

이상지질혈증 관리에서 지질검사 표준화의 중요성

건국대학교 의과대학 진단검사의학과 윤여민*

*교신저자 : yun7640@daum.net, 02-2030-5582

초 록

이상지질혈증은 혈청 콜레스테롤, 트리글리세리드, 또는 저농도 HDL 콜레스테롤로 인해 아테롬성 동맥경화증의 발병 위험을 증가시킬 수 있다. 이상지질혈증은 심혈관질환(CVD) 발병의 4대 위험인자(고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증, 흡연) 중 하나이다. 이상지질혈증은 일반적으로 증상이 없기 때문에 치료대상자 판정을 위한 선별지질검사가 필수적이다. 이상지질혈증 검사의 경우 심혈관 위험인자(흡연, 복부비만, 만성콩팥병, 자가면역 만성염증성질환, 가족성 고지혈증의 가족력, 조기 관상동맥질환의 가족력)가 있는 21세 이상 모든 성인은 4~6년마다 공복 후 지질 검사를 받는 것이 좋다.

이상지질혈증 진단과 심혈관질환 예방 및 관리를 위한 치료에서 지질검사 결과가 중요한 기준으로 활용되기 때문에 지질 검사의 신뢰성 확보가 필수적이다. 미국국립보건원(NIH)의 국립콜레스테롤 교육프로그램(NCEP)이 발간한 성인치료 패널(ATP) 가이드라인은 이상지질혈증 진단 및 치료지침 적용을 위해 최소한으로 요구되는 지질검사 측정 오차에 대한 허용기준을 제시하고 있다.

그러나 이러한 중요성에도 불구하고 지질단백질의 복합적 특성 때문에 이상지질혈증의 정확한 지질 수준을 반영할 수 있는 체외진단검사법을 개발하기가 쉽지 않기 때문에 지질검사 결과의 동등성을 보장하고 정확성을 높이기 위한 지질 검사 표준화 등 국제적인 노력이 기울여지고 있다.

질병관리청의 국가 진단의약품표준검사실은 2013년부터 국제 인증평가에 참여하여 2020년 1월에는 기존 총 콜레스테롤과 중성지방 외에 HDL콜레스테롤과 LDL콜레스테롤에 대한 CRMLN의 국제인증을 획득하였고, 7월부터 HDL 콜레스테롤 DCM 검사법 국제인증에 참여하고 있다. 향후 지질검사의 표준화를 위해 국가적 지원 외에도 대한진단검사의학회 등 관련 전문학술단체의 적극적인 협조와 지속적인 노력이 필요할 것으로 보인다.

주요 검색어 : 이상지질혈증, 지질검사, 표준화

들어가는 말

이상지질혈증(dyslipoproteinemia)이란 지방 대사의 조절 이상으로 혈액 속에 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 등이 증가되는 질환으로 이전에 고지혈증(hyperlipidemia)으로도 불렸으나 이러한 지질의 상승뿐만 아니라 HDL 콜레스테롤의 감소된 상태도 포함하고 있어 최근에는 이상지질혈증으로 명명하고 있다. 이상지질혈증은 심뇌혈관질환 발생 4가지 주요 위험인자(고혈압, 흡연, 이상지질혈증, 당뇨병) 중 하나로, 일반적으로 증상이 없으므로 치료 대상자 판정을 위한 선별검사가 필수적이며, 특히 심혈관질환, 고혈압, 당뇨병을 진단받은 환자의 경우 이상지질혈증

발생 유무 확인을 위한 지질검사 시행이 필요하다. 일반적으로 40세 이상 남자나 50세 이상 여자(또는 폐경 후)의 경우 지질검사 시행이 필요하며, 특히 심혈관질환 위험인자(흡연, 복부비만, 만성콩팥병, 자가면역 만성염증성질환, 가족성 고지혈증의 가족력, 조기 관상동맥질환의 가족력)를 동반한 경우에는 나이에 상관없이 이상지질혈증 진단을 위한 지질검사 시행이 권고된다[1,2]. 또한 미국 ACC/AHA(American College of Cardiology/American Heart Association)에서는 이상지질혈증 평가를 통한 심뇌혈관질환 예방 및 관리를 위하여 21세 이상의 모든 성인에서 매 4~6년마다 공복 후 지질검사를 시행할 것을 권고하고 있다[3].

