

## Friedewald, Martin/Hopkins ou Sampson/NIH: Qual o Melhor Método para Estimar o LDL-Colesterol?

*Friedewald, Martin/Hopkins, or Sampson/NIH: Which is the Best Method to Estimate LDL-Cholesterol?*

Fernando Cesena<sup>1</sup> 

Cenacor,<sup>1</sup> Guarulhos, SP – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Comparação das Novas Equações de Martin/Hopkins e Sampson para o Cálculo do Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade em Pacientes Diabéticos

A doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) é a principal causa de morte no Brasil e na maior parte do mundo.<sup>1</sup> A redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) é o primeiro objetivo lipídico para prevenir a DCVA. A decisão sobre o início ou intensificação da terapia medicamentosa redutora de LDL-c é baseada no risco de eventos e no nível de LDL-c,<sup>2</sup> portanto, uma determinação precisa do LDL-c é altamente desejável.

O método padrão-ouro para determinar a concentração plasmática de LDL-c é a  $\beta$ -quantificação, um procedimento caro e demorado baseado em ultracentrifugação e precipitação. Os métodos diretos que usam produtos químicos patenteados em vez de ultracentrifugação também são demorados e caros. Além disso, carecem de padronização e a precisão nem sempre é boa.<sup>3</sup>

Durante várias décadas, o LDL-c foi estimado por uma fórmula proposta por Friedewald na década de 1970.<sup>4</sup> O LDL-c é dado subtraindo o HDL-colesterol (HDL-c) e o VLDL-colesterol (VLDL-c) do colesterol total, e o VLDL-c é estimado pela divisão dos triglicerídeos (TG) por um fator fixo de 5. O problema é que a fração de TG que estima o VLDL-c não é constante. Quando o nível de TG é alto, ou a concentração de LDL-c é baixa, a fórmula de Friedewald superestima o VLDL-c e, consequentemente, subestima o LDL-c. Quando o nível de TG é  $\geq 400$  mg/dL, a precisão da fórmula de Friedewald é inaceitavelmente baixa.<sup>3</sup> A subestimação do LDL-c pode impedir o tratamento adequado e exacerbar o baixo alcance das metas de LDL-c, questão relevante no combate à DCVA.<sup>5,6</sup>

Outros métodos para calcular o LDL-c com mais precisão foram propostos, e o mais bem-sucedido até agora é a fórmula de Martin/Hopkins. Este método estima o VLDL-c dividindo os TG por um fator ajustável de acordo com os níveis de TG e do colesterol não-HDL.<sup>7</sup> Essa equação é especialmente indicada quando o LDL-c é  $< 70$  mg/dL, os TG estão entre 175 e 400 mg/dL, ou em

condições sem jejum, quando a fórmula de Friedewald tem mais limitações.<sup>3,8</sup>

Em 2020, outra equação foi proposta por Sampson et al. usando amostras do *National Institutes of Health*. O VLDL-c foi estimado por regressão múltipla pelo método dos mínimos quadrados. Os autores afirmam que a fórmula tem acurácia semelhante ou superior a outras abordagens e é útil para o cálculo do LDL-c em condições de níveis elevados de TG até 800 mg/dL.<sup>9</sup>

Nesse contexto, Naser et al.,<sup>10</sup> relatam nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia um estudo comparando o LDL-c calculado pelos métodos citados com o LDL-c medido diretamente em 402 pacientes com diabetes mellitus. Eles concluem que as equações de Martin/Hopkins e Sampson/NIH têm uma concordância semelhante com o LDL-c medido, um pouco melhor do que o observado com a fórmula de Friedewald. No entanto, todas as equações apresentaram desempenho ruim quando a concentração de TG foi  $> 400$  mg/dL.<sup>10</sup> Embora o comparador utilizado neste estudo (método direto) seja passível de críticas, como apontado acima, o trabalho contribuiu para o conhecimento ao avaliar a acurácia relativa do método Sampson/NIH. Nesse sentido, evidências de dois grandes bancos de dados usando LDL-c medido diretamente como comparador favoreceram a abordagem de Martin/Hopkins,<sup>11,12</sup> enquanto um estudo menor mostrou que a fórmula de Sampson/NIH teve maior concordância com o LDL-c estimado usando o VLDL-c medido por ultracentrifugação em indivíduos com hiperlipidemia familiar combinada.<sup>13</sup>

Dois estudos recentes publicados por Sajja et al.,<sup>14,15</sup> da Universidade Johns Hopkins levantaram preocupações sobre o método Sampson/NIH. Em um deles, os autores mostraram que uma versão estendida da equação de Martin/Hopkins teve melhor precisão do que as fórmulas de Friedewald e Sampson/NIH em indivíduos com níveis de TG de 400 a 799 mg/dL. No entanto, a subestimação do LDL-c foi comum em níveis baixos com todos os métodos, especialmente Friedewald e Sampson/NIH. É importante ressaltar que a ausência de jejum não alterou o desempenho do método Martin/Hopkins, mas reduziu a precisão da fórmula de Sampson/NIH.<sup>14</sup> Em outro trabalho, os autores demonstraram diferenças clinicamente significativas no LDL-c calculado por diferentes fórmulas em pacientes com DCVA. O LDL-c foi geralmente maior com a equação de Martin/Hopkins, sugerindo uma maior taxa de subestimação do LDL-c com os métodos de Friedewald e Sampson/NIH.<sup>15</sup>

