

Validity for Use of Non-HDL Cholesterol Rather than LDL Cholesterol

Se-Young Kwon and Young-Ak Na

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

NonHDL cholesterol values have been suggested as a risk marker for cardiovascular disease. NonHDL cholesterol values were calculated, using a very simple measurement [nonHDL cholesterol = serum total cholesterol - HDL cholesterol]. This formula is very useful as a screening tool for identifying dyslipoproteinemias, risk assessment, and assessing the results of hypolipidemic therapy. The data from the 2009 Korean National Health and Nutrition Examination Survey were used. Analysis was done for 1,992 subjects with lipid panels (Cholesterol, HDL, LDLdirect and Triglycerides) results. We studied the relationship between nonHDL cholesterol and LDL cholesterol. As a result, nonHDL cholesterol values were plotted against the LDL direct and calculated values. The linear regression equation for nonHDL cholesterol and direct LDL cholesterol was $\text{nonHDLchol} = 23.60 + 1.03 \times \text{LDLdirect}$ ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.80$) in all subjects. The subjects were classified into triglyceride values. When triglycerides are below 400 mg/dL, the linear fit to LDL direct is found to be $[\text{nonHDLchol} = 17.34 + 1.07 \times \text{LDLdirect}]$ ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.88$) and to the Friedewald LDL calculation is $[\text{nonHDLchol} = 23.10 + 1.02 \times \text{LDLcalc}]$ ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.82$). For triglycerides above 400 mg/dL, the linear fit equation is $[\text{nonHDLchol} = 87.57 + 0.92 \times \text{LDLdirect}]$ ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.50$) and to the LDL calculated, it is $[\text{nonHDLchol} = 142.70 + 0.50 \times \text{LDLcalc}]$ ($p < 0.0001$, $r^2 = 0.32$). This study provides examples of the utility of nonHDL cholesterol concentrations in clinical medicine.

Keywords: NonHDL cholesterol, Direct LDL cholesterol, Friedewald formula, Calculated LDL cholesterol

Corresponding author: Se-Young Kwon
Department of Biomedical Laboratory Science,
Daegu Health College, Daegu 702-722, Korea.
Tel: 82-53-320-1362
E-mail: sykwon@dhc.ac.kr

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.

Copyright © 2013 The Korean Society of Clinical Laboratory Sciences. All rights reserved.

Received: May 24, 2013
Revised: June 11, 2013
Accepted: June 19, 2013

서론

콜레스테롤은 혈액을 비롯한 여러 조직에 존재하며 인체 내 필수 요소의 합성을 담당하는 기능적 단위의 스테로이드 화합물이다. 콜레스테롤이 인체 기능에 꼭 필요한 성분이지만 상승된 농도는 죽상동맥경화와 심혈관 질환을 초래한다고 알려져 있으며 (Vaccaro와 Huffman, 2012), 특히 여러 연구 결과를 통해 심혈관 질환 발병 및 허혈성 질환의 재발 예방에 중요한 독립적 인자로 저밀도지단백 콜레스테롤 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 농도 감소에 대해 그 중요성이 강조되고 있다 (Stamler 등, 1986; Rossouw 등, 1990; Wilson 등, 1998; Hoenig, 2008).

저밀도지단백 콜레스테롤은 미국 NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III) 가이드라인에서도 일차 치료 목표로 설정되는 중요한 요소이며

