

以Friedewald formula推估低密度脂蛋白膽固醇濃度在台灣的準確度研究

賴和賢¹ 劉文俊¹ 陳慶餘^{1,2}

高血脂症治療的最新版指引ATP III (Adult Treatment Panel III)，除對控制低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) 以減低冠心病發生的風險的重要性再次強調外，亦提及在初次評估高血脂症病人時便必須包括完整血脂肪濃度資料的必要性。在臨床執業上都是依 Friedewald formula ($LDL = (T-CHO) - HDL - (TG/5)$) 來加以推算低密度脂蛋白膽固醇的濃度，並據此作為診斷，治療時追蹤評估的依據。可是基於過去已觀測到的不準確性，這一公式在使用上確有其限制。但因著本國健保給付規定，大多數基層醫師執業時仍是利用 Friedewald formula來間接取得病人的完整血脂肪濃度資料。若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，則需先確定Friedewald formula在台灣臨床使用上的準確度，過去並無本土研究去驗證此公式。本研究即針對上述的問題作探討。我們收集 2003年份第一季，台灣某國立大學附設醫院健檢病房病人之病歷號，按號碼排序後取前 99位，收集其完整的血脂肪檢查數值。包括總膽固醇濃度，高密度脂蛋白膽固醇濃度，低密度脂蛋白膽固醇濃度，三酸甘油酯濃度等數據。接著使用Friedewald formula求得每一位病患的低密度脂蛋白膽固醇估計值，再將估計的低密度脂蛋白膽固醇值和實際經Colorimetric method測得的低密度脂蛋白膽固醇值做paired *t* test，其*t*值等於11.94，雙尾檢定*p*值為<0.001。根據上述結果，我們認為Friedewald formula在台灣臨床使用上的準確度確實存有不能忽略之誤差。

(家醫研究 2004；2：10-19)

關鍵詞：Friedewald formula, LDL, accuracy study

前 言

長期以來，由於動脈粥狀硬化所造成腦血管意外和心血管疾病一直都是名列國人十大死因的疾患，以民國91年為例，腦血管病變為該

年度十大死因的第二名，心血管疾病則是該年度十大死因的第三名^[1]。此外，每年為處理和照顧這些疾病發生所伴隨的後遺症，付出相關的醫療和社會成本更是難以估算。

由此可知，減少動脈粥狀硬化的發生實為

台大醫院家庭醫學部¹；台大醫學院家庭醫學科²

受理日期：92年10月20日，刊載日期：92年12月24日

聯絡人地址：劉文俊，台北市中山南路7號

促進國民健康之要務。截至目前為止，高血脂症已被證實和動脈粥狀硬化的發生確實具有因果的相關性^[2]。因此對於高血脂症的控制便成為了我們每日臨床執業時相當重要且無法避免的課題。

NCEP (National Cholesterol Education Program) 便是由美國國家健康組織 (National Institutes of Health) 所提出在臨床上如何治療高血脂症的臨床執業指引。2001年，最新版的指引ATP III (Adult Treatment Panel III)，在許多的相關學者反覆審視之後正式發表，當中，對於如何診斷，評估，治療，和追蹤高血脂病人有著相當詳細的敘述。在此版的臨床執業指引中，對於臨床執業時對於低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein) 的監測，控制，及追蹤的重要性再一次被強調。此一重要性，在上一版的臨床執業指引中其實已經被提出過。但是，在上一版的臨床執業指引發表後陸續幾年以來，經由許多動物實驗，實驗室的研究，大規模的臨床研究和流行病學調查所累積大量證據除了呼應了之前所提出的低密度脂蛋白膽固醇是主要造成冠心病的主要危險因子之外，也證實了在臨床上若是能有效的控制低密度脂蛋白膽固醇的濃度時，確實可以有有效的減低冠心病發生的風險。由此可知，在目前高血脂症的病人身上，控制低密度脂蛋白膽固醇濃度高低具有相當大的重要性。

