

Matthías Kjeld, Sigríður Þorfinnsdóttir, Marcella Iniguez

## FITUR OG APÓLÍPÓPRÓTÍN A-I OG APÓLÍPÓPRÓTÍN B: BLÓÐSTYRKUR ÞEIRRA OG TENGLI Í HEILBRIGÐUM ÍSLENDINGUM

### ÁGRIP

Aðferðir til að mæla apólípóprótín A-I (apo A-I) og apólípóprótín B (apo B) voru kannaðar og síðan notaðar til þess að mæla þessi apólípóprótín í 230 heilbrigðum Íslendingum, 118 körlum og 112 konum, á aldrinum 18 til 85 ára á Reykjavíkursvæðinu. Auk þess mældum við þrigglýceríða, kólesteról og HDL-kólesteról, mátum LDL-kólesteról með Friedewald aðferðinni og könnuðum styrk og samsvörun (correlation) einstakra þátta í konum og körlum. Apólípóprótín aðferðirnar reyndust markvísar og bar vel saman við aðkeypt stýrisýni. Sermisstyrkur apo A-I og HDL-kólesteróls var marktækt hærri í konum en körlum, en annars var ekki kynjamunur á mældum eignum. Mældar fitur og fituþættir svo og apólípóprótínin samsvöruðu öll aldri marktækt í körlum og einnig í konum nema HDL-kólesteról og apo A-I. Ein önnur rannsókn hefur verið gerð á sermisstyrk apo A-I og apo B hérlandis og reyndist meðalstyrkur apo A-I hærri (10%) og apo B lægri (20-25%) í okkar rannsókn. Einnig fundum við marktækt hærri gildi fyrir HDL-kólesteról í okkar hópi. Ólíkar mælingaraðferðir og ólíkir hópar valda líklega mismun. Þegar meðalstyrkur apólípóprótínanna og hlutfallið apo A-I/apo B í sermi fyrir okkar hóp voru borin saman við niðurstöður, sem birtar hafa verið síðastliðin 16 ár frá ýmsum stöðum með mismunandi aðferðum, reyndust þau vera meðal þeirra hærri.

### INNGANGUR

Á síðustu áratugum hafa æðasjúkdómar verið ein helsta dánarorsök manna í vestrænum iðnaðarþjóðfélögum. Ekki er þekkt nein ein orsök fyrir þessu en úr umfangsmiklum

rannsóknum hafa komið niðurstöður, sem benda til ýmissa áhættuþátta. Í stuttu máli mætti segja að þættir þessir séu í aðalatriðum tvenns konar: 1. Óumbreytanlegir og 2. umbreytanlegir (1). Í fyrri flokknum eru kyn, aldur og ætterni, en í þann seinni koma þættir, sem vega þungt eins og til dæmis háþrýstingur, reykingar og hækkað kólesteról og þrigglýceríðar í blóði. Kólesterólstyrkurinn einn segir hins vegar ekki alla söguna, því að lækkaður styrkur HDL-kólesteróls (HDL-C) er einnig sterkur, óháður, áhættuþáttur (2). Þetta hafði komið í ljós laust eftir 1950 (3), en var ekki veitt veruleg athygli fyrr en á áttunda áratugnum, þegar menn fundu ætt, sem hafði hækkað HDL-C (4).

Eftir að aðferðir komu fram til að mæla styrk einstakra apólípóprótína í blóði hafa athuganir þótt benda til að styrkur þeirra gefi meiri upplýsingar um áhættu en styrkur kólesteróls eða kólesteról-þátta eins og HDL-C og LDL-kólesteróls (LDL-C) (5-12).

Á síðustu árum hafa komið fram áhrifamikil lyf, sem lækka kólesterólstyrk í blóði án teljandi aukaverkana, og má sérstaklega nefna svokallaða HMG-CoA afoxara hemjara (3-hydroxy -3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors). Er nú mögulegt að meðhöndla þennan áhættuþátt með árangri með breyttu mataræði og jafnvel ná áorðnum breytingum til baka með framangreindum lyfjum (13).

Framangreind þróun hefur leitt til aukinnar eftirspurnar eftir fitu- og fituþrótnmælingum og jafnframt hefur vaxið nauðsyn þess, að mælingarnar séu markvísar (precise) og nákvæmar (accurate). Erfitt er hins vegar að segja til um hver ættu að vera viðmiðunargildi þessara efna meðal mismunandi þjóða sem búa við gjörólíka lífnaðarhætti (1). Á Vesturlöndum er talið að kólesterólstyrkur í blóði fólks sé of hár og ætti að miða við að fá hann niður, hafa verið gefnar út leiðbeiningar

Frá Rannsóknarstofunni í Domus Medica og rannsókn sex – rannsóknastofu Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Matthías Kjeld, rannsóknastofu Landspítalans, 101 Reykjavík.

þar að lútandi (2). Kólesteról hækkar með aldri í iðnvæddum þjóðfélögum Vesturlanda, og er það talið vera óæskilegur fylgikvilli lifnaðarháttá á sama hátt og aldursbundin hækkun blóðþrýstings er talin geta skýrst af lifnaðarháttum Vesturlandabúa, til dæmis fæðuvali, hreyfingarleysi og/eða streitu.

