

## ARTIGO ORIGINAL

## Valores de LDL-Colesterol Estimados pela Equação de Friedewald são Afetados pelo Controle do Diabetes

### *Low-Density Lipoprotein Values Estimated by Friedewald Equation are Affected by Diabetes Control*

Pedro Lima Vieira, Gustavo Neves Araújo, Guilherme Heyden Telo, Luis Felipe Silva Smidt, Mariana Ferreira Jost, Mariana Vargas Furtado, Emilio Hideyuki Moriguchi, Carisi Anne Polanczyk

Hospital de Clinicas de Porto Alegre e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A equação de Friedewald (EF) é amplamente utilizada para estimar o LDL-c sem utilizar ultracentrifugação. Entretanto, a equação tem limitações em determinados cenários clínicos.

**Objetivo:** O nosso objetivo era investigar a possível importância das diferenças entre a EF e a medição direta de LDL-c em pacientes com diabetes.

**Métodos:** Realizamos um estudo transversal entre 466 pacientes com doença coronária estável. Colesterol total, triglicérides, HDL-c e LDL-c foram coletados, e a EF foi calculada. A acurácia foi calculada como percentagem de estimativas dentro de 30% (P30) do LDL medido. O viés foi calculado como a diferença média entre o LDL-c medido e o estimado. A concordância entre os métodos foi avaliada utilizando gráficos de Bland-Altman.

**Resultados:** O viés foi de 3,7 (p=0,005) e 1,1 mg/dl (p=0,248), e a acurácia foi de 86% e 93% em pacientes diabéticos e não-diabéticos, respectivamente. Entre os pacientes com diabetes, o viés foi de 5 mg/dl (p=0,016) e 1,93 mg/dl (p=0,179), e a acurácia foi de 83% e 88% em indivíduos com hemoglobina A1c superior a 8 mg/dl versus abaixo do ponto de corte, respectivamente. O viés foi similar em pacientes sem diabetes comparados com pacientes com diabetes e HbA1C < 8 (1,1 e 1,93 mg/dl).

**Conclusão:** A EF é imprecisa entre indivíduos gerais com diabetes. Porém, ao estratificar pacientes com diabetes em bom e mau controle da doença, o primeiro grupo se comporta como se não tivesse diabetes, com uma boa correlação entre o LDL-c calculado e o mensurado. É importante saber quando é razoável usar a EF, porque uma estimativa imprecisa dos níveis de LDL-c pode resultar no subtratamento da dislipidemia e predispor estes pacientes a eventos agudos. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):348-354)

**Palavras-chave:** Hipercolesterolemia, LDL-Colesterol/sangue, VLDL-Colesterol/sangue, Matemática, Diabetes Mellitus.

### Abstract

**Background:** Friedewald equation (FE) is widely used to estimate the LDL-c without the use of ultra-centrifugation. However, the equation has limitations in some clinical settings.

**Objective:** Our goal was to investigate the potential importance of differences between FE and direct measurement of LDL-c in patients with diabetes.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study among 466 patients with stable coronary disease. Total cholesterol, triglycerides, HDL-c and LDL-c were collected, and FE was calculated. Accuracy was calculated as the percentage of estimates within 30% (P30) of measured LDL. Bias was calculated as the mean difference between measured and estimated LDL-c. Agreement between methods was evaluated using Bland-Altman plots.

**Correspondência:** Gustavo Neves de Araujo

Ramiro Barcelos 2350, Independência. CEP: 90035-003, Porto Alegre, RS – Brasil  
E-mail: gustavon.araujo@gmail.com

**Results:** Bias was 3.7 ( $p=0.005$ ) and 1.1 mg/dl ( $p=0.248$ ), and accuracy was 86% and 93% in diabetic and non-diabetic patients, respectively. Among patients with diabetes, bias was 5 mg/dl ( $p=0.016$ ) and 1.93 mg/dl ( $p=0.179$ ), and accuracy was 83% and 88% in subjects with Hemoglobin A1C above 8 mg/dl versus below cutoff point, respectively. Bias was similar in patients without diabetes compared to patients with diabetes and HbA1C < 8 (1.1 and 1.93 mg/dl).