過去，因為要用實驗方法直接測得低密度脂蛋白膽固醇並不普及且相當昂貴，而且ATPII本身制定時所根據的許多臨床實驗數據中的低密度脂蛋白膽固醇取得的也都是用推算的，因此，在過去的臨床執業上我們都是習慣使用1972年Friedewald提出的Friedewald formula ($LDL = (T-CHO) - HDL - (TG/5)$) 來加以推算低密度脂蛋白膽固醇的濃度^[3] (總

膽固醇濃度：T-CHO、三酸甘油酯：TG、高密度脂蛋白膽固醇：HDL)，並據此作為診斷，治療時追蹤評估的依據。當時，Friedewald是基於體內的總膽固醇 (total cholesterol) 的量是由高密度脂蛋白膽固醇 (High density lipoprotein)，低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein)，和極低密度脂蛋白膽固醇 (very low density lipoprotein) 所組成；且體內極低密度脂蛋白膽固醇的濃度和三酸甘油酯 (Triglyceride) 的濃度約以1:5的比例存在的前提推估所得的。但是，在許多人的努力下，使得直接使用儀器測得低密度脂蛋白膽固醇逐漸普遍，且相對成本也降低了。因此，臨床上要直接取得病人低密度脂蛋白膽固醇濃度也不像以前困難了。此外，在2001年新公佈的ATPIII的臨床指引中也提到了，在一開始病人的評估時最好應包括完整的血脂肪濃度資料，這當中必須包括總膽固醇濃度，高密度脂蛋白膽固醇濃度，低密度脂蛋白膽固醇濃度，三酸甘油酯濃度等等。但是在其中，並未言明最好是直接測得或是推算所得亦可。因此在臨床使用上有許多醫師仍因循過去的習慣或健保的規範，一直使用Friedewald formula這一公式來推算病人低密度脂蛋白膽固醇的數值，並依此作為臨床上診斷，評估，治療追蹤的依據。雖然Friedewald formula自從1972年被Friedewald提出後便一直被廣泛用以推估低密度脂蛋白膽固醇的值。但此間，許多討論其適用性，使用推估值可能造成的疏漏^[4]，使用上的限制^[5,6]，預測值的準確度的研究結果^[7-9]也陸續出爐。在這些研究結果當中，或許其論述的方法有所不同，但都在在的指出了一件事實，那就是Friedewald formula在臨床上直接用以推估的低密度脂蛋白膽固醇值並據此作為診斷，治療時追蹤評估的依據並不恰當。舉例而

言, Scharnagl等人在2001的研究便指出, 在收集了176個樣本的血清後, 將其依照低密度脂蛋白膽固醇的濃度高低加以分組後會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, 和4.67 mmol/L時分別會造成18.5%, -14.5%, -7.3%, 和-3.8%的估計誤差值^[10]。可是至今, 此一公式仍然可在許多教科書上看到, 而且仍在國內被普遍使用。雖然因為種族的差異, 或許此般外國人的研究結果不盡然適用於國人身上, 但華人的研究資料卻始終付之闕如。

所以, 就目前執業環境而言, 要決定這樣的一個公式到底適不適合繼續在台灣廣泛使用, 我們非常需要直接以國人做為研究對象的相關證據。本研究即是利用國人的血清資料, 直接驗證Friedewald formula在台灣臨床上預測的準確度與適用性, 以提供日後健保局政策制定時與臨床醫師執業上的參考。

材料與方法

北部某國立大學附設醫院自2002年底起, 所有低密度脂蛋白膽固醇的測定方法已經改成利用比色法 (colorimetric method) 直接檢查的方式, 而非像過去用公式來推估計算。而在此醫院的健檢病房接受自費健檢的個案, 其血脂檢查的結果一定包含有總膽固醇濃度 (T-CHO)、三酸甘油酯 (TG)、高密度脂蛋白膽固醇 (HDL) 與低密度脂蛋白膽固醇 (LDL) 的完整數據, 且都是直接檢驗的結果。

