

# 以新公式取代 Friedewald 公式估算台灣成年人低密度脂蛋白膽固醇

蔡崇煌<sup>1,2</sup> 蘇家龍<sup>1</sup> 吳敏華<sup>3</sup> 黃青真<sup>4</sup> 林俊隆<sup>5</sup>

**背景及目的：**過去研究發現 Friedewald formula (FF) 之不準確性，本研究使用迴歸模型建構另一推估公式。

**方法：**收集中部某區域醫院 2006 年 1 月至 2011 年 12 月於健康檢查，禁食 8 小時以上且有完整血脂肪檢查者共 14405 個案，年齡為 20~96 歲，男性佔 8816 人 (61.2%)。檢驗項目包括總膽固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白膽固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 及三酸甘油酯 (triglyceride, TG)。以其中 2006 年 1 月至 2010 年 12 月之數據為訓練資料，2011 年 1 月至 12 月數據為測試資料。定義殘餘膽固醇 (residual cholesterol, Rc) 為 TC-(LDL-C)-(HDL-C)，以 SAS 9.2 軟體分析資料。

**結果：**由 Rc 與實測 TG 值求算迴歸，可得 TG 之新迴歸係數為 1/8，由此與 FF 之 TG 係數 (1/5) 做比較，結果達統計學上顯著差異 ( $p < 0.05$ )。之後以 2011 年 1 月至 12 月個案數值做測試，結果顯示估計 LDL-C 的準確性與精密度皆比 FF 高。

**結論：**FF 有其不準確性，以新公式推估 LDL-C 有較好的效果，此或可資國人臨床上之應用。

(台灣家醫誌 2013; 23: 1-14)

**關鍵詞：**low density lipoprotein-cholesterol, residual cholesterol, triglyceride, training data, testing data

## 前 言

高血脂症導致粥狀動脈硬化的因果關係已無庸置疑<sup>[1-3]</sup>，因此美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health)

提出之高血脂症治療指引 NCEP ATP III ( National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III )，視降低低密度脂蛋白膽固醇 ( low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 為預防心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 之首要目

澄清綜合醫院中港分院家庭醫學科<sup>1</sup>、檢驗診斷科<sup>3</sup>、<sup>2</sup>弘光科技大學營養系暨營養醫學研究所、<sup>4</sup>國立台灣大學生化科技學系、<sup>5</sup>國立中興大學農藝學系生物統計研究室

受理日期：101年8月16日 同意刊登：101年10月17日

通訊作者：林俊隆

通訊地址：台中市南區國光路250號 國立中興大學農藝學系生物統計研究室

標 (primary target)<sup>[1]</sup>。過去 LDL-C 因檢測不方便，在臨床上都是依 Friedewald 公式 (Friedewald formula, FF) 加以推算<sup>[4]</sup>，並據此作為診斷及治療時追蹤評估的依據。可是過去某些研究已觀察到 FF 之不準確性，例如 Scharnagl 等人的研究發現，依照 LDL-C 的濃度高低加以分組後，有不同的估計誤差<sup>[5]</sup>。Li 等亦發現當脂蛋白 (lipoprotein, Lp)(a) 增加，LDL-C 會被高估<sup>[6]</sup>，有些研究亦發現縱然三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 在正常值<sup>[7,8]</sup>或小於 400 mg/dL<sup>[9,10]</sup>，LDL-C 會被低估。雖然因為種族的差異，或國外的研究結果不盡然適用於國人身上，但國人的研究資料卻相當缺乏，目前只有某醫學中心之研究，其發現 FF 推估值和實際測得值有統計上顯著的差異，但其收集樣本數較小只有 99 位，且無進一步分析<sup>[11]</sup>。研究發現其實在總膽固醇 (total cholesterol, TC) 組成上，不只由 LDL-C、高密度脂蛋白膽固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 和極低密度脂蛋白膽固醇 (very low density lipoprotein- cholesterol, VLDL-C) 所組成而已，其尚包括過去實驗診斷技巧上不易測得的一些較小分子量的脂肪。

FF 雖有其不準確性，但 LDL-C 是血脂肪中最高單價 (250元) 之檢測項目，因醫療費用考量，基層醫師可能仍會利用 FF 以間接取得病人的完整血脂肪濃度資料，最新版成人健檢加值方案亦是延用此公式。然而要在台灣應用此公式推得的數值作為實際臨床執業上的指標時，理應需先確定 FF 在台灣臨床使用上的準確性才是。

本研究應用 FF 估計 LDL-C 值，結果和實測值做比較分析，若確實存有不能忽略之誤差，再以迴歸模型建構另一推估公式。

## 材料與方法

收集中部某區域醫院 2006 年 1 月至 2011 年 12 月，於健康檢查及自費健檢的個案，檢測包括在禁食 8 小時以上之 TC、HDL-C、LDL-C、TG 等血脂肪濃度。抽取受檢者血液，在室溫下凝固後，以離心機 3000 轉離心 10 分鐘，生化檢查儀器為 Hitachi 7600 (日立) 分析儀，使用比色法 (colorimetric method)，為確保其準確及精確性，每日實施 2 次 (上午 9 時及下午 8 時) 校正暨以標準品做控制，再者於每日之 9:30、12:30、15:30、03:30 隨機對血液樣本做再測，有異常馬上做校正暨以標準品做修正。先由病歷號篩選受檢者，若有重複，則僅保留其最近一次之數值。次由 TG 做篩選，刪除少數 1500 mg/dL 以上的個案，以避免儀器檢測的極限及極端值所致之偏誤。

### 統計方法

樣本之基本資料分佈以人數及百分比表示，連續變項以平均值 (mean) ± 標準差 (standard deviation, SD)、最大值 (maximum)、最小值 (minimum)、中位數 (median)、 $Q_1$  (25% 四分位) 及  $Q_3$  (75% 四分位) 表示。以 2006 年 1 月至 2010 年 12 月血脂肪的檢測值為訓練資料 (training data)，評估 FF 在這個族群之 LDL-C 的適用性與估計誤差的分佈特性。由於 FF 為  $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/5)$ <sup>[4]</sup>，若將構成 TC 的 HDL-C 與 LDL-C 以外之其他成份定義為殘餘膽固醇 (residual cholesterol; Rc)，則  $Rc = TC - (HDL-C) - (LDL-C)$ ，FF 就等同於  $Rc = TG/5$ 。據此，可藉由相關與迴歸統計方法探討訓練資料中的 Rc 與 TG 的經

驗關係 (empirical relationship)，即  $Rc = TC - (LDL-C) - (HDL-C) = \beta * TG + \varepsilon$ ，並測驗  $H_0: \beta = 1/5$  的假設，以評估 FF 於此族群的適用性，並嘗試建立 LDL-C 一個新的估計式 (Tsai formula, TF)。其次，以 2011 年 1 月至 2011 年 12 月之測試資料 (testing data) 驗證及比較 FF 與 TF 的估計準確性及精密度。以上統計分析皆以 SAS 9.2 (2008) 所提供的 PROC REG<sup>[12]</sup>，及 PROC CAPABILITY<sup>[13]</sup> 等程式完成。

## 結 果

有效樣本總共有 14,405 個案，年齡為 20~96 歲，男性佔 8,816 人 (61.2%)。其中 2006 年 1 月至 2010 年 12 月之訓練資料有 10,873 人。TG  $\leq$  400 mg/dL 及 TG  $>$  400 mg/dL 各有 10,460 人 (96.2%) 及 413 人 (3.8%)。2011 年 1 月至 12 月之測試資料有 3,532 人，TG  $\leq$  400 mg/dL 及  $>$  400 mg/dL 各有 3,395 人 (96.1%) 及 137 人 (3.9%) (表 1)。

就訓練資料而言，血脂肪檢測值中，TG 最高為 1,355 mg/dL、最低為 18 mg/dL，LDL-C 最高為 631 mg/dL、最低為 13 mg/dL。測試資料之 TG 最高、最低值依次為 1,252 mg/dL、22 mg/dL，LDL-C 的最高、最低值為 444 mg/dL、20 mg/dL。訓練資料與測試資料的 Rc，在統計上並無顯著差異 (表 1)。訓練資料及測試資料之 TG 與 Rc 之 Pearson 相關係數分別為 0.8846 及 0.8843 (圖 1)。

由迴歸分析可發現所有訓練資料之個案、及 TG  $\leq$  400 與 TG  $>$  400 mg/dL 之個案的 TG 係數之估值，依次為 0.1242、0.1243、0.1242；與 FF 之 TG 係數 1/5 (0.2) 比較，皆有極顯著的差異，

其  $t$  值依次為 -226.1 ( $p < 0.0001$ )、-198.1 ( $p < 0.0001$ )、及 -64.9 ( $p < 0.0001$ )，表示 FF 應用於此族群會有不可忽略的誤差存在 (表 2)。由於前述三類訓練資料之 TG 係數的之 95% 信賴區間 (95% confidence intervals) 依次為 0.12355~0.12486、0.12355~0.12505 及 0.12170~0.12631，皆包含或接近 1/8 (0.125)，為了降低 FF 之估計誤差並顧及計算上的方便，將 FF 之 TG 係數修定為 1/8，所得新的公式 TF 為  $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/8$ 。

其次，分別以 FF 與 TF 計算訓練資料之所有個案的 LDL-C 濃度之估計值，並與其實測的 LDL-C 比較，以探討其估計誤差的機率分佈。由估計誤差的平均、標準差 (SD)、25% 四分位 (Q<sub>1</sub>) 及 75% 四分位 (Q<sub>3</sub>) 等統計數顯示 (表 3)，不論對訓練資料的所有個案、或 TG  $\leq$  400 mg/dL 的個案，FF 之估計誤差的變異性顯然都比 TF 大，而且 FF 更呈現明顯的低估偏差 (bias downward)；TF 則近乎無偏 (unbiased)，其估計誤差呈現以零為中心的對稱分佈。再就估計誤差的 (0.95, 0.99) 容許區間 (tolerance intervals)<sup>[13,14]</sup> 而言，若以 FF 估計國人的 LDL-C 濃度，在 95% 的信心水準上將有 99% 的個案之估計誤差會落入 -41.1~18.4 的區間內，而 TF 的 (0.95, 0.99) 容許區間 (-16.9~18.2) 則顯然比 FF 的窄小。縱使將應用範圍限制於 TG  $\leq$  400 的個案，FF 之誤差的 (0.95, 0.99) 容許區間 (-34.7~14.4) 依然明顯地比 TF 的 (0.95, 0.99) 容許區間 (-15.8~17.2) 寬大 (表 3)，凡此皆表示我們可以預期 TF 之估計準確性與精密度都會比 FF 高。