Eins og að framan segir getur blóðstyrkur blóðfitu verið breytilegur meðal þjóða og jafnframt breyst frá einu tímabili til annars eftir lifnaðarháttum fólks. Ekki er ólíklegt að þetta kunni einnig að eiga við um apólípóprótínin. Mælingar á apólípóprótínunum eru ennþá ekki staðlaðar og er unnið að því að koma upp sameiginlegum viðmiðunarstaðli og mun það væntanlega fljótlega gera mælingar sambærilegri á milli rannsóknastofa og mismunandi aðferða, en apo B hefur einkum verið breytilegt (25%) milli þeirra (14-16).

Hérlendis hafa áhættuþættir æðasjúkdóma verið kannaðir með nokkurra ára millibili á 20 ára tímabili og hafa nýlega verið birtar greinar um þær kannanir (17-19). Þar kemur fram að á síðustu 20 árum hefur kólesterólstyrkur lækkað í blóði Íslendinga, bæði karla og kvenna, en þó einkum hjá yngri aldursflokkum og er breytt mataræði talin líklegasta skýringin. Blóðstyrkur apólípóprótína í Íslendingum hefur hins vegar ekkert verið kannaður fyrir en nú alveg nýlega, að grein birtist um það efni (20).

Í eftirfarandi grein segjum við frá aðferðum okkar og niðurstöðum mælinga á þríglýceríðum, kólesteróli, HDL-kólesteróli, LDL-kólesteróli, apólípóprótíni A-I (apo A-I) og apólípóprótíni B (apo B) í sermí heilbrigðra Íslendinga, og tengslum þessara þátta innbyrðis og við kyn og aldur. Niðurstöðurnar munu nýtast meðal annars sem viðmiðunargildi fyrir framangreind mæliefni (analytes) í Íslendingum nú, svo og til samanburðar við sams konar mælingar síðar meðal Íslendinga eða annarra þjóða, þar sem lifnaðarhættir eins og til dæmis hvers kyns neysluvenjur, hreyfing eða annað, sem áhrif hefur á fituhvörf í líkamanum, er skoðað.

## EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

**Sýni:** Blóðsýni voru tekin úr 230 heilbrigðum einstaklingum, 118 körlum og 112 konum, á aldrinum 18 til 85 ára, víðsvegar af stór-Reykjavíkursvæðinu, í apríl- maí 1990.

Farið var á nokkra vinnustaði og beðið um sjálfboðaliða og einnig á eitt heimili aldraðra. Fólkið var fastandi og blóðsýnin tekin að morgni úr bláæð í olnbogabót meðan það sat í stól. Nafn og aldur var skráð og spurt um heilsufar og aðeins þeir, sem töldust heilbrigðir (tóku ekki lyf og voru ekki haldnir einhverjum þekktum sjúkdómi), voru teknir með í könnunina. Konum á getnaðarvarnarlyfjum (pillunni) var þó ekki hafnað né var það skráð sérstaklega. Blóðið var skilið innan tveggja klukkustunda og sermið sett í plastglös og geymt við -20°C uns mælingar fóru fram tveimur til 12 mánuðum síðar.

**Mælingaraðferðir:** Kólesteról og þríglýceríðar voru mæld með hvata- (enzym) aðferðum með hvarfefnum frá E. Merck, Þýskalandi, á sjálfvirku mælitæki, RA-XT, frá Technicon Co., N.J., U.S.A. Við mælingu á HDL-kólesteróli voru notuð fellingarefni phosphotungstíc sýra og magnesíum klóríð, sem fella LDL-C og VLDL-C út úr lausninni (Merck aðferð nr. 14210) áður en kólesteról er mælt í floti (supernatant). LDL-kólesteról niðurstöður voru fengnar með Friedewald jöfnunni (21-23), það er LDL-kólesteról (mmol/l) = heildarkólesteról - [þríglýceríðar / 2,18 + HDL-kólesteról]. Ómarkvísí (imprecision = CV (coefficient of variation) = staðalfrávik × 100/ meðalgildi endurtekinnar mælinga á sama sýninu) mælinga var eftirfarandi: Kólesteról (4,4nmol/L) 1,02% innan keyrslu (within assay) og 1,44% milli keyrslna (between assays), þríglýceríðar (1,2nmol/L) 0,83% og 3,6%, HDL-kólesteról (1,6nmol/L) 4,4% og 13,8%, LDL-kólesteról (1,7nmol/L) 10,4% og 14,8%.

Apólípóprótínin apo A-I og apo B voru mæld með hvarfefnum frá Sigma Diagnostics, U.S.A. Byggjast þær á ónæmisútfalli (immunoturbidity) og er styrkur hins mælda efnis í lausninni í réttu hlutfalli við styrk útfallsins, sem síðan er mælt í ljóslitarmæli (colorimeter; spectrophotometer) í útfjólubláu ljósi við 340 nm og mætti kalla mælinguna ónæmisgruggmælingu á íslensku (immunonturbidimetric assay; ITA). Apólípóprótín mælingarnar voru gerðar með sjálfvirku mælitæki, Cobas Mira, frá Hoffman-La Roche & Co. Ltd, Sviss. Ómarkvísí fyrir Apo A (181 mg/dl) var 4,98% innan keyrslu

Table I. Concentrations of analytes in control samples assayed by present methods compared with values assigned by the manufacturers. Within-assay imprecision of methods is presented.