本研究以2003年第一季在該國立大學附設醫院健檢病房, 接受自費健康檢查的個案為對象, 依病歷號的號碼排序後, 在排除了一些酒精性肝病變的病人和三酸甘油酯濃度 (TG) 高於400 mg/dL的情形後, 抽取前99位做為研

究樣本, 再藉由院內網路查詢並收集其完整的血脂肪檢查數值。包括總膽固醇濃度, 高密度脂蛋白膽固醇濃度, 低密度脂蛋白膽固醇濃度, 三酸甘油酯濃度等數據。然後使用Friedewald formula求得每一位病患的低密度脂蛋白膽固醇估計值, 再將估計的低密度脂蛋白膽固醇值和實際經比色法測得的低密度脂蛋白膽固醇值, 以SPSS 10.0版統計軟體, n-Query統計軟體, 及SAS統計軟體進行相關之統計分析。除對此一研究統計檢力進行測定外。主要利用paired *t* test, 觀察其成對樣本檢定的結果以推知此公式用於推估實際低密度脂蛋白膽固醇的準確度, 且觀察在不同族群中此一準確度是否有所差異。最後對LDL估計值減去LDL實測值的差值作一無母數檢定。

結 果

本研究所收集之個案共99名, 當中男性54位, 女性45位。個案之年齡分佈自24至90歲, 超過65歲的老年人有33位, 其全體的平均年齡為58.5歲 (表1)。所收集的血脂濃度資料則

表1、基本資料

年齡	性別		總和
	女	男	
21~30歲	0	1	1
31~40歲	1	8	9
41~50歲	6	8	14
51~60歲	16	14	30
61~70歲	12	14	26
71~80歲	9	7	16
81~90歲	1	2	3
總和	45	54	99

包括了總膽固醇濃度，高密度脂蛋白膽固醇濃度，低密度脂蛋白膽固醇濃度，三酸甘油酯濃度等（表2）。而在上述的資料收集條件下此一研究之檢力（power）可高達95%。接著，將經實驗室實際測得之值和計算推估所得之值做一成一對樣本檢定分析後可以得到下列結果（表3），當母群體為99個個案時，LDL估計值減去

LDL實際值的平均值為17.3（95% CI，14.39-20.12），其 t 值等於11.94，而其雙尾檢定的顯著性則是 $p<0.001$ 。因此根據上述兩個結果我們可以得知原先所設定之虛無假設，實際值等於推估值，是被推翻的。因此可知推估值和實際測得的值確實存在有統計上顯著的差異。

另外，為求知道如此的結果在男女，老年

表2、研究個案之血脂肪數據基本資料

	敘述統計				
	個數	最小值	最大值	平均值	標準差
血清總膽固醇濃度	99	103	294	190.4	36.2
血清三酸甘油酯濃度	99	28	406	109.3	66.9
血清高密度脂蛋白膽固醇濃度	99	23	95	42.6	11.1
推估所得體內低密度脂蛋白膽固醇濃度	99	52.2	227.2	125.9	33.6
實際測得體內低密度脂蛋白膽固醇濃度	99	40	201	108.7	33.9

表3、推估及實際測得之低密度之蛋白膽固醇進行paired t test的結果

群體	成對變數差異						t	自由度	顯著性 (雙尾)
	個案數	平均值	標準差	平均值的 標準誤	差異的 95% 信賴區間				
					下界	上界			
全體	99	17.3	14.4	1.5	14.39	20.12	11.94	98	<0.0001
男性	54	15.5	15.5	2.1	11.28	19.72	7.37	53	<0.0001
女性	45	19.4	12.8	1.9	15.50	23.22	10.12	44	<0.0001
年齡 ≥ 65 歲	33	18.3	11.9	2.1	14.07	22.54	8.80	32	<0.0001
年齡<65歲	66	16.7	15.5	1.9	12.92	20.55	8.76	65	<0.0001
總膽固醇 ≥ 200 mg/dL	33	19.5	15.0	2.6	14.16	24.79	7.47	32	<0.0001
總膽固醇 <200mg/dL	66	16.1	14.1	1.7	12.69	19.60	9.33	65	<0.0001

人及一般成年人，或是血脂肪正常及過高的不同族群中是否會有所不同，於是我們也將全體的個案在依其性別年齡做分層後再次分析，但我們發現結果和全體樣本所推得的結果是相同的（表3），推估值和實際測得的值確實存在有統計上顯著的差異。

我們再針對推估值和實際測得之值之差值做一分析，在99個個案中，其差值之大小由-23 mg/dL 到63 mg/dL，而其差值的平均值為17.3 mg/dL，經Shapiro-Wilk檢定後知其W值為0.982，其Pr為0.197 < W，確實為一常態分布（圖1，圖2）。由此可知當初1972年Friedewald提出的Friedewald formula的方程式走向並未有太大的謬誤。但，雖是如此，自圖示我們不難發現，其實大多的估計值和實際值的差值大多超出10 mg/dL。以所佔的百分比而言，估計值

和實際值的差值大於10 mg/dL約共有72%左右，大於20 mg/dL也高達42%，由此可見，此公式的不準確預估的比率甚高。

最後，依據全國性膽固醇教育課程（NCEP）將病人血清中的低密度脂蛋白膽固醇濃度加以分組時，我們可以發現按推估的低密度脂蛋白膽固醇濃度進行分組和按實際實驗室測得的低密度脂蛋白膽固醇濃度進行分組時，造成錯誤分組的比例高達49.5%（分組錯誤有49個案例，全體樣本數為99）（表4）。

