TRİGLİSERİT KONSANTRASYONLARININ DİREKT LDL KOLESTEROL DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF THE EFFECT OF TRIGLYCERIDE CONCENTRATIONS ON DIRECT LDL CHOLESTEROL LEVELS

Kübranur ÜNAL*
Sevilay SEZER*
Fatma Meriç YILMAZ*,**
Nihal BOĞDAYCIOĞLU*

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği

** Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Kübranur ÜNAL
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı
06300, Samanpazarı, Ankara, Türkiye
Tel.: + 90 312 508 4436
Fax : + 90 312 312 5346
E-posta:
dr.kubranur_karatoprak@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Non-HDL kolesterol yüksek trigliserit konsantrasyonuna sahip bireylerde alternatif bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Direkt LDL-K ölçümünün yüksek TG konsantrasyonlarında yöntemsel olarak etkilendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, non-HDL-K düzeyleri dayanak alınarak, direkt LDL-K yönteminin hangi TG değerlerinden sonra belirgin olarak etkilendiğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Ocak-Haziran 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuarına lipit analizi için gönderilen hasta numuneleri trigliserit düzeyine göre 7 gruba ayrıldı: 1. Grup 0-200 mg/dl (n = 28, yaş 56,2±11,8), 2. Grup 200-400 mg/dl (n= 30, yaş 54,2±10,7), 3.Grup 400-450 mg/dl (n = 52, yaş 55,7±10,9), 4.Grup 450-500 mg/dl (n = 27 , yaş 55,5±10,6); 5.Grup 500-600 mg/dl (n = 25 yaş 56,5±11,3); 6.Grup 600-700 mg/dl (n = 26 , yaş 56,8±11,8); 7.Grup >700 mg/dl (n = 34 , yaş 56,6±11,1)idi. Tüm numunelerde LDL-K analizi, Friedewald yöntemi ile hesaplandı ve direkt LDL-K kiti ile ölçüldü.

Bulgular: Her bir grupta direkt LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyon; 1.Grup ($p < 0,001$, r: 0,928) , 2.Grup ($p < 0,001$, r: 0,935:) ; 3.Grup ($p < 0,001$, r: 0,925) ; 4. Grup ($p < 0,001$, r: 0,865) ; 5.Grup($p < 0,001$, r: 0,895) ; 6.Grup ($p < 0,001$, r: 0,850) ; 7.Grup ($p = 0,117$, r: -0,249) idi.

Sonuç: TG düzeylerinin 400 mg/dL nin üzerinde olduğu durumlarda Fridewald formulü ile LDL-K düzeyleri rapor edilememekte, LDL-K düzeyleri direkt LDL-K yöntemi ile çalışılmaktadır. Çalışmamızda TG düzeyleri yükseldikçe direkt LDL-K yönteminin de etkilendiği ve non-HDL–K ile korelasyonunun kaybolduğu gözlenmiştir. Bu durum, TG konsantrasyonu > 700 mg/dl bulunan bireylerde direkt LDL-K yönteminin de TG konsantrasyonundan ileri derecede etkilendiği şeklinde yorumlanmıştır. TG düzeyleri yüksek olan hastaların takibinde direkt LDL-K'ye alternatif olarak sunulan non-HDL-K testi ile ilgili kapsamlı klinik çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Non-HDL-K, LDL-K, ateroskleroz

ABSTRACT

Objectives: Non-HDL cholesterol has been accepted as an alternative marker to LDL cholesterol in patients with high triglyceride levels in recent years. In this study, we aimed to investigate the effect of triglyceride concentrations on direct LDL-C determination method in comparison with non-HDL-C cholesterol used as an independent variable.

Materials and Methods: Samples were collected from patients who admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital Biochemistry Laboratory for analysis of lipid profile during January-June 2012. The results were categorized as 7 groups according to triglyceride levels. 1. Group 0-200 mg / dl (n = 28, 56.2 ± 11.8 years), 2 Group 200-400 mg / dl (n = 30, 54.2 ± 10.7 years), 3. Group 400-450 mg / dl (n = 52, 55.7 ± 10.9 years), 4.Group 450 -500 mg / dl (n = 27, 55.5 ± 10.6 years); 5.Group 500-600 mg / dl (n = 25, 56.5 ± 11.3 years); 6.Group 600-700 mg / dl (n = 26, 56.8 ± 11.8 years); 7.Group >700 mg / dl (n = 34, 56.6 ± 11.1 years), respectively. Friedewald calculation and direct measurement of LDL-C levels were performed according to trygliceride levels.