	Tot. Chol mmol/L	Triglyc mmol/L	HDL-C mmol/L	LDL-C mmol/L	Apo A1 mg/dl	Apo B mg/dl
<b>Precinorm L</b>						
Assayed mean	4,74	1,61	1,04	2,96	152	77,3
Assigned mean	4,61	1,62	1,15	2,93	151	68,0
and range	4,55-4,94	1,52-1,69	0,92-1,38	2,34-3,52	121-181	54,4-81,6
<b>Roche 3233</b>						
Assayed mean	7,97	2,77	1,61			
Assigned mean	7,49	2,79	1,59			
and range	7,64-8,30	2,64-2,89	1,48-1,70			
Within assay						
imprecision, CV	1.02	0.83	4.40	10.4	4.98	1.10

Table II. Mean, standard deviation and number (N) of individuals have been tabulated for age and serum lipid parameters of men and women measured in the study. Also shown are differences of means of the sexes and significant p values.

	Age years	Cholest mmol/L	Trigly mmol/L	Apo A1 mg/dl	Apo B mg/dl	HDL-C mmol/L	LDL-C mmol/L
<b>Women</b>							
Mean	38,7	5,66	1,20	180,0	93,1	1,65	3,48
St. dev.	19,1	1,14	0,49	31,7	31,6	0,41	1,07
N	113	113	113	104	112	111	111
<b>Men</b>							
Mean	37,1	5,45	1,24	160,5	95,5	1,52	3,35
St. dev.	15,0	1,03	0,50	24,1	30,1	0,42	0,96
N	118	118	117	111	117	115	115
Difference							
of means	1,6	0,21	-0,04	19,5**	-2,4	0,13*	0,13

\*p<0.02; \*\*p<0.0001

og 5,36% milli keyrslna og samsvarandi fyrir apo B (176 mg/dl) 1,1% og 3,4%.

Nákvæmni (accuracy) kólesteról og þríglýceríða mælinganna mátti dæma af samanburði við niðurstöður frá öðrum rannsóknarstofum í Evrópu, yfir 1000 talsins, sem taka þátt í Wellcome Clinical Chemistry Quality Assessment Program (Wellcome Diagnostics, U.K.) en þar hefur Rannsóknarstofan í Domus Medica verið nálægt meðalgildum rannsóknarstofanna fyrir þessi tvö mæliefni. En auk þessarar afstæðu utanhúss gæðastýringar (external quality control) höfum við fyrir þessa rannsókn notað tvö stýrisermi (control sera) með þekktum styrk mæliefna, eða Lipid Control Serum Art. 071850 5 (lot R 3233) frá F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Diagnostica, Basel, Swiss og Precinorm L (lot No. 168 185) frá Boehringer Mannheim Diagnostica

GmbH, Mannheim, Þýskalandi. Bæði þessi stýrisermi eru sérstaklega ætluð til viðmiðunar fyrir blóðfitumælingar og hefur Roche-sermið kólesteról-, þríglýceríða- og HDL-kólesterólgildi en Boehringer Mannheim-sermið hefur uppgæfin gildi fyrir öll efnin sem við mældum í þessari rannsókn.

**Tölfræði:** Við samanburð á meðalgildum var student's t-test notað eða staðlað normal frávik (standardized normal deviate) (24). Til að reikna samsvörunarstuðul (r) og meta hversu marktæk samsvörun væri á styrkleikum mældra efna var notaður hugbúnaður eftir R. Lund, MSUSTAT, sem reiknar r með aðferð Pearsons (25).

#### NIÐURSTÖÐUR

Í töflu I er sýnt hvernig mælingarniðurstöðum okkar á tveimur þekktum stýrisýnum bar saman við uppgæfin gildi framleiðenda

Table III. The correlation coefficient (*r*; above) and the correlation's probability (*p*; below) have been tabulated for age and for analytes measured in the study. Those with significant ( $p < 0.05$ ) correlations are printed in bold, and those with a highly significant ones ( $p < 0.001$ ) are printed in bold and italics. Values for men are above to the right and values for women below and to the left.

		Men					
	Age	Cholest	Trigly	Apo A1	Apo B	HDL-C	LDL-C
Age		<b><i>0,5931</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b>0,2656</b> <b>0,0057</b>	<b>0,2450</b> <b>0,0109</b>	<b><i>0,5447</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b>0,2591</b> <b>0,0070</b>	<b><i>0,4523</i></b> <b><i>0,0001</i></b>
Cholest	<b><i>0,7234</i></b> <b><i>0,0001</i></b>		<b><i>0,4499</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,3477</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,8098</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	0,0713 0,4652	<b><i>0,9236</i></b> <b><i>0,0001</i></b>
Trigly	<b><i>0,5415</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,4592</i></b> <b><i>0,0001</i></b>		-0,0647 0,5080	<b><i>0,7258</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>-0,3622</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,5022</i></b> <b><i>0,0001</i></b>
Apo A1	0,1552 0,1175	<b>0,2197</b> <b>0,0257</b>	-0,0287 0,7737		0,1332 0,1714	<b>0,5272</b> <b>0,0001</b>	0,1379 0,1567
Apo B	<b><i>0,7236</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,8160</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,6978</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	-0,0035 0,9720		-0,0833 0,3934	<b><i>0,7711</i></b> <b><i>0,0001</i></b>
HDL-C	0,0913 0,3590	0,0765 0,4427	<b>-0,2955</b> <b>0,0024</b>	<b><i>0,5872</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	-0,1026 0,3023		<b>-0,3078</b> <b>0,0013</b>
LDL-C	<b><i>0,6465</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,9385</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b><i>0,4850</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	0,0049 0,9612	<b><i>0,7993</i></b> <b><i>0,0001</i></b>	<b>-0,2643</b> <b>0,0069</b>	

		Women					
--	--	-------	--	--	--	--	--

og lenda þau öll innan uppgefina marka. Stýrisýnin eru mæld af nokkrum rannsóknarstofum og eru meðalgildi og spannir (ranges) þeirra mælinga gefin upp. Í töflu I hafa verið færð inn meðalgildi úr átta mælingum eða fleiri með aðferðum okkar innan sömu mælingarlotu (within assay) og er ómarkvísu stuðull (imprecision; coefficient of variation) þeirra mælinga gefinn upp.

Þegar kannað var hvort einhver munur myndist milli kynja á styrk mældra efna í sermi, kom í ljós að aðeins apo A-I og HDL-kólesteról sýndu marktækan mun (tafla II). Konurnar voru með hærri HDL-kólesteról (0,13 mmol/l;  $p < 0,02$ ) og mun hærri apo A-I (19,5 mg/dl;  $p < 0,0001$ ). Tíðnidreifing apo A-I styrksins í sermi karla og kvenna er sýnd á mynd 1. Þar má sjá að konurnar eru með dreifingarkúrfu, sem samanstendur af hærri sermisstyrk en dreifingarkúrfu karlanna og er um normal- (gaussian) dreifingu að ræða fyrir bæði kyn. Tíðnidreifing apo B styrksins er sýnd á mynd 2 og er sömuleiðis um normaldreifingu að ræða með nokkur gildi ofan tveggja staðalfrávika.

Í töflu III er sýndur samsvörunarstuðull ( $r$ = correlations coefficient) í efri línu og líkindi

samsvörunar í neðri línu ( $p$ ) fyrir aldur, apólípóprótínin og aðra fituþætti. Ef  $p < 0,05$  eru tölurnar feitiletraðar og ef  $p < 0,001$  eru þær að auki skáletraðar. Gildi fyrir karla eru ofan til og hægra megin í töflunni en fyrir konur neðan til og vinstra megin.

Kólesteról hafði mjög marktæka fylgni við aldur bæði hjá konum og körlum. Á mynd 3 má sjá þetta hnitað út og hefur fylgnilínan verið útreiknuð og dregin með aðferð minnstu kvaðrata (least squares). Jafna línunnar var  $y = 0,04x + 4,00$ ;  $r = 0,6343$ ;  $p > 0,0001$ . Af þéttleika punkta á myndinni má sjá að yngra fólk hefur verið í meirihluta í úrtakinu.

Hlutfallið apo A-I/apo B var skoðað með tilliti til aldurs og á mynd 4 sést að það hafði marktækt neikvæða fylgni við aldur (jafna fylgnilínu:  $y = -0,0152x + 2,4186$ ;  $r = -0,3935$ ;  $p < 0,0001$ ) í karlmönnum. Í konunum var fylgnin einnig marktækt neikvæð ( $y = -0,0202x + 2,969$ ;  $r = -0,5435$ ;  $p < 0,0001$ ).

Loks er sýnt í töflu IV hvernig niðurstöðum nokkurra sermismælinga frá síðastliðnum 16 árum á apólípóprótínunum og apo A-I/apo B hlutfallinu í úrtökuhópum frá ýmsum stöðum ber saman. Niðurstöður apo A-I-mælinga frá

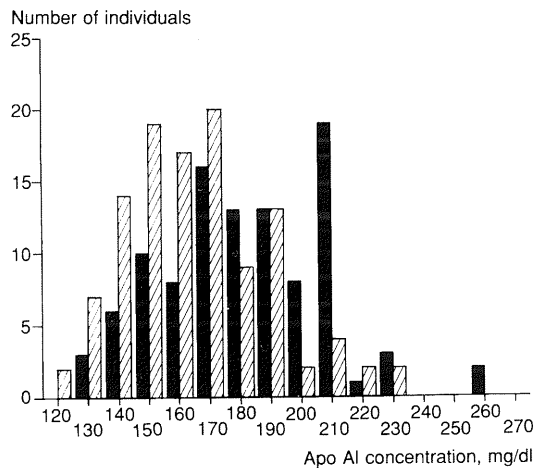


Fig. 1. The frequency distribution of apo A-I concentrations in serum of Icelandic men (hatched columns) and women (black columns).

