

이상지혈증 환자군의 심혈관 질환 위험 등급의 분류에서 LDL콜레스테롤 측정치 혹은 계산치보다 Non-HDL 콜레스테롤이 더 정확하다*

Non-HDL Cholesterol Shows Improved Accuracy for Cardiovascular Risk Score Classification Compared to Direct or Calculated LDL Cholesterol in a Dyslipidemic Population

Hendrick E. van Deventer¹, W. Greg Miller², Gary L. Myers³, Ikunosuke Sakurabayashi⁴, Lorin M. Bachmann², Samuel P. Caudill³, Andrzej Dziekonski², Selvin Edwards³, Mary M. Kimberly³, William J. Korzun², Elizabeth T. Leary⁵, Katsuyuki Nakajima⁶, Masakazu Nakamura⁷, Robert D. Shamburek¹, George W. Vetrovec², G. Russell Warnick⁸ and Alan T. Remaley^{1*}

National Institutes of Health¹, Bethesda, MD; Virginia Commonwealth University², Richmond, VA; Centers for Disease Control Prevention³, Atlanta, GA; Jichi Medical University⁴, Tochigi-ken, Japan; Pacific Biomarkers and Pacific Biometrics Research Foundation⁵, Seattle, WA; Otsuka Pharmaceutical⁶, Tokyo, Japan; Osaka Medical Center for Health Science and Promotion⁷, Osaka, Japan; Health Diagnostics Laboratory⁸, Richmond, VA

Background: Our objective was to evaluate the accuracy of cardiovascular disease (CVD) risk score classification by direct LDL cholesterol (dLDL-C), calculated LDL cholesterol (cLDL-C), and non-HDL cholesterol (non-HDL-C) compared to classification by reference measurement procedures (RMPs) performed at the CDC.

Methods: We examined 175 individuals, including 138 with CVD or conditions that may affect LDL-C measurement. dLDL-C measurements were performed using Denka, Kyowa, Sekisui, Serotec, Sysmex, UMA, and Wako reagents. cLDL-C was calculated by the Friedewald equation, using each manufacturer's direct HDL-C assay measurements, and total cholesterol and triglyceride measurements by Roche and Siemens (Advia) assays, respectively.

Results: For participants with triglycerides <2.26 mmol/L (<200 mg/dL), the overall misclassification rate for the CVD risk score ranged from 5% to 17% for cLDL-C methods and 8% to 26% for dLDL-C methods when compared to the RMP. Only Wako dLDL-C had fewer misclassifications than its corresponding cLDL-C method (8% vs 17%; $P < 0.05$). Non-HDL-C assays misclassified fewer patients than dLDL-C for 4 of 8 methods ($P < 0.05$). For participants with triglycerides ≥ 2.26 mmol/L (≥ 200 mg/dL) and <4.52 mmol/L (<400 mg/dL), dLDL-C methods, in general, performed better than cLDL-C methods, and non-HDL-C methods showed better correspondence to the RMP for CVD risk score than either dLDL-C or cLDL-C methods.

Conclusions: Except for hypertriglyceridemic individuals, 7 of 8 dLDL-C methods failed to show improved CVD risk score classification over the corresponding cLDL-C methods. Non-HDL-C showed overall the best concordance with the RMP for CVD risk score classification of both normal and hypertriglyceridemic individuals.

번역: 조선영

경희대학교 의과대학 진단검사의학과

E-mail: untouyou@hanmail.net

Received: May 4, 2011

Revision received: May 4, 2011

Accepted: May 4, 2011

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2011, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*본 원고는 양 잡지의 발행인 사이의 협약에 의하여 Clinical Chemistry에 실린 영문 논문을 번역하여 게재하는 것으로, 본 논문을 인용하고자 할 때는 다음과 같이 원 논문을 인용하여야 함. 원 논문의 저자 사사표기 및 기타 원고의 내용과 관련이 없는 부분은 번역 과정에서 생략하였음. 참고문헌 표기 방식은 원문 방식을 그대로 사용하였음.

원문 인용: van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, et al. Non-HDL cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL-cholesterol in a dyslipidemic population. Clin Chem. 2011 Mar;57(3):490-501.

서 론

심혈관질환의 주요 위험인자인 저밀도지단백콜레스테롤(LDL-C)은 지질강하요법의 주된 목표물질이며 다양한 심혈관질환의 환자의 분류에 사용된다[1]. 지단백은 크기와 지질, 단백질의 구성에 있어 매우 다양하다는 것이 저밀도지단백콜레스테롤에 특이적인 검사를 개발하는 것을 어렵게 만드는 원인이다[2]. 저밀도지단백콜레스테롤(rLDL-C)과 고밀도지단백콜레스테롤(rHDL-C)의 측정을 위한 기준측정절차(reference measurement procedures, RMP)의 검사원리는 초원심분리법으로 초저밀도지단백(VLDL)과 암죽미립(chylomicron)을 분리하고 heparin-manganese 침전을 통해 LDL을 분리하는 것이다[3]. rLDL-C를 일상적으로 사용하는 것은 비실용적이나 이는 몇몇 큰 규모의 임상연구에 의해 심혈관 질환의 생체표지자로 밝혀졌으며[4, 5], 다른 검사방법들의 비교대상이 되는 기준법이 되고 있다[6]. 최근까지 LDL-C는 직접법으로 측정하는 대신 총콜레스테롤, HDL-C, 그리고 중성지방을 이용한 Friedewald 공식을 통해 계산하였다[7]. 그러나 이러한 방법은 중성지방의 농도가 증가할수록 정확도가 떨어지고, 제3형 고지단백혈증에서는 부적합하며 금식 후의 검체가 필요하다고 알려져 있다[7]. 또한 계산에 사용되는 세가지 항목을 각각 측정하면서 발생하는 치우침(bias)과 부정확성은 cLDL-C의 정확도에 나쁜 영향을 미치고 있다[8].

이러한 제한점에 대처하기 위해서 다양한 dLDL-C 측정 시약들이 개발이 되어 현재 널리 사용되고 있다[2]. dLDL-C 방법의 장점은 중성지방의 측정에 의존하지 않으므로 인해 공복 여부에 영향을 영향을 덜 받는다는 것이다. 또 다른 장점은 다양한 형태로 검사의 완전 자동화가 가능하기 때문에 비교적 좋은 정밀도를 나타낸다는 것이다[9]. 그럼에도 불구하고 dLDL-C 측정에 관한 이전 보고에 의하면 실제 LDL-C에 대해 완전히 특이적이지 못하고 또한 cLDL-C에 비해 유의한 실용적 장점을 갖지도 못한다[2, 8, 10, 11]. 그러나 이 초기의 연구들은 거의 한가지의 직접법만을 이용하였고, 이상지질혈증 환자를 대상으로는 검사하지 않았거나 rLDL-C 검사결과와 비교하지 않았다는 제한점을 갖는다[2, 8, 10].