(NCEP, 2001), 따라서 정확한 측정치를 임상에 적용하는 것이 무엇보다 중요하다. LDL 콜레스테롤 측정법은 침전법, 베타정량법 (β -quantification), 면역법, 균질법 (homogenous assay), 전기영동법, 혼탁측정법, 고속액체크로마토그래피법 (high performance liquid chromatography, HPLC) 등이 있으며, 각 측정 방법별로 검사 소요시간, 전처리 유무, 검사 비용 등에서 장단점이 있다 (Miller 등, 2002; Nauck 등, 2002; Trembley 등, 2004). 또한 국내 뿐 아니라 미국에서도 대규모 집단 검진이나 일차 의료기관에서는 Friedewald의 공식에 의한 계산법을 많이 적용하고 있는데, 이는 직접 측정법과 좋은 상관성을 제시하고 있긴 하지만 계산법은 중성 지방의 농도가 증가할수록 정확도가 떨어지고, 반드시 공복 상태에서 채혈해야 하는 단점이 있으며 (Friedewald, 1972), 여러 연구에서 LDL 콜레스테롤 계산치에 의한 고LDL 콜레스테롤혈증 진단 시 직접 측정치보다 과소평가될 수 있음이 보고되고 있다 (Lindsey 등,

2004; Teerakanchana 등, 2007; Jun 등, 2008; Kamezaki 등, 2010; Kwon과 Na, 2012). LDL 콜레스테롤 계산치의 오차 발생의 가장 큰 원인은 공식에 사용되는 중성지방 측정치와 측정법에 따른 차이라고 알려져 있으며(Ricos 등, 1999), 그로 인해 계산에 사용되는 세 가지 항목 측정 시 생길 수 있는 각각의 오차가 LDL 콜레스테롤 계산치에 부정적인 영향을 미칠 수 있다고 하였다(Schectman 등, 1996).

Non-고밀도지단백 콜레스테롤(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C)은 NCEP-ATP III 가이드라인에서 중성지방 농도 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 이상인 환자군에서 지질 강하의 이차 치료 목표로 설정되는 중요한 요소이며(NCEP, 2001), 총 콜레스테롤 농도와 HDL 콜레스테롤 농도와의 차이를 통해 계산된 값으로서 중성지방 농도 및 측정오차에 영향을 받지 않아 오류 발생을 최소화시킬 수 있고, 반드시 공복 채혈을 하지 않아도 되는 장점이 있다.

최근 non-HDL 콜레스테롤 농도와 LDL 콜레스테롤 농도를 비교한 연구가 진행되면서 non-HDL 콜레스테롤 농도가 LDL 콜레스테롤 농도를 대신할 수 있다는 긍정적인 결과가 제시되고 있다. 미국의 한 의료기관과 NIH에서 institutional review boards (IRB)의 승인을 받아 시행한 연구 결과에서 이상지혈증 환자군의 심혈관 질환 위험 등급의 분류에 LDL 콜레스테롤 측정치 혹은 계산치보다 non-HDL 콜레스테롤이 더 정확하다는 보고가 있었으며(van Deventer 등, 2011), 심근경색 환자군과 정상인을 대상으로 한 비교 연구에서는 HDL 콜레스테롤 농도와 non-HDL 콜레스테롤 농도가 LDL 콜레스테롤 농도보다 심근경색을 예측하는데 더 좋은 결정적 인자라고 하여 LDL 콜레스테롤 측정을 위해 공복 채혈 시간을 기다리는 것보다 공복 채혈이 필요 없는 non-HDL 콜레스테롤 측정을 시행하는 것이 더 낫다고 하였다(Sigdel 등, 2012).

이에 본 연구에서는 non-HDL 콜레스테롤 농도와 LDL 콜레스테롤 직접 측정치 및 계산치의 관련성 정도를 살펴봄으로써 집단 검진이나 선별검사에 LDL 콜레스테롤 농도를 대신하여 계산된 non-HDL 콜레스테롤 농도의 적용 여부를 검토하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 연구 대상

2009년 1월부터 12월까지 시행된 국민건강영양조사에서 연구 목적으로 공개된 데이터를 사용하였다. 검진을 시행한 20세 이상의 성인 중 지질 검사 항목 결측치를 제외하고 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤(직접법), HDL 콜레스테롤, 중성지방의 동시 측정치를 가진 1,992명의 결과를 대상으로 분석을 시행하였다.