혈중 지질 및 지단백(lipoprotein) 농도는 심뇌혈관질환 예방 및

관리를 위한 이상지질혈증 진단 및 치료 방침 결정의 중요한 판단 기준으로 사용되기 때문에 검사 결과의 신뢰도 확보가 필수적이다. 의료기관의 지질검사 결과값이 지속적으로 높게 측정되는 경우에는 질병 진단의 위양성율을 높여 불필요한 치료 및 추가 검사로 인한 의료비용과 위험성을 높이게 되고, 지질검사의 결과값이 지속적으로 낮게 측정되는 경우, 진단 및 치료의 지연으로 인하여 이상지질혈증 관련 만성질환 위험도를 높이게 되어 국민 의료비용 상승과 만성질환 관리에 부정적 영향을 미치게 된다. 2011년 미국 CDC 보고에 따르면 미국 CDC에서 미국 지질 표준화에 소요된 비용은 연간 \$1.7 million(약 19억 원)으로 이상지질혈증 관련 만성질환 관리에 콜레스테롤의 정확한 측정(표준화)이 기여하는 정도를 5%로 가정할 경우 연간 \$7.6 billion(약 8.3조 원)의 재정 절감 효과가 있었고 0.5%로 보수적인 기여도를 감안하더라도 연간 \$338 million(약 3,700억 원)의 재정효과가 있었다고 보고하고 있다[4].

미국 NIH¹⁾ NCEP²⁾에서 발간한 ATP(adult treatment panel) 가이드라인에서는 이상지질혈증 진단 및 치료방침 적용을 위해 최소한으로 요구되는 의료기관 지질검사 측정 오차에 대한 허용기준을 제시하고 있다(표 1)[3]. 하지만 이같은 중요성에도 불구하고 지질 및 지단백이 가지는 조성 상의 비균질성으로 인해 측정하려고 하는 물질의 농도를 정확히 반영하는 체외진단검사법 개발이 쉽지 않다. 이로 인하여 동일 환자 검체에 대하여 제조사별로 측정 결과값에 차이가 있는 경우가 많다. 이러한 문제를 해결하기

위해 국제적으로도 지질검사법 간의 동등성(equivalence) 확보 및 정확도 향상을 위한 지질검사 표준화에 대한 노력이 지속적으로 이루어지고 있다.

이번 주제에서는 이상지질혈증 관리에서 지질검사 표준화의 중요성과 국내외 현황에 대하여 살펴보고, 향후 국내 의료기관 지질검사 신뢰도 향상을 위한 과제에 대하여 고찰하고자 한다.

몸 말

1. 이상지질혈증의 진단 및 치료를 위한 지질검사 기준

이상지질혈증 진단을 위한 지질검사는 일반적으로 가능한 12시간 이상 공복 상태(최소 9시간 이상 금식)에서 채취한 혈액으로 검사한다. 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 검사 결과값을 얻은 후 Friedewald 공식을 이용하여 LDL 콜레스테롤 결과값을 계산하는 방식을 사용하고 있다. 이 방법은 중성지방 검사 결과값이 400 mg/dL 이상인 경우 상기 공식에 의한 LDL 콜레스테롤 계산 값의 오차범위가 커질 수 있다. 이러한 경우 LDL 콜레스테롤 직접 검사법(LDL cholesterol direct assay) 사용이 권장된다. 만약 공복이 아닌 상태에서 채혈한 검체로 지질검사를 시행한 경우 총 콜레스테롤과 HDL 콜레스테롤 검사 결과값만 이상지질혈증 평가에

표 1. 이상지질혈증 진단 및 치료를 위해 최소한으로 요구되는 지질검사 측정오차 허용기준[3]

검사종목	총 오차(% total error*)	정확도(% bias)	정밀도(%CV [†])
총 콜레스테롤	≤9%	≤3%	≤3%
중성지방	≤15%	≤5%	≤5%
HDL 콜레스테롤	≤13%	≤5%	≤4% [‡]
LDL 콜레스테롤	≤12%	≤4%	≤4%

*% total error = % bias + 1.96(%CV)

[†]정밀도(%CV)는 (표준편차/평균값)*100으로 산출함.