최근 본 연구자들은 현재 이용되는 모든 dLDL-C 방법과 rLDL-C를 비교한 연구를 마쳤으며 이를 통해 대부분의 dLDL-C 방법이 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 이상지질혈증성 검체에 대한 LDL-C의 측정에 있어서 대개 β -정량화 초원심분리 기준측정절차(RMP)법이 보이는 총 오차의 허용 목표에 이르지 못한다는 것을 발견하였다[9]. 본 연구에서는 같은 모집단 안에서 다양한 dLDL-C 측정값과 각각의 제조사에 따른 다양한 dHDL-C법을 계산에 이용한 cLDL-C 값으로 얻어진 심혈관질환 위험 등급 분류 결과와 rLDL-C 방법을 통해 얻어진 심혈관질환 위험 등급 분류 결

과 사이의 일치도를 비교 분석하였다. 또한 LDL, HDL, 그리고 non-HDL-C의 주요 단백 구성 성분인 아포지단백(apo)-B와 apoA-I을 심혈관질환 위험 등급 분류를 위해 측정하였다.

대상 및 방법

1. 환자 검체

Virginia Commonwealth University Medical Center와 NIH에서 institutional review boards (IRB)의 승인을 받아 참여자를 모집하였다. 37명의 건강대조군과 지질 또는 심혈관질환 클리닉에서 모집된 대부분의 참여자를 포함한 모집단(N=175)에 대한 설명은 이전 연구에 기술된 바와 같다[9]. 전체 참여자 가운데 104명은 12시간 이상 금식하였으며, 24명은 10-12시간, 11명은 8-10시간, 36명은 8시간 미만 동안 각각 금식하였다. 혈청은 4°C에서 보관되었으며 모든 검사는 검체 채취로부터 48시간 내에 완료되었다.

2. 지질과 지단백 분석

이전 연구에서 측정된 rLDL-C, rHDL-C, dLDL-C, dHDL-C, TG, 그리고 TC 결과가 사용되었다[9]. LDL-C, HDL-C 측정을 위한 초원심분리 RMP는 CDC에서 시행되었다. LDL-C와 HDL-C의 직접측정법(Denka Seiken, Kyowa Medex, Sekisui Medical [이전의 Daiichi], Serotec, Sysmex International Reagents, UMA, Wako Pure Chemical industries, 그리고 Roche Diagnostics [Kyowa Medex의 시약과 Roche Diagnostics의 보정물질 및 정도관리 물질을 공급하고 있는])은 Hitachi 917 분석기(Roche Diagnostics)로 각각의 제조사에서 제시한 지표에 따라 측정하였다. 총콜레스테롤은 Roche Diagnostics의 시약으로 Siemens Advia 1650 분석기로 측정하였다. 총 중성지방은 글리세롤 공시료검사없이 Siemens Advia 시약으로 Siemens Advia 1650 분석기를 사용하여 측정하였다. 총콜레스테롤과 중성지방 측정법의 성능을 검증코자 CDC 지질표준화 사업(lipid standardization program)에 참여하였으며[12], CDC-RMPs와의 비교에서 나타난 평균 치우침(mean bias)은 총콜레스테롤에서는 0.2% (-0.3-0.8%)였고 중성지방에서는 -0.1% (-3.0-2.5%)였다.

LDL-C는 위에서 기술한 바와 같이 각각의 제조사의 dHDL-C와, 총콜레스테롤과 중성지방을 사용한 Friedewald 공식($cLDL-C [mmol/L] = TC [mmol/L] - HDL-C [mmol/L] - TG [mmol/L] / 2.22$)을 통해 계산되었다[7]. Non-HDL-C는 다음의 공식($non-HDL-C = TC - HDL-C$)으로 계산되었으며 각각의 제조사의 지침을 따라 측정된 dHDL-C를 사용하거나 위에서 언급된 방법으로 측정된 rHDL-C과 총콜레스테롤을 이용하였다. VLDL-C의 참고치(rVLDL-C)는 TC와 RMP로 측정된 LDL-C와 HDL-C를 측정하여 다음의 공식으로 계산하였는데, $(rVLDL-C = TC - rLDL-C - rHDL-C)$ For dLDL-C

values <0.08 mmol/L [3 mg/dL] 단, dLDL-C 값이 <0.08 mmol/L (3 mg/dL) 이거나 cLDL-C가 <0인 경우에는 0.05 mmol/L (2 mg/dL)로 값을 지정하였다.

apoA-I와 apoB는 -70°C에서 6-12개월 동안 보관된 동결 검체로 Dimension Vista® System (Siemens Healthcare Diagnostics)에서 비탁법으로 측정하였으며 분석당 한번씩만 측정하였다. 측정결과 의 소급성을 검증하기 위해 apoB IFCC/WHO 표준(SP3-08)과 apoA-I IFCC/WHO 표준(SP1-01)을 네 번 반복하여 측정하였고 지정된 값에 가까운 결과를 얻었다(SP3-08 apoB: 118 mg/dL vs mean [SD] 117 [2.2] mg/dL; SP1-01 apoA-I: 150 mg/dL vs 155 [3.7] mg/dL).

3. 통계 분석

통계 분석에는 JMP Statistical Software (SAS Institute)와 Microsoft Excel의 Analyze-it (Analyze-it Software)을 사용하였다. dLDL-C와 cLDL-C의 수행능을 rLDL-C와 비교하기 위해 결정계수(coefficients of determination)와 가중 Deming 회기분석(weighted Deming regression Analysis)을 이용하여 평가하였다. LDL-C 방법의 성능은 중성지방 농도가 <2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 군과 2.26 에서 4.52 mmol/L (200 and 400 mg/dL) 사이의 군으로 나누어 평가하였고 질환을 갖고 있거나 갖고 있지 않은 참여자를 모두 포함하였다. 참가자들은 NCEP 기준[1]에 의해 각각의 위험군으로 분류하였으며 이에 대한 자세한 설명은 이 본문의 온라인 버전에 첨부된 추가자료(online Supplemental)에 기술되어 있다(<http://www.clinchem.org/content/vol57/issue3>). dLDL-C 또는 cLDL-C에 의한 오분류의 비율이 RMP에서와 유의한 차이를 나타내는지에 대한 여부를 판단하기 위해 McNemar법이 사용되었다. 이 McNemar 분석에 사용된 명목형 자료는 dLDL-C, cLDL-C, 그리고 non-HDL-C를 각각의 RMP와 비교하였을 때의 오분류 비율이었다. 각각의 방법에 의한 오분류율은 전에 기술한 바와 같이 해당 RMP와 비교하였다[13]. 예를 들어, 본 연구자들은 어떠한 dLDL-C 검사법도 그에 상응하는 cLDL-C보다 더 많이 또는 더 적게 환자를 오분류 하지 않는다는 귀무가설을 설정하였다. 가설의 양쪽 부분이 모두 받아들여지지 않을 때 해당 검사방법의 오분류 비율이 동등하다는 것이 확인된다.

