

## SAĞLIKLI KİŞİLERDE HDL-KOLESTEROL, APOLİPOPROTEİN A<sub>1</sub> DEĞERLERİNİN YAŞ VE CİNSİYETLE DEĞİŞİMİ\*

### The changes of HDL-cholesterol apolipoprotein A<sub>1</sub> values with age and sex in healthy people

Hatice Paşaoğlu<sup>2</sup>, Türkan Yiğitbaşı<sup>3</sup>, Mehmet Yücesoy<sup>4</sup>, Muzaffer Üstüdal<sup>5</sup>

**Özet:** Çalışmamızda serum HDL-kolesterol (HDL-C) ve apolipoprotein A<sub>1</sub>'in (Apo-A<sub>1</sub>) konsantrasyonunun sağlıklı kişilerdeki yaş ve cinsiyet ile değişimini inceledik. Bu amaçla 20-69 yaşları arasında toplam 345 kişide (173 kadın, 172 erkek) serum HDL-C değerleri ve aynı grupta 201 kişide (84 kadın, 117 erkek) serum Apo A<sub>1</sub> değerleri ölçüldü. Yaş grupları 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 ve 60-69 olarak belirlendi. Serum HDL-C erkek popülasyonunda 20 yaştan 50 yaş grubuna kadar düşme gösterdi. Kadınlarda HDL-C yaş ile önemli değişim göstermedi. 40 ve 50 yaş gruplarında kadınların HDL-C değerleri erkeklere göre önemli ölçüde yüksekti. En yüksek değerler her iki cinsde de 20 yaş grubunda görüldü. Serum Apo-A<sub>1</sub> değerlerini incelendiğinde, bunlar kadınlarda yaşla önemli değişim göstermezken, erkeklerde 30-50 yaş arasında önemli düşme görüldü.

**Summary:** In this study, the serum HDL-Cholesterol (HDL-C) and Apolipoprotein A<sub>1</sub> (Apo-A<sub>1</sub>) concentrations were analysed in the healthy people considering the changes in age and sex. The serum HDL-C values were measured in 345 people (173 women, 172 men) and serum Apo A<sub>1</sub> values were measured in 201 people (84 women, 117 men) with age ranging between 20-69 years. Ages were grouped as 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69. HDL-C values in men showed a decreasing trend from 20 to 50 age group. In women, HDL-C did not show an important change according to their age. The HDL-C values of women in 40 and 50 age groups were found to be significantly higher when compared with the men at the same age groups. The highest value was seen in the 20 age group in both sexes. In women, serum Apo-A<sub>1</sub> values did not show an important change with age whereas it showed a significant decrease in men between the ages 30 and 50.

**Anahtar Kelimeler:** HDL-kolesterol, Apolipoprotein A<sub>1</sub>

**Key Words:** HDL-Cholesterol, Apolipoprotein A<sub>1</sub>

**K**olesterol, trigliseridler ve fosfolipidler kanda lipoproteinler adı verilen yapılarda taşınırlar. Bu makromoleküler komplekslerin yapısındaki proteinler apoproteinler olarak adlandırılır. Günümüzde lipoproteinler 5 ana sınıfa bölünür; Şilomikronlar, "Very-low density" lipoproteinler

(VLDL), "Intermediate density lipoproteinler (IDL)", "Low-density lipoproteinler (LDL)" ve "High-density lipoproteinler (HDL)". Bu lipoproteinlerdeki 5 ana apoprotein A'dan E'ye kadar tanımlanmıştır. A apolipoproteinler HDL'de bulunan başlıca proteinlerdir. Apolipoprotein A<sub>1</sub>'in (Apo-A<sub>1</sub>) rolü lesitin-kolesterol açıl transferaz'ın aktivasyonu olup, ekstrahepatik dokulardan serbest kolesterolü uzaklaştırır (4,18,26).

\*XI. Ulusal Biyokimya Kongresi (1992) tebliği  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ.  
Biyokimya. Doç.Dr.<sup>2</sup>, Biyokimya. Dr.<sup>3</sup>, İç Hastalıkları.  
Prof.Dr.<sup>4</sup>, Biyokimya. Prof.Dr.<sup>5</sup>

Düşük HDL ve yüksek LDL seviyelerinin koroner arter hastalığı (KAH) gelişmesinde bağımsız birer

risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (3,16). Başka çalışmalarda KAH riskini incelemede düşük Apo-A<sub>1</sub> değerlerinin HDL-C'ye göre daha iyi bir gösterge olduğu üzerinde durmuşlardır (10,11,17).