為了驗證 TF 之估計準確性與精密度，以 2011 年 1 月至 12 月收集之數

表1 血脂肪基本資料分佈

	TC	HDL-C	LDL-C	Rc	TG	TC	HDL-C	LDL-C	Rc	TG
	所有訓練資料 (n=10,873)					所有測試資料 (n=3,532)				
Mean	182.9	49.9	112.6	20.4	159.0	183.8	49.9	112.1	21.7	159.3
SD	39.0	14.8	34.0	14.2	109.5	40.1	15.3	34.3	14.7	110.3
Min	49	3	13	0	18	57	3	20	0	22
Max	833	127	631	195	1355	569	126	444	168	1252
Q <sub>1</sub>	157	40	90	12	89	157	39	89	13	90
Median	180	48	110	17	130	181	48	110	19	130
Q <sub>3</sub>	205	58	132	25	191	208	58	132	26	192
	訓練資料 TG ≤ 400 (n=10,460)					測試資料 TG ≤ 400 (n=3,395)				
Mean	181.5	50.3	112.6	18.6	144.0	182.0	50.4	111.8	19.8	143.8
SD	37.7	14.8	33.4	10.1	75.5	38.4	15.3	33.6	10.3	73.6
Min	49	3	13	0	18	57	3	20	0	22
Max	423	127	318	113	400	395	126	312	87	399
Q <sub>1</sub>	156	40	90	12	88	156	40	89	13	89
Median	179	48	111	17	126	179	48	110	18	125
Q <sub>3</sub>	204	59	132	24	182	205	59	132	25	182
	訓練資料 TG > 400 (n=413)					測試資料 TG > 400 (n=137)				
Mean	217.3	39.1	111.9	66.3	540.0	227.4	38.6	119.2	69.6	544.8
SD	54.7	10.4	47.4	24.0	142.1	54.2	10.1	49.7	24.5	158.1
Min	129	4	19	29	401	120	8	36	36	401
Max	833	91	631	195	1355	569	73	444	168	1252
Q <sub>1</sub>	185	33	83	49	436	191	33	88	52	438
Median	213	38	107	61	499	223	38	115	64	486
Q <sub>3</sub>	242	44	130	77	595	252	44	140	78	594

訓練資料 (training data) 為 2006 年 1 月至 2010 年 12 月、測試資料 (testing data) 為 2011 年 1 月至 12 月所收集

TC：總膽固醇 (total cholesterol)、LDL-C：低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol)、HDL-C：高密度脂蛋白膽固醇 (high density lipoprotein-cholesterol)、TG：三酸甘油酯 (triglyceride)

Rc (residual cholesterol) = TC - (HDL-C) - (LDL-C)

Mean：平均值、SD：標準差、Min：最小值、Max：最大值、Q<sub>1</sub>：25%四分位、Median：中位數、Q<sub>3</sub>：75%四分位

數據單位為 mg/dL

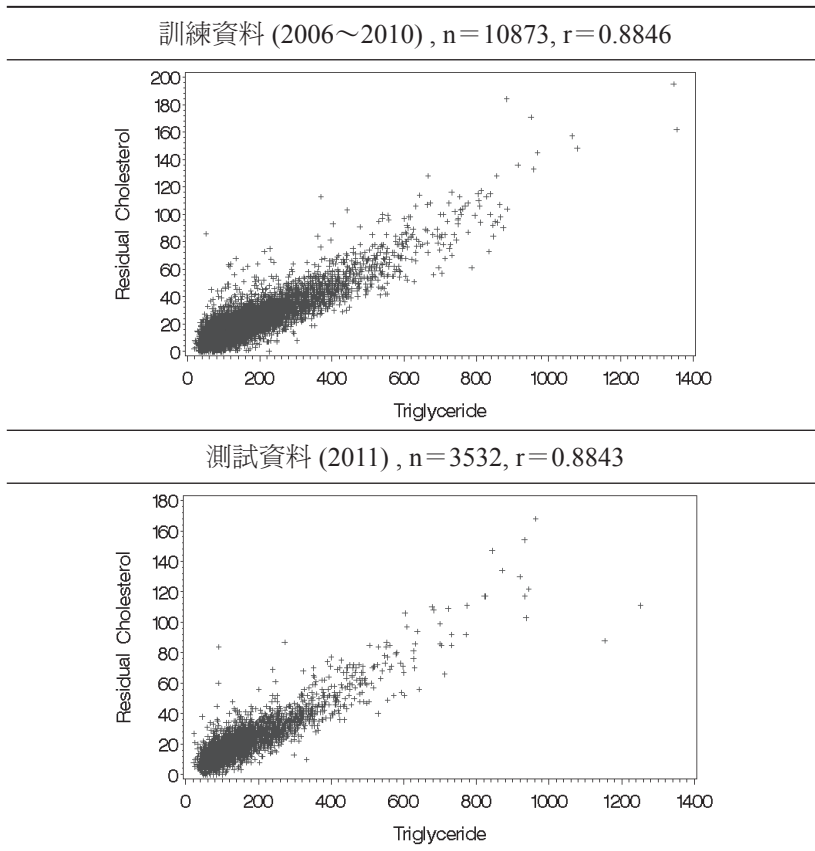


圖1 三酸甘油酯 (triglyceride) 與殘餘膽固醇 (residual cholesterol) 分佈圖及相關

表2 殘餘膽固醇與三酸甘油酯之迴歸分析

統計值	所有訓練資料 (n = 10,873)	訓練資料 (TG ≤ 400) (n = 10,460)	訓練資料 (TG > 400) (n = 413)
TG 係數 ( $\beta$ ) <sup>a</sup>	0.1242	0.1243	0.1242
SE ( $\beta$ )	0.00033529	0.00038213	0.00117
t-test of $\beta = 0.2$	-226.1 ( $p < 0.0001$ )	-198.1 ( $p < 0.0001$ )	-64.9 ( $p < 0.0001$ )
95%CI of $\beta$	0.12355~0.12486	0.12355~0.12505	0.12170~0.12631

a :  $Rc = TC - (LDL-C) - (HDL-C) = \beta * TG + \varepsilon$

Rc : 殘餘膽固醇 (residual cholesterol)