[‡]HDL 콜레스테롤 수치가 42 mg/dL (1.09 mmol/L) 이상인 경우에 적용. HDL 콜레스테롤 수치가 42 mg/dL 미만인 경우 정밀도 표준편차 1.7 mg/dL (0.044 mmol/L) 이내 허용기준 적용.

1) NIH (National Institutes of Health, 미국국립보건원)

2) NCEP (National Cholesterol Education Program, 미국 국가 콜레스테롤 교육 프로그램)

사용할 수 있는데, 이러한 경우 심혈관질환 위험도 평가에서 non-HDL 콜레스테롤³⁾ 값을 사용할 수 있다. Non-HDL 콜레스테롤의 정상 참고치는 190 mg/dL 이하이고 특히 중성지방이 높은 환자, 당뇨병, 비만 또는 LDL 콜레스테롤이 낮은 환자의 심뇌혈관질환 위험도 평가에 유용하다.

이상지질혈증 진단 및 치료를 위한 지질검사 기준은 2002년 미국 NCEP에서 발간한 Adult Treatment Panel III(ATP III) 가이드라인의 Framingham 코호트 연구에 기반하여 이상지질혈증의 심혈관질환 위험도에 따라 LDL콜레스테롤 치료 목표치를 정하는 방법을 제안하여 국제적으로 널리 사용되었다[3]. 최근 2016년 유럽 ESC(European Society of Cardiology)/EAS(European Atherosclerosis Society) 치료지침에서는 심혈관질환이나 당뇨병 진단을 받았거나, 개별 위험 요인의 수준이 매우 높은 환자, 만성신장질환 환자는 별도의 위험도 평가 없이 초고위험군 또는 고위험군으로 분류하여 약물 치료를 시작하고, 그 외의 경우에는 Systemic Coronary Risk Estimation(SCORE) system을 이용하여 LDL 콜레스테롤 치료 목표치를 정하는 방식 등을 제안하였다[5]. 우리나라에서는 심뇌혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 치료 목표치를 정하되 구체적인 위험요인이나 치료 기준은 국내 및 국외 연구결과와 치료지침 등을 참고하여 수정 보완한 이상지질혈증 치료지침 제4판과 일차 의료용 이상지질혈증 가이드라인 발간을 통하여 한국인에 맞는 이상지질혈증 진단 및 치료를 위한 지질검사 기준을 제시하고 있다(표 2, 표 3)[1,2].

2. 지질검사 표준화의 중요성 및 국내외 표준화 현황

지질검사 표준화를 주도하는 가장 권위 있는 국제기구는 BIPM⁴⁾에서 운영하는 JCTLM⁵⁾으로 CIPM⁶⁾, IFCC⁷⁾, ILAC⁸⁾ 등 검사

표준화와 관련된 3개 기구가 상호 협력을 통하여 표준 검사법 등재, 표준물질 등록, 표준검사실 인증 사업을 수행하고 있다. 또한 미국 CDC에서는 지질 표준검사법을 개발하고 CRMLN⁹⁾을 구성하였다. 체외진단제품 제조사에서 의료기관에 제공하는 지질검사 시스템(검사장비, 시약, Calibrator의 조합)의 검사 신뢰도 평가를 요청하는 경우 국제표준검사법을 사용하여 측정소급성(정확도) 평가를 시행하고 있다. 그 결과 정밀도 및 정확도 허용기준을 만족하는 경우, 측정소급성이 확보된 리스트를 공개하여 임상 진료에 참고하도록 하고 있다(<https://www.cdc.gov/labstandards/crmln.html>). 현재 국제 지질 표준검사실 네트워크에는 질병관리청 표준검사실과 미국 CDC 표준검사실을 포함하여 전 세계적으로 총 8개의 표준검사실이 참여하여 지질검사 표준화 향상을 위하여 노력하고 있다.

