

ARTÍCULO ORIGINAL

Relevancia de la medida del colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Verona, Julián^{1,2}; Brites, Fernando Daniel³.

¹Laboratorios Verona, Balcarce, Buenos Aires, Argentina.

²Hospital de Balcarce "Dr. Felipe A. Fossati", Buenos Aires, Argentina.

³Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Verona, Julián. E-mail: julianverona@hotmail.com

Resumen

La fórmula de Friedewald asume que la concentración del colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) es un quinto del nivel de los triglicéridos (TG) plasmáticos. En el presente trabajo se propone un método más refinado para estimar el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). Aunque se recomienda su dosaje y se evalúa cómo la composición de las VLDL, en cuanto su contenido en triglicéridos, podría constituir un marcador de beneficio aterogénico. Se trabajó sobre 100 pacientes elegidos al azar que concurren a realizarse estudios de rutina. No se usaron criterios de selección. Se usaron métodos analíticos estandarizados y estadísticos clásicos. Se propuso un nuevo método de cálculo para estimar la concentración plasmática del C-LDL, basado en la fórmula de Friedewald con el agregado de un término logarítmico. Con esta nueva fórmula la estimación mejoró un 2,8%. Además, el menor contenido de triglicéridos de las VLDL, estimado mediante el índice C-VLDL / TG, se asoció positivamente con el C-VLDL ($r = 0,370$) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) ($r = 0,438$); y negativamente con el C-LDL ($r = -0,421$) y los TG ($r = -0,578$); $p < 0,001$ en todos los casos. Los resultados resaltan la importancia de medir el C-LDL, calcular el C-VLDL como la diferencia entre el colesterol total y la suma del C-HDL y el C-LDL, y evaluar la composición de las VLDL mediante el índice C-VLDL / TG. Si bien podría suponerse que las VLDL enriquecidas en colesterol son más aterogénicas, su presencia se asocia con perfiles de lípidos más favorables.

Palabras clave: fórmula de Friedewald, composición de VLDL, riesgo aterogénico.

Abstract

The Friedewald equation assumes that the plasma concentration of very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) is one fifth of the plasma level of triglycerides (TG). The present work proposes a more refined method to estimate low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), but recommends also evaluating the VLDL composition because its triglyceride content would constitute a biomarker of atherogenic benefit. One hundred patients attending routine health control were randomly selected. No selection criteria were applied. Standardized analytical methods and classic statistical techniques were used. A new calculation method, based on the Friedewald equation with the addition of a logarithmic term, was proposed to estimate LDL-C concentration. This formula allowed improving the estimation by 2.8%. Also, the decrease in VLDL triglycerides, estimated by the VLDL-C/TG index, was positively associated with VLDL-C ($r = 0.370$) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($r = 0.438$), and negatively with LDL-C ($r = -0.421$) and TG ($r = -0.578$); $p < 0.001$ in all cases. These results highlight the importance of measuring LDL-C, calculating VLDL-C as the difference between total cholesterol and the sum of HDL-C and LDL-C, and evaluating VLDL composition through the VLDL-C/TG index. Although it may be assumed that cholesterol enriched in VLDL particles would be more atherogenic, its presence is associated with better lipid profiles.

Key words: Friedewald equation, VLDL composition, atherogenic risk.

Introducción

Las lipoproteínas, que habitualmente se encuentran presentes en el plasma, luego de 12 a 14 horas de ayuno son las de muy baja densidad (VLDL), las de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL). En ausencia de dislipemias específicas, se puede asumir la ausencia de quilomicrones y lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).

Dependiendo de las cantidades relativas de colesterol (C), triglicéridos (TG), fosfolípidos y proteínas, las lipoproteínas pueden presentar una composición promedio o típica o estar enriquecidas en alguno de sus componentes lipídicos [C, TG o fosfolípidos].

A pesar de esto, la fórmula de Friedewald [1]: $C\text{-LDL} = CT - C\text{-HDL} - TG / 5$ asume que el C-VLDL es un quinto del nivel de los TG plasmáticos y permite así estimar el C-LDL, sin necesidad de medirlo, conociendo el CT, el C-HDL y los TG.