TG : 三酸甘油酯 (triglyceride)

表3 FF與TF對訓練資料之低密度脂蛋白膽固醇的估計誤差

統計值	所有訓練資料		TG ≤ 400 mg/dL 的訓練資料	
	FF	TF	FF	TF
平均值	-11.4	0.6	-10.2	0.7
SD	11.4	6.7	9.4	6.3
Q <sub>1</sub>	-16	-3	-15	-3
中位數	-10	0	-9	1
Q <sub>3</sub>	-4	4	-4	4
(0.95,0.99)TI <sup>a</sup>	-41.1~18.4	-16.9~18.2	-34.7~14.4	-15.8~17.2

FF (Friedewald公式) :  $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/5)$ 、TF (Tsai公式) :  $LDL-C = TC - (HDL-C) - (TG/8)$

TC : 總膽固醇 (total cholesterol)、LDL-C : 低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol)、HDL-C : 高密度脂蛋白膽固醇 (high density lipoprotein-cholesterol)、TG : 三酸甘油酯 (triglyceride)

a : (0.95,0.99)Tolerance Interval, 表示在 95% 信心水準上, 至少有 99% 的估計誤差會落在這個容許區間內

SD : 標準差、Q<sub>1</sub> : 25% 四分位、Q<sub>3</sub> : 75% 四分位

據為測試資料, 分別以 FF 與 TF 計算 LDL-C 的估計值及估計誤差, 以比較 FF 與 TF 之估計效率。首先, 無論就所有 3,532 測試個案或 TG ≤ 400 的 3,395 個案, LDL-C 的實測值與FF估計值間的線性關係 (linearity) 顯然都比實測值與 TF 估計值的線性關係差 (圖2) : 在實測值與FF估計值間的關係圖中, 落在 1:1 對角線上方的個案顯然比落在 1:1 對角線下方的個案多, 再次說明 FF 的低估偏差性質; 而 TF 則無此現象, 所有的落點均對稱於 1:1 對角線之上、下方; 而且與 1:1 對角線的距離顯然 FF 者小。檢視其解釋變量 R<sup>2</sup>, 也可發現 TF 所有測試資料 (n=3,532)、TG ≤ 400 (n=3,395) 者分別為 0.9597、0.9635, 皆優於 FF 之 0.8933、0.9256, 可見 TF 的預測準確度確實高於 FF。

FF 與 TF 之估計誤差大致都呈現對稱的分佈 (圖3), 就所有 3,532 個測試個案而言, FF 之誤差的平均、標準差、

最小值、最大值分依次為 -10.1、11.4、-143、66, TF 則依次為 1.9、6.9、-56、73; 可見 TF 的估計準確度與精密性的確比 FF 高, 同樣的結果也出現在 TG ≤ 400 mg/dL 的 3,395 個測試個案 (圖3)。

就所有 3,532 個測試個案而言, FF 的估計誤差有 98.2% 落入 -41.1~18.4 的 (0.95, 0.99) 容許區間內, TF 的估計誤差則有 97.9% 落入 -16.9~18.2 的 (0.95, 0.99) 容許區間內。若將應用範圍限制於 TG ≤ 400 mg/dL 的 3,395 個測試個案, FF 的估計誤差有 98.7% 落入 -34.7~14.4 的 (0.95, 0.99) 容許區間內, TF 的估計誤差則有 98.1% 落入 -15.8~17.2 的 (0.95, 0.99) 容許區間內。此一則表示由訓練資料所建立的 FF 與 TF 之估計誤差的 (0.95, 0.99) 容許區間都是可靠的, 再則表示 TF 之估計準確性與精密度的確比 FF 高。其次, 若將可接受的估計誤差之規格下限 (lower specification limit) 與規格上限 (upper specification limit) 分別訂

為  $LSL = -10 \text{ mg/dL}$ 、 $USL = 10 \text{ mg/dL}$ ；則在所有 3,532 個測試個案中，FF 的估計誤差只有 58% ( $100 - 40.8 - 1.1\%$ ) 合乎標準，而 TF 的估計誤差則有 89.7% 合乎標準。若將應用範圍限制於  $TG \leq 400 \text{ mg/dL}$  的 3,395 個測試個案，FF 的估計誤差也只有 60.4% 合乎標準，而 TF 的估計誤差則有 90.9% 合乎標準。

## 討 論

分析訓練資料的結果顯示，由 FF 估計 LDL-C 會有平均約  $-9 \sim -10 \text{ mg/dL}$  的低估偏差，進一步由迴歸分析可得到一新的公式 TF，結果為  $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/8$ 。進一步以測試資料做驗