**Conclusion:** FE is inaccurate among overall individuals with diabetes. However, when stratifying patients with diabetes into good and poor disease control, the first group behaves as if it does not have diabetes, with a good correlation between calculated and measured LDL-c. It is important to know when is it reasonable to use FE because an inaccurate estimation of LDL-c levels could result in undertreatment of dyslipidemia and predispose these patients to acute events. (Int J Cardiovasc Sci. 2016;29(5):348-354)

**Keywords:** Hypercholesterolemia; Cholesterol, LDL/blood; Cholesterol, VLDL/blood; Mathematics; Diabetes Mellitus.

(Full texts in English - <http://www.onlinejcs.org>)

## Fundamento

O diagnóstico e a gestão de pacientes com hipercolesterolemia é amplamente baseado em níveis de colesterol LDL (LDL-c), considerando-o o principal alvo da terapia de redução do colesterol. No início dos anos 1970, Friedewald e colegas<sup>1</sup> criaram um método para estimar o LDL-c sem o uso de ultracentrifugação, que, apesar de ser o padrão-ouro, era uma maneira cara e demorada de medir o LDL-c. Este estudo representou um marco na literatura científica, e seus achados são usados até hoje como referência para avaliar os níveis de LDL-c e orientação terapêutica. Entretanto, a correlação não era tão boa em situações onde a relação entre o VLDL e triglicérides (TG) se alteram, como altos níveis de TG (especialmente acima de 400 mg/dL) e disbetalipoproteinemia.

Adicionalmente a estas situações, estudos mais recentes recomendam cuidado ao utilizar a equação de Friedewald (EF) em certas condições patológicas que possam resultar em hiperlipidemia secundária (como diabetes e doença renal, por exemplo).<sup>2,3</sup> A diabetes não apenas possui um padrão clássico de dislipidemia (TG aumentado, baixo HDL-c e a predominância de partículas de LDL-c e pequena densidade), como também confere uma propensão ao desenvolvimento de aterosclerose prematura, provavelmente devido às alterações no metabolismo de lipoproteínas.<sup>4,5</sup> O nosso objetivo era investigar a possível importância das diferenças entre a EF e a medição direta de LDL-c em pacientes com diabetes.

## Métodos

Conduzimos um estudo transversal entre pacientes de uma clínica de tratamento ambulatorial em um hospital

universitário de atendimento terciário no sul do Brasil. Entre 2008 e 2013, 466 pacientes consecutivos com CAD foram inscritos no ambulatório de cardiopatia isquêmica. Todos os pacientes tinham CAD documentado, definido pela presença de pelo menos um dos seguintes fatores: histórico documentado de infarto do miocárdio, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea e lesão > 50% em pelo menos uma artéria coronária avaliada através de angiografia, ou a presença de angina e teste positivo não-invasivo de isquemia.<sup>6</sup>

Amostras de sangue foram coletadas através de punção venosa em tubos com e sem EDTA e enviados ao Laboratório de Patologia Clínica para exames de colesterol total, TG, HDL-c, LDL-c direto e outros exames de rotina. O colesterol total, TG e HDL-c foram mensurados de acordo com os procedimentos de rotina do Laboratório de Patologia Clínica do nosso hospital. O LDL-c foi calculado através da EF ( $[\text{LDL-c}] = [\text{CT}] - ([\text{HDL-c}] + [\text{VLDL-c}])$ ), onde a concentração de VLDL-c foi estimada através da concentração sérica de TG ( $[\text{VLDL-c}] = [\text{TG}] / 5$ ).

A medição direta de níveis de LDL-c foi realizada através do kit LDL-c Plus da Roche Diagnostic, padronizado anteriormente no mesmo laboratório (Roche Diagnostics Brasil). O exame de LDL-c Plus é um ensaio enzimático homogêneo para a determinação quantitativa de LDL-c direto no soro, utilizado em analisadores automatizados de química clínica - MODULAR. Para efeitos de controle de qualidade, usamos G Precinorm, Precipath HDL/LDL-C, e as curvas fornecidas pelo dispositivo. A faixa de medição / referência é 3 a 550 mg/dl (0,03 a 5,5 g/l ou 0,077 a 14,2 mmol/l). A determinação de amostras com concentrações de LDL-c > 550 mg/dl foi feita com a função de reanálise.