Existen diversas razones que respaldan el uso de la fórmula de Friedewald., entre ellas merecen destacarse: el costo nulo, la practicidad, la aceptable correlación con la medida del C-LDL y, el hecho de que el C-LDL es habitualmente la meta de la terapia hipolipemiente más que un parámetro para definir riesgo aterogénico [2].

Sin embargo, cuando las VLDL están enriquecidas en TG

o en colesterol, el C-VLDL no puede ser estimado como $TG / 5$. De ahí parten las discordancias entre el C-LDL medido y el calculado. Más aún, la medida (no el cálculo) del C-LDL es requerida para obtener el C-VLDL. El mismo resulta de la diferencia entre el CT y la suma del C-HDL y el C-LDL medidos.

A su vez, el índice C-VLDL / TG ha sido propuesto como marcador de la calidad de las VLDL y empleado tradicionalmente en el diagnóstico de hiperlipemias tipo III (disbetalipoproteinemias) [3]. En concordancia con la fórmula de Friedewald, cuando el índice C-VLDL / TG es igual a 1/5 ó 0,20, las VLDL son típicas. Valores bajos de este índice corresponden a VLDL ricas en TG y valores altos a VLDL ricas en colesterol.

Los objetivos de este estudio fueron:

1. Detectar inconsistencias en el cálculo del C-LDL por el método de Friedewald.
2. Proponer un método de cálculo más refinado.
3. Evaluar la calidad de las VLDL en cuanto a su contenido de C y TG mediante el índice C-VLDL / TG.
4. Relacionar la calidad de las VLDL con el perfil de lípidos.

Materiales y métodos

Sujetos

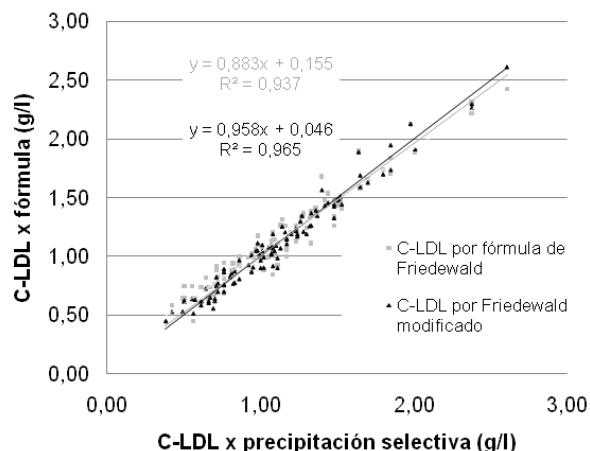
Se eligieron 100 muestras de pacientes (64 mujeres y

Tabla I. Parámetros bioquímicos evaluados.

Parámetro	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Unidades
Glucemia	0,97	0,15	0,93	0,70	1,70	g/l
Uremia	0,35	0,12	0,33	0,15	0,74	g/l
Creatinina	9,08	1,76	8,69	5,43	16,30	mg/l
CT	1,92	0,49	1,82	0,86	3,75	g/l
TG	1,17	0,59	1,06	0,39	3,66	g/l
C-HDL	0,54	0,12	0,56	0,05	0,85	g/l
C-LDL	1,11	0,43	1,07	0,38	2,61	g/l
C-VLDL	0,26	0,09	0,25	0,03	0,55	g/l
C-VLDL / TG	0,26	0,12	0,23	0,03	0,66	
CT / C-HDL	3,71	1,61	3,53	2,17	17,20	
TGO	19,23	11,19	16,79	5,47	89,60	UI/l
TGP	22,50	14,96	18,33	6,54	95,40	UI/l
BT	5,85	3,54	4,93	1,25	19,35	mg/l
BD	1,85	1,15	1,53	0,00	6,38	mg/l
FAL	208,87	57,99	201,35	110,00	397,00	UI/l
Proteínas totales	6,38	0,34	6,38	5,32	7,13	g/dl
Albumina	4,18	0,33	4,21	3,33	4,95	g/dl
Globulinas	2,20	0,36	2,19	1,28	3,35	g/dl
A/G	1,96	0,43	1,91	1,02	3,24	

► CT: colesterol total, TG: triglicéridos, C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-VLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, TGO: transaminasa glutámico oxalacética, TGP: transaminasa glutámico pirúvica, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina directa, FAL: fosfatasa alcalina, A/G: relación albúmina / globulinas.