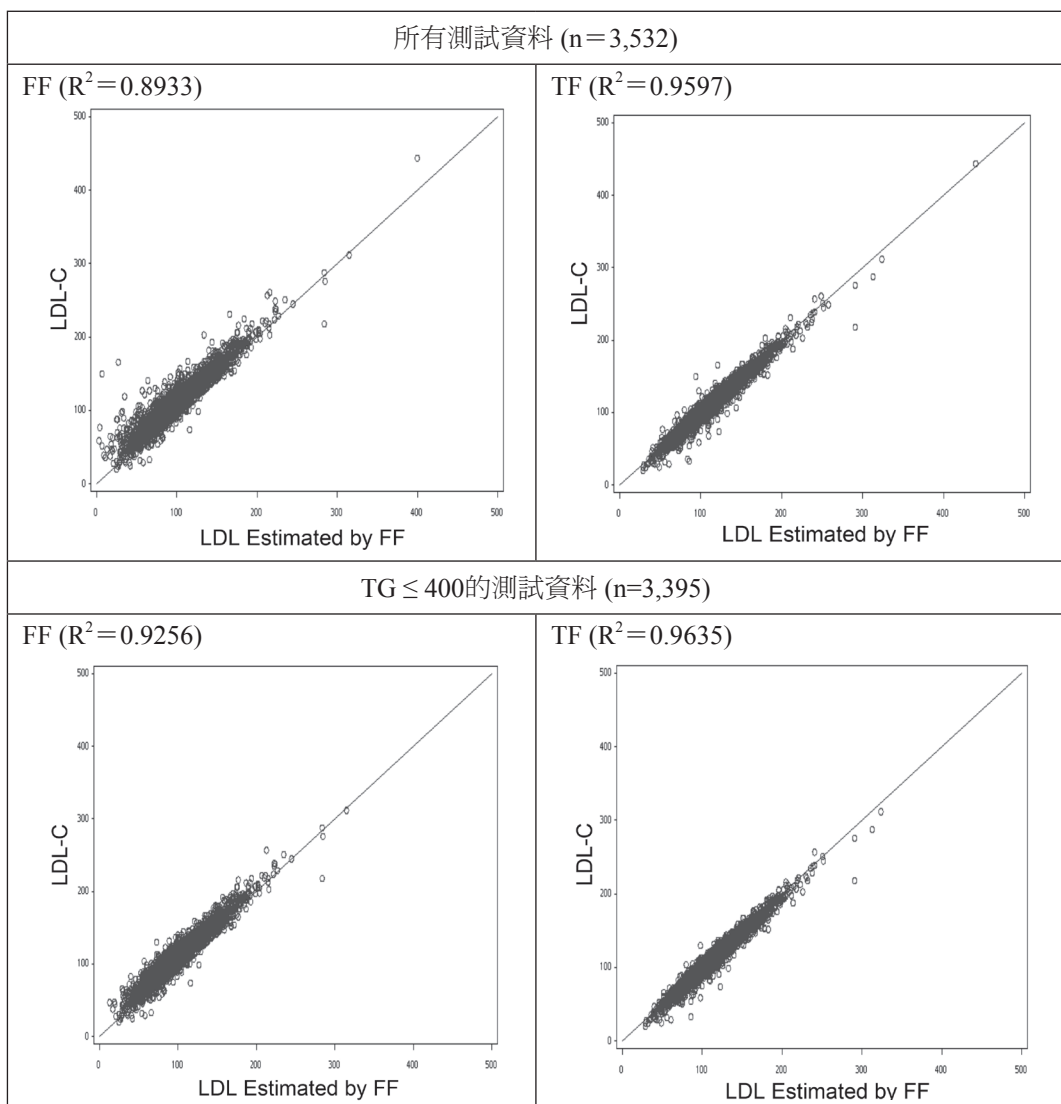


圖2 測試資料之 Friedewald 公式和新公式低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol; LDL-C) 估計值與實測值分佈圖  
FF：Friedewald 公式、TF：Tsai 公式、 $R^2$ ：解釋變量

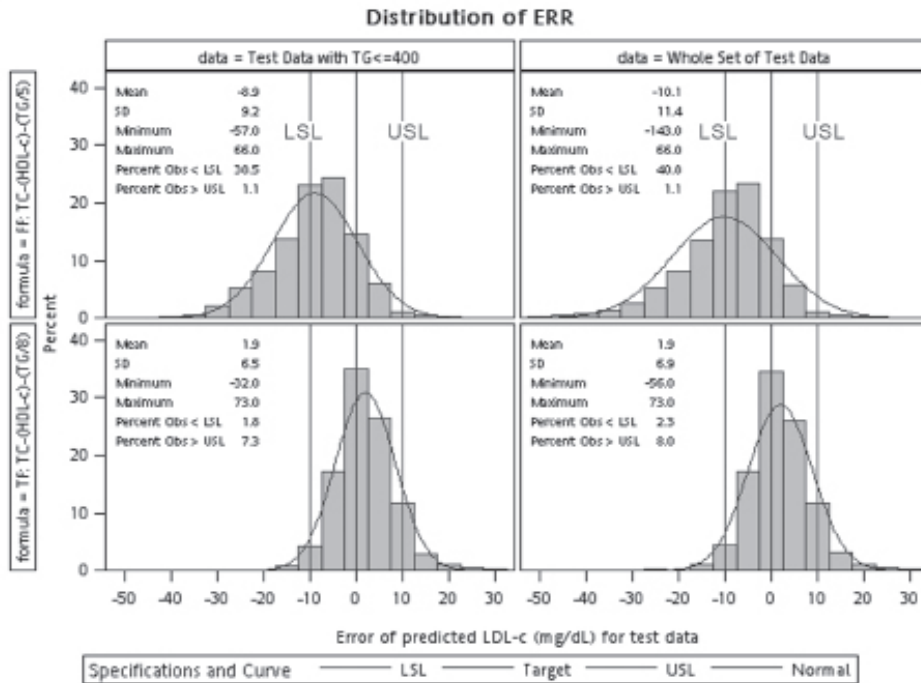


圖3 以規格上下限為10及-10 mg/dL比較 Friedewald 公式 (FF) 與 Tsai 公式 (TF) 於預測2011年測試資料之低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 誤差的比較分析 USL：upper specification limit；規格上限、LSL：lower specification limit；規格下限

證，發現 TF 稍為高估，誤差平均約 1.9 mg/dL，可較 FF 更準確預估 LDL-C。若將可接受的估計誤差之下限與上限分別訂為 -10 與 10 mg/dL，則在所有測試個案中，TF 合乎標準的比率亦比 FF 高出許多。

