로 Friedewald 공식을 신뢰할 수 없다는 보고가 있다(Nauck et al, 2002). 그 외에 FLDL-C는 아포지단백 [Apolipoprotein (a), LP(a)] 를 포함하지 않으므로 혈청내 LP(a) 농도가 높은 경우 혈청 계산치가 과대평가되므로 TC에서 LP(a)콜레스테롤을 고려해야만 한다고 하였다(Utermann, 1989).

II. 연구방법

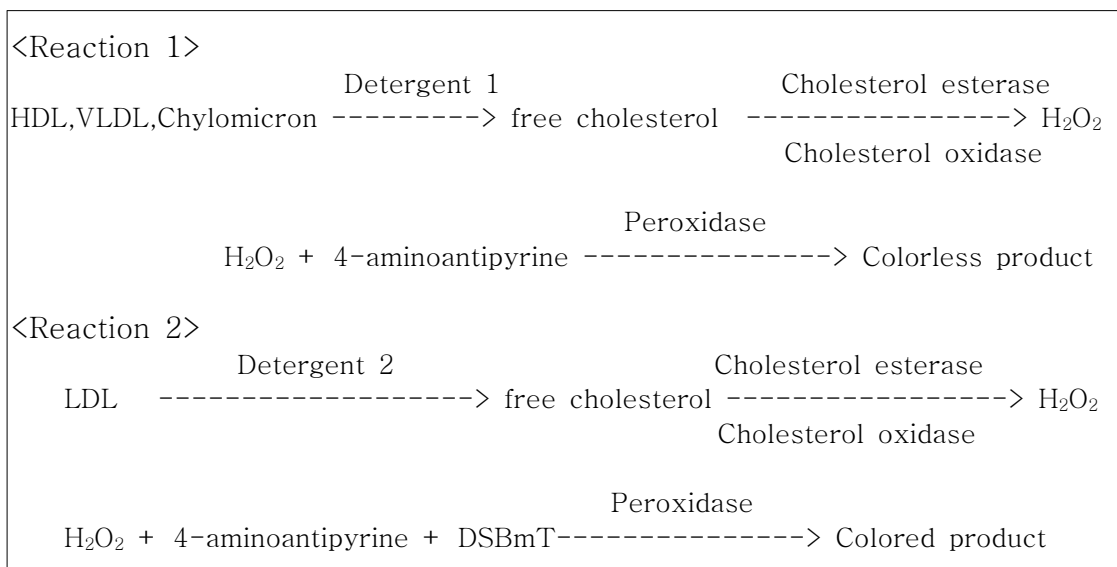
1. 연구대상 및 자료수집

2005년 1월부터 12월 사이에 세브란스병원 건강증진센터의 건강검진 대상자 13,126명(남자 7,223명, 여자 5,903명)의 자료에서 LDL-C를 DLDL-C로 사용하였고, TC, TG 그리고 HDL-C를 이용하여 Friedewald 공식을 이용한 FLDL-C를 구하였다. 혈액 채취 및 검사 시행은 12시간 금식 후 채혈을 원칙으로 하였으며 절대 안정 상태에서 채혈하여 3000 rpm에 20분간 원심분리 후 해당 검사파트로 이송되어 당일 TG, TC, HDL-C 그리고 LDL-C를 측정하였다. TC, HDL-C, LDL-C 측정에는 Daichi(Tokyo, Japan), TG 측정에는 Roche diagnostics(Mannheim, Germany)의 시약을 사용하였다. TC는 Enzymatic, colorimetry method를 사용하였고, TG는 (Without Glycerol Blank with Without Serum Blank, Enzymatic : Glycerol Phosphate Oxidase method)를 사용하였다. HDL-C는 Homogeneous Techniques 중 Accelerator Selective Detergent method로 측정하였으며, LDL-C는 Heterogeneous Techniques의 Liquid Selective Detergent method를 사용하였다. 이상의 검사방법은 CAP(College of American Pathologist)의 Method Principle Master List의 분류에 따른 것이다. 측정 장비는 Hitachi 7600-200(Hitachi high technologies Co., Tokyo, Japan) 자동화학 분석기를 사용하였다. 각 항목별 정도관리는 내부정도관리와 대한임상검사정도관리 및 CAP를 통한 외부정도관리를 시행하였다.

FLDL-C의 계산은 Friedewald 공식 ($LDL-C=TC-HDL-C-TG/5$) (mg/dL)에 따랐다. TG 농도별로 FLDL-C의 보정을 위하여 변형된 Friedewald 계산식은 TG 농도 50mg/dL 이하에서는 기존의 결과를 사용하였으며, TG 50-99mg/dL범위에서는 ($LDL-C=TC-HDL-C-TG/6$), TG 100mg/dL 이상부터는 ($LDL-C=TC-HDL-C-TG/6.5$)로 계산하였다.

LDL-C의 직접치(DLDL-C) 측정은 다음의 검사 원리에 따랐다. Reaction 1에서 Special detergent에 의하여 HDL, VLDL, Chylomicron이 용해되며 다른 지질성분인 LDL은 용해되지 않는다. 용해된 free cholesterol은 esterase, oxidase에 의하여 과산화수소로 전환되며 이는 peroxidase에 의하여 무색의 산물을 만들고, Reaction 2에서는 LDL이 detergent에 의하여 용해되고 용해된 free cholesterol의 양을 546nm main, 600nm sub에서 흡광도를 측정 및 정량하였다.

그림 1. 저밀도지단백콜레스테롤 측정의 검사원리



2. 분석방법

본 연구에서 LDL-C와 FLDL-C의 선형관계는 회귀분석, 상관관계는 Pearson's 상관계수, 유의성검정은 paired t-test, 그리고 LDL-C의 범주별 일치도 판정은 Cohen's Kappa 검정통계로 분석하였다.

직접 측정된 LDL-C를 실측치로 사용하였고, 혈액검사 결과를 사용하여 전통적인 Friedewald 계산식과 Friedewald 계산식을 변형한 보정식을 이용하여 계산치를 구하여 이를 실측치와 비교하였다.

TG 농도의 경계수치는 NCEP-ATPⅢ에서 제시한 기준을 포함하여 세부적으로 연구하기 위하여 공식에서 가장 큰 변수로 여겨지는 TG를 50mg/dL 이하와 계산식의 사용 한계를 넘어서는 550mg/dL 이상까지 50mg/dL 단위로 범주화하여 분석하였다. 본 연구에서는 TG외에 공식에 직접 사용된 TC, HDL-C를 분석하였고, 공식과 관련 없지만 TG와 관련성을 확인하기 위하여 연령, BMI, 공복혈당, 흡연, 음주를 추가하여 분석하였다.

NCEP-ATPⅢ에서는 임상적 판단을 위하여 LDL-C를 Optimal부터 Very high까지 다섯 단계로 분류하였는데 이 범주에 따른 두 변수의 분포를 비교하여 범주별 일치율을 교정 전·후로 구분하여 비교하였다.

자료분석은 SAS Ver.8을 이용하여 변수별 기초기술통계량과 회귀분석, 상관분석, paired t-test 그리고 Cohen's Kappa를 통하여 통계적 유의성 검정 및 일치도 판정을 하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 연구대상의 특성

가. 연구대상의 일반적 특성

본 연구의 대상자인 13,126명(남자 7,223명, 여자 5,903명)의 연령 평균은 47.4세(남자 47.3세, 여자 47.7세), BMI 23.7kg/m², 공복혈당 91.7mg/dL, TC 187mg/dL, TG 138mg/dL, HDL-C는 51.9mg/dL 그리고 LDL-C는 114mg/dL이었다. HDL-C를 제외한 모든 변수에서 남자가 여자보다 평균이 높았다(표1).

표 1. 연구대상의 일반적인 특성

	전체			남자			여자			t	p
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD		
연령	13,242	47.4	11.3	7223	47.3	11.0	5,904	47.5	11.7	-0.95	0.3441
BMI	13,229	23.7	3.0	7217	24.4	2.8	5,897	22.9	3.1	28.89	<.00001
혈당	13,234	91.7	19.5	7218	94.5	21.6	5,901	88.2	16.0	19.17	<.00001
TC	13,234	186.8	32.8	7218	188.1	32.2	5,901	185.2	33.6	4.91	<.00001
TG	13,234	137.6	93.0	7218	158.1	104.4	5,901	112.6	69.0	29.88	<.00001
HDL-C	13,234	51.9	12.4	7218	48.5	11.1	5,901	55.9	12.7	-35.19	<.00001
LDL-C	13,234	113.5	29.0	7218	116.0	28.5	5,901	110.5	29.3	10.75	<.00001

BMI (Body mass index) : 체질량지수(kg/m²)

TC : Total cholesterol (mg/dL), TG : Triglyceride (mg/dL)