2. 연구 방법

혈액은 대상자들을 8시간 이상 공복 상태를 유지한 후 정맥 채혈을 시행하였으며, 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였다. 측정 시약은 총콜레스테롤은 Pureauto SCHO-N, HDL 콜레스테롤은 CHOLETEST N HDL, 중성지방은 Pureauto S TG-N, LDL 콜레스테롤은 CHOLETEST LDL (Daiichi Pure Chemicals Corporation, Tokyo, Japan)을 사용하여 효소법으로 측정하였다. 측정 장비는 Hitachi 7600 (Hitachi high-technologies Co., Tokyo, Japan) 자동화학 분석기를 사용하였다. nonHDL 콜레스테롤과 calculated LDL 콜레스테롤은 계산에 의해 산출되었으며, LDL 콜레스테롤의 계산법은 가장 널리 사용되고 있는 Friedwald 공식을 이용하였고, 계산식은 다음과 같다.

- NonHDL cholesterol = serum total cholesterol - HDL cholesterol
- Calculated LDL cholesterol = total cholesterol - HDL cholesterol - triglyceride/5

3. 통계 분석

Friedwald 공식의 적용 기준과 동일하게 대상자를 중성지방 농도에 따라 TG < 400 mg/dL과 TG ≥ 400 mg/dL로 나누고 nonHDL 콜레스테롤과 직접 측정된 LDL 콜레스테롤 및 계산된 LDL 콜레스테롤의 관계를 살펴보기 위해 각각 linear regression analysis를 시행하여, 회귀식을 도출하고 상관계수를 구하였다. 이 중에서 이상지혈증 판단에 더 적합한 인자를 분별하기 위해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증에 해당하는 환자를 이상지혈증으로 분류한 후 receiver operating characteristics (ROC) curve를 이용하여 분석하고, area under the curve (AUC)를 비교하였다. 자료에 대한 통계분석은 SPSS 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, 결과 해석 시 유의성 검정은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. NonHDL 콜레스테롤과 직접 LDL 콜레스테롤과의 관련성

중성지방 농도 400 mg/dL 미만에서 nonHDL 콜레스테롤과 직접 측정된 LDL 콜레스테롤과의 관계는 $[\text{nonHDLchol} = 17.34 + 1.07 \times \text{LDLdirect}]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.880으로 설명력이 높고 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001$) (Table 1, Fig. 1).

중성지방 농도 400 mg/dL 이상에서 $[\text{nonHDLchol} = 87.57 + 0.92 \times \text{LDLdirect}]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.503으로 통계적으로 유의하였으나($p < 0.0001$), 직접 측정된 LDL 콜레스테롤에

Table 1. Linear regression of nonHDL-cholesterol and LDL cholesterol according to triglyceride concentration

Dependent variable		Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	t	R	Adj. R ²	p
		B	S.E	β				
NonHDL-cholesterol (TG<400)	Constant	17.341	1.048		16.545	0.938	0.880	0.000*
	Direct_LDL	1.074	0.009	0.938	119.144			
	Constant	23.099	1.259		18.354	0.907	0.823	0.000*
NonHDL-cholesterol (TG=400)	Calc_LDL	1.017	0.011	0.907	94.573			
	Constant	87.566	11.240		7.791	0.709	0.503	0.000*
	Direct_LDL	0.915	0.116	0.709	7.856			
	Constant	142.698	6.775		21.062	0.564	0.318	0.000*
	Calc_LDL	0.496	0.093	0.564	5.328			

HDL, high density lipoprotein cholesterol; TG, Triglyceride; LDL, low density lipoprotein cholesterol. p value is estimated by linear regression analysis. *p<0.05.