過去 LDL-C 因檢測之費時及不方便，在臨床應用上都是依 FF 之  $LDL-C = TC - (HDL-C) - (VLDL-C)$  加以推算<sup>[4]</sup>，2001 年版 NCEP ATP III 有些引用之 LDL-C 文獻亦是用 FF<sup>[15]</sup>。此公式原假定除了少數第 III 型高血脂外，在不出現乳糜微粒 (chylomicron) 下，一般正常人的 VLDL-C 約等於  $TG/5$ <sup>[4,16,17]</sup> 之前提。然過去除了 Mora<sup>[18]</sup> 外，其他不少研究皆發現 FF 之 LDL-C 是被低估<sup>[19-24]</sup>，特別是在更高 TG 情形下更明顯。有數個研

究與  $\beta$ -quantification 方式測量做比較，亦發現縱然  $TG < 400$  mg/dL 下，FF 之 LDL-C 亦是低估<sup>[8-10]</sup>。Scharnagl 等人在 2001 年的研究發現，在收集了 176 個樣本的血清，將其依照低密度脂蛋白膽固醇的濃度高低加以分組後，發現此一公式當低密度脂蛋白膽固醇濃度的平均濃度值分別是 1.58、2.4、3.49、4.67 mmol/L (61、93、135、181 mg/dL) 時分別會造成 18.5%、-14.5%、-7.3%、-3.8% 的估計誤差值<sup>[5]</sup>。

FF 之另一個意義為 TC 只包括了 LDL-C、HDL-C 及 VLDL-C，事實上應還有其他成份才對。近年來的研究發現在 TC 組成上，其實不只由上述 3 項所組成而已，其尚有中密度脂蛋白膽固醇 (intermediate density lipoprotein-

cholesterol, IDL-C)、chylomicron、VLDL 殘餘物 (remnants)、脂蛋白 (lipoprotein, Lp)(a)、Lp-X 及可能目前實驗診斷技巧上無法測知或無法定量的脂肪<sup>[11]</sup>等。目前已知 Lp(a) 與 CVD 有關<sup>[25]</sup>，而 Lp-X 則與 CVD 較無關，其主與膽汁淤積性肝疾病 (cholestatic liver diseases) 有關，特別是原發性膽汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis)。Li 等發現當 Lp(a) 增加，LDL-C 便會被高估<sup>[6]</sup>，再者有些研究發現縱然 TG 在正常值<sup>[7,8]</sup> 或小於 400 mg/dL<sup>[9,10]</sup>，LDL-C 亦會被低估。然至今，此公式依然被普遍應用。雖然因為種族的差異，且國外的研究結果或許不盡然適用於國人身上，但國人的研究資料卻相當缺乏，目前只有國內某醫學中心小樣本之研究，其發現 FF 推估值和實際測得值確存在有統計上顯著的差異<sup>[11]</sup>。因此我們將 TC 重新定義為 (LDL-C) + (HDL-C) + 殘餘膽固醇 (residual cholesterol, Rc) 之總和，若 TG 與 Rc 有一定關係，則再由 TG 推估 Rc 值應更合理。

Teerakanjana 在泰國之研究發現，LDL-C 與 TG 濃度並不成線性關係，TG 在 151-200、201-300 及 301-400 mg/dL 分別有 18.3、11.4 及 20.9 mg/dL 的誤差<sup>[26]</sup>；然本研究發現在訓練資料與測試資料，Rc 與 TG 之 Pearson 相關係數分別為 0.8846 及 0.8843；由訓練資料的直線迴歸分析，推導出新的公式為  $LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/8$ 。而以測試資料做測試，發現 TF 之  $R^2$  皆優於 FF，可見 TF 的預測準確度高於 FF。再以兩公式之估計值與實測值比較，探討 LDL-C 誤差的分佈，進一步測試兩公式的準確度，發現 TF 對所有測試資料及  $TG \leq 400$  mg/dL 的測試資料，其 LDL-C 估計誤差的

平均均低於 FF，其中 TF 比實測值只稍為高估 1.9 mg/dL，而 FF 比實測值低估約 10 mg/dL，在  $TG \leq 400$  mg/dL 之個案中亦比實測值低估約 9 mg/dL，由整體的比較，可發現 TF 比 FF 可更準確的估計 LDL-C。

FF 之限制為 TG 須  $\leq 400$  mg/dL，由圖 2 確可發現  $TG \leq 400$  mg/dL 者之實測值與預測值  $R^2$  確大於  $TG > 400$  mg/dL；使用 TF 亦發現有此趨勢，但其  $TG \leq 400$  mg/dL 及  $TG > 400$  mg/dL 兩者相去不遠，且皆好過 FF 在  $TG < 400$  mg/dL 之表現。此表示 TF 亦適於  $TG > 400$  mg/dL 且  $< 1,355$  mg/dL (本研究的最高值) 之 LDL-C 的估計。

Balal 從腎移植者的數據進行研究，將 FF 修改成  $LDL-C = 8.018 + (0.99 \text{ LDL-C of FF})$ <sup>[24]</sup>。本研究亦曾以相同的方法分析訓練資料，得到的校正式為  $LDL-C = 15.9989 + (0.9541 \text{ LDL-C of FF})$ ，其  $R^2 = 0.8893$  與原 FF 之  $R^2 = 0.8893$  完全相同，此說明了以實測值對估計值迴歸所獲得的校正式 (calibrated formula)，除了能使 FF 之估計誤差的平均較為接近零，降低其估計偏差 (bias) 之外，並無助於估計精密度的提高，而用 LDL-C 估式的目標應在準確地估得個人的 LDL-C 濃度才是。此時 FF 固然會低估大多數人的 LDL-C，但對其他一部份人的 LDL-C 則會有高估的誤差。因此降低對整個族群的估計偏差固然重要，但若不能同時提高  $R^2$  (降低估計誤差的 SD)，對於那些 FF 有高估誤差的個案，反而會加大其估計的誤差。其次，Balal 從腎移植者的數據得到的 FF 校正式與本研究所得的 FF 校正式有明顯的差異<sup>[24]</sup>，表示這種校正式的數據依存性極高，不能廣泛地應用於不同的族群，