HDL-C : High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

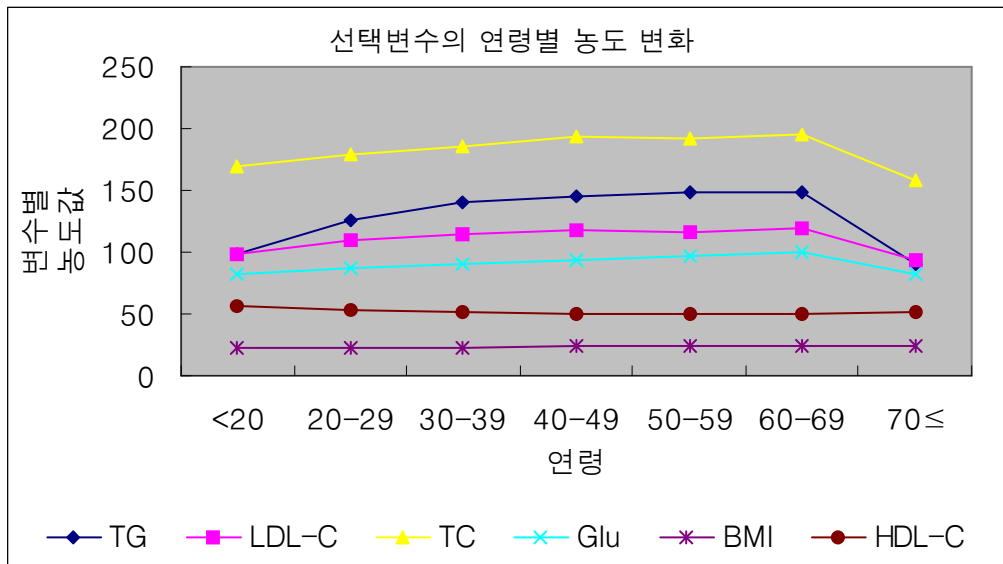
LDL-C : Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

SD(Standard deviation) : 표준편차, Mean : 평균, 혈당 : 공복혈당

나. 연령별 중성지방, 총 콜레스테롤, 혈당 등의 농도변화

TC, TG, LDL-C, BMI는 연령의 증가와 비례하여 증가하였고, 60-70세를 기점으로 감소하였다. HDL-C은 사춘기를 정점으로 감소하기 시작하였다 (그림 2). 이상의 결과를 기준으로 각 변수의 농도별 DLDL-C와 FLDL-C의 회귀분석, 상관분석 그리고 Paired t-test를 시행하였다.

그림 2. 연령별 측정변수의 농도변화



BMI (Body mass index)(kg/m²)

Glu(Glucose) : 공복혈당

TC : Total cholesterol (mg/dL)

TG : Triglyceride (mg/dL)

HDL-C : High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

LDL-C : Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

2. Friedewald 계산식에 사용된 중성지방의 분석

가. 중성지방 농도별 DLDL-C와 FLDL-C의 통계분석

DLDL-C와 FLDL-C의 선형회귀방정식 $Y=0.9021X+16.60$, 상관계수 $r=0.9246$ 이었으며, DLDL-C의 평균값이 FLDL-C보다 6mg/dL 높았다. TG 농도 50mg/dL 이하에서 회귀식 $Y=0.9251X+6.72$, $r=0.9408$ 이었고 평균의 차이는 없었다. NCEP-ATPⅢ 기준에 따른 분류에서 Borderline high (139-199mg/dL)에 속하는 범주인 TG 농도 150-199mg/dL에서 $r=0.9369$, $Y=0.9225X+14.55$ 였으며 Friedewald 계산식의 한계를 벗어나는 TG 농도 400-449mg/dL에서 $Y=0.8440X+33.376$, $r=0.8880$ 으로 TG 농도가 증가할수록 두 변수의 상관관계 및 회귀식의 직선성은 감소하였으며, 평균의 차이는 증가하였다. TG의 농도 증가에 따른 DLDL-C와 FLDL-C의 paired t-test 결과 모든 범주에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다(표 2).

표 2. DLDL-콜레스테롤과 FLDL-콜레스테롤의 회귀분석, 상관분석, Paired t-test 결과(교정 전)

TG (mg/dL)	n	Linear regression	r	DLDL-C(mg/dL)	FLDL-C(mg/dL)	p
				Mean±SD(range)	Mean±SD(range)	
All	13,234	Y=0.9021X+ 16.60	0.9246	113±29(29-282)	107±30(-62-274)	<.0001
남	7,218	Y=0.8786X+ 21.12	0.9203	116±29(30-246)	108±30(-62-251)	<.0001
여	5,901	Y=0.9271X+ 11.48	0.9356	110±29(29-282)	107±30(-2-274)	<.0001
<50	483	Y=0.9251X+ 6.72	0.9408	90±22(44-167)	90±23(39-163)	<.0001
남	90	Y=0.9721X+ 3.50	0.9625	92±23(48-137)	91±23(46-163)	<.0001
여	389	Y=0.9100X+ 7.78	0.9355	90±22(44-165)	90±23(40-162)	<.0001
50-99	4,760	Y=0.9278X+ 10.36	0.9475	106±27(29-271)	103±27(20-274)	<.0001
남	1,938	Y=0.9227X+ 11.48	0.9470	109±27(30-246)	105±27(20-251)	<.0001
여	2,777	Y=0.9287X+ 9.82	0.9475	102±(31-274)	102±27(31-274)	<.0001
100-149	3,864	Y=0.9225X+ 14.55	0.9369	119±28(28-282)	113±28(21-253)	<.0001
남	2,244	Y=0.9319X+ 14.46	0.9438	120±27(35-244)	113±27(21-245)	<.0001
여	1,584	Y=0.9136X+ 14.16	0.9307	118±29(29-282)	114±30(26-253)	<.0001
150-199	1,989	Y=0.8964X+ 19.64	0.9328	123±29(44-251)	115±30(31-259)	<.0001
남	1,360	Y=0.9047X+ 19.51	0.9377	122±28(50-717)	113±29(31-234)	<.0001
여	613	Y=0.8864X+ 19.00	0.9258	124±30(45-251)	119±31(39-259)	<.0001
200-249	999	Y=0.8906X+ 22.42	0.9191	121±30(33-220)	111±31(8-208)	<.0001
남	708	Y=0.8974X+ 22.45	0.9215	121±30(33-220)	110±31(8-204)	<.0001
여	282	Y=0.8827X+ 21.36	0.9175	122±29(52-211)	114±30(38-209)	<.0001
250-299	522	Y=0.8492X+ 27.92	0.8893	116±29(42-200)	104±30(26-193)	<.0001
남	377	Y=0.8584X+ 28.73	0.9004	117±28(42-185)	103±29(26-182)	<.0001
여	143	Y=0.8433X+ 24.77	0.8762	115±31(43-200)	107±32(30-193)	<.0001
300-349	256	Y=0.8781X+ 26.82	0.9080	115±32(42-194)	100±33(26-187)	<.0001
남	193	Y=0.9065X+ 25.79	0.9231	116±31(43-194)	99±32(29-187)	<.0001
여	62	Y=0.8015X+ 28.76	0.8840	109±31(42-169)	100±35(26-182)	<.0001
350-399	121	Y=0.8440X+ 33.37	0.8880	113±28(51-200)	95±29(16-201)	<.0001
남	105	Y=0.8496X+ 33.22	0.8951	113±30(51-200)	94±30(16-201)	<.0001
여	15	Y=0.7971X+ 36.09	0.8212	110±22(62-153)	93±23(39-136)	<.0001
400-449	80	Y=0.7843X+ 37.87	0.8441	109±33(36-192)	91±36(4-195)	<.0001
남	65	Y=0.9054X+ 31.24	0.9190	109±33(36-182)	86±34(4-170)	<.0001
여	15	Y=0.6322X+ 37.90	0.7272	107±33(59-192)	110±38(40-195)	<.0001
450-499	52	Y=0.7336X+ 42.71	0.8042	100±31(35-201)	79±34(24-159)	<.0001
남	45	Y=0.7472X+ 43.09	0.8283	100±31(35-201)	77±34(24-159)	<.0001
여	7	Y=0.7716X+ 30.07	0.6194	99±25(66-130)	89±20(66-125)	<.0001
500-549	27	Y=0.7484X+ 45.33	0.8467	89±25(41-167)	59±28(8-145)	<.0001
남	23	Y=0.5247X+ 55.62	0.7023	90±16(41-108)	53±22(8-91)	<.0001
여	4	Y=0.9613X+ 34.71	0.9570	123±39(72-167)	92±39(51-145)	<.0001
550≤	81	Y=0.5560X+ 59.27	0.7231	88±33(34-240)	51±44(-62-189)	<.0001
남	70	Y=0.4288X+ 65.93	0.6508	86±26(46-174)	47±44(-62-131)	<.0001
여	10	Y=1.0222X+ 28.52	0.9647	98±67(34-240)	68±63(-2-189)	<.0001

Y=DLDL-C; X=FLDL-C, TG : Triglyceride (mg/dL)

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

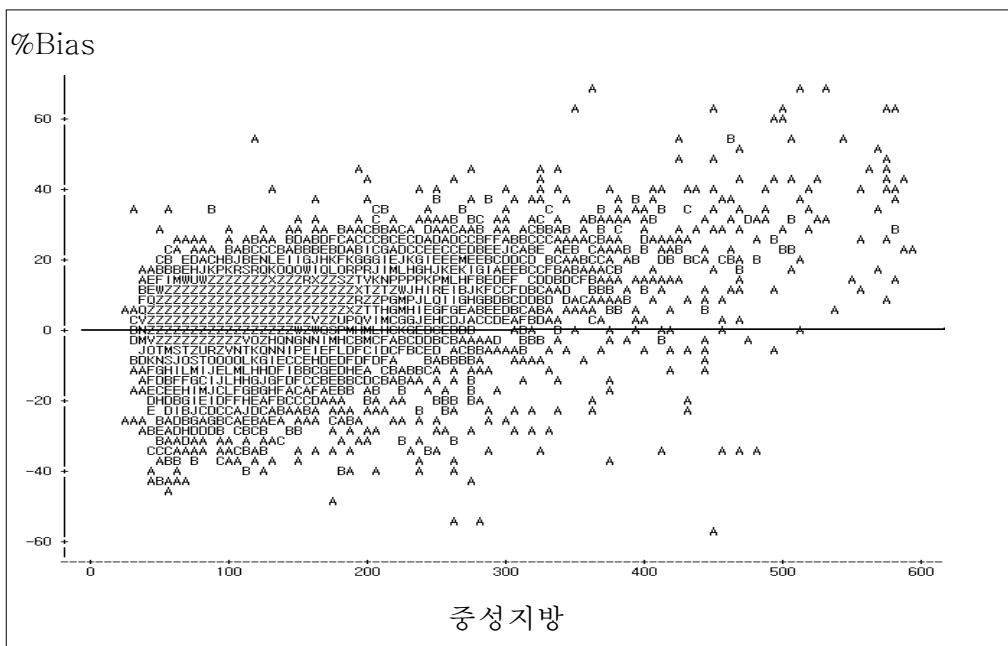
Mean : 평균

SD : 표준편차

나. 중성지방 농도와 %Bias Plot(교정 전)