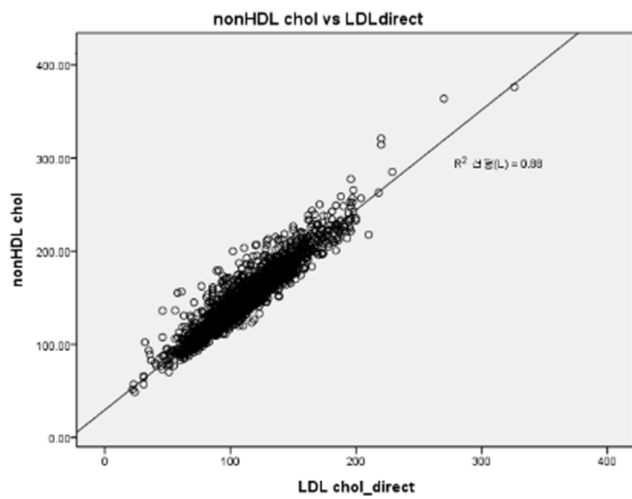


Fig. 1. Correlation of non-HDL cholesterol with direct LDL cholesterol (TG<400 mg/dL). The linear fit to LDL direct is found to be [nonHDLchol=17.34+1.07×LDLdirect] (p<0.0001, r²=0.88).

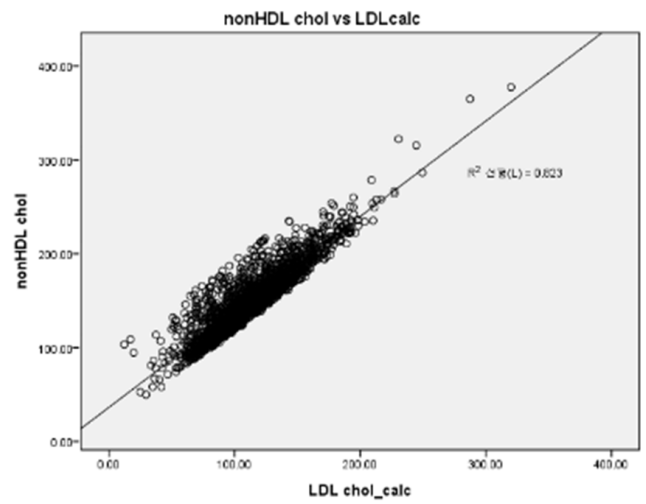


Fig. 3. Correlation of non-HDL cholesterol with calculated LDL cholesterol (TG<400 mg/dL). The linear fit to the Friedewald LDL calculation is found to be [nonHDLchol=23.10+1.02×LDLcalc] (p<0.0001, r²=0.823).

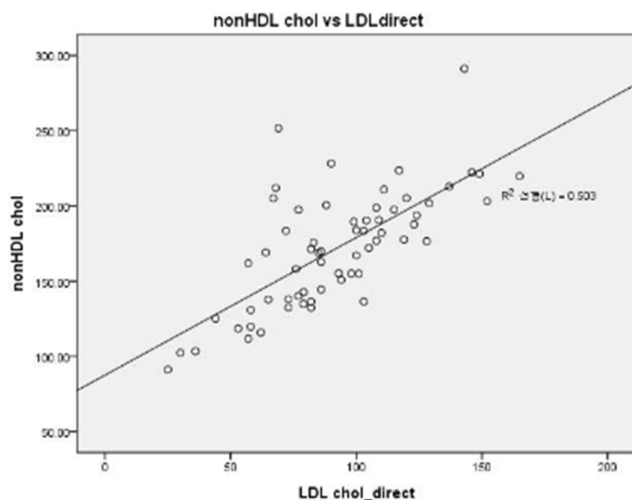


Fig. 2. Correlation of non-HDL cholesterol with direct LDL cholesterol (TG≥400 mg/dL). The linear fit equation is [nonHDLchol=87.57+0.92×LDLdirect] (p<0.0001, r²=0.503).