Results: Correlation of each group between direct LDL-C and non-HDL-C; 1,Group ($p < 0.001$, r = 0.928), 2. Group ($p < 0.001$, r: 0.935 :); 3. Group ($p < 0.001$, r =

0.925); 4. Group (p < 0.001, r = 0.865); 5.Group (p < 0.001, r = 0.895); 6.Group (p < 0.001, r = 0.835), 7.Group (p = 0 , 117, r:-0,251), respectively.

Conclusion: LDL-C concentrations can not be calculated using Friedewald formula when TG concentrations are higher than 400 mg/dL. In this situation LDL-C levels are determined using direct LDL-C method. In our study, a lack of correlation between non-HDL-C and direct LDL-C tests has been observed as TG levels rise and after TG concentrations exceeded 700 mg/dL, direct LDL-C levels were thought to be interfered.It is concluded that, detailed clinical studies are needed to explore the effectiveness of non-HDL-C test, which has been accepted as an alternative to LDL-C test for patients with high TG levels.

Key Words: Non-HDL-C, LDL-C, atherosclerosis

GİRİŞ

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde ateroskleroz önemli rol oynar. LDL-kolesterol aterosklerotik riskle en çok ilişkili olan lipoprotein olmakla birlikte ateroskleroza neden olan bağımsız bir lipoprotein olarak kabul edilemez. Diğer majör lipoproteinler de kardiyovasküler hastalık açısından önemlidir ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunurlar[1].

Bazı çalışmalar, yüksek plazma trigliserit (TG) düzeylerinin de koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını göstermiştir[2-7]. Artmış TG düzeyleri, serumda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde azalma, kalıntı lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Adult Treatment Panel III (ATP III)'de son meta-analiz sonuçlarından hareketle, yüksek TG düzeylerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) çalışmasında TG düzeyleri ile KAH gelişimi arasında doğrusal ilişki gösterilmiş ve özellikle TG düzeyi >200 mg/dL olduğunda riskin arttığı saptanmıştır[2,3].

TG normalde damar duvarında birikemez; ancak TG düzeyleri yükseldikçe TG'den zengin lipoproteinler kanda artarak hasara uğramış damar endotelinden subendotelyal boşluğa geçerler. Subendotelyal matriksteki birikip oksidasyona uğrayan modifiye lipidler hasarı daha da artırır ve düz kas hücrelerinin katıldığı tamir süreci ile aterom plağı gelişiminde rol oynarlar[4]. Çalışmalarda bu moleküllerin aterojenik olduğu, KAH ve koroner ateroskleroz için kuvvetli belirteçler olduğu gösterilmiştir[3,5]. Kolesterolün büyük bölümü LDL-K ile taşınmaktadır; endojen TG ise esas olarak VLDL-K ile taşınır. Aterojenik TG'den zengin lipoproteinlere en olası adaylar çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve ara yoğunluklu lipoprotein (IDL)'nin oluşturduğu kalıntı lipoproteinlerdir ve bu partiküller LDL'nin birçok özelliğini taşır[6].

Non-HDL-K; toplam kolesterol ve HDL-K arasındaki fark olarak tanımlanır ve ateroskleroz sürecinde yer alan LDL, VLDL, IDL, Lipoprotein (a) (Lp (a)) 'da bulunan tüm potansiyel lipoprotein kolesterolu içerir[2]. LDL-K ile karşılaştırıldığında non-HDL-K, kolesterole bağlı aterosklerozun riskini yansıtacak daha etkili bir göstergedir[7].