Figura 1. C-LDL por precipitación selectiva vs. calculado alternativamente por fórmula de Friedewald tradicional y modificada



► C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

36 hombres adultos), que concurren al laboratorio desde el mes de julio de 2016 y que tuvieron solicitud de glucemia, uremia, creatinina, perfil de lípidos completo y hepatograma. Las muestras fueron elegidas de manera consecutiva y no se usaron criterios de rechazo de acuerdo a los objetivos de este estudio. Los pacientes concurren a sacarse sangre con ayuno de 12-14 horas.

Métodos analíticos empleados

Los parámetros bioquímicos evaluados fueron medidos por métodos estandarizados (Biosystems®, Barcelona, España) en un autoanalizador Metrolab® 2300 plus. El C-LDL fue obtenido por precipitación selectiva con sulfato de polivinilo (1 g/l), disuelto en polietilenglicol (PM 600) al 25 %, pH 6,7 (Wiener-Lab®, Santa Fe, Argentina) y el C-HDL por el método directo: HDL Colesterol monofase AA plus (Wiener-Lab®, Santa Fe, Argentina). El C-VLDL fue obtenido por cálculo como la diferencia entre el CT y la suma del C-HDL y el C-LDL. Los coeficientes de variación interensayo para el CT, los TG, el C-HDL y el C-LDL fueron: 1,9; 2,6; 3,8 y 5,0 %, respectivamente.

Análisis estadístico

El análisis estadístico y los gráficos fueron realizados usando el complemento de análisis de datos del software Microsoft Excel®.

Resultados

La tabla I muestra la media y el desvío estándar; la mediana, el mínimo y el máximo de cada uno de los parámetros bioquímicos evaluados.

La figura 1 muestra la correlación entre el C-LDL obtenido por precipitación selectiva y el calculado mediante la fórmula de Friedewald en su forma tradicional y modificada (ver

más adelante). De la manera tradicional se obtuvo un $R^2 = 0,937$ y con la modificación propuesta fue de $0,965$.

En la figura 2 panel A, se muestra la relación logarítmica entre la diferencia: C-LDL por precipitación selectiva – C-LDL por fórmula de Friedewald, y los TG. En el panel B se realizó la transformación logarítmica del eje x.

En la figura 3 se muestra el histograma de frecuencias del índice C-VLDL / TG. Los valores van de un mínimo de 0,03 (máximo enriquecimiento en TG) a un máximo de 0,66 (máximo enriquecimiento en colesterol) [Tabla I]. La moda es la barra correspondiente al rango 0,10 - 0,20.

En el eje y de la figura 4 se representa la diferencia entre el C-LDL medido por precipitación selectiva y el calculado

Figura 2. Panel A. Relación logarítmica entre la diferencia del C-LDL por precipitación selectiva y por fórmula de Friedewald, y los TG. Eje x lineal

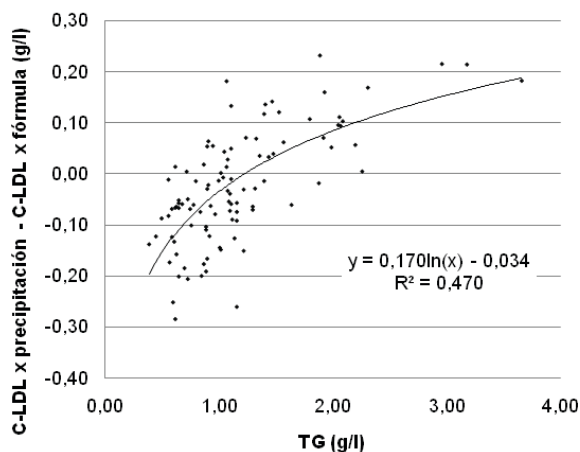
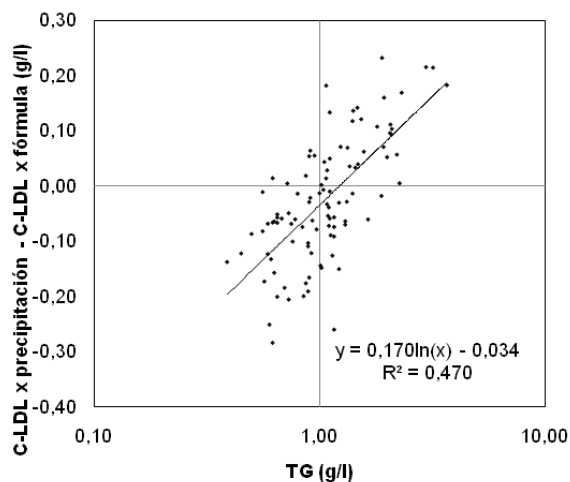
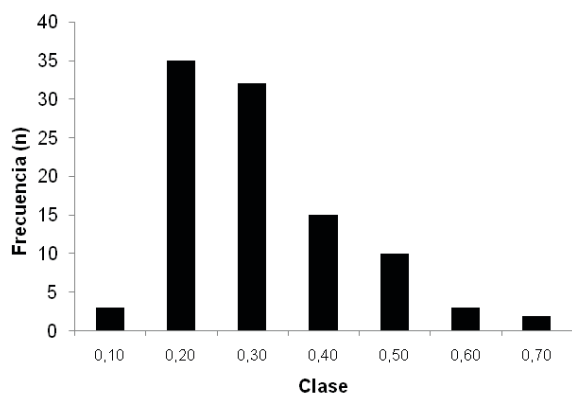