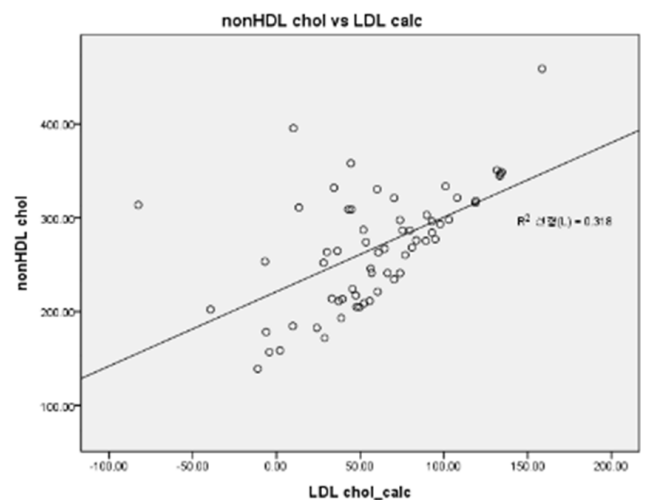


Fig. 4. Correlation of non-HDL cholesterol with calculated LDL cholesterol (TG≥400 mg/dL). The linear fit equation is [nonHDLchol=142.70+0.50×LDLcalc] (p<0.0001, r²=0.318).

Table 2. Comparison of AUC between nonHDL cholesterol and LDL cholesterol (direct & calculated value) by receiver operating characteristics analysis

Variable	AUC	S.E	p	95% C.I	
				Lower	Upper
NonHDL cholesterol	0.771	0.011	0.000	0.749	0.792
Calculated_LDL cholesterol	0.593	0.014	0.000	0.565	0.620
Direct_LDL cholesterol	0.665	0.013	0.000	0.640	0.690

AUC, area under the curve; C.I, confidence interval.
p value is estimated by receiver operating characteristics (ROC) analysis.

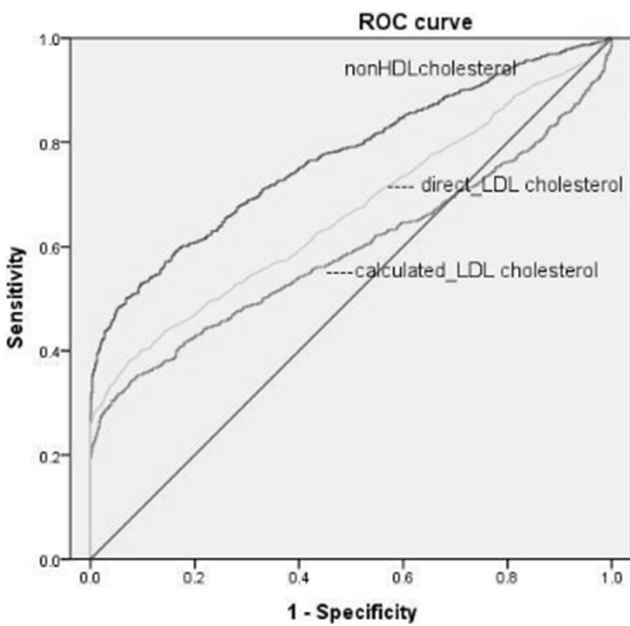


Fig. 5. Receiver operating characteristics curve for non-HDL cholesterol, direct LDL cholesterol and calculated LDL cholesterol in assessing dyslipidemia. When AUC was used, the data of each analysis result showed as follows: non-HDL cholesterol was 0.771, direct LDL cholesterol was 0.665, calculated LDL cholesterol was 0.593.

비해 설명력이 낮았다(Table 1, Fig. 2).

2. NonHDL 콜레스테롤과 계산된 LDL 콜레스테롤과의 관련성

중성지방 농도 400 mg/dL 미만에서 nonHDL 콜레스테롤과 Friedewald 공식에 의해 계산된 LDL 콜레스테롤과의 관계는 $[nonHDLchol=23.10+1.02 \times LDLcalc]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.823으로 설명력이 높고 통계적으로 유의하였다($p < 0.0001$) (Table 1, Fig. 3).

중성지방 농도 400 mg/dL 이상에서 $[nonHDLchol=142.70+0.50 \times LDLcalc]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.318로 통계적으로 유의하였으나($p < 0.0001$) 설명력이 낮게 나타났다(Table 1, Fig. 4).