TG농도에 따른 Bias Plot결과 TG농도 100mg/dL 이하에서 일부검체는 DLDL-C에 비하여 FLDL-C가 높게 측정되는 양상을 볼 수 있었지만 평균의 분석을 위한 Paired t-test 분석 결과 DLDL-C의 평균이 더 높았다. TG 농도 250mg/dL 이상에서는 전반적으로 DLDL-C가 FLDL-C에 비하여 높게 측정되는 경향을 관찰할 수 있었다(그림 3). Paired t-test 결과 TG 모든 범주에서 유의한 차이가 있었다.

그림 3. 중성지방과 %Bias Plot (교정 전)



$Bias = (DLDL-C) - (FLDL-C)$, $\%Bias = (Bias/DLDDL-C)*100$

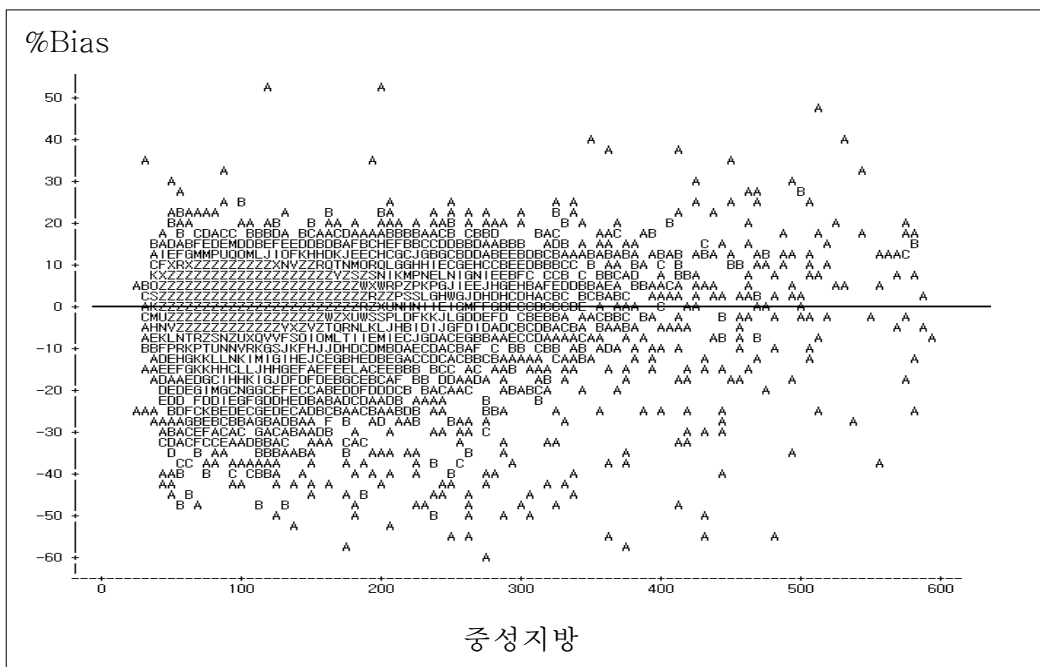
DLDDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

다. Friedewald 계산식 보정 후 중성지방 농도와 %Bias Plot

Friedewald 계산식의 보정 후 DLDL-C와 FLDL-C의 상관계수 $r=0.9371$ 회귀방정식 $Y=0.9109X+10.2$ 였다. TG농도 100mg/dL 이하에서 일부검체는 여전히 DLDL-C에 비하여 FLDL-C가 높게 측정되는 경향을 보였고, TG농도 250mg/dL 이상부터는 평균을 중심으로 고르게 대칭되어 분포하는 경향을 관찰할 수 있었다(그림 4). 교정 후에도 Paired t-test 결과는 TG 모든 범주에서 유의한 차이가 있었다.

그림 4. 중성지방과 %Bias Plot (교정 후)



$Bias = (DLDL-C) - (FLDL-C)$, $\%Bias = (Bias/DLDL-C)*100$

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

라. 중성지방 농도별 Bias의 신뢰구간 (교정 전)

DLDL-C와 FLDL-C 차이의 평균은 6.0mg/dL, 표준편차 11.4mg/dL였고, 95% 신뢰구간에서 대체로 허용범위(-16.8-28.8) 안에 속하였다. TG농도 150mg/dL 이하의 낮은 경우에서 음의 값을 보였고 이중 494건(3.74%)이 -2SD이하였다. TG농도 200mg/dL 이상의 경우에서 양의 값을 보였고 252건(1.90%)이 +2SD을 벗어났고, 이중 Friedewald 계산식의 한계인 TG농도 400mg/dL 이상의 115건(0.87%)을 제외하면 실제 +2SD 이상인 경우는 137건(1.03%)이었다(표 3).

표 3. 중성지방 농도별 Bias의 95%신뢰구간 결과 (교정 전)

TG(mg/dL)	Bias			Total
	<-16.8	-16.8-28.8	28.8<	
<50	23(0.17%)	459(3.47%)	1(0.01%)	483(3.65%)
50-99	187(1.41%)	4,571(34.54%)	2(0.02%)	4,760(35.97%)
100-149	137(1.04%)	3,721(28.12%)	6(0.05%)	3,864(29.20%)
150-199	67(0.51%)	1,912(14.45%)	10(0.08%)	1,989(15.03%)
200-249	37(0.28%)	937(7.08%)	25(0.19%)	999(7.55%)
250-299	24(0.18%)	463(3.50%)	35(0.26%)	522(3.94%)
300-349	8(0.06%)	216(1.63%)	32(0.24%)	256(1.93%)
350-399	2(0.02%)	93(0.70%)	26(0.20%)	121(0.91%)
400≤	9(0.07%)	116(0.88%)	115(0.87%)	240(1.81%)
Total	494(3.74%)	12,488(94.36%)	252(1.90%)	13,234(100.00%)

Bias = (DLDL-C) - (FLDL-C)

TG : Triglyceride (mg/dL)

3. Friedewald 계산식 보정을 위한 분석

가. 중성지방 농도와 평가 범주별 분석

TG 농도 50mg/dL 이하에서 TG/5일 때 %Bias가 가장 적었고, TG 50-99mg/dL 범주에서 TG/6 그리고 TG 100mg/dL 이상에서 TG/6.5로 계산 할 때 %Bias의 평균 및 표준편차가 가장 적었다. 일반적으로 여자가 남자보다 %Bias의 평균 및 표준편차가 적었다(표 4).