Figura 2. Panel B. Relación logarítmica entre la diferencia del C-LDL por precipitación selectiva y por fórmula de Friedewald, y los TG. Transformación logarítmica del eje x



► C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos. Ln: logaritmo natural

Figura 3. Histograma de frecuencias del índice C-VLDL / TG.

► C-VLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, TG: triglicéridos. En cada clase se indica sólo el valor superior del rango.

por la fórmula de Friedewald. El eje x de la figura muestra el cociente C-VLDL / TG. Por definición, para un cociente C-VLDL / TG igual a 0,20 (VLDL típicas) le corresponde un delta C-LDL de cero, por eso la nube de puntos confluye en ese punto. Valores de C-VLDL / TG superiores a 0,20 corresponden a VLDL ricas en colesterol en donde el C-LDL medido es menor que al calculado. Valores inferiores, corresponden a VLDL ricas en TG en donde el C-LDL medido es superior al calculado.

En la figura 5 se muestran los niveles de las lipoproteínas y los TG en los diferentes cuartiles del índice C-VLDL / TG. El comportamiento observado es significativo desde el punto de vista estadístico (ANOVA). A su vez, sendos modelos de regresión lineal mostraron asociaciones significativas entre el índice C-VLDL / TG y el C-VLDL ($r = 0,370$), el C-HDL ($r = 0,438$), el C-LDL ($r = -0,421$) y los TG ($r = -0,578$); $p < 0,001$ en todos los casos.

Discusión

Los hallazgos más destacados de este estudio fueron la detección de una relación logarítmica entre la diferencia del C-LDL medido y el calculado mediante la fórmula de Friedewald y los TG plasmáticos; y la puesta en evidencia de que valores elevados del índice C-VLDL / TG están asociados a una mejora del perfil de lípidos (disminución del C-LDL y aumento del C-HDL).

De los datos consignados en la tabla I se desprende que muchos de los individuos incluidos en este estudio presentaron alteraciones en el metabolismo de la glucosa y del funcionamiento renal y/o hepático. La decisión de no descartar ninguno de los 100 individuos seleccionados obedece a que este trabajo pretende tener un alcance general y no específico de una población sana.

Como se observa en la figura 1, el C-LDL medido por precipitación selectiva y el calculado por la fórmula de Friedewald muestran una correlación excelente. Sin embargo, la nube de puntos tiene un ancho aproximado de 0,50 g/l. Esto indica que, para un dato en particular, la estimación puede

contener un error considerable. Los laboratorios deberían usar procedimientos que permitan medir el C-LDL con un error total (sesgo + imprecisión) menor o igual al 12 % [4].

La observación anterior queda claramente expuesta en la figura 2, en la que se representa directamente la diferencia entre el C-LDL medido y el calculado. En este caso, se evalúa este delta en función del nivel de los TG plasmáticos. Una línea de tendencia pone de manifiesto una clara dependencia logarítmica. La transformación logarítmica del eje x clarifica aún más esta cuestión, más aún, la modificación propuesta explica el 47 % de la varianza de la diferencia.