3. 이상지혈증 분별을 위한 nonHDL 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤의 비교

이상지혈증 판단에 더 적합한 인자를 분별하기 위해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증을 포함하는 환자를 이상지혈증으로 분류한 후 ROC curve의 AUC를 비교한 결과 nonHDL 콜레스테롤의 경우 0.771, 계산된 LDL 콜레스테롤은 0.593, 직접 측정된 LDL 콜레스테롤은 0.665로 나타나 더 적합한 분별인자는 nonHDL 콜레스테롤로 나타났다(Table 2, Fig. 5).

고 찰

계산된 총 nonHDL 콜레스테롤 농도와 LDL 콜레스테롤 농도간의 관계에 대한 근거를 밝힌 Dinovo와 Howard (2010)의 연구에서 중성지방 농도 400 mg/dL 미만의 경우 nonHDL 콜레스테롤과 직접 측정된 LDL 콜레스테롤과의 관계는 $[nonHDLchol=22.85+1.05 \times LDLdirect]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.90으로 나타나 본 연구의 설명력($adjustment R^2=0.88$)과 비슷하였다. NonHDL 콜레스테롤과 Friedewald 공식에 의해 계산된 LDL 콜레스테롤과의 관계도 $nonHDLchol=27.47+1.01 \times LDLcalc$ ($p < 0.0001, r^2=0.86$)으로 나타나 높은 관련성을 보이며 이는 계산된 총 nonHDL 콜레스테롤 농도가 간단하고 비용 효과적인 지질 분석 프로토콜로 사용 가능함을 보여준다고 하였다. 중성지방 농도 400 mg/dL 이상에서 $[nonHDLchol=88.66+1.09 \times LDLdirect]$ 이었으며 adjustment R^2 은 0.52로 나타나 본 연구의 adjustment R^2 0.495와 비슷한 관련성을 보였으나, Friedewald 공식에 의해 계산된 LDL 콜레스테롤과의 관계는 $[nonHDLchol=137.18+0.72 \times LDLcalc]$ ($p < 0.0001, r^2=0.53$)으로 나타나 본 연구의 adjustment R^2 0.306보다 설명력이 더 높았다. 중성지방 농도에 따라 구분하여 살펴본 관련성은 본 연구 결과가 선행연구와 비슷하거나 조금 낮은 경향을 보였다. 그러나 중성지방 농도와 상관없이 전체 대상자에서 nonHDL 콜레스테롤과 직접 측정된 LDL 콜레스테롤과의 관계는 본 연구에서 $nonHDLchol=23.60+1.03 \times LDLdirect$ ($p < 0.0001, r^2=0.80$)으

로 나타났으나(결과 미제시), 선행 연구에서는 nonHDLchol=58.06+0.96×LDLdirect ($p<0.0001$, $r^2=0.47$)로 나타나 본 연구의 설명력이 훨씬 더 높았다.

계산된 총 nonHDL 콜레스테롤 농도와 LDL 콜레스테롤 농도간의 관계는 전체적으로 상관성이 높았으나, 그 중에서도 Friedewald 공식에 의해 계산된 LDL 콜레스테롤보다 직접 측정된 LDL 콜레스테롤 농도와와의 관계가 조금 더 상관성이 높음을 알 수 있고, 중성지방 농도 400 mg/dL 미만군이 400 mg/dL 이상군 보다 더 높은 상관성이 있었다.