討 論

本篇文章旨在探討Friedewald formula於國人臨床上推估低密度脂蛋白膽固醇時，準確度是否可靠。由上述的結果，我們發現即使排除

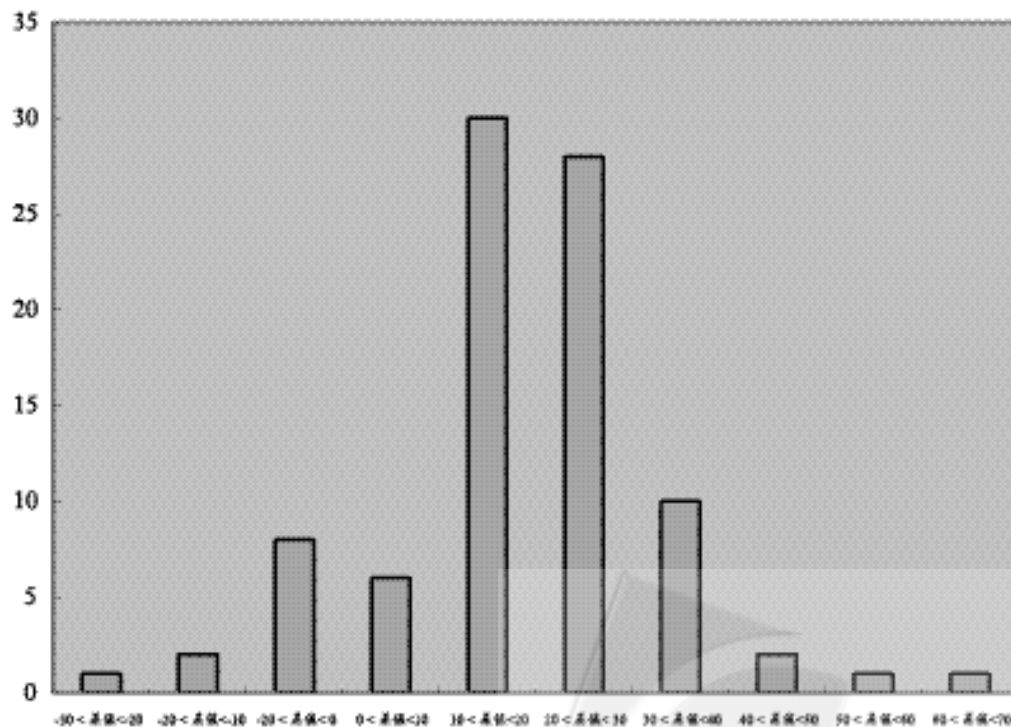


圖1、LDL估計值減去LDL實際值的差值分布示意圖

*此一分布經Shapiro-Wilk檢定，其W值為0.982，其Pr為0.197 < W

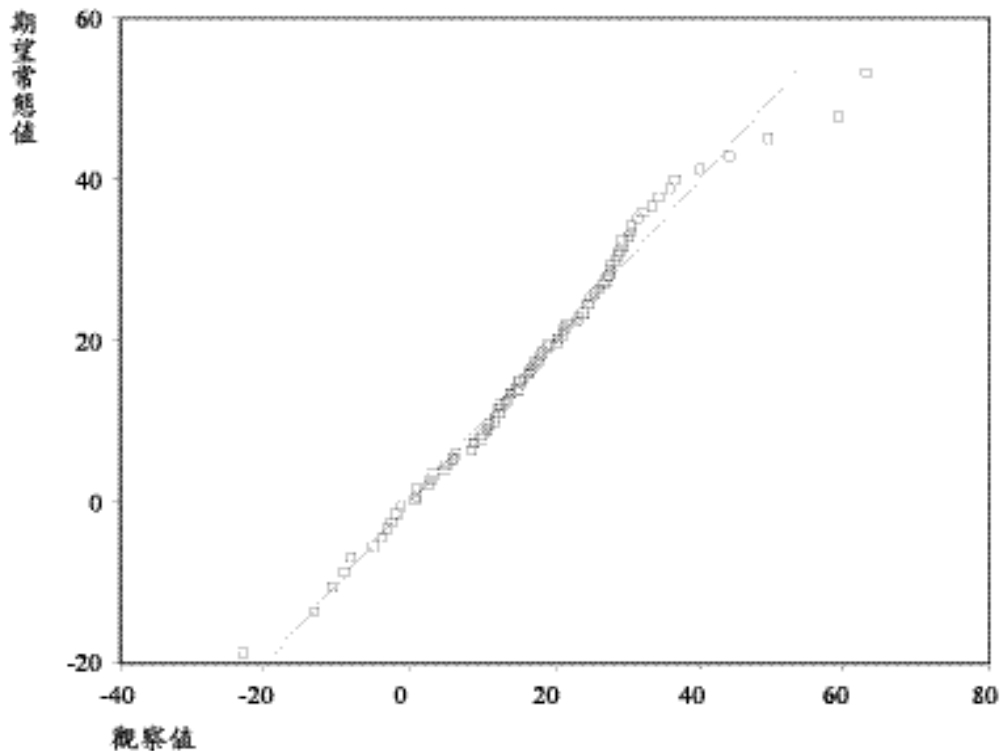


圖2、LDL估計值-LDL實測值差值常態分配的常態 Q-Q 圖

表4、推估及實際測得之低密度脂蛋白濃度按照全國性膽固醇教育課程 (NCEP) 分組比較之結果

推估所得體內低密度脂蛋白膽固醇濃度	實際測得體內低密度脂蛋白膽固醇濃度				
	理想	趨近/略高於理想值	邊際型過高	過高	非常高
理想 (<100mg/dL)	21	2	0	0	0
趨近/略高於理想值 (100 mg/dL ~129 mg/dL)	18	20	1	0	0
邊際型過高 (130 mg/dL ~159 mg/dL)	0	18	4	0	0
過高 (160 mg/dL ~189 mg/dL)	0	1	5	3	0
非常高 (>190 mg/dL)	0	0	0	4	2