우리나라에서는 2011년에 검사 표준화와 국내 검사실 및 진단검사의학 발전을 위해 대한진단검사의학회와 질병관리청이 상호 협력 체계를 구축하여 질병관리청에 국가진단의학검사 표준검사실을 설립하였고 당화혈색소, 크레아티닌, 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤의 6가지 검사 종목에 대한 표준검사법을 수립하였다. 국가진단의학 표준검사실은 총 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 중성지방 검사법에 대하여 국제표준검사실(CRMLN) 인증을 받아 국내외 지질검사 표준화 사업을 수행하고 있다(그림 1).

3. 혈중 지질 농도 표준검사법(표 4)

미국 CDC에서 제안하는 혈중 총 콜레스테롤 표준검사법은 modified Abell-Kendall 측정법으로 미국 NCEP ATP 가이드라인에서 제시한 이상지질혈증 진단을 위한 총 콜레스테롤

3) non-HDL 콜레스테롤 = 총 콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤

4) BIPM (International Bureau of Weights and Measures, 국제 도량형국)

5) JCTLM (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine, 임상검사실 측정소급성 구축을 위한 위원회)

6) CIPM (International Committee of Weights and Measures, 국제계량협회)

7) IFCC (International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 국제임상화학회)

8) ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation, 국제인정기구)

9) CRMLN (Cholesterol Reference Method Laboratory Network, 국제 지질 표준검사실 네트워크)

표 2. 한국인의 이상지질혈증 진단기준[1]

LDL 콜레스테롤*(mg/dL)	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계치	130-159
정상	100-129
적정	< 100
총 콜레스테롤*(mg/dL)	
높음	≥ 240
경계치	200-239
적정	< 200
HDL 콜레스테롤(mg/dL)	
낮음	< 40
높음	≥ 60
중성지방(mg/dL)	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계치	150-199
적정	< 150

* 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 진단기준은 심혈관질환 저위험군(주요 위험인자 1개 이하)인 경우에 해당함(주요 위험인자 : 연령(남 ≥45세, 여 ≥55세), 관상동맥질환 조기 발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저HDL 콜레스테롤혈증).

표 3. 심혈관 질환 위험도에 따른 LDL 콜레스테롤 치료 목표 농도[2]

위험도	LDL 콜레스테롤(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤(mg/dL)
초고위험군		
관상동맥질환 죽상경화성 허혈 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈 발작 말초동맥질환	< 70	< 100
고위험군		
경동맥 질환* 복부 동맥류 당뇨병†	< 100	< 130
중등도 위험군		
주요 위험인자‡ 2개 이상	< 130	< 160
저위험군		
주요위험인자 1개 이하	< 160	< 190

*유익한 경동맥 협착이 확인된 경우.

†표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 하향조정할 수 있다.

‡연령(남≥45세, 여≥55세), 관상동맥질환 조기 발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저HDL 콜레스테롤.



그림 1. 질병관리청 표준검사실 국제 지질표준검사실 네트워크(Cholesterol Reference Method Laboratory Network, CRMLN) 인증서 (2020년 1월)

표 4. 국제 인증(JCTLM 등재) 지질 표준검사법

검사항목	표준검사법	참고문헌
총 콜레스테롤 (Total Cholesterol)	Isotope dilution mass spectrometry methods for cholesterol in blood serum (CDC ID/GC/MS RM)	Edwards SH, et al., Clin. Chem. 2011;57:614-622.
HDL 콜레스테롤	Ultracentrifugation/(spectrophotometry) Isotope dilution mass spectrometry method for HDL cholesterol in blood serum (modified CDC RM)	In: Handbook of Lipoprotein Testing, 2nd Edition. Washington DC: AACC Press. 2001:227-230.
LDL 콜레스테롤	CDC beta-quantification reference method for LDL cholesterol in serum (extension of CDC HDL cholesterol method)	Edwards SH, et al., Clin. Chem. 2011;57:614-622.
중성지방 (Total Glycerol)	Isotope dilution mass spectrometry method for total glycerol in blood serum (DGKC reference method for serum total glycerol)	Siekmann et al., Z. Anal. Chem. 1986;324:280-281.