TG düzeylerinin 400 mg/dL nin üzerinde olduğu durumlarda Fridewald formulü ile LDL-K düzeyleri rapor edilememekte, LDL düzeyleri direkt LDL-K yöntemi ile çalışılmaktadır. Ancak çok yüksek TG konsantrasyonu saptanan bireylerde direkt LDL-K testinin de yöntemsel olarak etkilendiği düşünülmekte, zira rutin pratikte TG düzeyleri çok yüksek olduğunda direkt LDL testi için de tutarlı sonuçlar elde edilememektedir. Friedewald yöntemi ile direkt LDL-K yöntemini karşılaştıran birçok yayın bulunmakla birlikte[8-10], direkt LDL-K yönteminin trigliseritten etkilenme derecesinin non-HDL-K yolu ile analitik olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, direkt LDL-K ile trigliserit ilişkisini göstermeye yönelik alternatif istatistiksel yöntemler kullanma amacıyla tasarlanmıştır. Planladığımız çalışma ile LDL-K'e alternatif olarak gösterilen non-HDL-K düzeylerini dayanak alarak, direkt LDL-K testinin hangi TG değerlerinden sonra belirgin olarak etkilendiğini ve farklı TG konsantrasyonlarında iki test arasındaki korelasyonu değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Ocak-Haziran 2012 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuarına gelen, non-HDL-K (Total kolesterol–HDL) hesaplanması için gerekli parametreleri ve LDL-K istemi olan 222 örnek çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar trigliserit düzeyine göre 7 gruba ayrıldı. Kronik hastalığı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların venöz kanları jelli düz tüplere alındı ve 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar analiz edildi. Hemolizli ve ikterik serumlar çalışmaya alınmadı. Bu çalışma için yerel etik kurul izni alındı.

Trigliserit, Total Kolesterol, HDL-K, VLDL-K, direkt LDL-K düzeyleri, Roche P800 otoanalizöründe orijinal ticari kitler kullanılarak fotometrik yöntemle tayin edildi. Bu çalışmada tüm hastaların non-HDL-K (Serum kolesterol - HDL kolesterol) ve Friedewald-LDL kolesterol (T. kolesterol - (TG/5+HDL)) düzeyleri hesaplandı.

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 16.0, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama ± standart sapma (SD), normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (en küçük-en büyük değer) olarak verildi. Parametreler arası ilişki Pearson korelasyon analizi ve Bland Altman analizleri ile değerlendirildi. Ayrıca TG düzeylerinin düzeltme faktörü (covariate) olarak alındığı üç parametreli regresyon denklemleri hesaplandı. $P \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tablo 1'de Trigliserit düzeyine göre hastaların demografik özellikleri, Tablo II'de farklı trigliserit düzeylerinde hastaların direkt LDL-K ile non-HDL-K düzeyleri ve korelasyon katsayıları verilmiştir. Tablo III'de tüm hastalar (trigliserit 0-2390 mg/dl) ve trigliserit 0-700 mg/dl olan (trigliserit >700 mg/dl olan grup dışlanmıştır) hastalarda trigliserit düzeyi düzeltme faktörü alınarak üç parametreli regresyon denklemi oluşturulmuş ve parsiyel Pearson korelasyon katsayıları ayrı ayrı gösterilmiştir. Buna göre trigliserit düzeyi >700 mg/dl olan hastalar dışlandığında direkt LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun tüm hastalara göre (0-2390 mg/dl) daha kuvvetli olduğu gözlenmiştir.

Şekil I'de her bir grup için non-HDL-K ve LDL-K arası ilişkinin gösterildiği Bland Altman ve regresyon grafikleri verilmiştir.

7 grup içerisinde, trigliseritin 700 mg/dL'nin altında olduğu ilk altı grupta direkt-LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun kuvvetli olduğu, trigliseritin 700 mg/dL'nin üzerinde olduğu grupta direkt-LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun azaldığı görüldü (Tablo II). Direkt-LDL-K ve non-HDL-K tüm gruplardaki ortalamaları arasında önemli düzeyde farklılık olduğu görüldü ($p< 0,001$).

TARTIŞMA

Non-HDL-K, aterojenik olduğu kabul edilen lipoprotein partiküller (VLDL, IDL, LDL ve lipoprotein a) içindeki mevcut tüm kolesterolu içerir. LDL-K ile karşılaştırıldığında non-HDL-K, kolesterole bağlı aterosklerozun etkisini yansıtacak daha etkili bir göstergedir. Standart lipid panelinden ek bir maliyet olmadan basit bir şekilde hesaplanabilir[11-14].