凡此皆說明這種 FF 校正式並無法取代 FF 的地位。

Teerakanchana 以多元線性迴歸 (multiple linear regression model) 分析 1016 個個案，得到的公式為  $LDL-C = 0.910 TC - 0.634 (HDL-C) - 0.111 TG - 6.755$ <sup>[26]</sup>。本研究亦曾以多元線性迴歸分析訓練資料，結果為  $0.9882TC - 0.8526 (HDL-C) - 0.1065TG - 8.7029$ ，其  $R^2 = 0.9649$  與 TF 之  $R^2 = 0.9608$  相去不遠，而以測試資料驗證時，其  $R^2 = 0.9647$  與 TF 之  $R^2 = 0.9597$  也無具體的差異。由於多元線性迴歸模式遠比 TF 繁雜，基於應用上的方便，本研究並不採用。至於本研究的新模式 (TF) 與 Balal、Teerakanchana 等研究所提出的模式在估計準確性及精密度的比較，將另文發表。

NCEP ATP III 於 2004 年將中度 CVD 高危險者 (10-yr risk 10-20%) 之 LDL-C 由 130 下修至 100 mg/dL，10-yr risk > 20% 者由 100 下修至 70 mg/dL<sup>[15]</sup>，或許有部份是因為 2001 年版 NCEP ATP III 有些引用之 LDL-C 文獻，亦是用 FF 致有低估情形所致，若確因為如此，FF 雖已廣為使用，亦應即早修改才是。再者 FF 只適用於  $TG < 400$  mg/dL，否則即需刪除此筆資料致大大影響 CVD 因果關係的推論，或需加做此筆資料之 LDL-C 致增加成本，對於較大型研究會增加誤差變異，本研究推估之 TF 至少可適用於  $TG < 1,355$  mg/dL，因此亦更適用於大量的流行病學研究。

膽固醇及 TG 等脂肪 (lipids) 在血漿中呈現不溶狀態，因此在循環系統中是靠脂蛋白的攜帶，及運到不同組織，以做為能源利用 (energy utilization)、脂肪貯存、類固醇荷爾蒙製造及膽酸合成

等，因此其是不可或缺的原料，然血脂異常易致粥狀動脈硬化及 CVD<sup>[27]</sup>，因此要維持其在某一適當的量才可，目前因檢驗技術的進步，LDL-C 已可實測且時間及成本皆大大降低，但其檢驗費用相對還是較高，以公式推估 LDL-C 還是有其必要。

### 研究限制

以數值推估 LDL-C 需考量其他數值，如 TC、HDL-C 及 TG 檢測方法的誤差，此為任何預測公式皆須面臨的問題，FF 無法解決，在 TF 亦遇到相同難題，唯有檢側的方法改進及實驗室品管控制才可降低其誤差，本實驗室每日實施 2 次校正暨標準品做控制，及 4 次對血液樣本做再測，本研究發現訓練資料及測試資料數值皆相近 (表 1)，表示此實驗室的品管控制良好。有些遺傳性高血脂的 TG 異常的高，本研究發現在 1,500 mg/dL 以上個案較少，因此刪除之。在腎移植者的研究發現，肌酸酐 (creatinine) 並不會影響 LDL-C 檢測<sup>[24]</sup>，但慢性酒精導致肝功能異常<sup>[28]</sup>，急性心肌梗塞、開刀受傷、最近 2 個月內感染<sup>[29]</sup>等個案可能會造成血脂肪的變化，其是否會造成誤差尚不得知，本研究並未特別排除之，再者有些研究建議須空腹 12-14 小時以上<sup>[30,31]</sup>，本研究及一般國內受檢皆定為 8 小時以上，是否因而可能造成一些誤差，需進一步的研究，目前之研究發現，若以 enzymatic homogeneous assay 直接測量 LDL-C 時，空腹與否影響並不大，但 FF 則在 TG 值越大時誤差會越大<sup>[32]</sup>。

過去 LDL-C 因檢測不便，在臨床上都是依 FF 加以推算。由於檢測方法的改進，目前已可快速檢測 LDL-C，但其檢

驗費用相對還是較高。本研究證實 FF 對 TG  $\leq$  400 的個案確有不錯的估計功能，但本研究發現以 TG/8 取代 TG/5，可比 FF 可更準確地估計 LDL-C。此結果是否能廣泛地適用於所有國人、其他廠牌的分析儀器，甚至其他國家族群，則是未來的研究測試方向。