결 과

1. 중성지방이 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 미만인 검체에서 직접법 또는 간접법으로 측정된 LDL-C의 비교

dLDL-C 방법과의 비교에서 나타난 rLDL-C 결정계수(R^2)는 0.85-0.99였고 cLDL-C 방법과의 비교에서의 rLDL-C 결정계수는

0.96-0.98였다(Table 1). 모든 방법은 상대적으로 낮은 비례오차와 고정오차를 보였다. 각 측정방법으로 얻은 dLDL-C와 cLDL-C 결과는 NCEP 위험도 분류에 따라 심혈관질환 위험도 점수를 분류하는데 사용되었고 rLDL-C를 사용하여 위험도를 분류한 결과와 비교하였다. cLDL-C법을 통해 심혈관질환 위험도 점수가 오분류될 확률은 대략 5-17%로 dLDL-C 방법보다 낮았으며 각각의 해당 방법과 비교하였을 때 8-26%의 확률을 나타낸 8가지 방법 중 5가지 방법에서 더 낮게 나타났다. Roche와 Serotec의 dLDL-C 방법이 상응하는 cLDL-C 방법보다 통계적으로 더 많은 오분류를 나타내었다(Roche dLDL-C 20% vs cLDL-C 6%; Serotec dLDL-C 27% vs cLDL-C 7%). Wako cLDL-C법만이 상응하는 dLDL-C 방법보다 유의하게 높은 오분류를 나타내었다(17% vs 8%) ($P<0.05$) (원문을 그대로 번역한 것이나, “유의하게 낮은 오분류”로 생각됨-역자 주).

rLDL-C 방법과의 비교 시 dLDL-C 방법으로 인해 더 낮은 위험도 범주로 분류된 개체의 비율은 3%에서 26% 사이였던 반면, 이에 비해 더 높은 위험도 범주로 분류된 비율은 1-8% 뿐이었다(Fig. 1). Denka와 Wako의 dLDL-C 방법을 제외하면, dLDL-C 방법은 더 많은 환자를 높은 위험도 범주로 보다는 낮은 위험도 범주로 잘못 분류하였다. UMA dLDL-C 방법으로 시행한 단 2회의 검사에서만 이 두 단계 더 높은 위험도 범주로 잘못 분류한 것으로 나타났고 오분류의 방향에 있어 특정 패턴은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 3가지의 cLDL-C 방법은 양성 치우침을 나타냈으며 4가지는 음성 치우침을 보였다.

2. 고중성지방 검체에서 직접법과 간접법으로 측정된 LDL-C법의 비교

이 분석(Table 1)은 중성지방 농도가 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)이고 ≤ 4.52 mmol/L (400 mg/dL)인 20명에 제한되었고, 이는 고중성지방 혈증 검체에 대한 Friedewald equation의 적용 자체의 한계 때문이다. 전반적으로 총 오류와 심혈관질환의 위험도 분류에 있어서 rLDL-C와 dLDL-C의 일치율에 대한 평가를 하였을 때 dLDL-C 방법은 상응하는 cLDL-C 방법보다 더 좋은 성능을 보였다. dLDL-C 방법과 비교하였을 때 cLDL-C 방법 또한 개체들을 더 낮은 위험군으로 분류하는 치우침을 나타내었다(Table 1).

3. cLDL-C 방법의 오류에 기여하는 원인들에 대한 분석

본 연구자들은 Table 2에서 dHDL-C 방법으로 LDL-C 계산을 하는 과정에서 발생한 오류의 기여 정도를 나타내었다. 중성지방 농도가 <2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자들에 있어서 dHDL-C에 대한 잔차(residual SDs, $S_{y|x}$)는 UMA assay (0.22 mmol/L, 8.5 mg/dL)를 제외하고 모두 상대적으로 낮았다(range 0.06-0.08 mmol/L [2.3-3.1 mg/dL]). 중성지방 농도가 <2.26 mmol/L (200 mg/dL)인

Table 1. dLDL-C and cLDL-C vs rLDL-C

	Denka	Kyowa	Roche	Sekisui
dLDL-C vs rLDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n = 145)				
R^2	0.97	0.98	0.98	0.99
$S_{y x}$ mmol/L (mg/dL)	0.08 (3.09)	0.08 (3.09)	0.09 (3.48)	0.06 (2.32)
Slope (95% CI)	0.99 (0.89 to 1.10)	1.00 (0.88 to 1.12)	0.93 (0.77 to 1.09)	0.98 (0.92 to 1.05)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	-0.02 (-0.25 to 0.22), -0.77 (-9.67 to 8.51)	-0.06 (-0.33 to 0.22), -2.32 (-12.76 to 8.51)	-0.02 (-0.38 to 0.35), -0.77 (-14.69 to 13.53)	-0.02 (-0.16 to 0.13), -0.77 (-6.19 to 5.03)
% Observed agreement (95% CI), κ	87% (80% to 92%), 0.83	90% (84% to 95%), 0.87	80% (73% to 86%), 0.74	91% (85% to 95%), 0.88
% In lower/higher risk category	6%/8%	8%/2%	19%/1%	7%/2%
% Exceeding total error goal	13%	8%	19%	6%
cLDL-C vs rLDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n = 145)				
R^2	0.98	0.98	0.98	0.98
$S_{y x}$ mmol/L (mg/dL)	0.07 (2.71)	0.08 (3.09)	0.07 (2.71)	0.08 (3.09)
Slope (95% CI)	0.97 (0.86 to 1.08)	0.95 (0.78 to 1.13)	1.00 (0.89 to 1.12)	0.99 (0.86 to 1.13)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	0.02 (-0.26 to 0.23), -0.77 (-10.05 to 8.89)	-0.02 (-0.42 to 0.39), -0.77 (-16.24 to 15.08)	-0.06 (-0.33 to 0.20), -2.32 (-12.76 to 7.73)	-0.02 (-0.34 to 0.29), -0.77 (-13.15 to 11.21)
% Observed agreement (95% CI), κ	91% (85% to 95%), 0.88	88% (82% to 93%), 0.85	95% (89% to 98%), 0.93	92% (87% to 96%), 0.90
% In lower/higher risk category	7%/2%	10%/1%	3%/3%	3%/5%
% Exceeding total error goal	12%	14%	10%	9%
dLDL-C vs rLDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL) and 4.52 mmol/L (400 mg/dL)] (n = 20)				
R^2	0.97	0.83	0.82	0.99
$S_{y x}$ mmol/L (mg/dL)	0.07 (2.71)	0.13 (5.03)	0.13 (5.03)	0.04 (1.55)
Slope (95% CI)	1.07 (0.98 to 1.15)	1.10 (0.92 to 1.28)	1.06 (0.88 to 1.24)	1.06 (1.00 to 1.11)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	-0.12 (-0.31 to 0.07), -4.64 (-11.99 to 2.71)	-0.01 (-0.34 to 0.32), -0.39 (-13.15 to 12.37)	-0.04 (-0.37 to 0.29), -1.55 (-14.31 to 11.21)	-0.09 (-0.24 to 0.06), -3.48 (-9.28 to 2.32)
% Observed agreement (95% CI), κ	75% (51% to 91%), 0.69	60% (36% to 81%), 0.52	65% (41% to 85%), 0.57	90% (68% to 99%), 0.87
% In lower/higher risk category	10%/15%	5%/35%	15%/20%	0%/10%
% Exceeding total error goal	5%	30%	15%	0%
cLDL-C vs rLDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL) and 4.52 (400 mg/dL)] (n = 20)				
R^2	0.84	0.85	0.85	0.83
$S_{y x}$ mmol/L (mg/dL)	0.16 (6.19)	0.15 (5.80)	0.15 (5.80)	0.16 (6.19)
Slope (95% CI)	1.15 (0.94 to 1.36)	1.15 (0.96 to 1.33)	1.16 (0.97 to 1.35)	1.15 (0.95 to 1.35)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	-0.53 (-1.00 to -0.06), -20.49 (-38.67 to -2.32)	-0.46 (-0.86 to -0.07), -53.75 (-33.26 to -2.71)	-0.44 (-0.85 to -0.03), -17.01 (-32.87 to -12.76)	-0.45 (-0.87 to -0.03), -17.40 (-33.64 to -1.16)
% Observed agreement (95% CI), κ	50% (27% to 73%), 0.38	55% (32% to 77%), 0.43	65% (41% to 85%), 0.57	45% (23% to 69%), 0.31
% In lower/higher risk category	35%/15%	35%/10%	20%/15%	35%/20%
% Exceeding total error goal	40%	40%	40%	45%

(Continued to the next page)

Table 1. (Continued from the previous page) dLDL-C and cLDL-C vs rLDL-C

Serotec	Sysmex	UMA	Wako
0.97	0.97	0.85	0.99
0.08 (3.09)	0.12 (4.64)	0.18 (6.96)	0.05 (1.93)
0.91 (0.81 to 1.01)	0.91 (0.63 to 1.20)	0.99 (0.90 to 1.07)	0.99 (0.98 to 1.01)
-0.01 (-0.25 to 0.22), -0.39 (-9.67 to 8.51)	0.11 (-0.65 to 0.65), 0.00 (-25.14 to 25.14)	-0.04 (-0.23 to 0.15), -1.55 (-8.89 to 5.80)	0.05 (0.02 to 0.09), 1.93 (0.77 to 4.38)
74% (66% to 81%), 0.66	82% (75% to 88%), 0.76	86% (79% to 91%), 0.81	92% (86% to 96%), 0.89
265%/1%	7%/1%	9%/6%	3%/5%
35%	26%	15%	4%
0.98	0.98	0.96	0.97
0.07 (2.71)	0.08 (2.97)	0.12 (4.64)	0.05 (1.93)
0.99 (0.90 to 1.08)	1.00 (0.89 to 1.10)	0.93 (0.71 to 1.16)	0.93 (0.52 to 1.33)
-0.02 (-0.22 to 0.19), -0.77 (-8.51 to 7.35)	0.01 (-0.23 to 0.25), 0.49, (-8.80 to 9.74)	0.04 (-0.48 to 0.55), 1.55 (-18.56 to 21.27)	-0.02 (-0.93 to 0.89), -0.77 (-35.96 to 34.42)
93% (88% to 97%), 0.91	90% (80% to 93%), 0.87	84% (77% to 90%), 0.79	83% (76% to 89%), 0.78
2%/5%	1%/9%	10%/6%	15%/1%
8%	10%	15%	25%
0.82	0.84	0.74	0.98
0.14 (5.41)	0.13 (5.03)	0.16 (6.19)	0.05 (1.93)
1.04 (0.83 to 1.24)	1.12 (0.93 to 1.31)	1.07 (0.85 to 1.35)	0.97 (0.91 to 1.04)
-0.30 (-0.75 to 0.16), -11.60 (-29.00 to 6.19)	-0.32 (-0.72 to 0.08), -12.37 (-27.84 to 3.09)	0.14 (-0.29 to 0.56), 5.41 (-11.21 to 21.66)	0.27 (0.12 to 0.43), 10.44 (4.64 to 16.63)
70% (46% to 88%), 0.62	80% (56% to 94%), 0.75	45% (23% to 69%), 0.33	70% (46% to 88%), 0.62
25%/5%	15%/5%	10%/45%	5%/25%
45%	10%	45%	30%
0.85	0.83	0.83	0.82
0.15 (5.80)	0.15 (5.80)	0.16 (6.19)	0.16 (6.19)
1.17 (0.99 to 1.35)	1.15 (0.96 to 1.34)	1.15 (0.96 to 1.35)	1.18 (0.96 to 1.41)
-0.47 (-0.85 to -0.09), -18.17 (-32.87 to -3.48)	-0.40 (-0.79 to -0.02), -15.47 (-30.55 to -0.77)	-0.41 (-0.82 to -0.00), -15.85 (-31.71 to 0.00)	-0.66 (-1.17 to -0.15), -25.52 (-45.24 to -5.80)
60% (36% to 81%), 0.50	55% (32% to 77%), 0.45	50% (27% to 73%), 0.38	50% (27% to 73%), 0.38
20%/20%	25%/20%	25%/25%	35%/15%
40%	35%	40%	50%

^a cLDL-C was calculated using direct HDL-C from each indicated manufacturer.

환자의 경우 dHDL-C법의 6-20%의 결과가 총 오차 허용 범주를 넘었다. rHDL-C를 이용한 심혈관질환의 위험도 분류와 비교했을 때, dHDL-C 측정법(Table 2)에서 dLDL-C 측정법(Table 1)보다 적은 오분류가 발생하였다. Sekisui법을 제외하고 모든 dHDL-C 방법에서 TG 농도 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서는 총 오차 허용 범주를 넘는 결과의 실제적인 증가가 나타났다.

Friedewald 공식에서 사용되는 TG (mmol/L)/2.22이라는 용어는 VLDL-C의 추정을 가능하게 하는 반면, cLDL-C의 또 다른 오류의 원인이 된다. 오류의 일부는 내인성 글리세롤 제외 여부가 포함되는 중성지방 측정의 부정확성과 치우침 때문이다. 또한 중성지방은 대략 20%에 이르는 상대적으로 높은 생물학적 변이를 나타내므로 이 또한 LCL-C의 계산 오류에 기여하게 된다[14]. 본 연구집단에서 TG (mmol/L)/2.22와 VLDL-C (N=144, 한 개의 outlier는 제외)은 상대적으로 약한 상관관계를 나타내고($R^2=0.65$), 상대적으로 높은 잔차(0.12 mmol/L [4.9 mg/dL])를 보였는데, 이는 TG < 2.26 mmol/L (< 200 mg/dL)인 개체들에게서 조차 나타났고 dHDL-C 방법에 의한 오류와 비교하면 약 2배에 가까운 수치였다.

4. 심혈관질환 위험도 분류를 위한 non-HDL 콜레스테롤 (non-HDL-C)

Non-HDL-C은 모든 apoB 함유 입자와 관련이 있는 콜레스테롤의 측정치로, 이를 심혈관질환의 위험도 분류의 대안으로 삼아 분석하였다(Table 3). Non-HDL-C는 VLDL-C의 측정과 관련된 오류에 영향을 받지 않으며 다양한 종류의 apoB 함유 지단백에 대한 dLDL-C 방법에서 발생하는 지단백의 특이도에 관련된 문제에 영향을 받지 않는다. TG 농도 < 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자들에서 dHDL-C 방법을 사용하여 계산된 non-HDL-C는 rHDL-C에 의해 계산된 non-HDL-C와 강한 상관관계를 보였다($R^2>0.97$). Non-HDL-C 방법의 표준법으로 분류한 경우와의 비교에서 non-HDL-C법으로 분류된 환자가 더 낮은 위험군으로 분류된 경우는 0-11%였던 반면, 더 높은 위험군으로 잘못 분류된 경우는 1-8%였다. Wako dLDL-C를 제외하고 non-HDL-C 방법은 전반적으로 dLDL-C 또는 cLDL-C 방법보다 더 적은 오분류를 하는 것으로 나타났다(Fig. 1).