표 4. 중성지방 농도와 평가 범주별 %Bias의 평균 및 표준편차

TG (mg/dL)	n	평가 범주						
		TG/4	TG/4.5	TG/5	TG/6	TG/6.5	TG/7	TG/8
		Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD
All	13,234	11.8±15.2	8.2±12.9	5.3±11.5	1.0±10.5	-0.5±10.5	-1.9±10.7	-4.3±11.3
남	7,218	14.5±17.0	10.4±14.1	7.1±12.2	2.2±10.6	0.3±10.5	-1.2±10.7	-3.8±11.5
여	5,901	8.5±11.6	5.5±10.8	3.1±10.2	-0.3±10.1	-1.7±10.2	-2.9±10.4	-4.8±10.8
<50	483	2.1±9.4	0.7±9.5	-0.4±9.5 [†]	-2.1±9.6	-2.7±9.7	-3.3±9.7	-4.2±9.8
남	90	3.2±7.8	1.8±7.8	0.7±7.8	-0.9±7.9	-1.5±7.9	-2.0±7.9	-2.9±8.1
여	389	1.8±9.8	0.4±9.8	-0.6±9.9	-2.4±10.0	-3.0±10.0	-3.6±10.1	-4.5±10.1
50-99	4,760	6.4±8.9	4.3±8.9	2.6±8.8	0.1±8.8 [†]	-0.8±8.9	-1.6±8.9	-3.0±8.9
남	1,938	6.9±8.9	4.8±8.7	3.1±8.7	0.5±8.7	-0.4±8.7	-1.2±8.7	2.6±8.7
여	2,777	6.1±9.0	4.0±8.9	2.3±8.9	-0.1±9.0	-1.1±9.0	-1.9±9.0	-3.2±9.1
100-149	3,864	10.2±9.1	7.2±9.0	4.8±8.9	1.2±9.0	-0.1±9.0 [†]	-1.3±9.1	-3.2±9.2
남	2,244	11.1±8.5	8.1±8.3	5.7±8.3	2.1±8.2	0.7±8.3	-0.4±8.3	-2.4±8.4
여	1,584	8.9±9.8	5.9±9.7	3.5±9.7	-0.0±9.8	-1.4±9.8	-2.6±9.9	-4.5±10.0
150-199	1,989	13.91±0.1	9.8±9.8	6.5±9.6	1.5±9.6	-0.3±9.6 [†]	-1.9±9.7	-4.6±9.8
남	1,360	14.8±9.6	10.7±9.3	7.4±9.1	2.4±9.0	0.5±9.0	-1.1±9.1	-3.7±9.2
여	613	11.81±0.8	7.8±10.6	4.5±0.5	-0.3±0.5	-2.2±10.6	-3.8±10.6	-6.4±10.8
200-249	999	18.4±2.4	13.0±12.0	8.6±1.8	2.1±1.8	-0.3±11.9 [†]	-2.4±12.0	-5.9±12.3
남	708	19.3±2.7	13.8±12.2	9.4±2.0	2.9±2.0	0.4±12.1	-1.7±12.2	-5.2±12.5
여	282	16.4±1.5	11.0±11.2	6.7±1.0	0.2±1.1	-2.0±11.2	-4.3±11.3	-7.7±11.6
250-299	522	23.2±4.4	16.2±13.8	10.7±3.5	2.4±3.5	-0.7±13.6 [†]	-3.5±13.7	-7.9±14.1
남	377	24.4±3.4	17.6±12.8	12.1±2.4	3.9±2.3	0.8±12.4	-1.8±12.5	-6.2±12.7
여	143	19.7±6.2	12.5±15.6	6.8±5.3	-1.7±5.5	-5.0±15.6	-7.8±15.9	-12.4±16.3
300-349	256	28.5±5.4	20.0±14.4	13.2±4.0	3.0±3.9	-0.8±14.1 [†]	-4.1±14.4	-9.6±14.9
남	193	29.8±4.3	21.4±13.2	14.7±2.7	4.7±2.6	0.9±12.7	-2.3±12.9	-7.7±13.5
여	62	24.6±8.2	15.6±17.2	8.5±6.7	-2.9±6.6	-6.3±16.8	-9.8±17.1	-15.6±17.7
350-399	121	34.4±6.1	24.7±15.0	17.0±4.5	5.3±4.3	0.8±14.4 [†]	-2.9±14.5	-9.2±14.9
남	105	34.7±6.4	25.0±15.4	17.3±4.9	5.6±4.7	1.2±14.8	-2.6±14.9	-8.8±15.4
여	15	33.4±4.0	23.6±12.7	15.8±2.0	4.1±1.4	-0.3±11.4	-4.2±11.5	-10.4±11.8
400≤	240	64.21.9	45.4±41.2	30.4±4.4	7.9±9.8	-0.7±30.4 [†]	-8.1±32.0	-20.1±36.2
남	203	67.71.6	48.8±40.6	33.8±3.4	11.2±8.2	2.6±28.7	-4.8±30.2	-16.9±34.5
여	36	46.50.0	28.5±38.6	14.2±1.3	-7.3±6.1	-15.5±26.9	-22.6±28.7	-34.1±33.5

† : %Bias의 평균 및 표준편차의 최소치,

TG : Triglyceride(mg/dL)

4. 총 콜레스테롤의 상관성분석

가. 총 콜레스테롤 범주별 분석

TC군을 6개로 분류하여 각 군에 따라 DLDL-C와 FLDL-C의 회귀분석, 상관분석 그리고 Paired t-test를 시행하였다. TC가 증가할수록 두 변수의 상관성과 회귀분석의 직선성이 감소하였다. Paired t-test 결과 모든 범주에서 유의한 차이가 있었다(표 5). 이러한 결과는 TG와 TC의 상관성 $r=0.3435$ 에서 기인한 것으로 보인다.

표 5. 총 콜레스테롤 농도별 DLDL-콜레스테롤과 FLDL-콜레스테롤의 회귀분석, 상관분석, Paired t-test

TC (mg/dL)	No.	Linear regression	r	DLDL-C(mg/dL)	FLDL-C(mg/dL)	P
				Mean±SD(range)	Mean±SD(range)	
All	13,234	Y=0.9021X+16.60	0.9246	114±29(29-282)	107±30(-62-275)	<.0001
<100	13	Y=0.7570X+15.06	0.9618	42±10(30-56)	36±13(20-53)	<.0001
100-149	1,577	Y=0.7901X+20.50	0.8165	75±13(29-115)	69±13(4-105)	<.0001
150-199	7,285	Y=0.8124X+24.93	0.8153	105±17(35-282)	99±17(-16-148)	<.0001
200-249	3,885	Y=0.7335X+41.01	0.7830	137±19(35-212)	132±21(-56-200)	<.0001
250-299	447	Y=0.7385X+47.18	0.7851	171±27(52-238)	169±28(12-230)	<.0001
300≤	27	Y=0.7778X+47.34	0.9207	187±68(47-271)	178±80(-62-275)	<.0001

Y=DLDL-C; X=FLDL-C.

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

TC : Total Cholesterol (mg/dL)

나. TG와 TC 범주별 비교

TC의 영향을 TG 농도에 따라 분석하기 위하여 TG를 9범주로 나누고, TC를 NCEP-ATPⅢ 기준에 따라 3군으로 분류하여 %Bias의 평균 및 표준편차를 계산한 결과 동일한 TG 범주에서는 TC 농도가 증가할수록 %Bias 평균은 감소하였다.

표 6. 중성지방과 총 콜레스테롤의 농도별 %Bias의 결과(교정 전)

TG (mg/dL)	TC (mg/dL)	n	%Bias			
			mean	SD	Min	Max
All	<200	8,875	6.1	11.2	-84.7	126.3
	200-239	3,573	4.0	11.5	-71.6	176.2
	240≤	786	2.5	16.1	-73.1	232.8
<50	<200	438	-0.1	9.7	-42.9	33.8
	200-239	42	-3.4	7.4	-24.3	7.2
	240≤	3	1.4	3.7	-2.5	4.8
50-99	<200	3,780	3.5	8.6	-45.0	34.0
	200-239	864	-0.1	9.0	-62.3	17.0
	240≤	116	-2.3	8.8	-37.4	8.9
100-149	<200	2,542	6.1	9.0	-39.9	54.0
	200-239	1,121	2.6	8.2	-41.3	26.5
	240≤	201	0.2	8.9	-36.6	17.1
150-199	<200	1,106	8.5	9.7	-34.9	45.7
	200-239	719	4.7	8.5	-48.9	22.2
	240≤	164	0.6	9.7	-39.2	16.0
200-249	<200	517	11.6	12.8	-84.7	78.0
	200-239	363	6.3	9.4	-33.3	26.2
	240≤	119	3.0	10.3	-38.9	20.8
250-299	<200	249	14.9	13.5	-41.7	44.3
	200-239	213	7.9	11.9	-55.6	30.5
	240≤	60	2.7	12.9	-39.2	24.2
300-349	<200	120	19.2	13.0	-28.0	44.3
	200-239	94	9.0	13.1	-71.6	27.7
	240≤	42	5.7	11.5	-34.1	24.1
350-399	<200	46	24.5	15.6	-22.1	68.9
	200-239	57	13.1	12.9	-37.3	32.8
	240≤	18	10.0	6.1	-1.2	18.7
400≤	<200	77	43.4	26.2	-34.5	126.3
	200-239	100	27.6	31.1	-34.6	176.2
	240≤	63	18.8	42.5	-73.1	232.8

TG : Triglyceride(mg/dL)

TC : Total cholesterol(mg/dL)

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

Bias = (DLDL-C) - (FLDL-C)

%Bias = (Bias/DLDL-C)*100

5. NCEP-ATPⅢ 기준에 따른 LDL-콜레스테롤 분류의 일치율 비교

NCEP-ATPⅢ에서 기준으로 제시한 분류에 따라 LDL-C를 Optimal부터 Very high까지 다섯 단계로 분류하고 이 경계수치에 따라 DLDL-C와 FLDL-C 두 변수의 경계수치별 카이제곱 검정의 교정 전·후 일치율을 비교한 결과 LDL-C 수치가 Optimal 범위에 해당되는 경우에는 두 방법 간의 일치율이 92.6%에서 88.1%로, Near optimal 범위에서는 67.1%에서 77.1%로, Borderline high 범위에서 56.8%에서 71.2%로, High 범위에서 53%에서 70.3%로 그리고 Very high 범위에서는 54%에서 74.7%로 일치하였으며, Optimal 범위를 제외하고는 모두 일치율의 증가를 보였다. 두 측정법간의 일치도는 교정 전 Cohen's kappa=0.5922(95% 신뢰한계 0.5810-0.6034), 교정 후 kappa=0.6951(95% 신뢰한계 0.6849-0.7052)이었다.