측정오차 허용범위 기준은 상기 표준검사법을 사용하여 측정된 수치이다. 미국의 도량형 표준 기구인 NIST¹⁰⁾에서는 총 콜레스테롤 표준검사법으로 Isotope dilution mass spectrometry(IDMS) 검사법을 채택하고 있는데, 이 검사법은 Abell-Kendall 검사법에 비해 오차가 적고 정확한 값을 얻는 것으로 보고되고 있어 유럽에서는 이를 기준으로 총 콜레스테롤 검사시약을 생산하고 있다. 하지만 미국의

경우 심혈관질환 및 이상지질혈증 관리에 사용하는 참고문헌이 Abell-Kendall 검사법에 기반한 지질검사 결과값에 대한 자료만 확보하고 있어 의료기관 총 콜레스테롤 검사 수행 허용기준으로 아직 Abell-Kendall 표준검사법을 사용하고 있다. 하지만 Abell-Kendall 표준검사법은 IDMS 표준검사법에 비해 참값 대비 약 1.6%의 양성 오차를 가지는 것으로 알려져 있어 향후 총 콜레스테롤

10) NIST (National Institute of Standards and Technology, 미국표준기술연구소)

표준검사법은 IDMS법으로 일원화하는 것이 바람직할 것으로 사료된다[6].

중성지방 표준검사법으로는 미국 CDC에서 제안한 chloroform 및 silicic acid chromatography를 이용하여 중성지방을 추출한 후 측정하는 방법을 사용하였으나, 최근에 Isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry(ID GC-MS)를 이용한 표준검사법이 보고되어, 미국 NIST에서는 ID GC-MS법을 표준검사법으로 사용하고 있다[7].

HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤은 혈액 검체를 초고속원심분리 후 비중이 각각 1.063~1.210 g/mL과 1.019~1.063 g/mL에 위치하는 지단백에서 측정된 콜레스테롤로 정의되며, 현재 표준검사법으로 미국 CDC에서 제안한 LDL 콜레스테롤 beta quantification(ultracentrifugation) 검사법을 사용하고 있다. LDL 콜레스테롤 beta quantification(ultracentrifugation) 검사법은 LDL 콜레스테롤을 침전 시키고 남은 HDL 콜레스테롤을 Abell-Kendall 표준검사법으로 측정하여 혈청 5 mL에 존재하는 HDL 콜레스테롤의 표준 농도값을 산출하는 방식이다. LDL 콜레스테롤의 경우 초고속원심분리를 통한 물리적 제거 후 남은 검체(bottom fraction)에서 측정한 콜레스테롤 측정값에서 HDL 콜레스테롤 값을 빼는 방식으로 산출한다[8].

현재 CRMLN에서 시행하고 있는 지질검사 체외진단제품 측정소급성 인증의 경우 정확도 평가를 위하여 최소 40개 이상의 검체가 필요하며, beta quantification(ultracentrifugation) 표준검사법을 이용한 HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 측정의 경우 초고속원심분리를 위하여 최소 5 mL 이상의 혈청 검체가 필요하다. 표준검사법에 필요한 충분한 양의 혈청 확보가 어려운 경우 HDL 콜레스테롤 항목에 대하여 초원심분리 과정 없이 비교적 적은 양의 혈청 검체(1 mL)를 사용하여 참고값을 측정할 수 있는 designated comparison method(DCM) 참고검사법을 제한적으로 사용할 수 있다. DCM 방법은 초고속원심분리 단계가 없으며 혈청 1 mL를 사용하여 매우 적은양의 혈청으로도 HDL 콜레스테롤을 측정할 수 있다. 하지만 중성지방이 높은 검체에서는 부정확한 검사 결과를 보이는 단점이 있다[9].

질병관리청 국가진단의학 표준검사실은 2013년 이후부터 2020년 1월까지 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL

콜레스테롤 CRMLN 국제 인증을 획득하였고(그림 1), 7월부터는 HDL 콜레스테롤 DCM 검사법을 추가하여 CRMLN 국제 인증에 참여하고 있다.