TG 농도가 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 그리고 < 4.52 mmol/L (400 mg/dL)인 환자군에서 non-HDL 방법은 dLDL-C 또는 cLDL-C 방법보다 RMP와 일반적으로 더 좋은 일치도를 보였다. 더 낮은 위험군으로 분류된 경우는 0-7%였으며 8-18%는 더 높은 위험군으로 분류되었는데 이는 dLDL-C와 cLDL-C 방법에서보다 좋은 결과였다.

5. 심혈관질환 위험도 분류를 위한 apoB와 apoA-I

apoB는 모든 dLDL-C 방법과 낮은 일치도를 보였고 결정계수는 0.47에서 0.61로 나타났다. apoB와 rLDL-C 사이의 결정계수 역시 상대적으로 낮았다($R^2=0.56$). 그러나 apoB와 non-HDL-C 사이의 결정계수는 0.83에서 0.84로 더 높게 나타났다. Non-HDL-C 기준법을 apoB와 비교하였을 때의 결정계수는 0.86이었다.

apoA-I와 rHDL-C의 연관성이 상당히 강하게 나타났다($R^2=0.81$). 그러나 이에 비해 apoA-I와 다양한 dHDL-C 방법들 사이의 연관성은 결정계수가 0.66에서 0.83 사이로 다양하게 나타났다.

고 찰

이 연구의 가장 중요한 발견은 dLDL-C 방법이 이상지혈증 환자들을 NCEP 위험도 분류로 나누는데 있어 rLDL-C와 비교하였을 때 cLDL-C보다 더 나은 점을 보여주지 못하였다는 것이다. 오히려 심혈관질환의 위험도 분류에 있어서 중성지방 농도 < 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서 Roche사와 Serotec사의 dHDL-C 방법에 의한 cLDL-C 값은 각각에 상응하는 dLDL-C 방법보다 rLDL-C에 더 근접하였다. 그러나 중성지방 농도 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서는 dLDL-C 방법이 cLDL-C에 의한 심혈관 위험도 분류보다 더 나은 결과(Table 1)를 보였는데, 이는 고중성지방혈증 검체(Table 2)에서 dHDL-C의 낮은 수행능과 VLDL-C 측정의 부정확성 때문이다. 이러한 결과는 실용적이고 비용적인 측면을 고려하였을 때 중성지방 농도 < 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서는 dLDL-C의 추가적인 측정없이 cLDL-C를 위험도 분류에 사용하는 것이 적절하다는 것을 보여준다. dLDL-C 방법은 중성지방 농도 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서 가장 적합하였고 이 환자군에서 정확하게 환자를 분류하는 장점을 보였다.

dLDL-C와 cLCL-C 방법으로 심혈관질환의 위험도를 평가할 경우 고려해야 할 다른 요소는 개체내 생물학적 변동과 검체 채취 전 금식이 요구된다는 점이다. 총콜레스테롤, 중성지방 그리고 HDL-C의 세가지 변수들의 생물학적 변동은 cLDL-C에 영향을 미칠지라도 cLDL-C의 개체내 다양성은 dLDL-C와 비슷한 정도였다(cLDL-C는 7.3% [0.6%], dLDL-C는 6.8% [0.5%]) [8]. 정확하게 cLDL-C를 측정하려면 검체를 채취하기 전 환자의 금식이 요구된다[15, 16]. 그러므로 dLDL-C의 잠재적 이점은 비금식 검체의 사용을 가능하게 한다는 것이다. 그러나 dLDL-C 방법(Hitachi 917 analyzer, Roche Diagnostics)에 대한 최근의 한 연구에 의하면 금식하지 않고 측정된 dLDL-C이 심혈관질환의 위험도와 좋은 연관성을 보여주지 못했고, 이것은 dLDL-C 방법에 있어서 만큼은 금식하지 않은 환자군에서의 임상적인 유용성에 대해 의문을 갖게 한다[17, 18]. dLDL-C 방법(Sigma Diagnostics)을 평가한 또 다른 연구도 비금식

Table 2. dHDL-C vs rHDL-C

	Denka	Kyowa	Roche	Sekisui	Serotec	Sysmex	UMA	Wako
dHDL-C vs rHDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n = 146)								
R^2	0.97	0.99	0.98	0.98	0.97	0.97	0.85	0.98
S_{yx} mmol/L (mg/dL)	0.08 (3.09)	0.06 (2.32)	0.06 (2.32)	0.07 (2.71)	0.08 (3.09)	0.08 (3.09)	0.22 (8.51)	0.07 (2.71)
Slope (95% CI)	1.07 (1.02 to 1.12)	1.12 (1.08 to 1.15)	1.06 (1.02 to 1.09)	1.01 (0.97 to 1.05)	1.09 (0.99 to 1.19)	1.01 (0.94 to 1.07)	1.29 (1.21 to 1.37)	0.98 (0.93 to 1.04)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	-0.08 (-0.13 to -0.02), -3.09	-0.11 (-0.15 to -0.07), -4.25	-0.10 (-0.14 to -0.61), -3.87	-0.06 (-0.11 to -0.02), -2.32	-0.16 (-0.28 to -0.03), -6.19	-0.09 (-0.17 to -0.01), -3.48	-0.33 (-0.41 to -0.26), -12.76	0.10 (0.03 to 0.17), 3.87
	(-5.03 to -0.77)	(-5.80 to -2.71)	(-5.41 to -2.32)	(-4.25 to -0.77)	(-10.83 to -1.16)	(-6.57 to -0.39)	(-15.85 to -10.05)	(1.16 to 6.57)
% Observed agreement (95% CI), κ	93% (88% to 97%), 0.88	91% (85% to 95%), 0.86	93% (88% to 97%), 0.89	93% (88% to 97%), 0.89	91% (85% to 95%), 0.86	88% (81% to 93%), 0.81	86% (80% to 91%), 0.79	87% (80% to 92%), 0.80
% In lower/higher risk category	5%/3%	1%/8%	5%/1%	7%/0%	8%/1%	12%/0%	5%/8%	1%/12%
% Exceeding total error goal	6%	8%	6%	8%	12%	16%	17%	20%
dHDL-C vs rHDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n = 28)								
R^2	0.93	0.97	0.96	0.98	0.78	0.9	0.62	0.8
S_{yx} mmol/L (mg/dL)	0.10 (3.87)	0.11 (4.25)	0.11 (4.25)	0.07 (2.71)	0.26 (10.05)	0.38 (14.63)	0.21 (8.12)	0.18 (6.96)
Slope (95% CI)	1.10 (0.91 to 1.29)	0.93 (0.58 to 1.27)	0.85 (0.51 to 1.21)	1.07 (0.90 to 1.23)	0.58 (0.37 to 0.79)	1.07 (0.02 to 2.11)	0.91 (0.82 to 1.00)	0.62 (0.00 to 1.24)
Intercept (95% CI), mmol/L, mg/dL	-0.02 (-0.18 to 0.13), -0.77	0.08 (-0.22 to 0.38), 3.09	0.10 (-0.20 to 0.41), 3.87	-0.07 (-0.20 to 0.07), -2.71	0.38 (0.19 to 0.57), 14.69	-0.12 (-1.05 to 0.80), -4.64	0.06 (0.02 to 0.09), 2.32	0.45 (-0.12 to 1.03), 17.40
	(-6.96 to 5.03)	(-8.51 to 14.69)	(-7.73 to 15.85)	(-7.73 to 2.71)	(-7.35 to 22.04)	(-40.60 to 30.94)	(-0.77 to 3.48)	(-4.64 to 39.83)
% Observed agreement (95% CI), κ	89% (72% to 98%), 0.76	89% (72% to 98%), 0.73	86% (67% to 96%), 0.63	86% (67% to 96%), 0.63	82% (63% to 94%), 0.55	79% (59% to 92%), 0.40	79% (59% to 92%), 0.56	75% (55% to 89%), 0.52
% In lower/higher risk category	4%/7%	11%/0%	14%/0%	14%/0%	14%/4%	21%/0%	14%/7%	0%/25%
% Exceeding total error goal	25%	11%	14%	7%	25%	25%	29%	43%