표 7 . NCEP-ATPⅢ guidelines에 따른 분류 비교(교정 전·후)

DLDL-C (mg/dL)	FLDL-C(mg/dL)					Total	
	Optimal (<100)	Near optimal (100-129)	Borderline high (130-159)	High (160-189)	Very high (190≤)		
Optimal (<100)	전	3,890(92.64%)	303(7.22%)	6(0.14%)	00.00	00.00	4,199
	후	3,699(88.09%)	479(11.41%)	21(0.50%)	0(0.00%)	0(0.00%)	
Near optimal (100-129)	전	1,441(27.65%)	3,499(67.15%)	263(5.05%)	8(0.15%)	0(0.00%)	5,211
	후	698(13.39%)	4,021(77.16%)	474(9.10%)	17(0.13%)	1(0.02%)	
Borderline high (130-159)	전	6(0.22%)	1,083(38.87%)	1,583(56.82%)	110(3.95%)	4(0.14)	2,786
	후	1(0.04%)	583(20.93%)	1,986(71.28%)	207(7.43%)	9(0.32%)	
High (160-189)	전	0(0.00%)	2(0.29%)	304(44.25%)	366(53.28%)	15(2.18%)	687
	후	0(0.00%)	0(0.00%)	167(24.31%)	482(70.31%)	37(5.39%)	
Very high (190≤)	전	0(0.00%)	1(0.90%)	0(0.00%)	50(45.05%)	60(54.05%)	111
	후	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.90%)	27(24.32%)	83(74.77%)	
						12,994	

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL), 전 : 교정 전, 후 : 교정 후
 FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

IV. 고 찰

이 연구는 2005년 1월부터 12월말까지 서울의 한 대학병원 건강검진 대상자 13,126명의 검진결과로 분석하였다. 연구의 목적은 심혈관질환의 위험요인으로 알려진 LDL-C의 실측치와 계산치 간의 비교분석을 통하여 Friedewald 계산치의 유용성 여부를 밝히는 것이다. TC의 60-70%를 이루는 LDL-C는 죽상경화부위의 정도와도 밀접한 관계가 있으며, LDL-C의 농도의 1% 증가는 관상동맥질환을 2-3% 증가시킨다고 한다(Hostetter, 1995). 따라서 LDL-C의 농도를 정확하게 측정하는 것은 매우 중요하다.

LDL-C의 정량분석 방법에는 초원심분리법, polyvinyl sulfate 또는 헤파린을 이용한 침전법, 크로마토그래피를 이용한 전기영동법, 면역침전법 및 Friedewald 공식에 의한 계산법 등이 포함된다. 최근 환자치료를 위한 임상목적의 검사에서는 기존의 Friedewald 공식의 사용뿐만 아니라, 이 공식을 변형하여 TG/6, TG/2.2 그리고 TG/2.6등 다양한 형태의 계산식이 사용되고 있다. 미국 CAP 2007년 2회 차 검사에 답한 5,653검사실 중, 직접법으로 측정하여 답한 경우가 2,156건(38.1%), Friedewald 계산식을 사용하여 답한 경우가 3,555건(62.8%) 이었다.

본 연구에서 고전적인 Friedewald 계산식을 이용하여 LDL-C와 FLDL-C를 비교분석한 결과 상관관계는 $r=0.9246$ 이었으며, 선형회귀방정식 $Y=0.9021X+16.06$ 이었다. TG 농도 50mg/dL 이하에서 회귀식 $r=0.9408$, $Y=0.9251X+6.72$ 이었고, Friedewald 계산식의 한계를 벗어나는 TG 농도 400-449mg/dL에서 $r=0.8880$, $Y=0.8440X+33.376$ 으로 TG 농도증가에 따라

상관성 및 직선성은 감소하였으며, 두 변수의 평균의 차이는 증가하였다. paired t-test 결과 TG농도의 모든 범주에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 이상의 결과는 허미나 등(2003)의 연구결과와 상관성 및 회귀방정식에서 유사한 결과를 보였으며, 서병성 등(2007)의 연구결과에서 각 TG 군에서 가장 근접한 결과를 보인 계산치와 실측치간의 paired t-test 결과 모두 통계적으로 유의하지 않았다는 주장과도 일치하였다. Wang 등은 TG가 높은 경우와 마찬가지로 TG가 낮은 경우에도 계산식에 의한 LDL-C의 측정에 영향을 미칠 수 있음을 보고하였고, 이 경우 Friedewald 공식에 따른 LDL-C의 결과는 실제 측정치 보다 더 높은 값을 보였다. 이러한 현상은 저단백 저지방 식이를 하는 사람들에게서 흔히 관찰된다고 하였고 이러한 경우에도 LDL-C의 직접 측정이 이루어져야 한다고 주장하였다(Wang et al, 2001). 본 연구결과에서도 TG농도에 따른 Bias Plot결과 TG 100mg/dL 이하에서 일부검체는 실측치에 비해 계산치가 상대적으로 높게 평가되는 경향을 볼 수 있었고, 이의 확인을 위하여 TG농도 100mg/dL 이하에서 TG와 Total protein 그리고 TC간의 관련성을 확인하여 보았으나 유의한 경향성이 파악되지 않아 이와 관련하여 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. 이상의 결과에서 Friedewald 계산식의 사용상 제한점중의 하나인 TG 400mg/dL 이상에서 뿐만 아니라, 이하에서도 비율 오차 및 항시오차가 존재함을 알 수 있었다.

DLDL-C와 FLDL-C의 결과를 Bland-Altman plot으로 비교하였을 때, Bias의 평균은 6.0mg/dL로 DLDL-C이 높았고, 표준편차는 11.4mg/dL로, 95% 신뢰구간에서 대체로 허용범위(-16.8-28.8) 안에 속하였다. TG농도가 150mg/dL 이하의 낮은 경우에서 Bias는 음의 값을 보였고 이중 494건

(3.74%)이 -2SD이하였다. TG농도가 200mg/dL 이상의 경우에서 양의 값을 보였고 252건(1.90%)이 +2SD을 벗어났고, 이중 Friedewald 계산식의 한계인 TG농도 400mg/dL 이상의 115건(0.87%)을 제외하면 실제 +2SD 이상인 경우는 137건(1.03%)이었다.

TG 농도 변화에 따른 FLDL-C의 오차를 보정하기 위하여 TG농도를 50mg/dL 단위로 세분하여 9개의 범주로 나누고 Friedewald 공식에서 중성지방을 기존의 계산식인 TG/5와 함께 TG/4, TG/4.5, TG/6, TG/6.5, TG/7, TG/8로 각각 계산하여 평가범주에 따른 %Bias의 평균 및 표준편차를 구하였다. TG농도 50mg/dL 이하에서 TG/5 일때 %Bias가 가장 적었고, TG농도 50-99mg/dL 범주에서 TG/6 그리고 TG농도 100mg/dL 이상에서 TG/6.5로 계산 할 때 %Bias의 평균 및 표준편차가 가장 적었다. 위의 결과를 토대로 TG 농도 50mg/dL 이하에서 TG/5, TG농도 50-99mg/dL 범주에서 TG/6 그리고 TG농도 100mg/dL 이상에서 TG/6.5로 계산하여 FLDL-C의 값을 다시 구하였다. 일반적으로 여자가 남자보다 %Bias의 평균 및 표준편차가 적었으나 본 연구에서는 성별을 구분하여 보정하지는 않았다. 보정결과는 다음과 같았다. DLDL-C와 FLDL-C의 회귀식은 $Y=0.9109X+10.2$ 였고, 상관관계는 $r=0.9371$ 로 직선성과 상관성이 교정 전 보다 양호하였다. 두 변수의 차를 TG 변화에 따라 비교한 결과 TG농도 100mg/dL 이하에서 일부검체는 여전히 DLDL-C에 비하여 FLDL-C가 높게 측정되어 이와 관련하여 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다. TG 농도 250mg/dL 이상부터는 전반적으로 평균을 중심으로 고르게 대칭되어 분포하는 경향을 관찰할 수 있었다. 보정 후 Paired t-test 결과 TG농도의 모든 범주에서 여전히 유의한 차이가 있었다. 이는 Friedewald 공식에 사

용되는 변수들의 Grading Criteria에서 원인을 찾아 보고자 한다. CLIA'88(Clinical Laboratory Improvements Amendments)의 오차 허용범위를 Friedewald 공식에 대입하면 $LDL-C(\pm 20\%) = TC(\pm 10\%) - HDL-C(\pm 30\%) - TG/5(\pm 25)$ 로 각 항목의 측정 과정에서 누적될 수 있는 검사상의 오차를 배제 할 수 없다. 이러한 제한점을 극복하고자 LDL-C를 직접측정하는 방법이 개발되어왔다. 직접측정법의 장점은 전처리 단계 없이 자동화 장비에서 빠른 시간에 측정이 가능해졌고(이미경 등, 1999; Nauck et al, 2002) TG농도가 400 mg/dL를 넘거나 TG 측정을 위하여 12-14시간 공복 상태가 아니더라도 검사의 결과를 신뢰할 수 있으며 계산에 사용되었던 TC, TG, HDL-C의 측정이 불필요하고 측정오차를 줄이는 장점을 예로 들 수 있다(Miller, 2002).

TC는 Friedewald 공식에서 TG와 함께 영향력 있는 변수 중 하나이다. NCEP-ATPⅢ에서도 TC 농도가 240mg/dL를 초과하거나 200mg/dL를 넘으면서 관상동맥질환의 위험요인이 2가지 이상이면 LDL-C 농도를 확인하기 위하여 추가적인 지단백(lipoprotein)검사를 권고하고 있다. TC가 정상 범위라 할지라도 LDL-C 치가 높을 수 있다는 연구도 있다(JAMA, 1985). 그러나 이와 관련한 국내의 자료가 부족하여 TC와 TG를 각각 3군, 9군으로 분류하여, TG의 범주에 따른 TC의 영향력을 분석하여 보았다. LDL-C와 HDL-C의 %Bias 평균 및 표준편차 분석 결과 동일한 TG 범주에서는 TC 농도가 감소할수록 %Bias의 평균은 증가하였다. Friedewald 계산식 사용시 동일한 TG 범주에서는 TC 농도가 낮을수록 HDL-C에 더 큰 오차가 발생함을 고려해야 할 것이다.