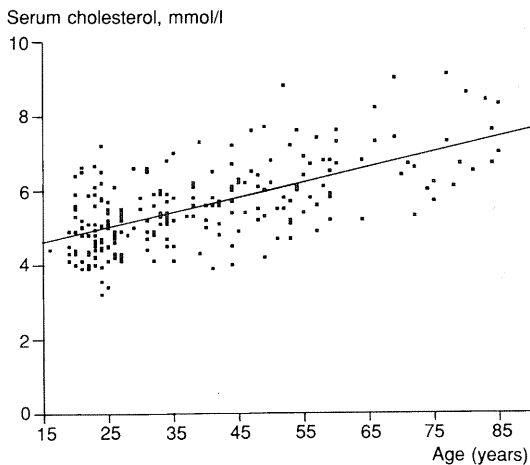


Fig. 3. Serum cholesterol concentration of both sexes in relation to age. The equation for the regression line is:  $y = 0.04x + 4.0$ ;  $r = 0.6343$ ;  $p < 0.0001$ .

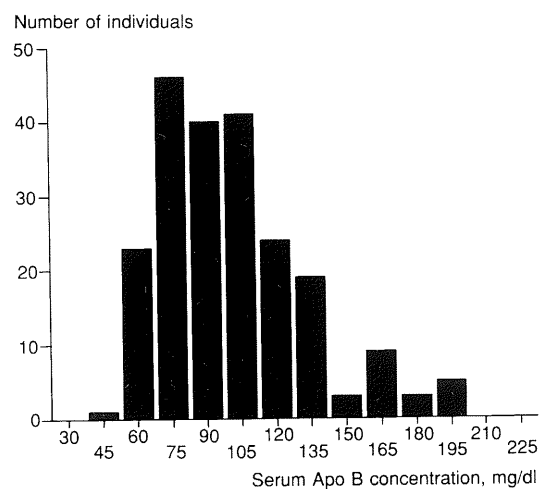


Fig. 2. The frequency distribution of apo B concentrations in serum of Icelanders. Both men and women are included as no difference in their mean concentrations was found.

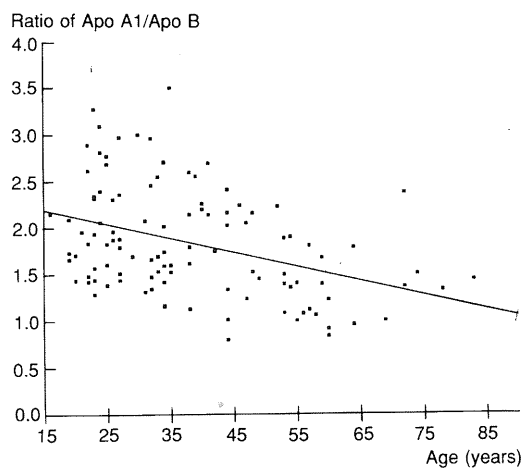


Fig. 4. The apo A-I/apo B ratio of men in relation to age. The equation for the regression line is:  $y = -0.01521x + 2.4186$ ;  $r = -0.3935$ ;  $p < 0.0001$ .

Hjartavernd (HV) eru lægri en okkar eða 145 á mótí 161 mg/dl fyrir karla og 162 á mótí 180 mg/dl fyrir konur. Apo B-mælingar HV eru aftur á mótí hærri en okkar eða 120 á mótí 96 fyrir karla og 112 á mótí 93 fyrir konur. Meðalsermisstyrkur beggja apólípóprótínanna, apo A-I og apo B í íslensku úrtökunum reyndist vera meðal þeirra hærri, sem hér eru tilfærðir, og apo A-I/apo B hlutfallið í okkar rannsókn sömuleiðis.

#### UMRÆÐA

Markvísi og nákvæmni blóðfitumælinga hefur batnað mjög á síðustu árum eins og aðrir

þættir aðferða við mælingarnar sem nú eru bæði fljótlegri og ódýrari. Má sérstaklega nefna að á síðari hluta áttunda áratugarins var farið að mæla kólesteról og þríglýceríða með efnahvata (enzyme) aðferðum, sem minnkuðu ómarkvísi mælinganna og einfölduðu þær. Sem dæmi um sífellt betri fitumælingar má nefna kannanir gerðar á

Table IV. Comparison of a few mean (SD) serum concentrations of Apo A1, Apo B and the ApoA1/Apo B ratio for various populations measured with different methods during the last 16 years.

	Method	Avg age	n	Apo A1 mg/dl	Apo B mg/dl	Apolip A1/B	References
<b>Men</b>							
Hjartavernd	'91 ITA	41	151	145 (20)	120 (26)	1,18	20
Pres. study	'91 ITA	37	112	161 (24)	96 (30)	1,68	—
Reinhart	'90 INA	55	36	121 (27)	88 (17)	1,49	8
Kottke	'86 RIA	48	135	160 (25)	89 (23)	1,80	7
Rifai	'86 ITA		72	165	115*	1,43	32
Lehtonen	'86 RIA	27	115	116 (30)			26
Kukita	'85 EIA	50	140	129 (20)	86 (18)	1,5	28
Kukita	'84 EIA	51	77	130 (18)	84 (20)	1,59	11
Kwiterovich	'83 RID	53	35		83 (11)		27
DeBacker	'82 INA	50	70	125 (21)	113 (23)	1,11	29
<b>Women</b>							
Hjartavernd	'91 ITA	42	170	162 (24)	112 (29)	1,43	20
Pres. study	'91 ITA	39	117	180 (32)	93 (32)	1,93	—
Reinhart	'90 INA	57	30	140 (26)	89 (27)	1,66	8
Rifai	'86 ITA		121	176	115*	1,53	32
Kukita	'84 EIA	36	74	139 (17)	82 (12)	1,70	11
Albers	'76 RID	45	27	132 (20)			31
Albers	'75 RIA	45	38		82 (21)		30

vegum bandarísku meinafræðingasamtakanna (College of American Pathologists) sem sýndu að niðurstöðum kólesteról mælinga frá bandarískum rannsóknastofum ber sífellt betur saman. Þannig var markvísi (CV=coefficient of variation) kólesterólmælinga milli rannsóknarstofa 23,7% árið 1949, 11,1% árið 1980 og 6,2% árið 1986 (33).

Mælingar apólípóprótínanna með ónæmisadferðum (immunoassays) hefjast á seinni hluta áttunda áratugarins og eru stökk fram á við eins og annars staðar, þar sem unnt hefur verið að taka þessar aðferðir í notkun. Helstu vandamál ónæmisadferða við apólípóprótín mælingar hafa verið erfiðleikar með stöðugleika staðla (standards) í geymslu svo og önnur vandamál varðandi mælitæknina sjálfa, til dæmis mismunandi aðgengi mótefnis að mótefnavaka (antigen) vegna kornastærðar (particle size) í serminu, mismunandi mótefnavekjandi (antigenic) svæði (epitomes) á apólípóprótínunum og svo framvegis. Það sem skiptir oftast mestu máli fyrir sambærilegar niðurstöður er notkun sambærilegra staðla í mælingunum og svipuð mótefni eða mótefnissermi (antiserum).

Viðmiðunargildi apólípóprótínanna verður að finna á hverjum stað fyrir sig í úrtaki fólks sem getur kallast dæmigert fyrir

heilbrigt fólk. Þetta er einkum nauðsynlegt í fyrstu meðan mælingar efna í sermi, í þessu tilfalli apólípóprótín, eru að festast í sessi og reynsla af notkun þeirra að þróast. Það kann að verða einn af kostum þess að mæla styrk apólípóprótína í blóði frekar en styrk blóðfitu, að styrkur þeirra virðist ekki breytast marktækt eftir máltíðir (8), en frekari könnun þarf að gera til þess að kanna breytileika styrksins við mismunandi aðstæður eins og til dæmis eftir að fólk hættir að reykja eða samfara áreynslu eins og gert hefur verið fyrir fituþætti (34-36).

Í könnun þessari, sem hér er kynnt, notuðum við prófefni frá Sigma Chem. Co. og þekkt aðkeypt stýrisermi (stýrisýni) til þess að geta dæmt um, hvernig aðferðirnar reyndust í okkar höndum. Eins og sést í töflu I ber okkur vel saman við uppgefin gildi stýrisýnanna og má því ætla að aðferðirnar séu vel fallnar til þess að nota við að kanna viðmiðunargildi fyrir styrk apólípóprótínanna í sermi. Einnig hafa báðar aðferðirnar viðunandi ómarkvísi (tafla I). Ein íslensk rannsókn á apólípóprótínunum (20) hefur verið gerð á vegum Hjartaverndar (HV) og fleiri og hafa niðurstöður verið birtar alveg nýverið (tafla IV). Niðurstöðum úr rannsókn okkar ber almennt vel saman við niðurstöður úr þeirri rannsókn með fáum undantekningum. Meðalstyrkur apo A-I er 10% lægri og

apo B 25% hærri hjá HV-rannsókninni. Líklegt er að þessi mismunur skýrist af mismunandi aðferðum og þá helst mismunandi stöðlum og öðrum mótrefnum. Þetta mætti kanna en ekki kom fram í grein HV hvaða prófefni þeir notuðu. Þar sem meðalgildi apólípóprótínanna fyrir úrtakshópana í þessum tveimur rannsóknum eru hærri hjá HV fyrir annað lípóprótínið og lægri fyrir hitt er ólíklegt að mismunandi úrtakshópar geti skýrt þann mismun. Hins vegar fundum við einnig lítið eitt hærri meðalstyrk í sermi fyrir HDL-kólesteról en HV í báðum kynjum og einnig fyrir þríglýceríða í konum og kann til dæmis aldursmunur mismunandi úrtakshópa að valda þeim mun.

Aftur á móti er ekki ólíklegt að mismunandi samsvörun sermisstyrks mældra efna innbyrðis svo og aldurs milli þessara tveggja rannsókna skýrist af vali hópanna, sem skoðaðir voru, en HV hópurinn var nokkru stærr og valinn í slembiúrtaki, þar sem okkar hópur var valinn nokkuð eftir hentugleikum og hefur líklega ekki eins jafna aldursdreifingu. Sú niðurstaða, sem helst vekur athygli vegna ósamræmis, er samsvörun apo A-I við aldur í konum og körlum. HV rannsóknin fann marktæka samsvörun milli aldurs og apo A-I í konum en við ekki. Við fundum hins vegar marktæka samsvörun milli aldurs og apo A-I í körlum, en HV ekki.