En este sentido, se debería sumar al C-LDL obtenido por la fórmula de Friedewald, el término $<0,1708 * \ln(TG) - 0,0349 >$ y, el nuevo C-LDL calculado constituiría un dato más refinado, como lo demuestra el aumento en el valor R^2 en la figura 1 al usar la modificación propuesta. Este nuevo procedimiento mejora la estimación del C-LDL en un 2,8 %.

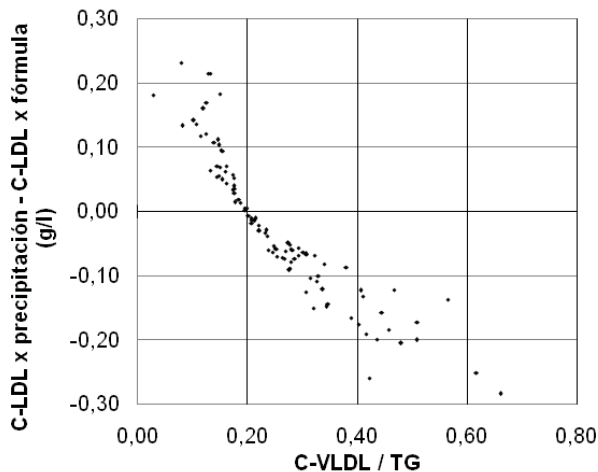
Otros autores, han desarrollado otras fórmulas para estimar el C-LDL [5-9]. Las mismas muestran diferente *performance* en función del nivel de los TG plasmáticos. En este trabajo se presenta una estrategia diferente: se emplea como base la fórmula de Friedewald y se corrige el efecto de los TG agregando un término logarítmico. Si bien se propone una ecuación aplicable, se recomienda validarla en cada laboratorio previo a su uso.

Un aspecto para destacar que surge de la figura 4 es que para un valor fijo de C-VLDL / TG que sea distinto de 0,20; la diferencia entre el C-LDL medido y el calculado es variable. Por ejemplo, para un valor de C-VLDL / TG de 0,40; el delta C-LDL va de -0,10 a -0,20 g/l, aproximadamente. Las VLDL tienen una composición fija (en este caso enriquecidas en colesterol), esto significa que la cantidad de VLDL es variable y puede diferir de la estimación $(TG / 5)$ en -0,10 a -0,20 g/l, dependiendo del paciente. Así también, a medida que el cociente C-VLDL / TG se aparta más de 0,20, tanto hacia la izquierda como hacia la derecha, la varianza es mayor. Alternativamente, fijando el delta C-LDL (o delta C-VLDL) en el eje y, puede verse la varianza en la composición de las VLDL (índice C-VLDL / TG o eje x). Todo esto indica que existen dos maneras de manejar el contenido de colesterol de las VLDL: disminuir o aumentar el colesterol contenido en las partículas o modificar el número de las mismas. Y, a medida que la composición de las VLDL se torna más atípica, la variabilidad se exacerba.

Finalmente, en la figura 5 puede observarse que el índice C-VLDL / TG se asocia con aumento del C-VLDL, disminución del C-LDL, aumento del C-HDL y disminución de los TG plasmáticos ($p < 0,001$) que, en conjunto, representan un perfil de lípidos menos aterogénico. Estos resultados complementan los reportados por Hopkins y col. [11], quienes encontraron una asociación fuerte, gradual, independiente y robusta entre la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura y valores bajos del índice C-VLDL / TG.

Además, el índice C-VLDL / TG podría ser pensado como el C-VLDL corregido por el nivel de TG plasmáticos. Este C-

Figura 4. Varianza del C-LDL a medida que cambia el cociente C-VLDL / TG

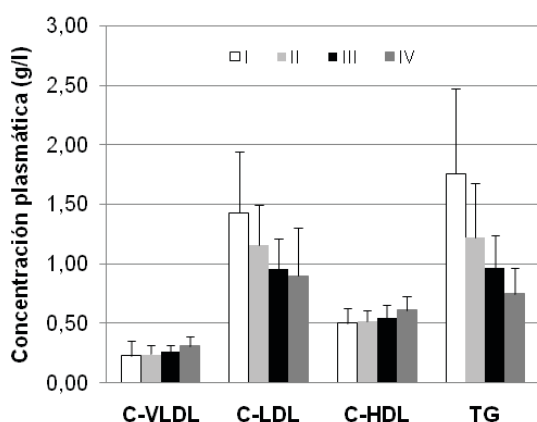


► C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-VLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, TG: triglicéridos.