HDL-C는 혈중 TG를 낮은 농도로 유지시키는데 중요한 역할을 하는

인자로 알려져 있다. 총 13,234검체 중 HDL-C의 농도가 80mg/dL 이상일 때, TG가 200mg/dL 이상인 경우가 단 7건으로 이를 확인 할 수 있었다. 연령은 성과 함께 관상동맥질환의 발생과 관계된 위험인자로 알려져 있다. TC, TG, LDL-C, BMI는 20세 이상부터 연령에 비례하여 증가하였고, 60-70세를 기점으로 감소하였다. TC, LDL-C는 사춘기가 지난 후에 두드러지게 증가하고, HDL-C는 사춘기를 정점으로 감소하기 시작한다(Webber et al, 1991). 중성지방은 연령과 함께 지속적으로 증가한다(Webber et al, 1991)는 연구와 일치하였으나 본 연구에서는 TG가 60-70세를 정점으로 오히려 감소하였는데 이는 고위험군의 사망으로 인한 Harvest effect의 결과로 생각된다. 체질량 지수(kg/m²)와 TG와 상관관계수 r=0.3228이었고, 혈당 수치와 TG의 상관관계수 r=0.2067의 관련성을 보였다. 흡연은 관상동맥질환의 가장 중요한 위험인자중 하나로 알려져 있다. 남성에서 흡연자는 비흡연자에 비해 관상동맥질환으로 인한 사망이 60-70% 정도 높은 것으로 보고되고 있다(Doll R et al, 1994). 본 연구결과에서도 담배를 전혀 피우지 않은 사람의 TG 평균이 118mg/dL, 담배를 피다 끊은 사람은 149mg/dL, 현재 피운다고 답한 사람의 TG 평균은 170mg/dL로 흡연과 TG의 관련성이 큰 것을 확인할 수 있었고, 음주의 경우 마시지 않은 사람의 TG가 123mg/dL, 마신다고 답한 사람의 TG 평균이 145mg/dL이었다.

NCEP-ATPⅢ 기준으로 LDL-C를 Optimal부터 Very high까지 다섯 단계로 분류하고 이 경계수치별 일치도 분석결과 LDL-C 수치가 Optimal 범주에 해당되는 100mg/dL 이하에서는 두 방법간의 일치율이 92.6%로 매우 양호하였으나, Near optimal 단계에서는 67.1%, Borderline high에서 56.8%, High와 Very high단계에서 53.2%와 54.0%의 일치율을 보여 LDL-C

농도가 증가할수록 두 변수 사이의 일치율이 낮아지는 경향을 보였다.

위 결과를 2001년 국민건강영양조사데이터 사용지침에 나와 있는 임상 검사기준에 따라 LDL-C 고지혈증의 기준을 160mg/dL 이상으로 정하여 분석할 때(지선하 등, 2005), 본 연구 결과에서는 DLDL-C에서 High(160-189mg/dL)로 분류된 687명중 366명(53.28%)만 FLDL-C와 일치하고 304명(44.25%)은 Borderline high (130-159 mg/dL)로 분류되었고, 약물치료가 필요한 190mg/dL 이상으로 분류된 111명중 60명(54.05%)만 FLDL-C와 일치하고 50명(45.45%)은 식이치료가 필요한 High로 분류되었다. 이러한 결과는 환자의 관상동맥질환 위험도를 상대적으로 저평가할 우려가 있다. 이상의 결과는 LDL-C 측정에 Friedewald 계산식을 대입하면 5-28%에서 관상동맥질환의 위험도에 따른 분류가 잘못된다는 주장(Marniemi, 1995)과 일부 일치하는 결과를 보였다.

오 분류의 교정을 위하여 TG농도에 따라 교정한 FLDL-C와 DLDL-C의 일치도 검정의 결과 LDL-C 수치가 Optimal 범주에 해당되는 경우 (<100mg/dL)는 두 방법 간의 일치율이 88.1%였고, Near optimal 단계에서는 77.1%, Borderline high에서 71.2%, High 단계에서 70.3% 그리고 Very high단계에서는 74.7%로 일치율을 보였으나, Optimal범주에서 일치율이 92.6%에서 88.1%로 감소하였다. 두 측정법간의 일치도는 교정 전 Cohen's kappa=0.5922(95% 신뢰한계 0.5810-0.6034)로 moderate였고, 교정 후 Cohen's kappa=0.6951(95% 신뢰한계 0.6849-0.7052)로 Substantial로 나와 교정 후 일치도가 높음을 알 수 있었다.

연구의 제한점으로 첫째, 연구대상자가 건강검진이 목적인 자료가므로 질병 명을 알 수 없어 Friedewald 계산식 사용 시 질병에 따른 오차를 제

거할 수 없었다는 점을 들 수 있다. 둘째, 문헌자료에 식습관과 관련된 자료가 없어 TG 농도가 낮을 때 일부의 검체에서 FLDL-C이 높게 측정 되었는데 이와 관련하여 Wang 등이 주장한 채식을 위주로 하는 경우 관찰된다는 주장을 확인할 수 없었다(Wang TY et al, 2001). 셋째, LDL-C의 가장 정확한 직접측정법은 베타지단백정량검사(β -quantification)로도 불리는 초원심분리법이 미국 질병관리청(Center for Disease Control)에서 인정하는 표준방법이다(Bachorik, 1997). 그러나 현실적, 실용성의 문제로 초원심분리법과 상관성 $r=0.992$, 선형회귀식 $Y=0.95X+3.66$ 의 성능을 가진 시약을 직접 측정법의 기준 방법으로 사용하여 비교하였다.

NCEP-ATPⅢ의 guideline에서 모든 성인에서 최소한 5년마다 일차적 선별검사로서 TC와 HDL-C뿐만 아니라 TG와 LDL-C를 포함한 네 가지 항목을 공복 상태에서 측정할 것을 권장하고 있다. 그러나 아직 비용과 인식의 차이로 LDL-C를 계산하여 사용하고 있는 경우가 많다. 고지혈증의 정확한 진단을 위하여 국민건강영양조사 및 정기검진에서 LDL-C의 측정을 고려할 필요가 있을 것이다. 이는 LDL-C는 단순히 질환의 진단인자가 아닌 위험인자로서의 역할을 하기 때문이다(허미나 등, 2003).

2007년 발행 임상검사와 정도관리에서 TC는 크게 5가지 검사방법이 있고 방법 간 CV%가 크지 않았으나, TG는 약 26가지 검사방법에 Peer group간 CV(%)도 4.70%부터 16.77%까지였다. 이는 국내 자료를 이용하여 LDL-C를 계산할 때 계산식 선택의 혼란을 주게 될 것이다. 국내정도관리 항목에 LDL-C를 추가하는 것도 하나의 대안이 될 수 있을 것이라 사료된다.

Friedewald 공식을 적용하여 국민건강영양조사 및 역학연구에서 자료

를 분석할 때 실측치에 가까운 LDL-C를 계산하기 위해서는 고전적인 Friedewald 계산식의 사용보다 본 연구에서 제시한 방법에 따라 FLDL-C를 보정하여 사용하는 것도 하나의 대안이 될 것이나, 심혈관 질환을 국민 보건 측면에서 예방 및 관리하기 위하여 이와 관련된 항목들을 국가적인 차원에서 확대 지원할 필요가 있을 것으로 사료된다.

V. 결 론

이 연구는 서울소재의 한 대학병원의 1년간의 검진자료를 사용하여 직접 측정된 저밀도지단백콜레스테롤(DLDL-C)과 Friedewald 계산 값(FLDL-C)과의 비교 분석을 통하여 현재 국민건강영양조사 및 역학연구에서 자료를 분석할 때 Friedewald 계산식을 이용하여 관상동맥질환의 위험요인 중의 하나인 LDL-C를 계산하여 사용하는 것의 유용성 여부를 평가하고자 하였다.

연구의 결과는 다음과 같다. 전통적인 Friedewald 계산식과 Friedewald 계산식을 변형한 보정식을 이용하여 계산치를 구하고 이를 실측치와 비교하였다.

첫째, DLDL-C와 FLDL-C의 상관관계 $r=0.9246$ 이었다. TG 농도 100mg/dL 이하에서 일부검체의 FLDL-C가 높게 측정되는 경향을 보였고, 250mg/dL 이상부터는 DLDL-C가 전반적으로 높게 측정되었다.

둘째, TG 범주에 따라 두 변수의 paired t-test결과 모든 범주에서 통계적으로 유의한 차이가 있었고 DLDL-C 평균이 6.1mg/dL 높았다.

셋째, FLDL-C의 농도를 교정한 후 DLDL-C와 FLDL-C의 상관계수는 $r=0.9369$ 였다. TG 농도 100mg/dL 이하에서 FLDL-C이 여전히 높게 측정되는 경향을 보였고, 100mg/dL 이상부터 평균을 중심으로 일정한 Bias를 보였다. TG의 농도에 따른 두 변수의 paired t-test결과 모든 범주에서 여전히 통계적으로 유의한 차이가 있었다.

넷째, NCEP ATPⅢ 기준에 따른 LDL-C 분류 결과 LDL-C 수치가 Optimal 범위에서 일치율이 92.6%, Near optimal 단계에서는 67.1%, Borderline high에서 56.8%, High와 Very high단계에서는 각각 53.2%, 54.0%였다.

다섯째, FLDL-C 교정 후 계산치와 실측치의 비교 결과 LDL-C 수치가 Optimal 범위에서 88.1%, Near optimal 단계에서는 77.4%, Borderline high에서 71.2%, High와 Very high단계에서는 각각 71.2%와 70.1%의 일치율을 보였다. 두 측정법간의 일치도는 교정 전 Cohen's kappa=0.5922, 교정 후 Cohen's kappa=0.6951이었다.