O resultado do LDL-c medido de modo direto só foi usado para fins de pesquisa. Este estudo foi aprovado

pelo Comitê Institucional de Pesquisa e Ética, e obteve-se consentimento informado de todos os pacientes.

### Análise estatística

As variáveis contínuas são expressas com desvio padrão (DP) médio de  $\pm 1$ . As variáveis categóricas foram representadas por frequências relativas e absolutas. A acurácia foi calculada como o percentual das estimativas dentro de 30% (P30) do LDL mensurado. A precisão foi medida como 1 DP do viés. O acordo entre o LDL-c medido e calculado foi avaliado utilizando gráficos de Bland-Altman, com o cálculo de limites de concordância ( $DP \pm 2$  vieses) e CI.<sup>7</sup> O viés foi calculado como a diferença média entre o LDL-c medido e estimado. De acordo com Bland-Altman, 100 indivíduos são o suficiente para estimar o viés e os limites de

concordância dentro de um CI de 95% CI de cerca de 34% do DP.<sup>8</sup> Todos os dados foram analisados utilizando SPSS (versão 18,0,0; IBM Company) e valores P inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

### Resultados

No geral, os pacientes tinham 63,9 ( $\pm 13,3$ ) anos de idade 56,8% eram mulheres e 46,1% tinham diabetes. O LDL-c medido diretamente médio era de  $106,9 \pm 37,1$ , e o LDL-c estimado por Friedewald médio era de  $104,7 \pm 35,6$ . O colesterol total e o HDL-c médios eram de 181,1 ( $\pm 42,1$ ) e 48,5 ( $\pm 12,3$ ), respectivamente. Os níveis médios de triglicérides eram de 154,5. Estatinas foram usadas por 76,5% dos indivíduos. Os níveis médios de hemoglobina A1C entre os pacientes com diabetes eram de  $7,8 \pm 1,8\%$ . Os dados complementares são exibidos na tabela 1.

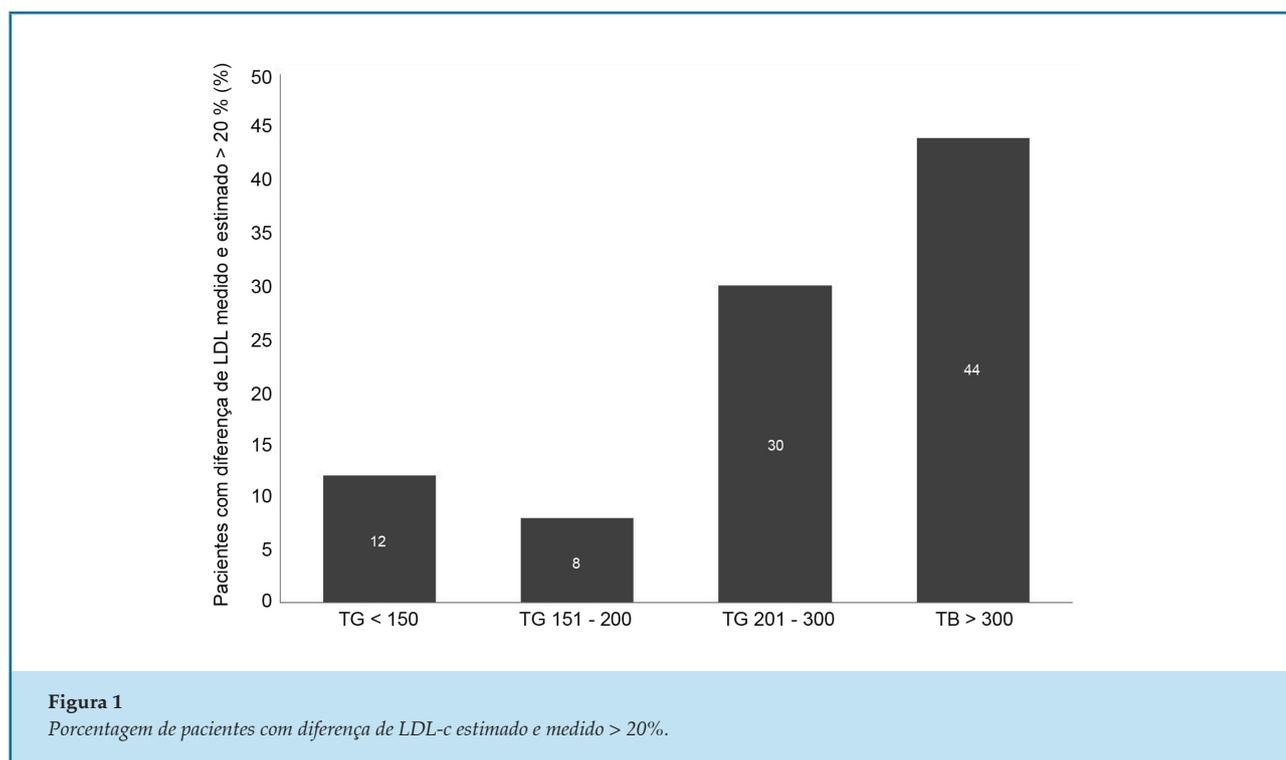
**Tabela 1**  
**Características demográficas**

Características	N = 466
Idade	63,9 ( $\pm 13,3$ )
Sexo Masculino	201 (43,2)
Diabetes	186 (46,1)
HBA1C (%)	7,85 (1,85)
HBA1C (mmol/mol)	62 (6)
Hipertensão	386 (83,3)
Doença Renal Crônica	47 (10,1)
Atualmente Fumante	45 (9,7)
Hipotireoidismo	66 (14,2)
Cholesterol Total (mg/dL)	181,1 ( $\pm 42,1$ )
Cholesterol HDL (mg/dL)	48,5 ( $\pm 12,1$ )
Triglicérides (mg/dL)	154,5 ( $\pm 74,4$ )
< 150	262 (56,2)
150-200	99 (21,2)
201-300	78 (16,7)
> 300	27 (5,8)
Estatina	354 (76,5)

Os valores são reportados como  $DP \pm$  médio SD, (%). Os valores HBA1C só foram medidos em pacientes diabéticos.

Ao comparar a EF e o LDL-c medido diretamente em pacientes com diferentes níveis de TG, aqueles com níveis mais altos de TG tinham diferenças medias maiores e variância dentro do grupo (Figura 1). Quando dividimos os níveis de TG em quartis (TG < 150 mg/dl, 151-200 mg/dl, 201-300 mg/dl e > 300 mg/dl), a variância foi mais ampla

quando os níveis de TG eram mais altos. Em pacientes com níveis de TG superiores a 300 mg/dL, 44% tinham uma diferença entre a EF e o LDL-c medido diretamente superior a 20%. Entre pacientes com níveis de TG abaixo de 150 mg/dL, apenas 12% tinham a mesma diferença.



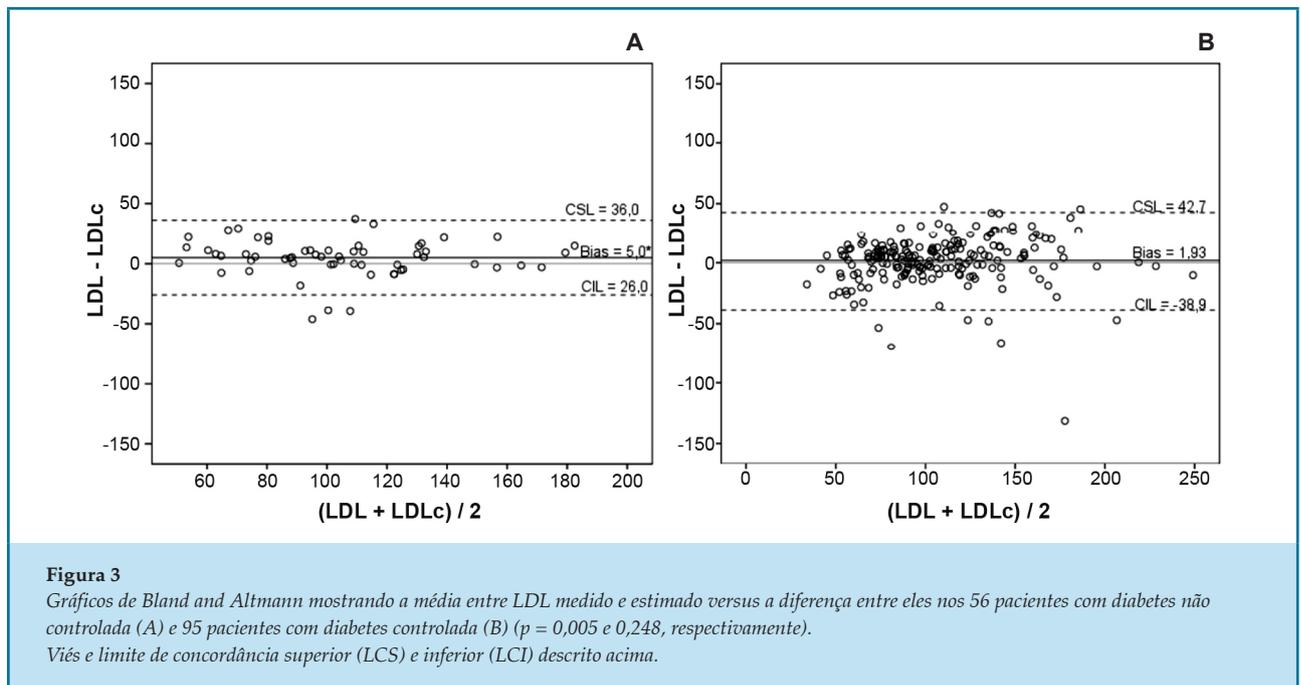
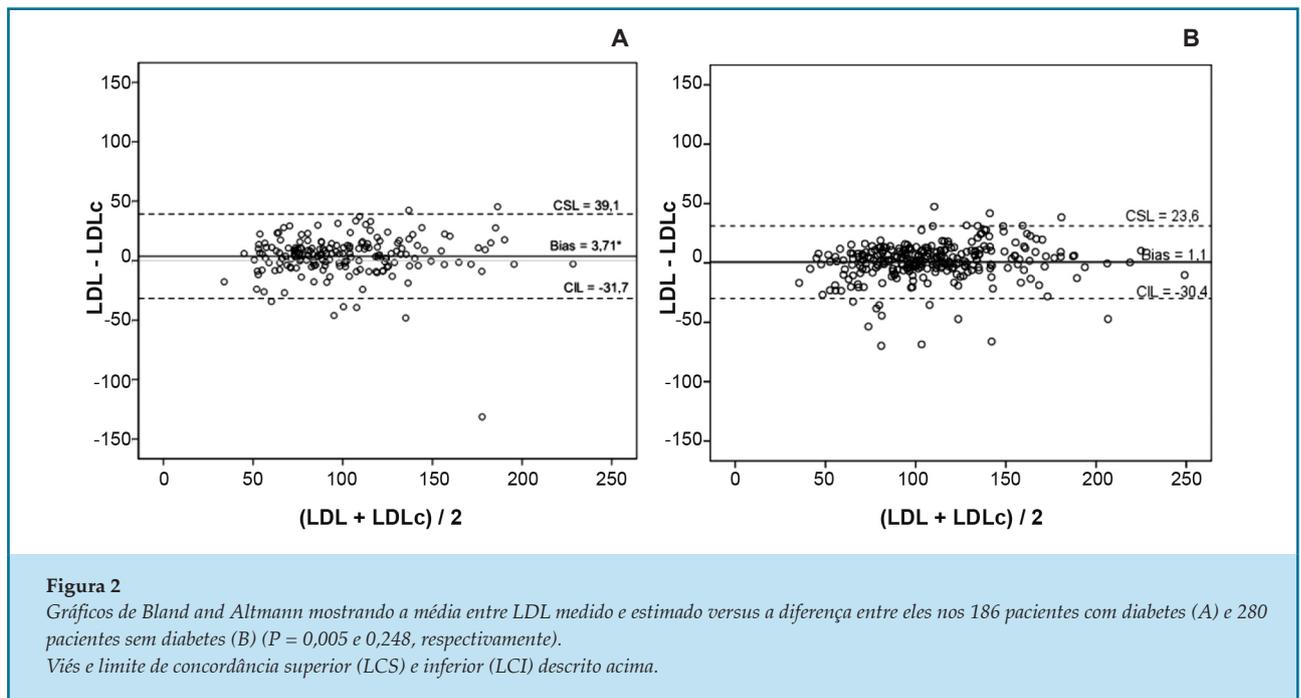
Entre pacientes com diabetes, a EF sistematicamente subestimou o LDL-c medido. (Figura 2). O viés foi de 3,7 (p=0,005) e 1,1 mg/dl (p=0,248), a acurácia P30 (95% CI) foi de 86% e 93%, e a precisão foi de 80 e 79 em pacientes com ou sem diabetes, respectivamente. Um valor p não-significativo sugere que não existe diferença entre os testes. Quando comparamos pacientes com diabetes (Figura 3), o viés foi de 5 mg/dl (p=0,016) e 1,93 mg/dl (p=0,179), a acurácia P30 (95% CI) foi de 83% e 88%, e a precisão foi de 78 e 77 em indivíduos com hemoglobina A1C acima de 8 mg/dl versus abaixo do ponto de corte, respectivamente.

O viés foi similar em pacientes sem diabetes e em pacientes com diabetes e HbA1C < 8% (1,1 e 1,93 mg/dl), apesar de ser superior (5,0 mg/dl) entre pacientes com diabetes e HbA1C > 8%. Não houve diferença estatisticamente significante entre níveis médios de TG

em pacientes com HbA1C inferior e superior a 8mg/dl (155 e 164 mg/dl respectivamente, p=0,402).

## Discussão

Estudos ao longo de várias décadas identificaram uma relação direta entre LDL-c e o aparecimento de novos casos de CAD em homens e mulheres anteriormente saudáveis.<sup>9-11</sup> A mesma relação é observada em eventos coronários recorrentes em pacientes com CAD estabelecido.<sup>12-15</sup> A dosagem de níveis de LDL-c é extremamente importante, uma vez que o diagnóstico e a gestão de dislipidemia são altamente baseados em suas concentrações. Entretanto, o método de padrão-ouro para sua mensuração (quantificação beta por ultracentrifugação) necessita de instrumentação custosa, indisponível em laboratórios clínicos de rotina, e é trabalhoso e demorado.



Apesar de haverem diversas desvantagens técnicas para a EF – a necessidade de se fazer jejum, imprecisão relativamente alta, secundária à variação acumulada das outras 3 medições, e limitações reconhecidas em certos pacientes –, o método é rotineiramente utilizado em práticas clínicas, e só será substituído se outros métodos demonstrarem vantagens claras na performance, eficácia de custo ou outros benefícios financeiros.

A EF é amplamente aplicada e realizada notavelmente bem na maior parte dos pacientes. Entretanto, diferenças entre a EF e o LDL-c medido diretamente podem surgir em algumas condições, como níveis mais altos de TG. Um estudo recente<sup>16</sup> mostrou que a EF tende a subestimar o LDL-c principalmente quando a acurácia é mais crucial, especialmente se os níveis de TG forem superiores

a 150 mg/dl. O nosso estudo também mostrou que altos níveis de TG fazem a EF subestimar os valores de LDL-c. Existe uma proporção significativa de pacientes com diferença significativa (> 20%) nos resultados dos testes, e este número aumenta exponencialmente com níveis de TG. Particularmente na presença de níveis de TG superiores a 150 mg/dl, a subestimação de LDL-c é clinicamente relevante e pode resultar em subtratamento.

Um estudo anterior<sup>2</sup> sugeriu que o cálculo de LDL-c através da EF pode ser imprecisa para avaliação de risco cardiovascular em pacientes com diabetes tipo II, e pode não ser apropriado para a gestão de anormalidades de lipoproteínas nestes pacientes. Em seu estudo, a EF superestimou em > 10% a concentração real de LDL-c em 39% dos pacientes com diabetes, e subestimou o valor real em 13% dos pacientes, com apenas 48% de acurácia. Hirany et al.<sup>17</sup> sugeriram que o ensaio direto de LDL-c poderia ser um método mais confiável, preciso, rápido e de custo efetivo do que a EF para determinar o LDL-c em indivíduos com diabetes.