KAH riskini incelemede kullanılan parametrelerden olan serum Apo-A<sub>1</sub> ve HDL-C düzeylerini değerlendirirken, her test sonucunda olduğu gibi normal sınırlar içinde olup olmadıkları önem taşır. Biz çalışmamızda normal popülasyonda serum HDL-C, Apo-A<sub>1</sub> değerlerini ve bu değerlere yaş-cinsiyet etkilerini inceledik.

## METODLAR

Çalışmamız Kayseri yöresinde yaşayan ve herhangi bir kardiyak rahatsızlığı olmadığı tespit edilen kişilerin serumlarında yapıldı. Gece 12 saat aç bırakılan kişilerden sabah venöz kan alındı ve serum ayrılarak HDL-C değerleri sodyum fosfotungstat-

İstatistik hesaplarda Student t testi kullanıldı. Serum HDL kolesterol ve Apo-A<sub>1</sub> değerlerinin yaşlara göre korelasyonu incelendi. Çalışmada 20-60 yaşları arasında 345 kişide (173 kadın, 172 erkek) serum HDL-C ölçülürken bunların 201'inde (84 kadın, 117 erkek) serum Apo-A<sub>1</sub> ölçüldü. Yaş grupları 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 olarak belirlendi.

## BULGULAR

Yaş grupları 10'ar yıllık dilimlerle belirlenen 20-69 yaşları arasında 345 kişide HDL-C, 201 kişide Apo-A<sub>1</sub> değerleri ölçüldü. Yaş grupları ve cinsiyetlere göre elde edilen değerler Tablo 1'de gösterilmektedir. Serum HDL-C değerleri genel popülasyonda erkeklerin değerleriyle paralellik gösterdi. 20-29 yaş grubundan itibaren 50-59 yaş grubuna kadar önemli düşme gösterdi. Kadın popülasyonunda yaşla önemli bir değişme tespit edilmedi.

Tablo I. Yaş grupları ve cinsiyete göre elde edilen değerleri

Yaş Grupları	HDL-Kolesterol (mg/dl)						Apolipoprotein A <sub>1</sub> (mg/dl)					
	Genel Populasyon		Kadın (K) <sup>3</sup>		Erkek (E) <sup>2,3</sup>		Genel Populasyon		Kadın <sup>5</sup>		Erkek <sup>4,5</sup>	
	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD	n	X±SD
20-29	66	50±14	49	50±13	17	51±17	42	156±26	29	152±27	13	165±21
30-39	64	45±13	29	46±13	35	45±13	32	164±36	13	152±28	19	175±37
40-49	84	44±12	38	47±12	46	41±11	53	157±31	21	157±23	32	153±37
50-59	86	42±11	40	46±11	46	39±10	51	153±35	45	165±38	36	149±32
60-69	45	46±17	17	43±15	28	46±21	23	156±34	6	147±40	17	162±30
Σn	345		173		172		201		84		117	

### HDL-Kolesterol

#### 1. Genel Populasyon

20-29 ve 30-39 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.05

20-29 ve 40-49 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

20-29 ve 50-59 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

#### 2. Erkek

20-29 ve 50-59 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

30-39 ve 50-59 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

#### 3. Kadın ve Erkek

40-49 K ve 40-49 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.02

50-59 K ve 50-59 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.005

### Apo-A<sub>1</sub>

#### 4. Erkek

20-29 ve 50-59 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.05

30-39 ve 40-49 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.05

30-39 ve 50-59 yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.05

#### 5. Kadın ve Erkek

20-29 K ve 20-29 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

30-39 K ve 30-39 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

50-59 K ve 50-59 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.05

60-69 K ve 60-69 E yaş grupları arasındaki fark önemli p<0.01

Mg<sup>++</sup> çöktürme yönteminden (20) sonra, süpernatantda aynı gün HDL-kolesterol ölçümü yapılarak (Encore otoanalizör ile) tespit edildi. Serum Apolipoprotein A<sub>1</sub> değerleri için -20 °C'de tutulan serumlar 1 ay içinde "single radial immunodifüzyon" yöntemi ile (Behringwerke) çalışıldı.