Table 3. Comparison of results and classification based on direct non-HDL-C vs RMP non-HDL-C

	Denka	Kyowa	Roche	Sekisui	Serotec	Sysmex	UMA	Wako
Non-HDL-C vs RMP non-HDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n=146)								
R^2	0.997	0.997	0.997	0.997	0.996	0.995	0.973	0.997
S_{yx} mmol/L (mg/dL)	0.04 (1.55)	0.03 (1.16)	0.03 (1.16)	0.03 (1.16)	0.05 (1.93)	0.04 (1.55)	0.09 (3.48)	0.04 (1.55)
Slope (95% CI)	1.00 (0.90 to 1.10)	1.00 (0.95 to 1.04)	1.01 (0.96 to 1.07)	1.00 (0.96 to 1.05)	1.04 (0.90 to 1.17)	1.00 (0.93 to 1.08)	1.00 (0.93 to 1.08)	0.99 (0.90 to 1.07)
Intercept (95% CI), mmol/L	-0.01 (-0.28 to 0.27), -0.39 (-10.83 to 10.44)	-0.02 (-0.13 to 0.10), -0.77 (-5.03 to 6.19)	0.00 (-0.15 to 0.16), 0.00 (-5.80 to 6.19)	0.05 (-0.06 to 0.16), 1.93 (-2.32 to 6.19)	-0.05 (-0.42 to 0.32), -1.93 (-16.24 to 12.37)	0.09 (-0.11 to 0.28), 3.48 (-4.25 to 10.83)	0.09 (-0.11 to 0.28), 3.48 (-4.25 to 10.83)	-0.05 (-0.28 to 0.18), -1.93 (-10.83 to 6.96)
% Observed agreement (95% CI),	97% (92% to 99%), 0.95	95% (90% to 98%), 0.93	95% (90% to 98%), 0.93	95% (90% to 98%), 0.94	93% (88% to 97%), 0.91	93% (87% to 96%), 0.90	90% (84% to 95%), 0.87	88% (81% to 93%), 0.83
% In lower/higher risk category	2%/1%	4%/1%	0%/5%	0%/5%	1%/6%	0%/8%	5%/4%	12%/1%
% Exceeding total error goal	2%	1%	1%	2%	2%	4%	8%	3%
Non-HDL-C vs RMP non-HDL-C [TGs 2.26 mmol/L (200 mg/dL)] (n=28)								
R^2	0.998	0.998	0.996	0.999	0.965	0.996	0.979	0.992
S_{yx} mmol/L (mg/dL)	0.02 (0.77)	0.01 (0.39)	0.02 (0.77)	0.02 (0.77)	0.04 (1.55)	0.02 (0.77)	0.06 (2.32)	0.03 (1.16)
Slope (95% CI)	0.99 (0.97 to 1.01)	1.00 (0.97 to 1.02)	1.00 (0.97 to 1.02)	1.01 (0.99 to 1.02)	0.99 (0.91 to 1.06)	1.01 (0.98 to 1.04)	1.01 (0.95 to 1.06)	0.99 (0.96 to 1.03)
Intercept (95% CI), mmol/L	-0.02 (-0.10 to 0.06), -0.77 (-3.87 to 2.32)	0.00 (-0.08 to 0.08), 0.00 (-3.09 to 3.48)	0.04 (-0.06 to 0.14), 1.55 (-2.32 to 5.41)	-0.01 (-0.06 to 0.05), -0.39 (-2.32 to 1.93)	0.06 (-0.22 to 0.34), 2.32 (-8.51 to 13.15)	0.03 (-0.07 to 0.14), 1.16 (-2.71 to 5.41)	-0.02 (-0.32 to 0.28), -0.77 (-12.37 to 10.83)	-0.10 (-0.26 to 0.06), -3.87 (-10.05 to 2.32)
% Observed agreement (95% CI),	100% (88% to 100%), 1.00	93% (77% to 99%), 0.91	89% (72% to 98%), 0.87	93% (77% to 97%), 0.91	89% (72% to 98%), 0.87	82% (63% to 94%), 0.78	79% (59% to 92%), 0.74	93% (77% to 99%), 0.91
% In lower/higher risk category	0%/0%	0%/7%	0%/11%	0%/7%	0%/11%	0%/18%	4%/18%	7%/0%
% Exceeding total error goal	0%	0%	0%	0%	4%	0%	4%	7%

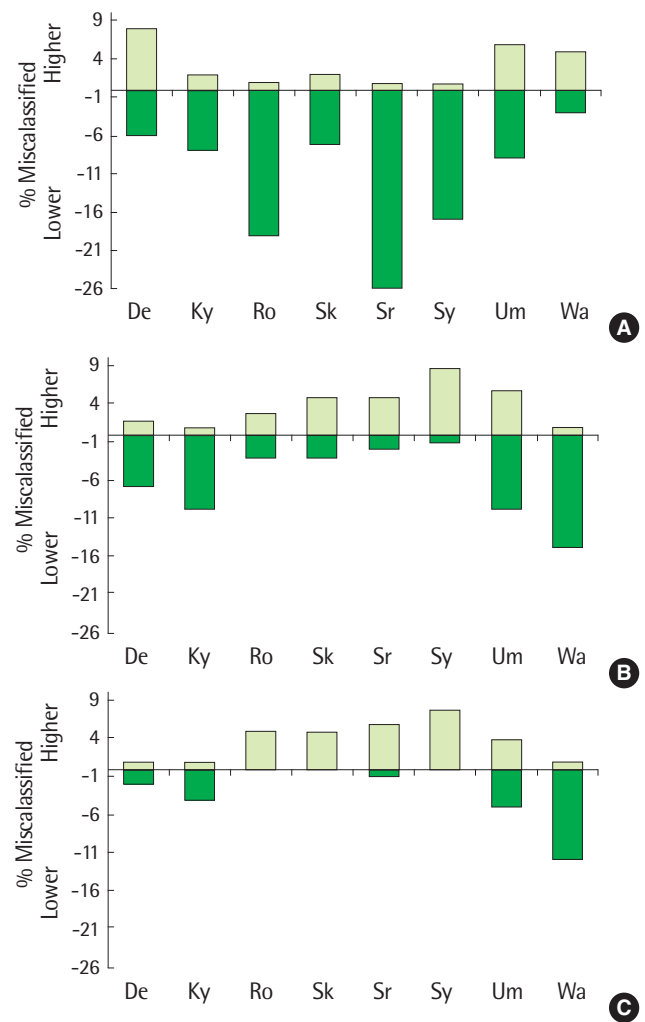


Fig. 1. Misclassification rate for CVD risk for those participants with TG levels <2.26 mmol/L (200 mg/dL), N=145.