American Diabet Association (ADA) ve American College of Cardiology (ACC) birlikleri yayınladıkları ortak konsensüs raporunda; yüksek kardiyometabolik risk faktörleri olan hastaların belirlenmesinde non-HDL-K'ün daha iyi bir gösterge olduğu sonucuna varmışlardır[15]. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), Erişkin Tedavi Paneli III'de (ATP III) hipertrigliseridemisi olan hastalarda ikincil tedavi hedefi olarak, LDL-K'den sonra non-HDL-K'ü tanımlamışlardır. Ayrıca Ulusal Lipid Derneği de non-HDL-K ün önemini vurgulayarak tüm laboratuvar raporlarının non-HDL-K değerleri içermesini önermektedir[16]. Srinivasan ve ark. non-HDL-K düzeylerinin lipoprotein ilişkili risk değerlendirmesinin tespiti için yararlı olabileceğini bildirmiştir[17].

Non-HDL-K, apolipoprotein B (apoB) içeren tüm lipoproteinleri içerir. ApoB, tüm aterojenik lipoproteinlerin içinde bulunan en major apolipoproteindir. Ancak ApoB standart ölçümü rutin ölçümde yaygın olarak kullanılabilir değildir. Non-HDL-K ve apoB düzeyleri arasında yüksek korelasyon, rutin klinik uygulamada non-HDL kolesterolun total apoB yerine kullanılabilecek bir belirteç olduğunu gösterir[18,19]. Bununla birlikte LDL-K ve ApoB, normal trigliserit düzeyleri olan kişilerde yüksek derecede ilişkili olmasına rağmen, ApoB düzeyi hipertrigliseridemisi olan kişilerde orantısız olarak LDL-K'den fazladır.

Koroner arter hastalığı, en sık rastlanan koroner kalp hastalığı (KKH) olup özellikle gelişmiş ülkelerde ölümlerin başta gelen nedenlerindendir. KKH hemen her zaman ateroskleroz zemininde gelişir. Ateroskleroz zemininde damar duvarında lipid depolanması ve ardından gelişen hücre proliferasyonu dokuda iskemye yol açar. Plazmada LDL ve VLDL gibi yüksek oranda kolesterol içeren moleküller ve şilomikron kalıntıları ateroskleroz gelişiminde risk faktörleridir[20-22]. Yapılan çalışmalar ile LDL-K düzeyinin düşürülmesinin KKH insidansını azalttığı ortaya konmuştur[23,24].

LDL-K'nin doğru ve tutarlı bir şekilde ölçümü büyük önem taşır ancak taşıdığı öneme karşın rutinde kulla-

nılan kolay ve güvenilir bir metodoloji mevcut değildir[25]. Klinik laboratuvarların çoğu LDL-K'yi Friedewald formülüne göre hesaplayarak ölçmektedir. İlk önce epidemiyolojik çalışmalar için önerilen formül, ekonomik olması nedeniyle klinik laboratuvarlar tarafından kullanılmaya başlanmıştır ve halen bütün dünyada en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Friedewald formülünün prensibi, VLDL kolesterolün (VLDL-K)'nin dolaşımdaki TG'lerin beşte birini taşıdığını kabul ederek LDL'yi hesaplamaktır[26]. VLDL-K = TG/5, LDL-K = Total kolesterol – (Ölçülen HDL-K + (TG /5))[27]. TG konsantrasyonunun 400 mg/dL'nin üzerinde olması, VLDL-K'nin gerçek değerinin üzerinde hesaplanmasına ve LDL-K'nin olması gerekenden düşük çıkmasına yol açar ve bu durumda formül genellikle uygulanamaz olarak kabul edilir[28-30]. LDL-K'ün aterojenik lipoproteinler ile ilgili risk konusunda yetersiz olduğu ve kullanımının kısıtlamaları yakın zamanda bildirilmiştir[31]. Ayrıca Friedewald formülü, diabetes mellitus, hepatik ve renal hastalıklarda TG konsantrasyonu 200-400 mg/dL arasında olsa bile, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

VLDL-K yüksek aterojenik kalıntı lipoproteinler ile ilişkili olduğundan serum trigliserit düzeyleri yüksek olduğunda makul risk tahmini geliştirmek için LDL-K ile kombine edilebilir. Bu nedenle düşük trigliserit düzeylerinde LDL-K'e, VLDL-K eklemenin KVH risk tahminine kabul edilemeyecek kadar az bir ek bir güç sağladığı düşünülmektedir. VLDL-K ile LDL-K toplamı non-HDL-K olarak adlandırılır. Bu hesaplama rutinde total kolesterol - HDL kolesterol şeklindedir. Non-HDL-K ölçümünde gecelik açlık gerekmediğinden, non-HDL-K ölçülmesi açlık veya tokluk durumunda yanıtın izlenmesinde tarama programı olarak kullanılabilir. Friedewald formülü toklukta alınmış numunelerde değil en az 12 saatlik açlık sonrası alınan numunelerde kullanılmalıdır.