Kadınlarda 40-49 ve 50-59 yaş gruplarında erkeklere göre daha yüksek HDL-C değerleri bulundu. En yüksek değerlere her iki cinsten de 20-29 yaş grubunda rastlandı. Serum Apo-A<sub>1</sub> değerleri genel popülasyonda önemli değişme göstermemekle birlikte erkeklerde 30-59 yaş grupları arasında

önemli düşme gösterdi. Kadınlarda serum Apo-A<sub>1</sub> yaşla bir değişme göstermedi.

Genel populasyonda serum Apo-A<sub>1</sub> ve HDL-C değerleri arasında istatistik olarak önemli bir korelasyon görülmedi ( $r=0.129$   $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

KAH genellikle orta yaş ve üzerinde görülmekle birlikte arteriyel lezyonların çocukluk çağlarından kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu durumda etnik köken, cinsiyet veya coğrafi yer gibi faktörler önemli olmaktadır (4,27). Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaşından sonraki önemli sayıda kişide koroner arterlerde fibröz plaklar tespit edilmiştir (9).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar plazma düşük HDL-kolesterol ve Apo-A<sub>1</sub> düzeylerini KAH gelişiminde bağımsız birer risk faktörü olarak kabul etmektedir (16,24,26). Bu kadar önemli parametrelerin ölçülürken normal ve patolojik değerlerinin tespiti oldukça önem taşır. Yapılan bir çalışmada 1960'dan 1980'e kadar serum kolesterol değerlerinin beyazlarda düştüğü siyah ırkta değişmediği görülmüştür (29). Bu durum tespit edilen değerlerin zaman zaman tekrarlanması gerektiğini de göstermektedir.

Bizim çalışmamızda HDL-C kadınlarda yaşla önemli bir değişme göstermemekle beraber, erkeklerde 20-29 yaş grubundan 50-59 yaş grubuna kadar düzenli düşme gösterdi (Tablo 1) (Şekil 1). 40-49 ve 50-59 yaş gruplarında kadınların HDL-C değerleri erkeklerin aynı yaş grubundaki değerlerinden önemli ölçüde yüksekti. En yüksek değerler her iki cinsten de 20-29 yaş grubunda tespit edildi.

Klinik olarak erkek ve kadınlarda yaşla beraber koroner arter hastalığının arttığı görülmektedir. Özellikle 40-50 yaşları civarında bu durumun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (22). Çalışmalar aterosklerozun 10 yaşlarında hatta daha erken başlayabileceğini, 30-35 yaşın üzerinde ise damar lümenini daraltacak kadar ilerleyebileceğini göstermektedir (2,4).

HDL-C konusunda yapılan çalışmalarda Levy (18) HDL'nin yaşla fazla değişmediğini bildirmiştir. Ek olarak, 10-15 yaşlarına kadar kadın ve erkekte aynı

olduğunu daha sonra erkeklerde azaldığını ve bu durumun kadınlara göre 70 yıl boyunca % 20-25 daha düşük bulunduğunu ileri sürerek tüm yaşlar için her iki cinsten normal değeri % 35.60 mg olarak belirlemiştir. Bununla birlikte orta yaşlı erkeklerde HDL-C değerinin % 45 mg olduğunu bu değer % 10 mg artmasının riski 3 kat azalttığını oysa % 10 mg azalmasının riski yarı yarıya çoğalttığını öne sürmüştür. Bu değer kadınlarda ortalama % 55 mg olarak belirlenmiş ve % 40 mg'lık bir değer riski iki katına çıkarken, % 60 mg'lık bir değer riski % 20 azalttığını belirtmiştir (8). Başka araştırmacılar ise % 35 mg değerini (cinsiyet ayırmadan) risk sınırı kabul etmişler ve bunun altındaki miktarları düşük olarak belirtmişlerdir (14). Siyah ırkta beyazlara göre normal değerlerin % 10 mg daha fazla olduğu tespit edilmiştir (19).

Araştırma grubu olarak değişik yaşlardaki kişilerden kan alınarak yapılan diğer çalışmalarda ölçülen HDL-C referans değerleri ile yaş ve cinsiyete göre sınıflandırma yaparak elde edilen değerler farklılık göstermektedir. Birinin risk sınırına giren HDL-C miktarı diğeri tarafından normal olarak bildirilmektedir (1,5,7,8,21,24,26). Yorum farklarına neden olarak tespit edilen alt ve üst sınırların ( $X\pm SD$ ) aralığının oldukça geniş olması, ölçme yöntemleri ve populasyon farkları gösterilebilir.

Serum Apo-A<sub>1</sub> konsantrasyonu ile ilgili olarak kord serum (25), genel populasyon (13) ve değişik yaşlara ait (7,30) çalışmalar vardır. Apo-A<sub>1</sub> konsantrasyonunun kord kanında yetişkinlerdekinin den yaklaşık 5 kat daha düşük olduğunu ve bu durumun düzenli artarak 2 yaşından önce yetişkin değerlerine ulaştığını tespit etmişlerdir (25).

45 yaşın üzerindeki populasyondan yapılan bir çalışmada Apo-A<sub>1</sub> seviyeleri  $155\pm 33$  mg/dl olarak bildirilirken (7), 502 kişide yapılan diğer bir çalışmada kadınlardaki Apo-A<sub>1</sub> değerleri (%  $140\pm 25.9$  mg) erkeklerden (%  $121\pm 17$  mg) daha yüksek bulunmuştur (24). Apo-A<sub>1</sub> değerlerini kadınlardan daha yüksek bulan başka çalışmalar da vardır (15,21). Bununla birlikte Zunic ve arkadaşları (30) kadın ve erkekler arasında Apo-A<sub>1</sub> değerlerinin önemli farkı olmadığını ve Apo-A<sub>1</sub>'in yaşla arttığını bildirmişlerdir.

Bizim elde ettiğimiz Apo-A<sub>1</sub> değerlerini incelediğimizde genel popülasyonda istatistik açıdan yaşla önemli bir değişme görülmemekle birlikte (Tablo 1) erkeklerde 30-59 yaşları arasında önemli düşme görüldü. Kadınlarda Apo-A<sub>1</sub> değerlerinde yaşlar arasında önemli bir fark yoktu.

Apo-A<sub>1</sub> ölçümlerinde 20-29 ve 30-39 yaş grubundaki erkeklerde kadınlara göre daha yüksek değerler görülürken, 50-59 ve 60-69 yaş grubunda kadınların Apo-A<sub>1</sub> seviyeleri yüksek bulundu, 40-49 yaş gruplarında önemli değişme görülmedi.

Sonuçlarımız Apo-A<sub>1</sub> ve HDL-C değerlerinin, sadece cinsiyetle değil, yaşla da değişebildiğinin gözönünde bulundurulması ve her laboratuvarın

kendi şartlarına göre normal değerlerini belirleyerek sonuçlarını incelemesi gerektiğini göstermektedir.

Lipoprotein metabolizmasını etkileyen diyet, şişmanlık, egzersiz, sigara içme, çeşitli ilaçlar, alkol (12) kişinin genel sağlığı (18,23) gibi durumları gözönüne alırsak ve bunlara postural (28) ve mevsimsel (6) değişimleri de eklersek toplumda normal değerlerinin tespitinin oldukça zor olduğu görülmektedir.

Gerek HDL-C gerekse Apo-A<sub>1</sub> düzeylerinde görülen değişimlerin önemini tespit etmek için çeşitli yaş gruplarındaki kişilerin ve çalışma yapılan bölgelerin sayılarının artırılarak toplumumuz için daha sağlıklı sonuçlar elde edilebileceğine inanıyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Albers JJ, Wahl PW, Cabana VG: Quantitation of Apolipoprotein A-1 of human plasma high density lipoprotein *Metabolism* 25:633-644,1976.
2. Baki K: *Kardiyoloji*. Cilt II, Karadeniz Üniversitesi Basımevi, Trabzon 1985, ss 462-463.
3. Berge KG, Canner PL, Hainline A: High-Density lipoprotein cholesterol and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 66:1176-1178, 1982.
4. Blood cholesterol levels in children and Adolescents *Pediatrics: Supp* 89:525-570,1992.
5. Brown SA, Boerwinkle E, Kashanian FK, et al: Variation in concentrations of lipids, lipoprotein lipids and apolipoproteins A<sub>1</sub> and B in plasma from healthy women. *Clin Chem* 36:207-210,1990.
6. Buxtorf JC, Boudut MF, Martin C, Richard JL, Jacotot B: Seasonal variations of lipids and apolipoproteins. *Ann Nutr Metab* 32:68-74,1988.
7. Cavalcanti E, Cortese C, Pujia A, Mattioli PL: Serum apolipoproteins levels and early atherosclerosis. *Clin Chem* 37:926,1991.
8. Chu JW: Analytical and clinical evaluation of apolipoproteins. *Clin Chem* 33:899,1987.
9. Enos WF Jr, Beyer JC, Holmes RH: Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *JAMA* 158:912-914,1955.
10. Freedman DS, Srinivasan SR, Shear CL:

- Relation of apolipoprotein A<sub>1</sub> and B in children to parental myocardial infarction. *N Eng J Med* 315: 721-726,1986.
11. Gonen B: Apolipoprotein A<sub>1</sub> in Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 310:123-124,1984.
12. Hartung CH, Reeves RS, Foreyt JP, et al: Effect of alcohol intake and exercise on plasma high-density lipoprotein cholesterol subfractions and apolipoprotein A<sub>1</sub> in women. *Am J Cardiol* 58:148-151,1986.
13. Jones J, Burke M, Clay P, Dodson LL: Reference ranges for sixteen specific proteins assayed by rate nephelometry. *Clin Chem* 33:901-902,1987.
14. Jordan CD, Flood JG, Laposata M, Lewandrowski KB: Normal reference laboratory values. *NEJM* 327:718-724,1992.
15. Kafonek SD, Derby CA, Bochorik PS: Biological variability of lipoproteins and apolipoproteins in patients referred in lipid clinic. *Clin Chem* 38: 864-872,1992.
16. Kannel WB: HDL, Epidemiologic profil and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 52:9-12, 1983.
17. Kottke BP: Lipids markers for atherosclerosis. *Am J Cardiol* 57:11-17,1986.
18. Levy RI: Cholesterol, lipoproteins,

- apolipoproteins, and heart disease: Present status and future prospects. *Clin Chem* 27:653-662,1981.
19. Lipid Research Clinics Program: The Prevalance Study. Vol 1. In *The Lipid Research Clinics Population Studies Data Book* National Institute of Health Publication No:80 p 1527. Bethesda, MD, US Dept of Health and Human Services 1980.
20. Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S: Cholesterol determination in high-density lipoprotein separated by three different methods. *Clin Chem* 23:882-5, 1977.
21. Love JE: Reference intervals for apolipoproteins A<sub>1</sub> and B by rate nephelometry and associated CHD risk ussesmen. *Clin Chem* 33: 898, 1987.
22. Oliver MF: *Angina Pectoris*. Churchill Livingstone Edinburgh 1977, pp 14-27.
23. Puchois P, Ghalim N, Zylberberg G, et al: Effect of Alcohol Intake on Human Apolipoprotein A<sub>1</sub>. Containing lipoprotein subfractions. *Arch Intern Med* 150:1638-1641,1990.
24. Reinhart RA, Gani K, Arndt MR, Braste SK: Apolipoproteins A<sub>1</sub> and B as Predictors of Angiographically Defined Coronary Artery disease. *Arch Intern Med* 150:1629-1633,1990.
25. Rifai N, Losefsohn M, Heiss G, Doetsch K: Serum lipoprotein (a) concentration changes in the first 5 years of life. *Clin Chem* 36:966,1990.
26. Stein EA: Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins in Tietz NW (ed) *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1986, pp 829-900.
27. Strong JP, Mc Gill HC Jr: The pediatric aspects of atherosclerosis. *J Atheroscler Res* 9:251:265, 1969.
28. Tan MH, Wilmhurst EG, Gleason RE, Soeldner JS: Effect of posture on serum lipids. *N Engl J Med* 1973,289:416-9.
29. Trends in serum cholesterol levels among US adults aged 20 to 74 years. Data from the National Health and Nutrition Examination Surveys 1960 to 1980. *JAMA* 257:937-942,1987.
30. Zunic G, Jelic-Ivanovic Z, Spasic S, Stajlkovic A, Majkic-Singh N: Reference values of apolipoproteins A<sub>1</sub> and B in healthy subjects by age. *Clin Chem* 38:566-569,1992.