이상의 연구결과 직접 측정한 LDL-C 대신에 Friedewald 계산식으로 관상동맥질환의 위험요인을 예측하려 할 때에는 고전적인 Friedewald 계산식의 사용보다 TG 농도에 따라 FLDL-C를 보정하여 사용하는 것이 실측치에 가까운 LDL-C를 구하기 위한 하나의 대안이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

김규원, 조병등, 이형석 등. 저비중 지단백 콜레스테롤 농도의 측정에 있어서 Friedewald 공식과 면역분리법을 이용한 직접측정의 비교. 대한 내과학지 2003;64(1):41-8

민도식, 김덕언, 박일규. 새로이 개발된 비탁법을 이용한 혈청 저밀도지단백콜레스테롤의 직접 측정법의 평가. 한양의대 학술지 1999;19(1):136-43

박준완, 박경운, 윤여민 등. 관상동맥질환에서 저밀도지질단백형과 지단백 분해효소유전다형성의 연관성. 대한진단검사의학회지 2002;22(5):312-8

박정배. 관상동맥질환의 위험인자 및 예방. 한양의대 학술지 2006;26(2)

서병성, 김동일. 저밀도지단백 콜레스테롤의 실측치와 계산치 비교분석. 대한임상건강증진학회지 2007;7(1):17-23

손지원, 고광근. 관상동맥질환의 일차적 혹은 이차적 예방을 위해 혈청 LDL-콜레스테롤을 얼마나 낮추어야 하는가?. 대한순환기학회지 2000;30(3):251-9

윤여민, 송정한, 정영순 등. 한국인에서 Low Density Lipoprotein Subfractions와 관상동맥질환과의 연관성. 대한임상병리학회지 2000;20(6):557-62

이미경, 이동수, 박애자. 균질법을 이용한 혈청 저밀도지단백콜레스테롤의 직접 측정. 임상병리와 정도관리 1999;21(1):159-65

임환섭, 정재립, 박광일 등. 식사 및 검체 보관이 면역 측정법에 의한 저비중지단백콜레스테롤 직접 측정법에 미치는 영향. 대한임상병리학회지 1999;19(1):40-5

임효영, 김인숙, 승기배 등. 관동맥질환에서 저밀도지단백 입자 크기의 분포. 대한순환기학회지 1998;28(8):1253-9

지선하, 윤지은, 남정모 등. LDL콜레스테롤 유전율과 유전자 분리모형 연구. 대한순환기학회지 2005;35:233-9

허미나, 김창수, 박민정 등. 균질법에 의한 저밀도지단백콜레스테롤의 측정 및 Friedewald 계산법과의 비교. 대한진단검사의학회지 2003;23(2):104-7

홍기숙. 면역분리법에 의한 혈청 저밀도지단백콜레스테롤의 직접측정에 관한 연구. 대한임상병리학회지 1997;17(6):993-1001

통계청. 사망원인 통계연보, 2006

Amsterdam EA, Deedwania PC. A perspective on hyperlipidemia: Concepts of management in the prevention of coronary artery disease. *Am J Med* 1998;105(1A):69S-74S

Amsterdam EA, Hyson D, Karragoda CT. Nonpharmacological therapy for coronary artery atherosclerosis: results of primary and secondary prevention trials. *Am Heart J* 1994;128(6 Pt 2):1344-52

Bachorik PS, Measurement of low-density lipoprotein cholesterol. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. *Handbook of lipoprotein testing*. Washington DC;AACC Press, 1997;145-160

Bealian P, Cansier C, Hennache G, et al. Comparison of a new method for the direct and simultaneous assessment of LDL- and HDL-cholesterol with ultracentrifugation and established methods. *Clin Chem* 2000;46(4):493-505

Brown WV. What are the priorities for managing cholesterol effectively?. *Am J Cardiol* 2001;88(4A):21F-4F

Consensus conference. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA 1985;253(14):2080-6

Doll R, Peto R, wheatley K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors. BMJ 1994;309:901-11

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(19): 2486-97

Friedewald WT, Lev RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499-502

Hostetter AL. Screening for dyslipidemia practice parameter. Am J Clin Pathol 1995;103(4):380-5

Marniemi J, Maki J, Maatela J, et al. Poor applicability of the Friedewald formula in the assessment of serum LDL cholesterol for clinical purposes. Clin Biochem 1995;28(3):285-9

Matas C, Cabre M, La Ville A, et al. Limitations of the Friedewald formula for estimating low-density lipoprotein cholesterol in alcoholics with liver disease. *Clin Chem* 1994;40(3):404-6

Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, et al. Performance of four homogenous direct methods for LDL-cholesterol. *Clin Chem* 2002;48:489-98

Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986;2(8513):933-6

McNamara JR, Cohn JS, Wilson PW, et al. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1990;36(1):36-42

National Cholesterol Education Program (NCEP). Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004;110(2):227-39

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;48:236-54

Neaton JD, Kuller LH, Wentworth D, et al. Total and cardiovascular mortality in relation to cigarette smoking, serum cholesterol concentration, and diastolic blood pressure among black and white males followed up for five years. Am Heart J 1984;108 (3 pt 2):759-69

Ockne IS, Ockne JK. Prevention of coronary heart disease. Little, Brown and Company, London, 1992

Roheim PS, Asztalos BF. Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. Clin Chem 1995;41(1):147-52

Schechtman G, Sasse E. Variability of lipid measurements: relevance for the clinician. Clin Chem 1993;39(7):1495-503

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. N Eng J Med 1996;335(14):1001-9

Smets EM, Pequeriaux NC, Blaton V, et al. Analytical performance of a direct assay for LDL-cholesterol. Clin Chem Lab Med 2001;39(3): 270-80

Sniderman AD, Pedersen T, Kjekshus J. Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis. Am J Cardiol 1997;79(1):64-7

Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). Science 1989;246(4932): 904-10

Wang TY, Haddad M, Wang TS. Low triglyceride levels affect calculation of low-density lipoprotein cholesterol values. Arch Pathol Lab Med 2001;125(10):1274-5

Webber LS, Cresanta JL, Voors AW, et al. Tracking of cardiovascular disease risk factor variables in school-age children. J Chronic Dis 1983;36(9):647-60

부 록

부록 1. 측정변수 설명

변수명	내 용
Sex	1=Male 2=Female
Age	연령(세)
Glucose	공복혈당(mg/dL) :
TC	Total cholesterol(mg/dL)
TG	Triglyceride(mg/dL)
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol(mg/dL)
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol(mg/dL)
BMI	Body mass index(kg/m ²)
Smok	흡연 1.피운다 2.피우다 끊음 3.전혀 안 피움
Drink	음주 1.마신다 2.마시다 끊음 3.안 마심
FLDL-C	(TC) - (HDL-C) - (TG/5)
Bias	(DLDL-C) - (FLDL-C)
%Bias	(Bias/DLDDL-C) * 100

부록 2. 연령 범주별 결과

연령범주별 DLDL-콜레스테롤과 FLDL-콜레스테롤의 회귀분석, 상관분석,

Paired t-test

Age (year)	N	Linear regression	r	DLDL-C(mg/dL)		FLDL-C(mg/dL)		p
				Mean±SD(range)	Mean±SD(range)	Mean±SD(range)	Mean±SD(range)	
All	13232	Y=0.9021X+ 16.60	0.9246	114±29(28-282)	107±30(-62-274)	<.0001		<.0001
남	7218	Y=0.8786X+ 21.12	0.9203	115±30(30-246)	108±30(-62-251)	<.0001		<.0001
여	5901	Y=0.9271X+ 11.48	0.9356	110±29(29-282)	107±30(-2 -274)	<.0001		<.0001
<20	40	Y=1.0327X+ 3.11	0.9326	94±26(44-166)	88±24(49 -162)	<.0001		<.0001
남	27	Y=1.0501X+ 3.47	0.9234	94±5 (63-166)	86±4 (49 -149)	<.0001		<.0001
여	12	Y=1.0357X+ -1.07	0.9580	91±9 (44-165)	89±8 (63 -162)	<.0001		<.0001
<30	623	Y=0.9826X+ 7.94	0.9236	98±26(35-198)	91±24(32 -205)	<.0001		<.0001
남	275	Y=0.9237X+ 16.25	0.9154	105±27(43-198)	96±26(34 -205)	<.0001		<.0001
여	345	Y=1.0169X+ 2.73	0.9351	92±23(35-183)	88±21(32 -166)	<.0001		<.0001
<40	2675	Y=0.9546X+ 12.33	0.9301	109±30(29-282)	101±29(-17-274)	<.0001		<.0001
남	1445	Y=0.9053X+ 20.35	0.9311	116±30(30-244)	106±31(-17-245)	<.0001		<.0001
여	1211	Y=0.9806X+ 6.54	0.9298	99±26(29-282)	94±25(26 -274)	<.0001		<.0001
<50	4413	Y=0.9001X+ 17.98	0.9230	114±28(32-248)	106±29(-62-244)	<.0001		<.0001
남	2540	Y=0.8654X+ 24.00	0.9200	117±28(32-239)	108±30(-62-239)	<.0001		<.0001
여	1832	Y=0.9415X+ 10.55	0.9373	108±27(35-248)	104±27(30 -229)	<.0001		<.0001
<60	3407	Y=0.8856X+ 17.81	0.9223	118±28(35-252)	114±30(-2 -259)	<.0001		<.0001
남	1879	Y=0.8816X+ 19.62	0.9202	118±27(35-246)	111±28(21 -251)	<.0001		<.0001
여	1499	Y=0.8980X+ 14.69	0.9272	119±29(34-251)	116±30(-2 -259)	<.0001		<.0001
<70	1709	Y=0.8843X+ 16.26	0.9199	116±30(33-257)	113±31(8 -253)	<.0001		<.0001
남	860	Y=0.8726X+ 17.93	0.9224	112±29(33-221)	108±30(8 -234)	<.0001		<.0001
여	831	Y=0.9008X+ 13.80	0.9146	118±30(39-256)	118±30(32 -253)	<.0001		<.0001
70≤	367	Y=0.8744X+ 17.64	0.9156	120±29(52-201)	117±30(46 -192)	<.0001		<.0001
남	191	Y=0.8543X+ 18.87	0.9113	113±28(52-201)	110±30(46 -182)	<.0001		<.0001
여	171	Y=0.8810X+ 17.83	0.9087	128±28(64-189)	125±29(61 -192)	<.0001		<.0001