Por outro lado, Whiting et al.<sup>18</sup> descobriram que a EF era adequada para a medição de LDL-c em diabetes de tipos I e II, com uma acurácia de 68% de EF para indivíduos com diabetes tipo II. Em nosso estudo, a EF foi imprecisa entre indivíduos globais com diabetes. Entretanto, quando dividimos pacientes com diabetes em controle de doença bom ou mau (HbA1C inferior e superior a 8 mg/dL, respectivamente), o primeiro grupo se comportou como se não tivesse diabetes, com uma correlação muito boa entre a EF e o LDL-c medido. Os níveis médios de TG foram similares em ambos os grupos.

### Limitações do estudo

Não pudemos realizar uma análise multivariada incluindo os valores de TG entre pacientes com diabetes mal controlada, devido ao tamanho limitado da amostragem entre grupos, e porque os níveis de TG são matematicamente vinculados a variáveis no estudo (EF). Apesar de as chances de perder o poder estatístico serem altas (diabete mal controlada é geralmente associada com níveis mais altos de TG), a mensagem de nosso estudo é de que pacientes com mau controle metabólico devem ter seu LDL-c medido, ao invés de estimado.

### Conclusão

Apesar de existir uma boa correlação entre a EF e o LDL-c medido diretamente na população geral, a primeira tende a subestimar os níveis de LDL-c em indivíduos com altos níveis de TG e diabetes mal controlada. Considerando este subconjunto de pacientes de alto risco, a subestimação de níveis de LDL-c pode resultar no subtratamento de dislipidemia e predispor estes pacientes a eventos agudos. Pacientes com diabetes com bom controle da doença possuem boa correlação entre o LDL-c calculado e medido, e a realização da EF nestes pacientes é aceitável.

A maioria dos estudos até hoje que relacionaram os níveis de LDL-c e doenças cardiovasculares utilizaram a EF para estimar o LDL-c. Assim, estudos terapêuticos futuros a respeito de LDL podem considerar utilizar a medição direta de LDL-c para determinar os objetivos ideais.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Vieira PL, Moriguchi EH, Polanczyk CA. Obtenção de dados: Vieira PL, Smidt LFS, Jost MF, Furtado MV. Análise e interpretação dos dados: Vieira PL, Araújo GN, Telo GH, Smidt LFS, Jost MF, Furtado MV, Moriguchi EH, Polanczyk CA. Análise estatística: Vieira PL, Araújo GN, Telo GH, Smidt LFS, Jost MF, Furtado MV. Obtenção de financiamento: Vieira PL, Polanczyk CA. Redação do manuscrito: Vieira PL, Araújo GN, Telo GH. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Vieira PL, Araújo GN, Telo GH, Smidt LFS, Moriguchi EH, Polanczyk CA.

### Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por FIPE – Fundo de Incentivo à Pesquisa – HCPA.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. 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(6):499-502.
2. Rubies-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1993;16(8):1081-6.
3. Johnson R, McNutt P, MacMahon S, Robson R. Use of the Friedewald formula to estimate LDL-cholesterol in patients with chronic renal failure on dialysis. *Clin Chem.* 1997;43(11):2183-4.
4. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res.* 1987;28(6):613-28.
5. Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Am J Med.* 1987;83(3A):31-40.
6. Stein R, Alboim C, Campos CES, Mello RGB, Rosito G, Polanczyk CA. Variability among cardiologists in the management of patients with ischemic heart disease. *Arq Bras Cardiol.* 2004;83(2):135-60.
7. Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(2):135-66.
8. Bland M. Sample Q:3 size for a study of agreement between two methods of measurement. [Internet] (Accessed in 2013 Jan 15). Available from: <http://www.users.york.ac.uk/~mb55/meas/sizemeth.htm>.
9. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984;251(3):351-64.
10. 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(20):2823-8.
11. Wilson PW, D'agostino RB, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
12. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990; 322(24):1700-7.
13. Rossouw JE, Lewis B, Rifkind BM. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1990;323(16):1112-9.
14. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1991; 115(9):687-93.
15. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.
16. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):732-9.
17. Hirany S, Li D, Jialal I. A more valid measurement of low-density lipoprotein cholesterol in diabetic patients. *Am J Med.* 1997;102(1):48-53.
18. Whiting MJ, Shephard MD, Tallis GA. Measurement of plasma cholesterol LDL in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20(1):12-4.