맺는 말

혈중 지질 및 지단백(lipoprotein) 농도는 심뇌혈관질환 예방 및 관리를 위한 이상지질혈증 진단 및 치료 방침 결정의 중요한 판단 기준으로 사용되기 때문에 검사 결과의 신뢰도 확보가 필수적이다. 하지만 이 같은 중요성에도 불구하고 지질 및 지단백이 가지는 조성 상의 비균질성으로 인해 혈중 지질 농도를 정확히 측정하는 체외진단검사법 개발이 쉽지 않고, 이러한 지질검사 결과값 오차로 인하여 결과적으로 이상지질혈증 관리(진단 및 치료)에 대한 의료비용이 증가하게 된다.

공공의료에서 이상지질혈증 예방 및 관리와 임상에서 적정 환자 진료를 위하여 최소한으로 요구되는 지질검사 정확도 확보를 위해서는 우선 검사에 사용하고 있는 검사장비뿐 아니라 시약과 칼리브레이터를 포함하는 체외진단 지질검사시스템의 측정소급성을 확보하여야 한다. 이에 국내의 경우 이상지질혈증 관리에 필요한 정확도 향상 개선 정책이 필요한 것으로 판단된다. 외국의 사례에 비추어 볼 때 지질 검사 표준화에는 상당한 시간과 고비용이 소요되고 전문적인 지식이 필요하다. 국가 차원의 지원 및 진단검사의학회 등 관련 학술단체와 적극적인 협력을 통해 개선 방안을 마련하여 지속적인 노력을 해야 할 것으로 생각된다.

① 이전에 알려진 내용은?

2014년 주간 건강과 질병을 통해 2011년부터 질병관리본부에 설치·운영을 시작한 국가 진단의학 표준검사실의 기능과 역할에 대해 소개하였다.

② 새로이 알게 된 내용은?

질병관리청 국가진단의학 표준검사실은 2013년 이후부터 2020년 1월까지 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL 콜레스테롤 및 LDL 콜레스테롤 CRMLN 국제 인증을 획득하였고, 7월부터는 HDL 콜레스테롤 DCM 검사법을 추가하여 CRMLN 국제 인증에 참여하고 있다.

③ 시사점은?

국가 진단의학표준검사실의 국제 표준검사법 구축 및 국제 인증 획득 현황을 알게 되었으며 향후 이를 활용한 다양한 진단검사 질 관리 방안을 마련할 수 있다.

Myers GL. Proposed serum cholesterol reference measurement procedure by gas chromatography–isotope dilution mass spectrometry. *Clin Chem*. 2011 Apr;57(4):614–622.

7. Siekmann et al., *Z.anal. Chem.*, 1986, 324, 280–281.

8. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH. *Handbook of Lipoprotein Testing*. 2nd ed. Washington: AACC Press. 2000.

9. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate–Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high–density–lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. 1982 Jun;28(6):1379–1388.

참고문헌

1. 한국지질동맥경화학회. 이상지질혈증 치료지침 제4판. <https://www.lipid.or.kr>
2. 한국지질동맥경화학회(The Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Society of Lipid and Atherosclerosis). 2018 Guidelines for the Management of Dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler*. 2019 Sep;8(2):78–131.
3. National Cholesterol Education Program Expert Panel: 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;3143–3421.
4. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Young W. A cost–benefit analysis of lipid standardization in the United States. *Prev Chronic Dis*. 2011 Nov;8(6):A136.
5. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;1769–1818.
6. Edwards SH, Kimberly MM, Pyatt SD, Stribling SL, Dobbin KD,

Abstract

Importance of Standardization of Lipid test in the Management of Dyslipidemia

Yun Yeo-Min

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University Medical Center, Seoul, Republic of Korea

Dyslipidemia is characterized by an elevation of serum cholesterol, triglycerides, or a low high-density lipoprotein(HDL) cholesterol level which can increase the risk of developing atherosclerosis. Dyslipidemia is one of the four major risk factors hypertension, diabetes, and smoking for cardiovascular disease (CVD) development. Since dyslipidemia is generally asymptomatic, a screening lipid test is essential to identify patients requiring lipid lowering treatment. The recommended screening tests for dyslipidemia are fasting lipid samples taken every 4 to 6 years by all adults older than 21 years of age and by younger individuals that have CVD risk factors (such as a family history of premature CVD or severe dyslipidemia, or a history of smoking, abdominal obesity, chronic kidney disease and chronic inflammatory diseases).