Percent of test results that were classified into either a higher (shaded bar) or lower (hatched bar) CVD risk category compared to RMPs are shown for dLDL-C (A), cLDL-C (B), or non-HDL-C (C). De, Denka; Ky, Kyowa; Ro, Roche; Sr, Serotec; Sk, Sekisui; Sy, Sysmex; Um, UMA; Wa, Wako.

환자군에서 상대적으로 낮은 수행도를 나타내었다[19]. 다른 연구들도 몇몇 환자들에서 식후에 생리적으로 LDL-C 값이 감소하는 현상을 밝혀냈다[15, 20, 21].

제3차 Adult Treatment Panel of the NCEP는 모든 apoB 함유 지 단백을 포함하는 non-HDL-C를 TG 농도 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서 지질 강하의 이차적 목표로 사용하기를 현재 권장하고 있다[1]. 이 연구에서는 각각의 해당 RMP와 비교하였을 때, non-HDL-C가 중성지방과 상관 없이 dLDL-C와 cLDL-C보다 더 오분류가 낮게 나타났다(Fig. 1). 이러한 낮은 오분류율은 dLDL-C와 cLDL-C 방법이 모두 저조한 수행능을 보인 중성지방 농도 ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL)인 환자군에서 더욱 현저하였다. Non-

HDL-C은 2가지의 측정물질을 필요로 하므로 3가지 측정물질을 필요로 하는 cLDL-C보다 비용을 감소시킨다.

Non-HDL-C를 일차적 선별검사로 권고할 수 있기 위해서는 해당 RMP에 대해 향상된 상응도를 보임이 입증되어야 할 뿐만 아니라 non-HDL-C이 적어도 심혈관질환을 예측하는데 있어서 LDL-C과 동등하다는 것을 보여주어야 한다. 중성지방이 증가한 당뇨 환자의 경우에는 심혈관질환 위험도를 예측하는데 있어 non-HDL-C는 LDL-C보다 명백히 우월함이 여러 연구를 통해 밝혀졌다[22-24]. 이것은 잔류 지단백과 같은 LDL 이외의 apoB 함유 지단백들이 당뇨환자의 죽상경화증의 병리기전에 크게 기여하기 때문일 것이다. 몇몇 대형 역학 연구에서도 일반 인구집단에서 non-HDL-C이 심혈관질환의 위험도를 예측하는데 있어서 LDL-C와 apoB보다 더 우월하거나 최소한 동등하다는 것을 보여주었다[25-28]. Framingham Heart study는 non-HDL-C이 중성지방이 증가하거나 참고범위 내에 있을 때에 LDL-C 보다 더 우월하다고 밝혔다[29, 30]. 더 나아가 non-HDL-C는 금식하지 않은 개체에서도 심혈관질환을 예측할 수 있었다[29, 30]. 30만명을 포함하는 68개의 연구에 대한 최근의 한 메타분석은 non-HDL-C와 LDL-C의 심혈관 질환에 대한 위험비가 LDL-C를 다양한 방법으로 직접 측정하거나 계산하여 구한 경우와 비교할 때 최소한 동등하다고 보고하였다[31].

American Diabetes Association and American College of Cardiology에 의한 최근의 지침은 콜레스테롤 치료의 목표에서 apoB가 LDL-C보다 우수하다고 제시하고 있다[32]. apoA-I 역시 몇몇 연구에서 심혈관 질환 위험도 평가에 있어 HDL-C과 동등하거나 우수하였다[33, 34]. 이번 연구결과에서는 apoB와 apoA-I를 rLDL-C와 rHDL-C에 비교하였을 때, 각각 17%와 13%를 더 낮은 심혈관 질환 위험군으로 재분류하였고 각각 22%와 5%를 더 높게 분류하였다. 이 연구에서는 임상적 결과에 대한 자료가 없기 때문에 위의 두 가지 apo 방법에 의한 재분류의 임상적 정확도에 대한 판단은 할 수 없었다. 본 연구의 다른 제한점은 apoB (SP3-08)와 apoA-I (SP1-01) 방법이 IFCC/WHO 기준에 잘 부합했지만, 단 한가지 썩의 apoB와 apoA-I 방법만이 사용되었다는 점이다. 임상결과(clinical endpoints)를 이용한 최근의 한 전향적 연구는 apoB와 apoA-I (Behring Nephelometer, BNID)가 심혈관 질환 위험도 재분류를 cLDL-C와 HDL-C (RA-1000 analyzer, Bayer Diagnostics)보다 향상시키지 못한다고 밝힌 바 있다[35].

본 연구에서 몇가지 한계점이 있다는 것을 주목하는 것이 중요하다. rLDL-C을 측정하기 위해 사용된 β -정량법은 중밀도지단백(IDL)과 lipoprotein(a)의 콜레스테롤에도 민감할 수 있다는 것이다[2]. 그러므로 본 연구에서 사용된 dLDL-C 방법에서 나타난 것처럼 LDL에만 전적으로 특이적인 dLDL-C 방법은 β -정량법을 사용한 rLDL-C와 비교하였을 때 음성 치우침을 나타내게 된다. 그러

나 이러한 또 다른 죽상경화성 apoB 함유 지단백 분획[36, 37]은 cLDL-C와 non-HDL-C 값에 영향을 주게 되며 적어도 일정 부분은 이러한 표지자를 통한 심혈관질환의 위험도 분류의 수행능을 향상시키는데 기여할 수 있다. 본 연구의 또 다른 제한점은 다양한 방법을 통한 심혈관질환의 위험도의 정확성에 있어서 금식한 집단이 다른 집단과 유의한 차이점을 나타내지 않았을지라도 모든 환자가 금식을 하지는 않았다는 것이다(71명의 참여자가 <12시간 금식하였음). 또한 사용된 방법이 CDC 지질 표준화 프로그램에 의해 검증된 정확도를 갖는 방법이라 할지라도 총콜레스테롤과 중성지방이 한가지 방법만으로 측정되었다는 것이다. 이 연구의 약 80%의 검체가 이상지혈증을 나타내는 환자로부터 얻어졌기 때문에 본 연구가 다른 인구집단에는 적용될 수 없을 수도 있다. 그러나 이 환자군은 정확한 지질과 지단백의 측정이 가장 중요한 집단이라는 점에서 중요하다. 마지막으로 연구의 검체 수가 상대적으로 적었고 특히 TG ≥ 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 그리고 <4.52 mmol/L (400 mg/dL)인 부분 집단이 특히 부족하였다(N=20).