현재 이용되는 모든 LDL 콜레스테롤 직접측정법과 기준측정절차(reference measurement procedures, RMP)간의 일치도 및 오차 분석을 실시한 van Deventer 등(2011)의 연구에서도 중성지방이 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 미만인 검체에서 dLDL-C 방법과의 비교에서 나타난 rLDL-C의 R^2 은 0.85-0.99, cLDL-C 방법과의 비교에서 나타난 rLDL-C의 R^2 은 0.96-0.98로 낮은 오차와 함께 높은 상관성을 보였다. 또한 이 범위 내에서는 직접 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 계산된 LDL 콜레스테롤 농도보다 더 좋은 결과가 나타났다고 하였다. 한편 계산된 nonHDL 콜레스테롤 농도는 중성지방이 2.26 mmol/L (200 mg/dL)미만인 검체에서 더 강한 상관관계($R^2>0.97$)를 보였으며, 총 8개사의 측정 방법 중 1개 제품(W사)을 제외한 모든 방법에서 계산된 nonHDL 콜레스테롤이 직접 측정된 LDL 콜레스테롤 또는 계산된 LDL 콜레스테롤 방법보다 오분류 비율이 더 적었고, 이는 중성지방이 2.26 mmol/L (200 mg/dL) 이상 4.52 mmol/L (400 mg/dL) 미만인 환자군에서도 더 좋은 일치도를 보였다고 하였다. 더불어 중성지방 농도와 상관없이 이상지혈증 환자들을 NCEP 위험도 분류로 나누는 경우에도 nonHDL 콜레스테롤이 오분류율이 더 낮아 LDL 콜레스테롤을 직접 측정하거나 계산하는 경우보다 더 비용 효과적이라고 하였다.

본 연구에서 이상지혈증 판단에 더 적합한 인자를 분별하기 위해 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증을 포함하는 이상지혈증에 대해 ROC curve를 이용하여 분석하고, AUC를 비교한 결과 nonHDL 콜레스테롤의 경우 0.771로 가장 높게 나타나 계산된 LDL 콜레스테롤 또는 직접 측정된 LDL 콜레스테롤보다 nonHDL 콜레스테롤이 더 좋은 분별 인자임을 알 수 있었으며, 계산된 LDL 콜레스테롤이 제일 낮게 나타났다. 심근경색 환자군과 정상인을 대상으로 한 Sigdel 등 (2012)의 비교 연구에서는 ROC 분석 결과 AUC가 nonHDL 콜레스테롤의 경우 0.734, LDL 콜레스테롤의 경우 0.708로 나타나 non-HDL 콜레스테롤 농도가 LDL 콜레스테롤 농도보다 심근경색을 예측하는 데 더 좋은 결정적 인자라고 하였다.

Framingham heart study를 비롯한 몇몇 연구에서 nonHDL 콜레스테롤이 LDL 콜레스테롤보다 더 우월함이 증명되었고(Frost와

Havel, 1998; Liu, 2006; Miller, 2008), 직접 측정된 LDL 콜레스테롤이 계산된 LDL 콜레스테롤 또는 nonHDL 콜레스테롤보다 더 유의하게 낮다고 볼 수 없으며 중성지방 정상농도 또는 고농도군 모두에서 nonHDL 콜레스테롤이 심혈관질환 위험 분류에 더 좋은 인자임을 제시하였다(van Deventer 등, 2010; Boekholdt 등, 2012).

본 연구에서는 non-HDL 콜레스테롤 농도와 LDL 콜레스테롤 직접 측정치 및 계산치의 관련성 정도를 살펴봄으로써 계산된 non-HDL 콜레스테롤 농도를 LDL 콜레스테롤 농도에 대신하여 적용할 수 있을지 여부를 살펴보았다. 집단검진이나 선별 검사 시 LDL-cholesterol 계산치로 진단을 하게 되면 LDL-cholesterol이 과소 추정될 가능성이 있으므로, 공복 채혈이 필요 없는 non-HDL 콜레스테롤 측정이 LDL-cholesterol을 대체할 수 있는 여러 결과들을 검토하여 추후 임상에 적용하면 측정 시 발생할 수 있는 오류를 최소화하고 비용 효과 면에서도 효율적일 것이다.

그러나, 이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 이상지혈증과 관련된 인자간의 비교와 분별이 필요하였기에 연구 대상자에 이상지혈증 환자 데이터를 포함하고 있어 다른 인구집단에 적용하기에는 추가 연구가 더 필요하다. 특히 본 연구에서 Friedewald 공식에 의해 계산된 LDL 콜레스테롤과의 비교를 위해 동일하게 중성지방 농도 400 mg/dL의 기준을 적용하여 두 그룹으로 나누었는데, TG≥400 mg/dL인 그룹의 대상자 수가 적었다. 국민건강영양조사의 특성상 나타날 수 있는 분포이며, 따라서 집단검진이나 선별 검사에 적용하고자 했던 본 연구의 목적에는 부합하나, 추후 중성지방 농도의 간격을 좀 더 세부적으로 나누어 검토하면 임상에서 이상지혈증 환자에 적용 시 좀 더 객관적인 자료를 제공할 수 있을 것이다.