了一些酒精性肝病變的病人和三酸甘油酯高於 400 mg/dL 的情形後，利用這樣的一個方程式來做低密度脂蛋白膽固醇的推估時仍會存在有

不可忽略誤差。而這結果也和我們在開始這一篇研究之前所進行文獻回顧過程中的發現是相同的。所不同的是每一篇所報告的推估的誤差

值有的為正的為負。但不論結果為何都只是在在的反映了一件事。這一個公式的使用上是確實是有其限制和不準確性的。

在此篇研究中，我們發現若是使用推估的方式來求得低密度脂蛋白膽固醇的值會較實際測得值來得高，這一個情形在方程式推出時便已經被觀察到，但是礙於當時實驗診斷技巧上的限制，一直都未能有一合理的解釋，一直到約1980年代我們才發現其實在總膽固醇組成上不只是由高密度脂蛋白膽固醇，低密度脂蛋白膽固醇，和極低密度脂蛋白膽固醇所組成而已。其實在總膽固醇組成中還包括了一些過去實驗診斷技巧上無法測得的一些較小分子量的脂肪，像是現在大家所知的Lp(a)等。雖然，後來的學者也對此曾提出一些修正的方法，但是這樣一個修正的方式並未在教科書上被提及。

因此，我們所要強調的是 Friedewald formula其存在的誤差值有一部分是來自於現在可以偵測得到的物質；但是在其修正之後似乎也仍然無法完全解釋其誤差的存在。因此，是否仍存在有一些目前無法測知或無法定量的脂肪這是我們無法知道的。

再者，根據截至目前所得的最新研究資料，可以知道若是使用傳統Friedewald formula推估所得的低密度脂蛋白膽固醇根據NCEP的指引來替病人作危險因子評估分組時，其結果會和根據用修正方法推得的結果有所不同^[11]。而這當中分組錯誤可以高達85%^[12]比率。

而是否使用Friedewald formula加上Dahlen Modification（包含修正Lp(a)所帶來的誤差後）計算所得的低密度脂蛋白膽固醇將病人加以分組便可以修正使用Friedewald formula計算所得的低密度脂蛋白膽固醇將病人加以分組所造成的錯誤？其實不然，在過去的文獻回顧中，我

們獲得的結果若是根據NCEP指引使用Friedewald formula計算所得的低密度脂蛋白膽固醇將病人加以分組，與根據NCEP指引使用Friedewald formula加上Dahlen Modification計算所得的低密度脂蛋白膽固醇將病人加以分組時，比較其對缺血性心臟病（ischemic heart disease）發生的風險評估卻並不會有所差異^[13]，是故即便加上了Dahlen Modification，使用傳統Friedewald formula推估所得的低密度脂蛋白膽固醇替病人作危險因子評估分組時的誤差仍是存在的。

由以上的資訊我們不難發現，不管是使用修正或未修正的Friedewald formula所推得的低密度脂蛋白膽固醇，與實際測得的低密度脂蛋白膽固醇，在根據NCEP指引下進行危險分組時可能會產生不小的差異，而影響到治療的結果。

根據上述的討論我們可以說，截至目前為止我們的研究呼應了先前國外研究報告指出的Friedewald formula不準確性確實也在台灣的病人身上存在，而且若依照Friedewald formula推估所得的低密度脂蛋白膽固醇值再按照NCEP指引分組原則，將病人加以分組時確實會導致分組的錯誤，而此一錯誤的結果也將帶來治療計畫的錯誤。因此，以其截至目前所知的使用所受的諸多限制和不準確性而言及就臨床執業上的合理性而言，Friedewald formula所存在的誤差應被考慮並重視，而在臨床上繼續使用的合理性也是必須被注意的。