Securing the reliability of lipid measurements is essential because lipid test results are used as important criteria for the diagnosis of dyslipidemia and are used as treatment goals for the prevention and management of CVD. The Adult Treatment Panel (ATP) guidelines published by the National Cholesterol Education Program (NCEP) of National Institutes of Health (NIH) provide allowable criteria for measurement errors of routine lipid assays for the management of dyslipidemia.

However, despite the importance of these tests, it is not easy to develop an in vitro diagnostic test assay that reflects the exact lipid levels of dyslipidemia due to the complex characteristics of lipoproteins. Therefore, international efforts were made to standardize lipid test assays to ensure equivalence and to improve the accuracy of lipid test results.

In January 2020, the National Medical Reference Laboratory (NMRL) of the Korea Disease Control and Prevention Agency (KDCA) obtained international certification through the Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN) for HDL cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. In addition to the existing total cholesterol and triglycerides the NMRL started participating in the CRMLN HDL cholesterol DCM certification survey from July 2020. This study concluded that even with the active cooperation and continuous efforts by the NMRL of KDCA and related expert academic organizations including the Korean Society for Laboratory Medicine support is still needed.

Keywords: Dyslipoproteinemia, Lipid test, Standardization

Table 1. Acceptance criteria of lipid screening for the diagnosis and treatment of dyslipidemia [3]

Screening item	Total error* (%)	Accuracy (% bias)	Precision (%CV [†])
Total Cholesterol	≤9%	≤3%	≤3%
Total Glycerol	≤15%	≤5%	≤5%
HDL Cholesterol	≤13%	≤5%	≤4% [‡]
LDL Cholesterol	≤12%	≤4%	≤4%

*% total error = % bias + 1.96(%CV)

[†]Precision (%CV) = (standard deviation/mean value)×100

[‡]Applied when HDL cholesterol is 42 mg/dL (1.09 mmol/L) and over. Applied when HDL cholesterol is less than 42 mg/dL and standard deviation of precision is within 1.7 mg/dL (0.044 mmol/L)

Table 2. Criteria for the diagnosis of dyslipidemia in Korea [1]

LDL Cholesterol* (mg/dL)	
Very high	≥ 190
High	160–189
Borderline high	130–159
Near optimal/above optimal	100–129
Optimal	< 100
Total Cholesterol* (mg/dL)	
High	≥ 240
Borderline high	200–239
Normal	< 200
HDL Cholesterol (mg/dL)	
Low	< 40
High	≥ 60
Total Glycerol (mg/dL)	
Very high	≥ 500
High	200–499
Borderline high	150–199
Normal	< 150

*Applied for low risk group of coronary heart disease (having 1 major risk factor and less: age (male ≥ 45 years old, female ≥ 55years old, family history of early incidence of coronary artery disease, hypertension, tobacco use, low HDL cholesterolemia)

Table 3. Treatment goals of LDL cholesterol according to the level of coronary heart disease risk [2]

Level of risk	LDL Cholesterol (mg/dL)	Non-HDL Cholesterol (mg/dL)
Very high risk group		
Coronary heart disease, Ischemic stroke, Peripheral artery disease	< 70	< 100
High risk group		
Carotid artery disease* Abdominal aneurysm Diabetes†	< 100	< 130
Middle risk group		
Having 2 and more major risks‡	< 130	< 160
Low risk group		
Having 1 or none major risk	< 160	< 190

*When a significant carotid artery stenosis is identified

†When having target organ damage or major risk factor, the treatment goal can be lowered

‡Age (male ≥ 45 years old, female ≥ 55 years old), family history of early incidence of coronary artery disease, hypertension, tobacco use, low HDL cholesterolemia