참고문헌

- Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel JC, *et al*. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012, 307: 1302-1309.
- Dinovo EC, Howard T, Dinovo E. Calculated nonHDL cholesterol - an alternative to LDL? *Clin Chem*. 2010, 56(6):Supplement A182.
- 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.
- Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol*. 1998, 81(4) Supplement 1:26B-31B.
- Hoening MR. Implication of the obesity epidemic for lipid-lowering therapy: non-HDL Cholesterol should replace LDL cholesterol as

- the primary therapeutic target. *Vasc Health Risk Manag.* 2008, 4:143-156.
- Jun KR, Park HI, Chun S, Park H, Min WK. Effects of total cholesterol and triglyceride on the percentage difference between the low-density lipoprotein cholesterol concentration measured directly and calculated using the Friedewald formula. *Clin Chem Lab Med.* 2008, 46:371-375.
- Kamezaki F, Sonoda S, Nakata S, Otsuji Y. A direct measurement for LDL-cholesterol increases hypercholesterolemia prevalence: comparison with Friedewald calculation. *J UOEH.* 2010, 32: 211-220.
- Kwon SY, Na YA. Comparison of LDL-Cholesterol direct measurement with the estimate using various formula. *Korean J Clin Lab Sci.* 2012, 44:103-111.
- Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, Kiroff CG, Freshley A. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy.* 2004, 24:167-172.
- Liu J, Sempos 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, 98:1363-1368.
- Miller M, Ginsberg HN, Schaefer EJ. Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008, 101:1003-1008.
- Miller WG, Waymack PP, Anderson FP, Ethridge SF, Jayne EC. Performance of four homogenous direct methods for LDL-cholesterol. *Clin Chem.* 2002, 48:489-498.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001, 285:2486-2497.
- Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem.* 2002, 48: 236-254.
- Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez A, Jimenez CM, J, *et al.* Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999, 59:491-500.
- Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990, 323:1112-1119.
- Schechtman G, Patsches M, Sasse EA. Variability in cholesterol measurements: comparison of calculated and direct LDL cholesterol determinations. *Clin Chem.* 1996, 42:732-737.
- Sigdel M, Kumar Yadav B, Gyawali P, Regmi P, Baral S. Non-high density lipoprotein cholesterol versus low density lipoprotein cholesterol as a discriminating factor for myocardial infarction. *BMC Research Notes.* 2012, 5:640.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA.* 1986, 256:2823-2828.
- Teerakanchana T, Puavilai W, Suriyaprom K, Rungsun T. Comparative study of LDL-cholesterol levels in Thai patients by the direct method and using the Friedewald formulas. *Southeast Asian J Trop Med Publ Health.* 2007, 38:519-527.
- Trembley AJ, Morrissette H, Gagné JM, Begeron J, Gagné C, Couture P. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with β -quantification in a large population. *Clin Biochem.* 2004, 37:785-790.
- Vaccaro JA, Huffman FG. Relationship of lifestyle medical advice and non-HDL Cholesterol control of a nationally representative US sample with hypercholesterolemia by race/ethnicity. *Cholesterol.* 2012, Research article 1-7.
- van Deventer HE, Miller WG, Korzun WJ, Bachmann LM, Kimberly MM, Myers GL, *et al.* Direct LDL-C methods do not significantly improve cardiovascular risk classification over calculated LDL-C or non-HDL-C when compared to the reference measurement procedure. *Clin Chem.* 2010, 56(6):Supplement A186.
- 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, 57:490-501.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998, 97:1837-1847.