Þegar meðalstyrkur apólípóprótínanna í rannsókn okkar voru borin saman við nokkur þeirra meðalgilda, sem birt hafa verið síðustu 15 árin frá mismunandi stöðum, kom í ljós furðu gott samræmi milli þeirra, ef tillit er tekið til þess, að mælingarnar hafa verið að þróast á þessu tímabili (tafla IV). Meðaltölin úr íslensku hópunum tveim eru meðal hærri gildanna fyrir bæði apólípóprótínin, apo A-I og apo B.

Apo B-styrkur í sermi hefur mjög marktæka fylgni við kólesterólstyrk og aldur í báðum kynjum. Apo A-I-styrkurinn fylgir ekki aldri að sama skapi og apo B og í okkar niðurstöðum var ekki marktæk fylgni milli apo A-I og aldurs hjá konum. Þar sem apo A-I er aðal apólípóprótínið í HDL-C og apo B aðal apólípóprótínið í LDL-C (14) og styrkir HDL-C og LDL-C í sermi hafa gagnstæð áhrif á forspár um æðasjúkdóma, mætti hugsa sér að hlutfallið milli apo A-I og

apo B gæfi næmari forspá eða vísbendingu en apólípóprótínin hvort um sig. Hlutfallið hefur verið kannað sem áhættuþáttur (8) og reyndist mjög marktækt sem slíkt ( $p < 0,001$ ) og næmara en apólípóprótínin hvort um sig. Þegar hlutfallið apo A-I/apo B var komið niður í 1,2 fyrir karla og 1,3 fyrir konur eða lægra var kransæðasjúkdómur til staðar. Samsvarandi tengsl milli hlutfalls apólípóprótínanna og kransæðasjúkdóma má finna í öðrum greinum um þetta efni (11,7).

Við könnuðum apo A-I/apo B hlutfallið í okkar hópi með tilliti til aldurs kvenna og karla. Það reyndist vera marktæk neikvæð fylgni við aldur í báðum kynjum og er þetta sýnt á mynd 4 fyrir karlana. Eins og vænta mátti er þetta hlutfall breytilegt eftir aðferðum og kemur það ljóslega fram í töflu IV þar sem hlutfallið úr nokkrum greinum um apólípóprótín er borið saman.

#### SUMMARY

Methods for measuring serum apolipoproteins, apo A-I and apo B, have been tested and used for measuring the apolipoproteins in 230 healthy individuals, volunteers from various working places and one old peoples home, 118 men and 112 women, aged 18 to 85, from the Reykjavík area. Cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol and LDL-cholesterol were also measured and relation of levels studied. The methods turned out to be precise, 4.98% for apo A-I and 1.10 for apo B, and results compared favourably with assigned values of a control serum subjected to replicate measurements by the methods (Table I). Serum apo A-I and HDL-cholesterol were significantly higher in women than in men. Apo A-I correlated highly significantly ( $p < 0.0001$ ) with HDL-C, a little less with cholesterol in women and significantly with age in men but not in women. Apo B had a highly significant correlation with age, cholesterol, triglycerides and LDL-C, but none with apo A-I and HDL-C. The present study is the second one published on the serum levels of apo A-I and apo B in Icelanders. Apart from few inconsistencies the two studies compare well in general. The other, very recent, study was done through the Heart Association (Hjartavernd) and they used random sampling for their group selection whereas we used a non biased sampling method based on practicability. Their mean apo A-I levels were lower than ours in men and women (10%) and their mean apo B levels higher in men (25%) and women (20%). HDL-cholesterol, but not cholesterol and LDL cholesterol, levels were also found to be higher in our group. These differences

in serum concentrations are probably caused by different methods and/or standards used by the two groups of investigators. When compared to mean serum values for apo A-I and apo B published during the last 16 years by various investigators from different countries, the present serum values as well as the apo A-I/ apo B ratio, seem to be among the higher ones (Table IV).