Friedewald hesaplama yöntemi ve direkt LDL-K ölçümlerinin karşılaştırıldığı birçok makale mevcuttur[8-10]. Friedewald yönteminin trigliserit konsantrasyonlarından etkilendiği bilinen bir gerçek iken, bu çalışma ile alternatif olarak önerilen direkt LDL-K ölçümlerinin de trigliserit konsantrasyonlarından etkilendiği vurgulanmaktadır. Bu çalışmada bağımsız karşılaştırma yöntemi olarak NCEP ATP-III kılavuzunda trigliserit değerlerinin 200 mg/dL'nin üzerinde bulunduğu durumlarda tedavi hedefi olarak kabul edilmiş bir parametre olan non-HDL-K yöntemi esas alınarak[1], direkt LDL-K yönteminin hangi TG değerlerinden sonra belirgin olarak etkilendiğini değerlendirilmiştir.

Trigliserit düzeyine göre yapılan 7 grup içerisinde, trigliseritin 700 mg/dL'nin altında olduğu ilk altı grupta direkt LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun kuvvetli olduğu, trigliseritin 700 mg/dL'nin üzerinde olduğu grupta direkt LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun azaldığı görüldü. Trigliserit düzeyi >700 mg/dl olan hastalar dahil edilmeden yapılan regresyon hesaplamasında direkt LDL-K ve non-HDL-K arasındaki korelasyonun tüm hastalara göre (0-2390 mg/dl) daha kuvvetli olduğu bulundu.

Sonuç olarak; yaptığımız karşılaştırma çalışmaları, direkt LDL-K yöntemi ile çalışılsa dahi TG düzeyleri yükseldikçe non-HDL–K ile LDL-K arasındaki korelasyonun azaldığını göstermektedir. Bu durum, direkt LDL testinin de TG konsantrasyonundan yöntemsel olarak etkilendiği ve özellikle yüksek TG konsantrasyonu bulunan bireylerin takiplerinde non-HDL-K testinin kullanılmasının daha doğru olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmanın kısıtlılıklarından bahsetmek gerekirse; mevcut çalışma, analitik bir değerlendirme olarak planlanmış; hastaların BMI, sigara ve alkol kullanma durumları, dislipidemik tedavi alıp almadıkları ya da koroner arter hastalığı ve derecesi gibi klinik bilgiler dikkate alınmamıştır. Hastaların kesin tanıları kullanılmadığı için kolesterol için risk faktörü olan hastalıklara sahip olup olmadıkları bilinmemektedir. Klinik bilgilerin dahil edildiği daha geniş kapsamlı çalışmalar ile LDL-K, trigliserit, non-HDL kolesterol gibi parametrelerin etkilenimlerinin ne kadarının analitik, ne kadarının klinik etkilenme olduğu konusunda önemli bilgiler sağlayacaktır.

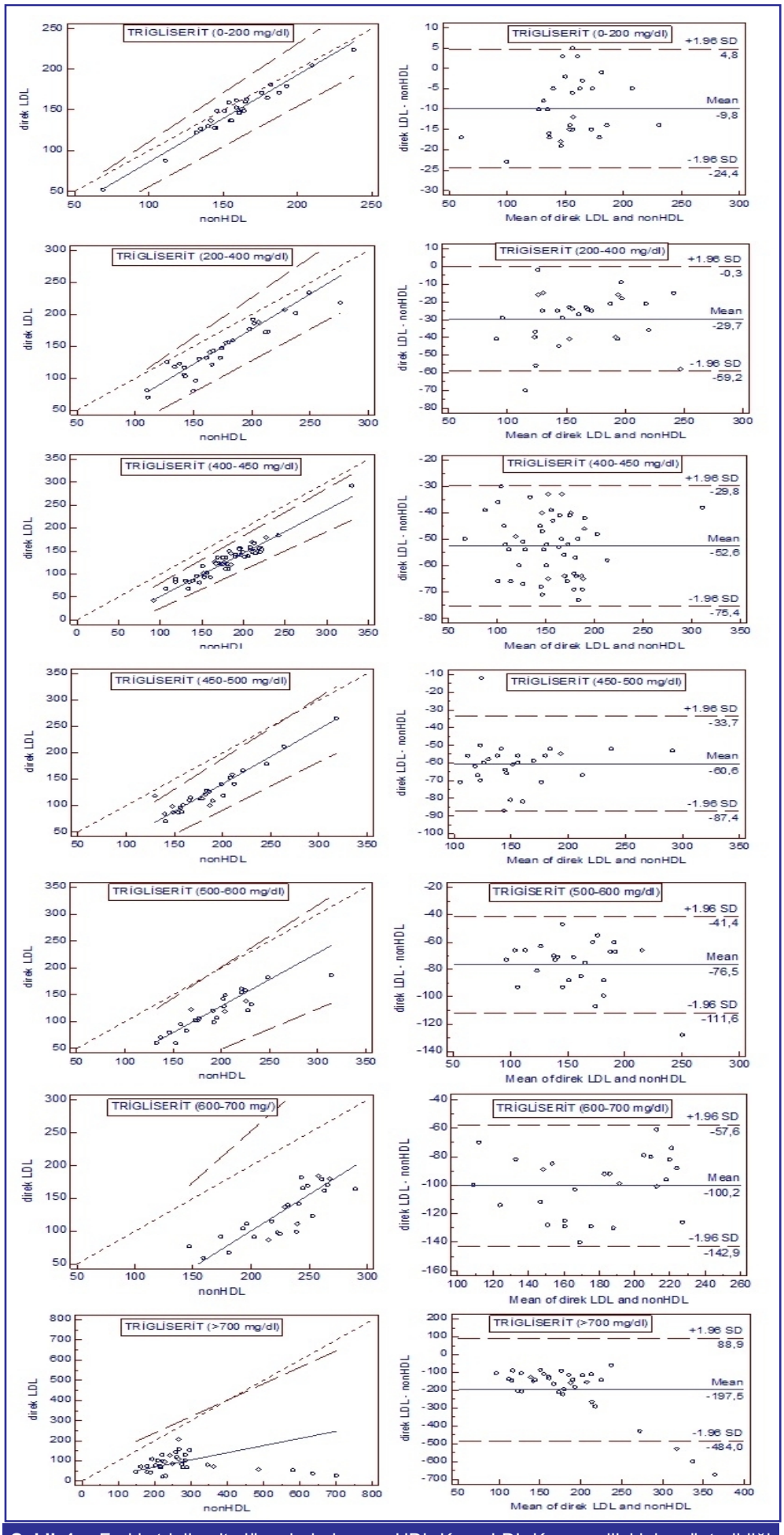
Tablo 1. Trigliserit düzeyine göre hastaların demografik özellikleri					
Gruplar	Trigliserit (mg/dl)	n	Cinsiyet E	K	Yaş
1. Grup	0-200	28	13	15	56,2±11,8
2. Grup	200-400	30	15	15	54,2±10,7
3. Grup	400-450	52	27	25	55,7±10,9
4. Grup	450-500	27	15	15	55,5±10,6
5. Grup	500-600	25	12	13	56,5±11,3
6. Grup	600-700	26	15	11	56,8±11,8
7. Grup	>700	34	16	18	56,6±11,1

Tablo 2. Trigliserit düzeyine göre hastaların direk-LDL ve non-HDL kolesterol düzeyleri ve korelasyon katsayıları			
	Direk LDL (mean±sd)	Non HDL (mean±sd)	r
0-200 mg/dL	148,93±6,15	158,75±5,78	0.928**
200-400 mg/dL	146,10±7,75	175,83±7,37	0.935**
400-450 mg/dL	136 (42-292)*	181,67±5,49	0.925**
450-500 mg/dL	125(42-292)*	183,28±4,51	0.865**
500-600 mg/dL	119,16±6,94	195,64±8,00	0.895**
600-700 mg/dL	118,03±6,78	232 (147-582)*	0.850**
>700 mg/dL	73 (25-207)*	277 (149-701)*	-0.249

* Normal dağılım göstermeyen veriler median (alt değer-üst değer) olarak ifade edilmiştir

**p<0.01 düzeyinde anlamlı

Tablo 3. Trigliserit düzeyi düzeltme faktörü alınarak oluşturan regresyon denklemi ve parsiyel korelasyon katsayıları				
Trigliserit Düzeyi (mg/dl)	n	Regresyon denklemi	r	p
0-700	188	105,38 + 0,44 nonHDL - 0,14 trigliserit	0,938	<0,001
0-2390	222	25,63 + 0,94 nonHDL - 0,17 trigliserit	0,614	<0,001



Şekil 1. Farklı trigliserit düzeylerinde non-HDL-K ve LDL-K arası ilişkinin gösterildiği regresyon eğrileri ve Bland Altman grafikleri

KAYNAKLAR

1. 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 TreatmentPanelIII).JAMA2001;285:2486-97.
2. Ravi GR, Pradeepa R, Mohan V. Hypertriglyceridemia and coronary artery disease-an update. Indian Heart J 2004;56:21-6.
3. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. Am J Cardiol 1996;77:1179-84.
4. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998; 81:7-12.
5. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998;81:18-25.
6. Sacks FM, Alaupovic P, Moye LA, et al. VLDL, Apolipoproteins B, CIII, and E, and Risk of Recurrent Coronary Events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. Circulation 2000;102: 1886-92.
7. Wu T, Willett WC, Rifai N, et al. Is plasma oxidized low-density lipoprotein, measured with the widely used antibody 4E6, an independent predictor of coronary heart disease among U.S. men and women? J Am Coll Cardiol 2006;48: 973-79.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical Chemistry 1972;18:499-502.
9. 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. Clinical Chemistry 2009;55:888-94.
10. Choi SY, Park HE, Kim MK. Difference between calculated and direct-measured low-density lipoprotein cholesterol in subjects with diabetes mellitus or taking lipid-lowering medications. Journal of Clinical Lipidology 2012;6:114-20.
11. Wu T, Willett WC, Rifai N, et al. Is plasma oxidized low-density lipoprotein, measured with the widely used antibody 4E6, an independent predictor of coronary heart disease among U.S. men and women? J Am Coll Cardiol 2006;48: 973-79.
12. Liu J, Sempos C, Donahue RP, et al. 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.
13. Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg CD. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? J Clin Lipidol 2010;4:152-55.
14. Burillo E, Andres EM, Mateo-Gallego R, et al. High-density lipoprotein cholesterol increase and non-cardiovascular mortality: a meta-analysis. Heart 2010; 96:1345-51.
15. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. J Am Coll Cardiol 2008;51: 1512-24.
16. Blaha M, Blumenthal R, Brinton E, Jacobson TA. National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. J Clin Lipidol 2008;2:267-73.
17. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2002;110:29.
18. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management. Arteriosclerosis 1990;10:668-71.
19. Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. Atherosclerosis 1993;104:159-71.
20. 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.
21. Mc Gill HC. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Clin Chem 1988;34:33-9.
22. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nature Medicine 2002;8:1211-17.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
24. 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.
25. Smets EML, Pequeriaux NCV, Blaton V, Goldschmidt HMJ. Analytical Performance of a Direct Assay for LDL-Cholesterol. Clin Chem Lab Med 2001;39: 270-80.
26. Nauck M, Warnick GR, Rıfai N. Methods for Measurement of LDL-Cholesterol: A Critical Assessment of Direct Measure-

ment by Homogeneous Assays versus Calculation. Clin Chem 2002;48:236-54.

27. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the Concentration of Low- Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge, Clin Chem, 1972;18: 499-502.

28. Nauck M, Graziani MS, Bruton D, et al. Analytical and Clinical Performance of a Detergent-based Homogeneous LDL-Cholesterol Assay: A Multicenter Evaluation. Clin Chem 2000;46:506-14.

29. Esteban-Salan M, Guimon-Bardesi A, De La Vuida-Unzueta J, et al. Analytical and Clinical Evaluation of Two Homogenous Assays for LDL-cholesterol in Hyperlipidemic Patients. Clin Chem 2000;46:1121-31.

30. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. In: Burtis CA, Ashwood ER; eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1999:809-61.

31. Frost PH, Havel RJ. Rational use of non-high-density lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. Am J Cardiol 1998;81:26B-31B.