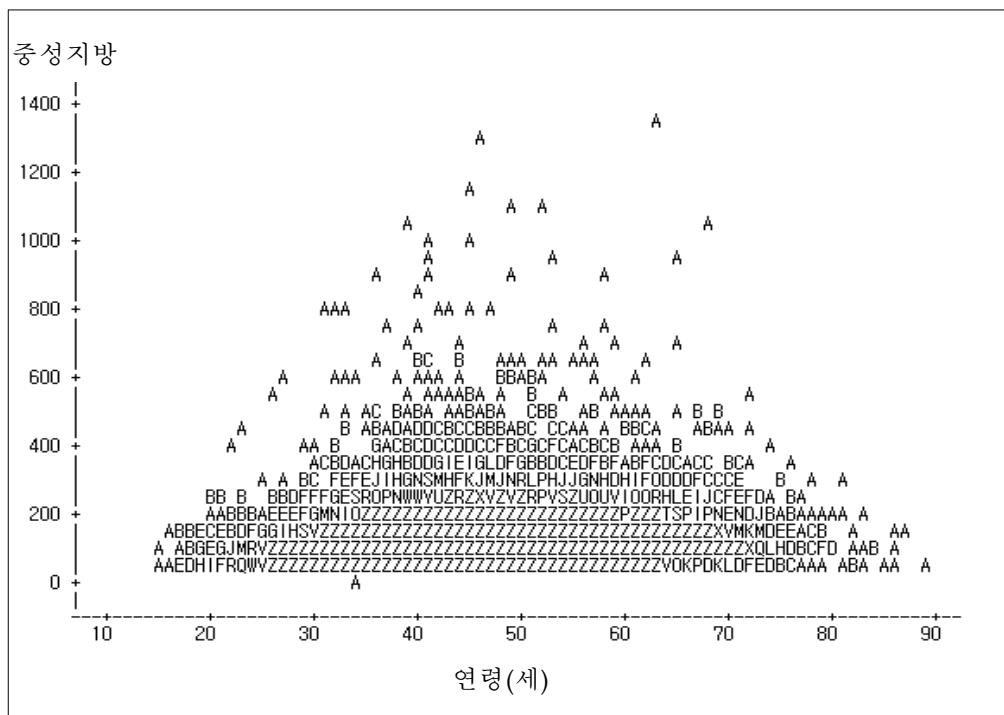
Y=DLDL-C; X=FLDL-C.

DLDL-C : Direct low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

FLDL-C : Friedewald formula low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL)

Mean : 평균, SD : 표준편차

부록 4. 중성지방과 연령의 Plot



TG : Triglyceride(mg/dL)

부록 5. 관상동맥질환 발현의 일차적 예방을 위한 치료지침 적용 분석

NCEP-ATPⅢ guidelines에서 제시하는 관상동맥 질환의 risk factors란 age gender(male ≥ 45 years, female ≥ 55 years), family history of heart disease, cigarette smoking, hypertension, diabetes mellitus, and low high-density lipoprotein level (<35 mg/dL)로 분류하였다.

1) 한국인의 건강한 사람에서 관상동맥질환 발현의 일차적 예방을 위한 치료지침의 첫 번째인 '위험인자들이 존재하지 않을 경우 LDL-콜레스테롤을 130mg/dL 이하로 낮춘다.'에 적용.

	DLDL-C		FLDL-C(TG/5)		
	n	%		n	%
<130	3,598	74.4	<130	2,780	77.3
			130 \leq	818	22.7
130 \leq	1,239	25.6	<130	278	22.4
			130 \leq	961	77.6

본 연구 대상자 13,126명 중 위험인자가 한 가지도 없는 경우가 4,837건 이것을 “위험인자들이 존재하지 않을 경우, LDL-콜레스테롤을 130mg/dL 이하로 낮춘다.”에 적용했을 때, 직접 측정하여 구한 LDL-C의 수치가 130이하인 경우가 3,598건이었고, 계산하여 산출된 FLDL-C과 일치하는 경우가 2,780건(77.3%)이었고, 일치하지 않는 경우가 818건(22.7%)이었다. 또한, LDL-C의 수치가 130이상인 경우 FLDL-C과 일치율이 77.6%, 일치하지 않는 경우가 22.4%였다.

위험인자들이 존재하지 않을 경우, LDL-콜레스테롤을 130mg/dL 이하로

낮추는 것에 적용하면 DLDL-C의 수치가 130이하인 경우 FLDL-C이 22.7% 과평가 되고, DLDL-C의 수치가 130이상인 경우 FLDL-C이 22.4% 저평가 되었다.

2) 한국인의 건강한 사람에서 관상동맥질환 발현의 일차적 예방을 위한 치료지침의 두 번째인 위험인자들이 존재하는 경우 'LDL-콜레스테롤을 110mg/dL 이하로 낮춘다.'에 적용

	DLDL-C		FLDL-C		
	n	%		n	%
<110	6,122	47.1	<110	5,748	93.9
			110≤	374	6.1
110≤	6,876	52.9	<110	1,326	19.3
			110≤	5,550	80.7

본 연구 대상자 13,126명 중 위험인자가 한 가지 이상 존재할 경우가 12,998건이었고 이것을 “위험인자들이 존재하는 경우, LDL-콜레스테롤을 110mg/dL 이하로 낮춘다.”에 적용했을 때, 직접 측정하여 구한 LDL-C의 수치가 110이하인 경우가 6,122건 이였고, 계산하여 산출된 FLDL-C과 일치하는 경우가 5,748건(93.9%)였고, 일치하지 않는 경우가 374건(6.1%)였다. 또한, LDL-C의 수치가 110이상인 경우 FLDL-C과 일치율이 80.7%, 일치하지 않는 경우가 19.3%였다.

위험인자들이 존재하는 경우, LDL-콜레스테롤을 110mg/dL 이하로 낮추는 것에 적용하면 DLDL-C의 수치가 110이하인 경우 FLDL-C이 6.1% 과평가가 되고, DLDL-C의 수치가 110이상인 경우 FLDL-C이 19.3% 저평가 되었다.

=ABSTRACT=

Correlation analysis between low-density lipoprotein cholesterol concentration by direct measurement and calculated low-density lipoprotein cholesterol using Friedewald Formula

Jae Hee Won

Department of Health Promotion
and Education

The Graduate School of Public
Health Yonsei University

(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph.D., MHS)

Increased low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an established risk factor for the development of coronary artery disease (CAD). Concentrations of LDL-C are commonly monitored by means of the Friedewald formula (FF), which provides a relative estimation of LDL-C concentration. However, discrepancies between calculated and directly measured LDL-C has been

reported, and therefore more adjusted formula is needed in order to provide with more accurate means of calculating LDL-C.

The objective of this study was to compare the calculated LDL determined by the Friedewald formula with different triglyceride (TG) levels against a direct method, and appropriately adjusted Friedewald formula for TG levels was evaluated.

The 13,126 individuals who visited a university hospital in Seoul for routine medical checkups were enrolled in the study. The direct low density lipoprotein cholesterol (DLDL-C) measured by direct method and the calculated LDL-C concentration by using Friedewald formula (FLDL-C) were compared. In order to calculate the corrected FLDL-C based on TG concentration, TG/6 and TG/6.5 were substituted for subgroups with TG concentration between 50 and 99, and $TG \geq 100$ mg/dl, respectively. For $TG < 50$ mg/dl, previously obtained data was used. As a result,

1. The coefficient of correlation between direct method (Y) and the Friedewald formula (x) was $r=0.9246$ ($Y=0.902021x+16.60$). By analyzing results according to the TG levels grouped into 12 different levels, most of the cases with $TG \geq 250$ mg/dl showed higher DLDL-C results. The variables among different TG levels were significantly different statistically and average concentration of DLDL-C was 6.1 mg/dl higher than that of FLDL-C.
2. The coefficient of correlation of DLDL-C and FLDL-C after adjusting FLDL-C according to TG concentration was $r=0.9371$ ($Y=0.9109x+10.2$) by regression analysis. Even after the correction, the results showed a tendency

of higher FLDL-C at TG<100mg/dl, and showed a constant bias in patients with plasma TG levels>100mg/dl.

3. LDL-C was classified into five different subgroups from optimal to very high according to NCEP-ATPIII, and the distribution of DLDL-C and FLDL-C were compared in each subgroups. The concordance rate of the optimal, near optimal, borderline high, high and very high groups were 92.6%, 67.1%, 56.8%, 53%, and 54%, respectively, and were 88.1%, 77.4%, 71.2%, 71.2% and 70.1 after adjusting FLDL-C according to TG level, respectively.

In conclusion, using adjusted FLDL-C based on TG levels correlates better with the direct method rather than using conventional Friedewald formula and it would be more useful in predicting CAD risk.

Key words : DLDL-C, FLDL-C