#### HEIMILDIR

- Stein EA. Lipids, lipoprotein and apolipoproteins. In: Tietz NW, ed. Textbook of clinical chemistry. London: WB Saunders, 1986: 829-900.
- Naito HK. Disorders of lipid metabolism. In: Kaplan LA, Pesce AJ, eds. Clinical Chemistry. Theory, analysis and correlation. Philadelphia: C.V. Mosby 1989: 454-83.
- Nikkilä E. Studies on the lipid-protein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins. Scand J Clin Invest 1953; 5/Suppl. 8: 1-101.
- Glueck CJ, Fallat RW, Millet F, Gartside P, Elston RC, Go RCP. Familial hyper-alpha-lipoproteinemia: studies in eighteen kindreds. Metabolism 1975; 24: 1243-65.
- Colonna A, Agnotti E, Cavalconti E, Cortese C, Pujia A, Mattioli PL. Serum apolipoprotein levels and early atherosclerosis. Clin Chem 1991; 37: 926.
- Walldius G, Jungner I, Kolar W, Steiner E. Apolipoprotein B (apo B) as atherogenic risk indicator in 30,565 subjects – Better than total serum cholesterol. Clin Chem 1991; 37: 926.
- Kottke BA, Zinsmeister AR, Holmes Jr DR, Kneller RW, Hallaway BJ, Mao SJT. Apolipoproteins and coronary artery disease. Mayo Clin Proc 1986; 66: 313-20.
- Reinhart RA, Gani K, Arndt MR, Broste SK. Apolipoproteins A-I and B as predictors of angiographically defined coronary artery disease. Arch Int Med 1990; 150: 1629-33.
- Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Quincy GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis. Lancet 1979; 1: 901-3.
- Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Quinci GB, Belussi F. Plasma levels of apolipoprotein A1 and apolipoprotein B in human atherosclerosis. Artery 1978; 4: 385-94.
- Kukita H, Hiwada K, Kokubu T. Serum Apolipoprotein A-I, A-II and B levels and their discriminative values in relatives of patients with coronary artery disease. Atherosclerosis 1984; 51: 261-7.
- Sigurðsson G, Baldursdóttir Á, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfússon N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992; 69: 1251-4.
- Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med 1990; 323: 1289-98.
- Bachoric PS, Kwiterovich Jr PO. Apolipoprotein measurements in clinical biochemistry and their utility vis-a-vis conventional assays. Clin Chim Acta 1988; 177: 1-34.
- Naito HK. The clinical significance of apolipoprotein measurements. J Clin Immunoassays 1986; 9: 11-20.
- Marcovina SM, Albers JJ, Dati F, Ledue TB, Ritchie RF. International Federation of Clinical Chemistry standardization project for measurement of apolipoproteins A-I and B. Clin Chem 1991; 37: 1676-82.
- Sigfússon N, Sigvaldason H, Guðmundsdóttir II, et al. Breytingar á tíðni kransæðastíflu og kransæðadauðsfalla á Íslandi. Tengsl við áhættuþætti og mataræði. Læknablaðið 1991; 77: 49-58.
- Sigfússon N, Sigvaldason H, Steingrimsdóttir L, et al. Decline in ischemic heart disease in Iceland and change in risk factor levels. Br Med J 1991; 302: 1371-5.
- Þorgeirsson G, Davíðsson D, Sigvaldason H, Sigfússon N. Áhættuþættir kransæðasjúkdóms meðal karla og kvenna á Íslandi. Niðurstöður úr hóprannsókn Hjartaverndar 1967-1985. Læknablaðið 1992; 78: 267-76.
- Sigurðsson Garðar, Baldursdóttir Á, Guðnason V, Sigurðsson Gunnar. Þéttni fituþróttina í Íslendingum. Læknablaðið 1992; 78: 172-9.
- 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.
- Warnick GR, Knopp RH, Fitzpatrick V, Branson L. Estimating low-density lipoprotein cholesterol by the Friedewald equation is adequate for classifying patients on the basis of nationally recommended cutpoints. Clin Chem 1990; 36: 15-9.
- McNamara J, Cohn JS, Wilson PWF, Schaefer EJ. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. Clin Chem 1990; 36: 36-42.
- Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 2nd ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1987.
- Lund RE. MSUSTAT – An interactive statistical analysis package. The Research and Development Institute Inc. 1983. Montana State University, Bozeman, Montana.
- Lehtonen A, Marniemi J, Ingberg M, Maatela J, Alanen E, Nüttymäki K. Levels of serum lipids, apolipoproteins Apo AI and B and pseudocholesterase activity and their discriminative values in patients with coronary bypass operation. Atherosclerosis 1986; 59: 215-21.
- Kwiterovich PO, Sniderman AD. Atherosclerosis and apolipoproteins A1 and B. Prev Med 1983; 12: 815-34.
- Kukita H, Hamada M, Hiwada K, Kokubu T. Clinical significance of measurement of serum apolipoproteins AI, AII, and aB in hypertriglyceridemic male patients with and without coronary artery disease. Atherosclerosis 1985; 55: 143-9.
- DeBacker G, Rosseneau M, Deslypere JP. Discriminative value of lipids and apolipoproteins in coronary heart disease. Atherosclerosis 1982; 42: 197-203.
- Albers JJ, Cabana VG, Hazzard WR. Immunoassay of human plasma apolipoprotein B. Metabolism 1975; 24: 1339-51.
- Albers JJ, Wahl PW, Cabana VG, Hazzard WR, Hoover JJ. Quantitation of apolipoprotein AI of human plasma high density lipoprotein. Metabolism 1976; 25: 633-44.
- Rifai N, King ME. Immunoturbidimetric assays of



- apolipoproteins A, AI, AII and B in serum. Clin Chem 1986; 32: 957-61.
33. Current status of blood cholesterol measurement in clinical laboratories in the United States: A report from the Laboratory Standardization Panel on the National Cholesterol Education Program. Clin Chem 1988; 34: 193-201.
  34. Quensel M, Söderström A, Agardh CD, Nilsson-Ehle P. High density lipoprotein concentrations after cessation of smoking: the importance of alteration in diet. Atherosclerosis 1989; 75: 189-93.
  35. Sasaki J, Urata H, Tanabe Y, et al. Mild exercise therapy increases serum high density lipoprotein<sub>2</sub> cholesterol levels in patients with essential hypertension. Am J Med Sci 1989; 297: 220-3.
  36. Higuchi M, Iwaoka K, Fuchi T, et al. Relation of running distance to plasma HDL-cholesterol level in middle-aged male runners. Clin Physiol 1989; 9: 121-30.