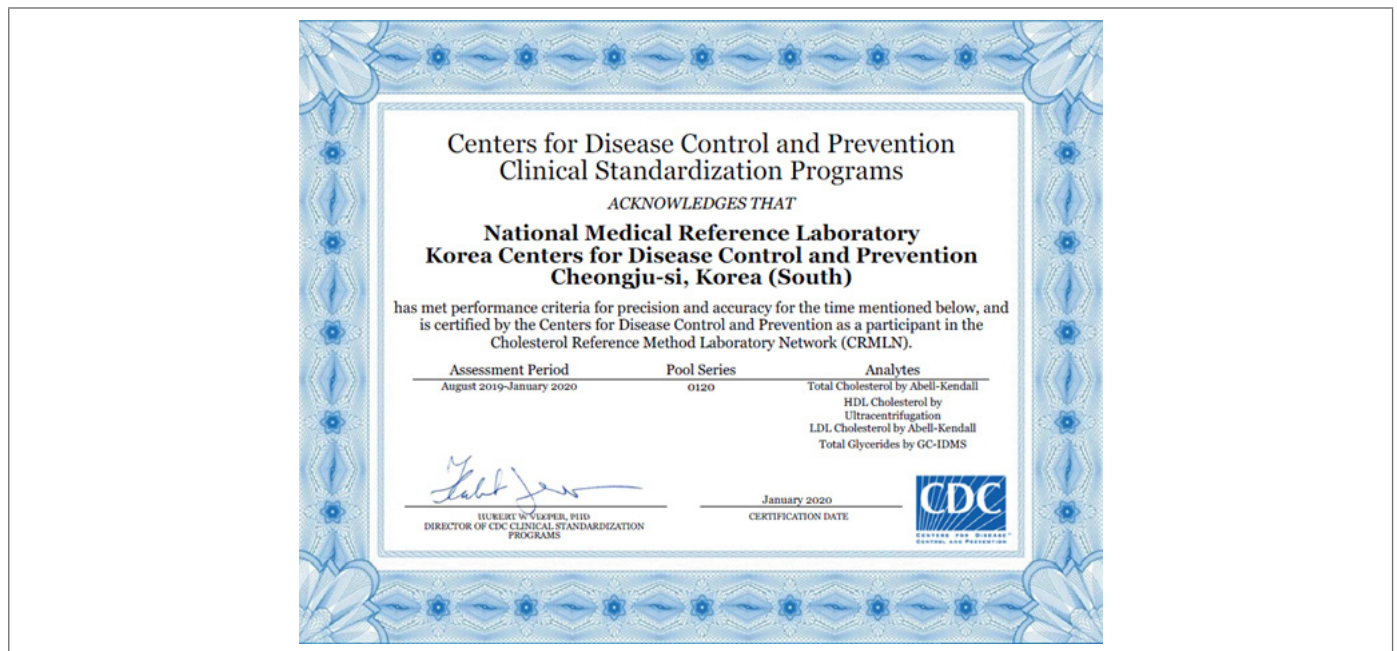


Figure 1. Certification of the National Cholesterol Reference Method Laboratory Network (January 2020)

Table 4. Cholesterol Reference Method (JCTLM)

Screening item	Reference method	Reference
Total Cholesterol	Isotope dilution mass spectrometry methods for cholesterol in blood serum (CDC ID/GC/MS RM)	Edwards SH, et al Clin. Chem., 2011;57:614-622.
HDL Cholesterol	Ultracentrifugation / (spectrophotometry) Isotope dilution mass spectrometry method for HDL cholesterol in blood serum (modified CDC RM)	In: Handbook of Lipoprotein Testing, 2nd Edition. Washington DC: AACC Press. 2001:227-230.
LDL Cholesterol	CDC beta-quantification reference method for LDL cholesterol in serum (extension of CDC HDL cholesterol method)	Edwards SH, et al Clin. Chem., 2011;57:614-622.
Total Glycerol	Isotope dilution mass spectrometry method for total glycerol in blood serum (DGKC reference method for serum total glycerol)	Siekman et al., Z. anal. Chem., 1986;324:280-281.