## 誌 謝

本研究能順利完成，要特別感謝澄清醫院健康管理中心團隊，檢驗診斷科所有同仁的幫忙，在此表達十二萬分謝意。

## 參考文獻

1. Anonymous: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
2. Anonymous: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
3. 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 Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
4. 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.
5. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, Marz W: The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *CCLM / FESCC* 2001; 39: 426-31.
6. Li KM, Wilcken DE, Dudman NP: Effect of serum lipoprotein(a) on estimation of low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald formula. *Clin Chem* 1994; 40: 571-3.
7. Eblen-Zajjur A, Eblen-Zajjur M: [Estimation of low density lipoprotein cholesterol concentration: regression analysis versus Friedewald's formula]. *Rev Med Chil* 2001; 129: 1263-70.
8. Tremblay AJ, Morrissette H, Gagne JM, Bergeron J, Gagne C, Couture P: Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population. *Clin Biochem* 2004; 37: 785-90.
9. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM: A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA* 1986; 256: 2372-7.
10. Marniemi J, Maki J, Maatela J, Jarvisalo J, Impivaara O: Poor applicability of the Friedewald formula in the assessment of serum LDL cholesterol for clinical purposes. *Clin Biochem* 1995; 28: 285-9.
11. Lai HS, Liu WJ, Chen CY: Study on the accuracy of using the friedewald formula in predicting serum low density lipoprotein level in Taiwan. *Tw Fam Med Res* 2004; 2: 10-9.
12. Cary N: Chapter 73. The REG Procedure SAS/STAT User's Guide. SAS Institute Inc, 2008: 5527-640.

13. Cary N: Part 3. The Capability Procedure. SAS/QC User's Guide. SAS Institute Inc, 2008: 207-575.
14. Howe WG: Two-sided tolerance limits for normal populations - some improvements. *J Am Stat Assoc* 1969; 64: 610-20.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
16. Anonymous: The New England Journal of Medicine, Volume 276, January 19, 1967: Fat transport in lipoproteins--an integrated approach to mechanisms and disorders. By Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. *Nutr Rev* 1987; 45: 271-3.
17. Hatch FT: Practical methods for plasma lipoprotein analysis. *Adv Lipid Res* 1968; 6: 1-68.
18. 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.
19. Faas FH, Earleywine A, Smith G, Simmons DL: How should low-density lipoprotein cholesterol concentration be determined? *J Fam Pract* 2002; 51: 972-5.
20. Tighe DA, Ockene IS, Reed G, Nicolosi R: Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently underestimate directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels  $\leq 4.52$  mmol/l: an analysis comparing the LipiDirect magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. *Clin Chim Acta* 2006; 365: 236-42.
21. Can M, Acikgoz S, Mungan G, et al: Is direct method of low density lipoprotein cholesterol measurement appropriate for targeting lipid lowering therapy? *Int J Cardiol* 2010; 142: 105-7.
22. Cordova CM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM: Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83: 482-7; 76-81.
23. 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. *CCLM / FESCC* 2008; 46: 371-5.
24. Balal M, Paydas S, Inal T, Demir E, Kurt C, Sertdemir Y: Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2010; 32: 455-8.
25. Dahlen GH, Srinivasan SR, Stenlund H, Wattigney WA, Wall S, Berenson GS: The importance of serum lipoprotein(a) as an independent risk factor for premature coronary artery disease in middle-aged black and white women from the United States. *J Intern Med* 1998; 244: 417-24.
26. Teerakanchana T, Puavilai W, Suriyaprom K, Tungtrongchitr R: Comparative study of LDL-cholesterol levels in Thai patients by the direct method and using the Friedewald formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007; 38: 519-27.
27. Maruyama K, Hirobe K, Noda H, et al: Associations between blood lipid profiles and risk of myocardial infarction among Japanese

- male workers: 3M Study. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 714-21.
28. 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: 404-6.
29. Rauoof MA, Iqbal K, Mir MM, Trambo NA: Measurement of plasma lipids in patients admitted with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2001; 88: 165-7, A5.
30. 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.
31. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL: Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1988; 82: 1884-93.
32. Tanno K, Okamura T, Ohsawa M, et al: Comparison of low-density lipoprotein cholesterol concentrations measured by a direct homogeneous assay and by the Friedewald formula in a large community population. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1774-80.

## Estimating Low Density Lipoprotein-cholesterol by a New Formula Instead of the Friedewald Formula in Adult Taiwanese

Chung-Huang Tsai<sup>1,2</sup>, Jia-Lung Su<sup>1</sup>, Min-Hua Wu<sup>3</sup>, Cheng-Jang Huang<sup>4</sup> and Jiunn-Lung Lin<sup>5</sup>

**Background:** The Friedewald formula (FF) is of doubtful accuracy and precision; therefore, a new formula for the estimation of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) is proposed, based on the data from a large Taiwanese population.

**Methods:** Data from a total of 14,405 physical checkups where the patients had fasted for more than 8 hours, were aged 20-96 and 61.2% male, were collected from January 2006 to December 2011 at a Taichung regional hospital. The data from 2006 to 2010 was selected as the training data set, while that from 2011 served as the testing data set. Total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), LDL-C and triglycerides (TG) were determined by enzymatic colorimetric methods. Residual cholesterol (Rc) was defined as TC - (LDL-C) - (HDL-C). SAS 9.2 was employed to perform the statistical analysis.

**Results:** A new coefficient (1/8) for TG was obtained via simple linear regression analysis of the training data. A significant difference between the TG coefficient (1/5) for FF and 1/8 was noted. The new formula (Tsai formula; TF) performed much better than did FF in predicting LDL-C when they were compared using the testing data.

**Conclusions:** TF was more accurate and precise in estimating LDL-C and may be used to estimate LDL-C concentration in adult Taiwanese.

*(Taiwan J Fam Med 2013; 23: 1-14)*

---

Departments of Family Medicine<sup>1</sup> and Laboratory<sup>3</sup>, Chung-Kang Branch, Cheng Ching Hospital, Taichung; <sup>2</sup>Institute of Biomedical Nutrition, HungKuang University, Taichung; <sup>4</sup>Department of Biochemical Science and Technology, National Taiwan University, Taipei; <sup>5</sup>Lab. of Biometry, Department of Agronomy, National Chung-Hsing University, Taichung, Taiwan.

Received: August 16, 2012; Accepted: October 17, 2012.