未來研究的設計和目標的設定應該朝向哪一個方向努力呢？

承上所述，雖然因為較為粗略的取樣規劃會是比較貼近實際臨床上執業的情形，但是不可否認的，若是在未來的實驗設計時，能考慮在取樣時能顧及到取樣的隨機性和所收集個案

本身疾病的多變異性，相信所做出來的結果將會更具說服力。另外我們也建議，未來一些成果研究（outcome study）在執行的過程中最好皆能使用直接測得的低密度脂蛋白膽固醇作為資料來源的基礎，如此一來在制定一些未來的臨床執業準則時，相信能夠使執業準則較有統一的標準和依規。此外，也可在成果研究中同時使用推估值與實際測得值以比較治療計畫所得到的結果，去做一些成本效益分析研究也是我們可以努力的方向。

誌 謝

本研究承蒙賴美淑教授對於未來可進行的研究設計上的指導，黃麗卿醫師、張皓翔醫師於統計方法上之指導，及徐微婷醫師協助英文摘要手稿之校正，特此誌謝。

參考文獻

1. 行政院衛生署統計室：民國 91年國人主要死因統計資料。
2. Grundy SM: National Cholesterol Education Program (NCEP)-The National Cholesterol Guidelines in 2001, Adult Treatment Panel (ATP) III. Approach to lipoprotein management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol* 2002; **90**(8A): 11i-21i.
3. 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.
4. 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.
5. Wang TY, Haddad M, Wang TS: Low triglyceride levels affect calculation of low-density lipoprotein cholesterol values. *Arch Pathol Lab Med* 2001; **125**: 404-5.
6. 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.
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. [Spanish]
8. Hernandez C, Chacon P, Garcia-Pascual L, et al: Lipoprotein(a) and the evaluation of low density cholesterol by the Friedewald formula: a new problem for an old equation. *Med Clin (Barc)* 1999; **113**: 290-1. [Spanish]
9. Branchi A, Rovellini A, Torri A, et al: Accuracy of calculated serum low-density lipoprotein cholesterol for the assessment of coronary heart disease risk in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1998; **21**: 1397-402.
10. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, et al: The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med* 2001; **39**: 426-31.
11. Scanu AM: Lipoprotein(a), Friedewald formula, and NCEP guidelines. National

- Cholesterol Education Program. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 608-9, A9.
12. 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**: 285-9.
13. Cantin B, Lamarche B, Despres JP, et al: Does correction of the friedewald formula using lipoprotein(a) change our estimation of ischemic heart disease risk? The Quebec Cardiovascular Study. *Atherosclerosis* 2002; **163**: 261-7.

Study on the Accuracy of Using the Friedewald Formula in Predicting Serum Low Density Lipoprotein Level in Taiwan

Ho-Shien Lai¹, Wen-Jing Liu¹, Ching-Yu Chen^{1,2}

According to the latest version of NCEP ATP-III guideline, controlling low density lipoprotein level to reduce the risk of cardiovascular diseases (CVD) has been emphasized and suggests to collect a complete lipid profile during the initial assessment of patient with hyperlipidemia. But, because of the limitation of technology, the common practice has heavily relied on the calculated LDL level from Friedewald formula. Even today, the Friedewald formula is still being used to calculate the LDL level as stipulated in National Health Insurance (NHI) regulation regardless of the recent technology improvement has been made. Past studies had revealed some questionable accuracies of Friedewald formula in the clinical context of Taiwan. Our study was designed to examine the accuracy and its applicability of Friedewald formula in Taiwan.

We collected 99 patients' complete lipid profile including total cholesterol level, LDL level, HDL level, and TG level as measured by colorimetric method in laboratory. From these data, we estimated individual's LDL level as calculated from Friedewald formula. Then, we examined the two LDL levels by paired T-test. The result showed T value of 11.94, and the P value is less than 0.001. We therefore concluded that we should pay special attention to the inaccuracy of estimated LDL level from Friedewald formula and reconsider its applicability in the clinical practice of Taiwan.

(Tw Fam Med Res 2004; 2: 10-19)

Department of Family Medicine, National Taiwan University Hospital; Department of Family Medicine, College of Medical, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

Received: October 20, 2003; Accepted: December 24, 2003.