VLDL corregido en realidad sería un indicador antiaterogénico, ya que es preferible transportar C en partículas de mayor tamaño, que tengan menor penetración en el espacio subendotelial [10], y no en LDL. Si bien, el C-no-HDL ha sido propuesto como una medida del colesterol aterogénico [12,13], los movimientos del C entre lipopartículas podrían no ser evidenciados por él.

En conclusión, existe una clara discordancia entre el C-LDL medido por precipitación selectiva y el calculado. La

Figura 5. Lipoproteínas, TG y calidad de las VLDL.



► C-VLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad, C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad, C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos. Los cuartiles I, II, III y IV se destacan en blanco, gris claro, negro y gris oscuro, respectivamente.
 $p < 0,01$ para C-VLDL, mediante ANOVA.
 $p < 0,001$ para C-LDL, mediante ANOVA.
 $p < 0,01$ para C-HDL, mediante ANOVA.
 $p < 0,001$ para TG, mediante ANOVA.

diferencia se atribuye a que las VLDL no son siempre típicas y no pueden ser estimadas como $TG / 5$, como lo hace la fórmula de Friedewald. Gran parte de esta discordancia puede explicarse por el valor de los TG plasmáticos. Una forma más refinada de calcular el C-LDL sería: $CT - C-HDL - TG / 5 + 0,1708 * \ln(TG) - 0,0349$. Esta nueva fórmula debería ser validada en cada laboratorio. Por otro lado, la medida del C-LDL es necesaria para obtener el C-VLDL y poder calcular el índice C-VLDL / TG. Finalmente, los resultados de este estudio sugieren que valores altos del índice C-VLDL / TG se asociarían con perfiles de lípidos menos aterogénicos, en ausencia de dislipemias específicas como la disbetalipoproteinemia.

Referencias bibliográficas

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; 18:499–502.
2. 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) *J Am Med Assoc.* 2001;285:2486–97.
3. Wang T, Nakajima K, Leary ET, Warnick GR, Cohn JS, Hopkins PN, Wu LL, Cilla DD, Zhong J, Havel RJ. Ratio of remnant-like particle-cholesterol to serum total triglycerides is an effective alternative to ultracentrifugal and electrophoretic methods in the diagnosis of familial type III hyperlipoproteinemia. *Clinical Chemistry* 1999;45(11):1981-1987.
4. Bachorick PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low density lipoprotein cholesterol: executive summary. *Clin Chem.* 1995; 41:1414–20.
5. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2014; 60(12):1519-23.
6. Mendes de Cordova CM, Mendes de Cordova M. A New Accurate, Simple Formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem* 2013; 50:13-19.
7. Wadhwa N, Krishnaswamy R. Comparison of LDL-Cholesterol Estimate using Various Formulae with Directly Measured LDL-Cholesterol in Indian Population. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(12):BC11-BC13. doi: 10.7860/JCDR/2016/22272.9018.
8. Krishnaveni P, Gowda VM. Assessing the Validity of Friedewald's Formula and Anandraja's Formula For Serum LDL-Cholesterol Calculation. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(12):BC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2015/16850.6870.
9. Querales M, Domínguez MI, Rojas S. Estimación del colesterol LDL a través de la ecuación brasilera: com-

- paración con otras metodologías. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015;62(2):91-96.
10. Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res.* 1988; 29(11):1491-500.
 11. Hopkins PN, Nanjee MN, Wu LL, McGinty MG, Brinton EA, Hunt SC, Anderson JL. Altered composition of triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease in a large case-control study. *Atherosclerosis.* 2009; 207(2):559-66.
 12. Millán J, Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea A, Díaz Á, González-Santos P, Mantilla T, Pedro-Botet J, Pintó X; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis. The real measurement of non-HDL-cholesterol: Atherogenic cholesterol. *Clin Investig Arterioscler.* 2016; 28(6):265-270.
 13. Moriyama K, Takahashi E. Non-HDL Cholesterol is a More Superior Predictor of Small-Dense LDL Cholesterol than LDL Cholesterol in Japanese Subjects with TG Levels 400 mg/dL. *J Atheroscler Thromb.* 2016; 23(9):1126-37.