요약하면 고중성지방 검체를 제외하면 8가지 중 7가지의 dLDL-C 방법이 cLDL-C보다 심혈관질환의 위험도 분류의 정확도를 향상시키지 못하였다. 이 이유는 적어도 부분적으로라도 dHDL-C 방법이 dLDL-C 방법보다 RMP와 일반적으로 더 큰 일치도를 보인다는 점이 작용했기 때문이다. 전반적으로는 dHDL-C 결과를 사용하는 non-HDL-C 방법이 TG가 높은 검체와 낮은 검체 모두에서 dLDL-C이나 cLDL-C 방법보다 RMP와 더 좋은 일치도를 보였으며 심혈관 질환 위험도 분류에서도 더 나은 조화도를 보였다. 임상결과를 포함하는 앞으로의 연구는 LDL-C와 HDL-C의 다양한 직접법이 갖는 임상적 의미를 파악하고 초원심분리 RMP법과 비교된 이러한 직접법에 의해 측정되거나 제외된 지단백 분획의 임상적 의미의 불확실성을 해결하기 위해 시행되어야 할 것이다.

요 약

배경: 본 연구의 목적은 직접법으로 측정된 저밀도지단백콜레스테롤(direct LDL-C, LDL-C)과 간접법으로 계산된 저밀도지단백콜레스테롤(calculated LDL-C, cLDL-C), 그리고 비고밀도지단백콜레스테롤(non-HDL-C)에 의한 심혈관질환의 위험 등급 분류를 CDC에서 시행된 참고치 측정방법(reference measurement procedures, RMP)에 따른 분류와 비교함으로써 그 정확도를 평가하고자 하였다.

방법: 본 연구는 심혈관 질환 등 LDL-C의 측정에 영향을 줄 수 있는 조건을 가진 138명을 포함한 175명을 대상으로 시행되었다. dLDL-C 측정을 위해 사용된 시약은 denka, kyowa, sekisui, serotec, sysmex, UMA, 그리고 wako였다. cLDL-C는 Friedewald 공식

을 이용하여 계산하였으며 직접법으로 측정된 direct HDL-C (dHDL-C), 총콜레스테롤(TC), 중성지방(TG)을 각각의 제조사의 지침에 따라 Roche와 Simens (Advia) 검사법 통해 측정하였다.

결과: TG <2.26 mmol/L (<200 mg/dL)인 참여자들을 대상으로 RMP와 비교하였을때, 심혈관질환의 위험 등급의 오분류 비율은 cLDL-C에서 5-17%, dLDL-C 방법에서 8-26%로 나타났다. Wako 시약을 통해 측정된 dLDL-C에서만 해당 cLDL-C 방법보다 오분류의 비율이 낮았다(8% vs 17%; $P < 0.05$). Non-HDL-C 방법 8가지 중 4가지의 방법이 dLDL-C 방법보다 적은 오분류를 나타내었다($P < 0.05$). TG ≥ 2.26 mmol/L (≥ 200 mg/dl)이고 <4.52 mmol/L (<400 mg/dL)인 참여자들에서는 dLDL-C 방법이 cLDL-C 방법보다 우수했으며 심혈관 질환 위험도에서도 non-HDL-C 방법이 d-LDL-C와 cLDL-C 방법보다 RMP 방법에 더 일치하는 결과를 나타내었다.

결론: 고중성지방혈증을 나타내는 경우를 제외하고는 8가지 중 7가지의 dLDL-C 방법에서 해당 cLDL-C 방법과 비교 시 더 향상된 심혈관질환의 위험 등급의 분류를 나타내지 못하였다. 정상인 경우와 고중성지방혈증에서 모두 non-HDL-C 방법이 전반적으로 RMP를 통한 심혈관 질환 위험 등급 분류와 가장 일치하는 결과를 나타내었다.

참고문헌

- 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;285:2486-97.
- 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.
- Nauck M, Wiebe D, Warnick GR. Measurement of high-density-lipoprotein cholesterol. In: Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, eds. *Handbook of lipoprotein testing*. 2nd ed. Washington, DC: AACC Press; 2000:227-30.
- Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128-31.
- Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-72.
- Myers GL, Kimberly MM, Waymack PP, Smith SJ, Cooper GR, Sampson EJ. A reference method laboratory network for cholesterol: a model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. *Clin Chem* 2000;46:1762-72.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Schectman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. *Clin Chem* 1996;42:732-7.
- Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachman LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 2010;56:977-86.
- Sahu S, Chawla R, Uppal B. Comparison of two methods of estimation of low density lipoprotein cholesterol, the direct versus Friedewald estimation. *Indian J Clin Biochem* 2005;20:54-61.
- Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, Ethridge SF, Jayne EC. Performance of four homogeneous direct methods for LDL-cholesterol. *Clin Chem* 2002;48:489-98.
- Warnick GR, Kimberly MM, Waymack PP, Leary ET, Myers GL. Standardization of measurements for cholesterol, triglycerides, and major lipoproteins. *Lab Med* 2008;39:481-90.
- Lachenbruch PA and Lynch CJ. Assessing screening tests: extensions of McNemar's test. *Stat Med* 1998;17:2207-17.
- Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez CM, Jimenez CM, J, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500.
- Cohn JS, McNamara JR, Schaefer EJ. Lipoprotein cholesterol concentrations in the plasma of human subjects as measured in the fed and fasted states. *Clin Chem* 1988;34:2456-9.
- Rifai N, Merrill JR, Holly RG. Postprandial effect of a high fat meal on plasma lipid, lipoprotein cholesterol and apolipoprotein measurements. *Ann Clin Biochem* 1990;27:489-93.
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2008;118:993-1001.
- Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27,331 women. *Clin Chem* 2009;55:888-94.
- Yu HH, Ginsburg GS, Harris N, Rifai N. Evaluation and clinical application of a direct low-density lipoprotein cholesterol assay in normolipidemic and hyperlipidemic adults. *Am J Cardiol* 1997;80:1295-9.

20. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. *J Lipid Res* 1988;29:469-79.
21. Lund SS, Petersen M, Frandsen M, Smidt UM, Parving HH, Vaag AA, Jensen T. Sustained postprandial decrease in plasma levels of LDL cholesterol in patients with type-2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:628-40.
22. Liu J, Sempas C, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Joint distribution of Non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1916-21.
23. Lu W, Resnick HE, Jablonski KA, Jones KL, Jain AK, Howard WJ, et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care* 2003;26:16-23.
24. Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, Hu FB. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1991-7.
25. Ingelsson E, Schaefer EJ, Contois JH, McNamara JR, Sullivan L, Keyes MJ, et al. Clinical utility of different lipid measures for prediction of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2007;298:776-85.
26. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-33.
27. Bittner V, Hardison R, Kelsey SF, Weiner BH, Jacobs AK, Sopko G. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels predict five-year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2537-42.
28. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, Bush TL. Non-highdensity lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161:1413-9.
29. Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-highdensity lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1003-8.
30. Liu J, Sempas CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1363-8.
31. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993-2000.
32. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008;31:811-22.
33. Kukita H, Hiwada K, Kokubu T. Serum apolipoprotein A-I, A-II and B levels and their discriminative values in relatives of patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1984;51:261-7.
34. Maciejko JJ, Holmes DR, Kottke BA, Zinsmeister AR, Dinh DM, Mao SJ. Apolipoprotein A-I as a marker of angiographically assessed coronary artery disease. *N Engl J Med* 1983;309:385-9.
35. van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146:640-8.
36. Hackam DG and Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290:932-40.
37. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III2-7.