### Palavras-chave

LDL-Colesterol; Hipercolesterolemia; Testes Laboratoriais/métodos; Hiperlipidemias

**Correspondência:** Fernando Cesena •

Rua Dr. Ramos de Azevedo, 159, sala 1510. CEP 07012-020, Guarulhos, SP – Brasil

E-mail: cesenaf@gmail.com

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220455>

Quais poderiam ser as recomendações práticas sobre a estimativa de LDL-c? Em níveis baixos de LDL-c ou altos de TG, o clínico deve lembrar que o LDL-c calculado pode estar subestimado, principalmente se a fórmula de Friedewald foi usada. Assim, as diretrizes atuais recomendam o método Martin/Hopkins quando o LDL-c é <70 mg/dL ou o nível de TG é 175-400 mg/dL.<sup>3</sup> Embora a nova equação Sampson/NIH tenha se mostrado consistentemente melhor do que a fórmula de Friedewald, a precisão comparável à do método Martin/Hopkins tem sido questionada, e seu uso rotineiro deve esperar por mais dados de validação.

Quando o nível de TG é >400 mg/dL, o LDL-c é melhor determinado pelo método direto. A medição da apolipoproteína B e o cálculo do nível de colesterol não-HDL também são úteis para refinar a estratificação de risco e ajudar nas decisões clínicas.<sup>3</sup>

Estimar o LDL-c por equações é uma questão em evolução. Os métodos mais recentes superaram a antiga fórmula de Friedewald. Em níveis baixos de LDL-c ou altas concentrações de TG (especialmente  $\geq 400$  mg/dL), recomenda-se cautela no cálculo de LDL-c devido à chance de subestimação e subtratamento.

## Referências

1. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115-373. doi: 10.36660/abc.20211012.
2. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afione AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(4):496-517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253.
4. 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. PMID: 4337382
5. Santos RD, Pereira C, Cesena F, Laurinavicius AG, Tabone V, Bittencourt MS. Cardiovascular Risk Misperception and Low Awareness of Familial Hypercholesterolemia in Individuals with Severe Hypercholesterolemia. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(4):706-712. doi: 10.36660/abc.20190516
6. Bernardi A, Olandoski M, Erban LO, Guarita-Souza LC, Baena CP, Faria-Neto JR. Achievement of LDL-Cholesterol Goals after Acute Myocardial Infarction: Real-World Data from the City of Curitiba Public Health System. *Arq Bras Cardiol.* 2022.May 9;S0066-782X022005005203 doi: 10.36660/abc.20210328
7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, Jones SR. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA.* 2013;310(19):2061-8. doi: 10.1001/jama.2013.280532
8. Sathiyakumar V, Park J, Golozar A, Lazo M, Quispe R, Guallar E, et al. Fasting Versus Nonfasting and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Accuracy. *Circulation.* 2018;137(1):10-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030677
9. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol.* 2020;5(5):540-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0013.
10. Naser A, Isgandarov K, Güvenç TS, Güvenç RC, Şahin M. Comparison of Novel Martin/Hopkins and Sampson Equations for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Diabetic Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2022; 119(2):225-233.
11. Song Y, Lee HS, Baik SJ, Jeon S, Han D, Choi SY, et al. Comparison of the effectiveness of Martin's equation, Friedewald's equation, and a Novel equation in low-density lipoprotein cholesterol estimation. *Sci Rep.* 2021;11(1):13545. doi: 10.1038/s41598-021-92625-x.
12. Ertürk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlitaş S, et al. Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-density lipoprotein cholesterol equations. *PLoS One.* 2022;17(5):e0263860. doi: 10.1371/journal.pone.0263860
13. Vargas-Vázquez A, Bello-Chavolla OY, Antonio-Villa NE, Mehta R, Cruz-Bautista I, Aguilar-Salinas CA. Comparative assessment of LDL-C and VLDL-C estimation in familial combined hyperlipidemia using Sampson's, Martin's and Friedewald's equations. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):46. doi: 10.1186/s12944-021-01471-3.
14. Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, Varghese B, Pallazola VA, Marvel FA, et al. Comparison of Methods to Estimate Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With High Triglyceride Levels. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128817. doi: 10.1001/jamanetworkopen
15. Sajja A, Li HF, Spinelli KJ, Blumenthal RS, Virani SS, Martin SS, Gluckman TJ. Discordance Between Standard Equations for Determination of LDL Cholesterol in Patients With Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(6):530-41. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.042



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons