

Türkiye’de Kandaki Triglicerid Düzeylerinde Halk Sağlığı Açısından Alarm Verici Yükselme, Koruyucu Protein Kusurunu Yansıtıyor

An Alarming Increase in Blood Triglyceride Levels for Community Health Reflects Protective Protein Defects

Dr. Altan ONAT,^a
Dr. Gülay HERGENÇ,^b
Dr. Günay CAN,^c
Dr. Hüsnü YÜKSEL,^d
Dr. Murat UĞUR,^e
Dr. Hasan KAYA^f

^aTürk Kardiyoloji Derneği,
^bBiyoloji Bölümü,
Yıldız Teknik Üniversitesi-Fen Edebiyat
Fakültesi,
^cHalk Sağlığı AD,
^dKardiyoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
^eKardiyoloji Kliniği,
Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve
Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
^fKardiyoloji Kliniği,
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Altan ONAT
Türk Kardiyoloji Derneği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
alt_onat@yahoo.com.tr

ÖZET Amaç: Yetişkinlerimizde serum triglicerid (Trg) düzeylerinde daha önce kaydedilen yükselmenin son on yılda sürüp sürmediğinin TEKHARF çalışması kohortu verilerine dayanarak araştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Son izlemelerde açlık Trg ölçümü bulunan 2862 katılımcıdaki (ortanca yaş 54 [47-63]) düzeyler cinsiyet ve yaş gruplarına göre tabakalandırılarak değerlendirildi. Trg enzimatik kitlerle ölçülmüştü; analizlerde hem orijinal değerler, hem de logaritmik dönüşümlü değerler kullanıldı. Ülke nüfusundaki yaş grubu ağırlıklarına göre yaş standardizasyonu 30-79 yaş kesimi ortalaması için yapıldı. Ayrıca, 2294 kişide son Trg değerleri ortalama 7.8 ±2.3 yıl önceki değerlerle karşılaştırıldı. Ortalama Trg düzeyinde erkekte -2.6 mg/dl, kadında +9.8 mg/dl’lik değişimin, on yıl yaşlanmaya bağlanacağı öngörüsüyle düzeltme yapıldı. **Bulgular:** 1998’deki Trg düzeyleri son ölçüm döneminde -yaş ayarlamasıyla- ortalama +18.7 mg/dl artarak erkekte 152.3 mg/dl, kadında 135.6 mg/dl düzeylerine yükseldi. Ortalama değerler erkekte 177 mg/dl, kadında 154 mg/dl seviyesine ulaştı. Kentte ikamet edenlerde Trg değerleri kırsal kesimdekilere göre 7 mg/dl daha yüksekti (p=0.009). 1990 yılı tarama verileriyle karşılaştırıldığında, yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra, ortalama Trg düzeyi erkekte 25 mg/dl, kadında 20 mg/dl’lik net artışlar sergiledi. Artışın eğimi son dönemde daha fazlaydı. **Sonuç:** Türk yetişkinlerinin 1990 yılında normal seviyede olan serum Trg’leri, yaş ayarlandıktan sonra, erkek ve kadında her yıl 1 mg/dl’yi aşkın bir ölçüde yükselmekte ve bu artış temposu son on yılda hızlanmış görünmektedir. Bu eğilim, pro-inflamatuvar durum/oksidatif stresi belirginleştirerek, koruyucu proteinlerde saptamış olduğumuz kusurun altında yatan başlıca bir göstergesidir. Halk sağlığımız için son derece kaygı verici bir durum olan bu gelişmeyi tersine döndürme amacıyla ulusça bir seferberliğe girme zamanı çoktan gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Epidemiyoloji; risk faktörleri; trigliseridler

ABSTRACT Objective: To investigate whether the increase in tryglyceride levels of our adult population detected formerly was continuing in previous ten years according to data of TEKHARF study cohort. **Material and Methods:** Fasting plasma tryglyceride levels of 2862 participants (mean age 54 years, range between 47-63) were evaluated according to sex and age groups. Tryglyceride levels were measured with enzymatic assays; both original values and logarithmic transformational values were used for analysis. Age standardization was conducted for mean values of age group 30-79 years according to age group intensities of country population. Additionally, ultimate tryglyceride values of 2294 participants were compared to the values 7.8 ±2.3 years previously. The correction of mean tryglyceride levels (-2.6 mg/dl for females and +9.8 mg/dl for males) was conducted according to the prediction of an increase related to aging. **Results:** Triglyceride levels increased to 152.3 mg/dl in males and 135.6 mg/dl in females, -adjusting for age- with an increase of +18.7 mg/dl since 1998. Mean values reached to 177 mg/dl in males and 154 mg/dl for females. Triglyceride levels of participants from urban areas were found to be 7 mg/dl higher compared to the levels of participants from rural areas (p= 0.009). Mean triglyceride levels were found to increase of 25 mg/dl and 20 mg/dl in males and females respectively -after age standardization had been conducted - when compared to screening data of year 1990. Increasing trend was higher in recent period. **Conclusion:** Triglyceride levels of Turkish adults which was between normal values has been increasing 1 mg/dl and more yearly for both genders after adjusted for age and the rate of this increase appeared to be accelerated in last ten years. This trend is the major indicator underlying the defect of protective proteins setting off the proinflammatory condition/oxidative stress. We conclude that it is the time to campaign in order to reverse this worrisome condition for our community health.

Key Words: Epidemiology; risk factors; triglycerides

Halkımızda kalp-damar risk faktörleri bakımından zaman dilimi içerisinde en önemli değişikliğin ne olduğu sorusuna, yirminci yüzyılın son on yılında TEKHARF çalışması'ndan çıkan yanıt, "kesinlikle serum trigliseridlerinde¹ ve beden kitle indeksinde² artma olmuştur", yanıtıdır. Serum trigliserid düzeyindeki artış yılda ortalama olarak 1 mg/dl olarak nicelendirilmiş, bunun kadınlarda daha belirginleştiği açıklanmıştı. Yüzyıl dönümünde 30-69 yaş kesiminde serum trigliseridlerinde (Tre) ortanca düzeyin yine TEKHARF çalışması'na göre erkekte 129 mg/dl, kadında 110.6 mg/dl olduğu ve bu seviyelerin aynı yaştaki Amerikalı ve Almanların ortalamasıyla karşılaştırıldığında kadında 20 mg/dl, erkekte 10 mg/dl daha yüksek olduğu bildirilmişti.³

Kaygı verici bu gelişmelerin saptanmasından beş yıl kadar sonra, ileriye dönük analizde serum trigliseridlerinin Türk erkeklerinde koroner kalp hastalığı (KKH) için bağımsız risk faktörü niteliği taşıdığı yayınlandı.⁴ Daha sonra halkımızda belirli koruyucu proteinlerde (başta HDL parçacıkları⁵ ve üzerinde bulunan apolipoprotein [apo] A-I, A-II ve C-III olmak üzere) ateroprotektif ve anti-inflamatuar niteliklerinin kaybına bağlı olarak diyabet ve KKH gibi kardiyometabolik hastalıklardan yeterince korumadığı gözlemlendi.⁶⁻⁸ Bir genel popülasyonda ilk defa tanımlanan bu koruyucu protein disfonksiyonu -kesin bilinmemekle birlikte- yetişkinlerimizde artmış pro-inflamatuar durum ve/veya oksidatif stres sürecine atfedilmişti. Anılan sürecin yakın ilişkili bulunduğu (abdominal) obeziteden bir ölçüde bağımsız olduğu görüldüğünden^{5,6} ve kanda trigliserid/HDL-kolesterol oranının özellikle kadında pro-inflamatuar durum ile geniş ölçüde özdeşleştiği (yayınlanmamış gözlem) saptandığından, kanda trigliserid düzeylerimizde yeni değişikliklerin olup olmadığını araştırma gereğini duyduk.

Anılan amaca ulaşmak için TEKHARF çalışması'nın 1997/98 ile son tarama olan 2007/08 yılları arasında geçen on yılda serumda açlık trigliserid değerlerinin iki cinsiyette ve beş yaş grubundaki düzeyleri incelendi. Elde edilen farklar ayrıca 1990'lı yıllardaki farklılıklarla birlikte değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

KATILIMCILAR

TEKHARF çalışması 1997/98 taramasına katılan ve 2002/03 taramasında yeni alınan kohort (toplamın 1/7'i), son olarak 2007/08 taramasına kadar izlendi. Hayatta kalanlardan son izlenmesinde açlık trigliseridleri ölçülmüş olan 2862 kişi çalışma kapsamına alınabilirdi. Bunlardan TEKHARF çalışmasına 2007/08 yıllarında alınan yeni kohort ve başlangıç taramasında açlık trigliseridleri ölçülmemiş olanlar dışarıda bırakıldıktan sonra, geri kalan 2294 kişi (1072 erkek ile 1222 kadın) çalışma kapsamına alındı. TEKHARF çalışması takip taramasının katılımcıları ve yöntemiyle ve yeni kohortun nitelikleriyle ilgili ayrıntılar daha önce yayınlanmıştı.³ Tarama İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesince onaylandı. Kohorttaki bireyler taramayla ilgili açıklama notunu okuyup bilgilendirici rıza formunu imzaladılar.

ÖLÇÜMLER VE TANIMLAR

Kan basıncı birey oturur pozisyonda iken sağ koldan bir Erka sfigmomanometresi ile iki kez ölçüldü. İlk ölçüme en az beş dakika dinlenmeden sonra geçildiği gibi, iki ölçüm en az üç dakika ara ile uygun biçimde yapıldı. Değerler en yakın 2 mmHg olarak kaydedildi ve analizler için iki okumanın ortalama değeri kullanıldı. Vücut ağırlığı bir terazi kullanılarak ayakta durarak ve hafif bir iç giysi varken ölçüldü. Bel çevresi masura ile (Roche LI95 63B 00), kişi ayakta dururken üzerinde sadece iç çamaşırı giymiş hâlde, alt kaburga kenarı ile krsta iliyaka arasındaki mesafenin ortasından ölçüldü. Beden kitle indeksi, ağırlığın boyun karesine (kg/m²) bölünmesine göre hesaplandı.

Kan örnekleri on saat veya daha fazla açlık sonrası alındı. Başlangıçtaki ölçümler kohortun 4/5'ünde sahada Reflotron cihazıyla ve Boehringer Mannheim kitleri kullanılarak yapıldı. Daha sonraki ölçümler İstanbul'daki bir merkezi laboratuvar da (Yıldız Teknik Üniversitesi) yapıldı. Total kolesterol, açlık trigliseridleri, glukoz ve HDL-kolesterol (çöktürme olmaksızın direkt yöntemle) Roche Diagnostics tarafından üretilen enzimatik kitler ile Hitachi 902 otoanalizöründe ölçüldü.

VERİ ANALİZİ

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma veya ortanca (çeyreklikler arası genişlik) değerleri ile, kategorik değişkenler ise, sayı ve yüzde ile ifade edildi. Serum Trg'nin dağılımı normal olmadığından, analizde log-dönüşümlü ortalama değerler kullanıldı. İki grup arasındaki ortalama fark, varyans homojenliği durumu da dikkate alınarak, *t* testi ile denetlendi. Bir fertte sekiz yıl arayla yapılan iki Trg ölçüm arasındaki değişim, yaşın ortak değişken olarak alındığı tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analiziyle değerlendirilmiştir. Günümüzde yaş gruplarında Trg ortalamalarının hesaplaması, 2003 yılı ülke 30-79 yaş nüfusuna göre şu katsayılarla standardize edildi: 30-39 yaş 0.35, 40-49 yaş 0.27, 50-59 yaş 0.19, 60-69 yaş 0.125 ve 70-79 yaş da 0.065. İstatistiksel analizler için SPSS- 10 programı (SPSS Inc., Chicago, Ill, Nr. 9026510) ile yapıldı.

BULGULAR

Kohort bireylerinin 2007 yılındaki hem ortalama, hem ortanca yaşı 54 [çeyreklikler arası genişlik 47-63] yıl idi. Örneklemin glukoz, lipid, antropometrik ve kan basıncına dair değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

A. 2007'DE CİNSİYET VE KENTSEL-KIRSAL KESİME GÖRE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ

Tablo 2'de 2862 erkek ve kadından oluşan kohortun yaş gruplarına dağılımında serum trigliseridlerinin kent erkeklerinde 45-54 yaş, kır erkeklerinde 55-64 yaş grubunda sayısal ortalama 193 mg/dl do-

layında zirve yaptığı, sonra süratle düştüğü görülmektedir. Buna karşılık kadınlarda düzeylerin git-tikçe artarak 65 yaş civarında 160-170 mg/dl dolayına yükselip daha ileri yaşta hafifçe azaldığı görülmektedir. Genelde trigliserid düzeyinde erkek-kadın geometrik ortalama farkı 15 mg/dl kadardır. Geometrik ortalama açlık trigliserid düzeyleri kentlerde 146.4 mg/dl, kırsal kesimde 139.2 mg/dl ($p=0.009$) idi. Kentlilerdeki bu 7 mg/dl'lık nisbi yükseklik erkeklerde (154.7'ye karşılık 147.6 mg/dl, $p=0.11$) de gözlemlendiyse de, yalnızca kadınlarda (139.4'e karşılık 132.2 mg/dl) anlamlılığa ($p=0.038$) ulaştı.

2007'DE BİREYLERDE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN ORTALAMA SEKİZ YIL ÖNCESİNE GÖRE DEĞİŞİMİ

Yukarıda kapsanan kohort bireylerinden 4/5'ünü oluşturan 2294 kişide serum trigliseridleri başlangıçta (1997/98 döneminde) da ölçülmüştü. İki ölçüm arasındaki süre ortalama 7.8 ± 2.3 (2-10) yıl idi. Tablo 3'te bu iki döneme göre yaş gruplarında erkek ve kadındaki geometrik ortalama trigliserid değerleri yer almaktadır. Genel ortalama seviye 18.5 mg/dl yükselme ile 124.3 mg/dl'dan 142.8 mg/dl'ye çıkmıştır ($p<0.001$). Yükselme 74 yaşına kadar kadında $p<0.001$, erkekte de 50'li yaşlar dışında tüm yaş gruplarında $p<0.001$ düzeyinde idi. Tüm bireylerde trigliseridlerin eşli değerleri ileri derecede anlamlı korelasyon göstermiştir ($r = 0.613$, $p<0.001$). Korelasyon her bir yaş grubunda 0.57 ile 0.68 arasında değişmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bulunmuştur.

TABLO 1: TEKHARF Çalışması 2005/08 kohortunda* belirli parametrelerin cinsiyete göre dağılımı.

	n	Erkek (n=1682)		Kadın (n=1786)		p-değeri
		Ort.	SD	Ort.	SD	
Yaş (yıl)	3468	54.0	11.0	53.0	11.0	AD
Açlık glukozu (mg/dL)	2919	100.6	39.0	101.0	39.0	AD
Total kolesterol (mg/dL)	3404	190.6	39.3	202.0	41.5	<0.001
HDL-kolesterol (mg/dL)	3221	39.1	10.6	46.6	11.8	<0.001
Açlık trigliseridleri† (mg/dL)	2862	151.8	1.7	136.4	1.7	<0.001
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	3432	27.8	4.2	30.6	5.7	<0.001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	3468	122.6	20.1	127.6	23.4	<0.001
Antihipertansif ilaç, %	3468	24	39	<0.001		

† log-dönüşümlü

*son muayene değerleri

TABLO 2: Cinsiyet, yaş grupları ve kent-kır katmanlamasına göre açlık serum trigliseridleri*, 2005/08.

Yaş grubu '07	Erkek n=1349			Kadın n=1513			Toplam n= 2862		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
Kent n=1667									
	790	180.3	115.8	877	159.3	95.7	1667	169.3*	106.2
37-44	126	192.7	147.3	187	130.2	77.6	280	158.3	118.3
45-54	297	190.6	106.5	372	163.9	119.2	611	176.7	113.7
55-64	203	175	106.6	278	165.0	72.6	430	169.8	90.3
65-74	116	162.1	111	160	170.1	85.7	259	166.5	97.7
≥ 75 yaş	48	151.2	121.5	53	164.5	81.9	87	157.2	105.3
Kırsal n=1195									
	559	172.0	108.8	636	148.0	77.4	1195	159.2*	94.1
37-44	98	166.8	88	122	130.3	69.7	220	146.6	80.3
45-54	189	185.7	121.6	191	144.6	71.4	380	165	101.6
55-64	122	195.3	131.0	157	161.2	93.1	279	176.1	112.4
65-74	97	149.2	77.8	114	153.4	75.3	211	151.5	76.3
≥ 75 yaş	53	120.6	47.7	52	151	59.7	105	135.7	55.8

*nominal ortalamalar

TABLO 3: Cinsiyet ve yaş gruplarına göre 2294 yetişkinde 1998 ve 2007 dönemlerinde açlık serum trigliseridleri.[†]

Yaş	Erkek n=1072			Kadın n=1222			Toplam n= 2294		
	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD	n	Ort.	SD
1998/99									
	1072	135.6	132-139 [†]	1222	116.6	113-119	2294	124.3	121.4-126.9
29-36	162	112.8	1.7	221	94.4	1.6	383	101.8	1.7
37-46	378	146.2	1.7	398	112.0	1.7	776	127.6	1.7
47-56	273	150.7	1.7	307	124.3	1.6	580	136.1	1.7
57-66	171	123.1	1.7	219	129.4	1.7	390	126.6	1.7
≥ 67 yaş	88	109.1	1.7	77	136.8	1.6	165	121.3	1.7
2007									
geometrik ort. fark*		16.7			19.6			18.5	
		152.3	149-156 [†]		136.2	133-139		142.8	139.5-145.7
37-44	162	148.9	1.7	221	111.3	1.6	383	125.9	1.7
45-54	378	166.2	1.7	398	135.6	1.7	776	149.8	1.7
55-64	273	157.4	1.7	307	145.0	1.6	580	150.7	1.7
65-74	171	135.0	1.7	219	146.5	1.6	390	141.3	1.6
≥ 75 yaş	88	116.8	1.6	77	145.6	1.5	165	129.5	1.6

[†] log-dönüşümlü

*Bireylerin eşli değerleriyle ilgili yaş grupları arasında (≥ 75 yaş grubu dışındaki) farklar her iki cinsiyette p<0.001 düzeyinde idi.

[†] standart hata

Erkeklerde geometrik ortalama trigliserid düzeyi 135.6 mg/dl'dan 152.3 mg/dl'ye, 16.7 mg/dl yükselmiştir (p<0.001). Kadınlarda ortalama seviye 19.6 mg/dl yükselme ile 116.6 mg/dl'dan 136.2 mg/dl'ye çıkmıştır (p<0.001).

Yaşın ortak değişken alındığı tekrarlı analizle değerlendirildiğinde, ortalama serum trigliserid düzeyinde net değişim genelde (123.9'dan 142.6 mg/dl'e yükselerek) 18.7 mg/dl, erkekte 16.9 mg/dl, kadında 20.1 mg/dl olmuştur.

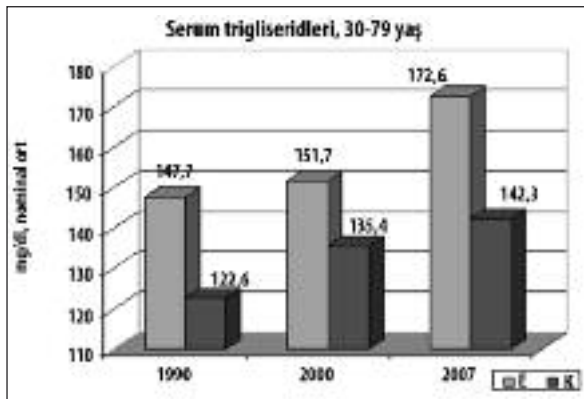
2007'DEKİ BİREYLERDE TRİGLİSERİD DÜZEYLERİNİN ORTALAMA ON YEDİ YIL ÖNCESİNE GÖRE DEĞİŞİMİ

Tablo 2'de sunulmuş olan 2862 kişide yaş grubu standardizasyonundan sonraki ortalama trigliserid değerleri erkeklerde 172.6, kadınlarda 142.3 mg/dl olarak saptandı (Şekil 1). Bu değerler standardize edilmeyen ortalamalardan 3-10 mg/dl daha düşüktür. Şekil 1'de anılan değerler 1990 ve 2000 yılı kohort yaş grupları ağırlıklı ortalamalarıyla¹ her iki cinsiyette karşılaştırılmaktadır. Anılan on yedi yıl içerisinde nominal ortalama düzeyler erkeklerde 25 mg/dl, kadınlarda 20 mg/dl yükselmiştir; başka bir deyişle trigliserid düzeyleri yetişkinlerimizde %16-17'lik artış göstermiştir. Bu artış ikinci dönemde ilk döneme kıyasla daha büyük oranda olmuştur.

Ortanca trigliserid değerleri, yine 30-79 yaş grubu dikkate alınırca, 1990 yılında erkek ve kadınlarda 128 mg/dl ve 111 mg/dl bulunurken,⁹ 2000 yılında 135.6 mg/dl ile 116.6 mg/dl, 2007 yılında da 152 mg/dl ve 134 mg/dl olarak değerlendirilmiştir. Diğer bir ifadeyle, ortanca Trg düzeyleri on yedi senede 24 mg/dl ölçüsünde yükselmiştir.

TARTIŞMA

Yetişkin Türk erkek ve kadınlarında serumda açlık Trg düzeylerinin zaman dilimi içerisindeki değişikliklerinin araştırıldığı bu çalışmada, 1990 ile 2007 yılları arasında kapsayan dönemde, nominal or-



ŞEKİL 1: TEKHARF başlangıç taramasında, 2000 yılı ve son dönem taramalarında 30-79 yaş kesimindeki erkek ve kadınların ortalama serum açlık trigliserid değerlerini kıyaslayan grafik. İncelenen sürede erkeklerde ortalama 25, kadınlarda 20 mg/dl'lik artışlar olduğu örneklenmektedir.

talama düzeyler -yaş standardizasyonundan sonra erkeklerde 25 mg/dl, kadınlarda 20 mg/dl, ortanca Trg düzeyleri de iki cinsiyette 24 mg/dl boyutunda yükselmiştir. 1998 dönemi ile son 2007 döneminde 2294 aynı kişide birer kez ölçülmüş olan serum trigliseridleri, iki ölçüm arasındaki ortalama 7.8 yıllık sürede, yaşlanmadan arındırıldıktan sonra, geometrik ortalama düzeyler erkekte 16.9 mg/dl, kadında 20.1 mg/dl, genelde 18.7 mg/dl olacak şekilde artmıştır; böylece yükselme eğiliminin belki de hızlanarak sürdüğü görülmektedir. Halen geometrik ortalama trigliserid seviyeleri kentlerde 146.4 mg/dl ile kırsal kesimdeki 139.2 mg/dl'lik düzeyden anlamlı biçimde yüksektir. Başka toplumlardaki genel ortalamadan yaklaşık 19 mg/dl yüksek olan bu veriler, halkımızda yakında saptadığımız koruyucu protein kusurunun altında yatan mekanizmanın önemli bir göstergesi olup, halk sağlığımız için sonuçları vahimdir.

BAŞKA TOPLUMLARDA AÇLIK TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ

Ortanca Trg değerleri 30-69 yaş kesiminde Amerikan erkek ve kadınlarında 100 mg/dl, Almanlarda 135 ve 80 mg/dl olarak bildirilmiştir.¹ Emerging Risk Factors Collaboration'un bir meta-analizinde ortalama 54 (± 11.9) yaşında, erkeklerin biraz daha hakim olduğu ve büyük çoğunluğunu Batılı toplumların oluşturduğu 66 prospektif çalışmanın kapsadığı 291107 kişide geometrik ortalama Trg seviyeleri 124.3 (± 152) mg/dl olarak bulundu.¹⁰ Buna göre halkımızın 1990 yılı Trg değerleri anılan ortalamadan %4 kadar düşük iken, günümüzdeki düzeyler %15 dolayına karşılık gelen 19 mg/dl boyutunda yüksektir. Tek başına bu bile endişe verici bir durumdur.

HALKIMIZDA İKİ ORTA VADELİ DÖNEMDE CİNSİYETE ÖZGÜ TRİGLİSERİD DÜZEYLERİ

TEKHARF 2000 yılı verilerinin değerlendirilmesinde ona öncülük eden on yıllık dönemde kaydedilen en önemli iki değişikliğin bel çevresi ile açlık trigliserid düzeylerinde artışların olduğu gözlemlenmişti.^{1,11} Bu düzeyler yaşlanmadan arındırıldıktan sonra erkekte 4, kadında 12.8 mg/dl artış sergilemiş ve yılda ortalama 1 mg/dl hızda yükseldiği açıklanmıştır.¹ Bu eğilimin hızlanarak sürdüğü eldeki incelemeden anlaşılmaktadır. 2007'ye önce-

lik eden 7.8 yıllık dönemde yaş ayarlamasından sonra geometrik ortalama değerler, bu kez genelde 18.7 mg/dl yükselmiştir. Sonuçta ortalama Trg değerleri halen erkekte 177 mg/dl, kadında 154 mg/dl seviyesini, geometrik ortalamalar sırasıyla 152 mg/dl ve 136 mg/dl düzeylerini bulmuştur. Bu, erkeklerimizin çoğunluğunun hipertrigliseridemiye sahip olduğu anlamına gelmektedir.

Kır-kent kıyaslamasında kentlerde oturanların kırsal kesimde yaşayanlara göre her iki cinsiyette anlamlı biçimde 7 mg/dl daha yüksek Trg barındırdığı görülmektedir. Bu eğilime 1990 yılında da rastlanmıştır.¹² Kentlilerdeki nisbi Trg yüksekliğinin kısmen “fast-food” tarzında beslenmeyle ve/veya hareketsizlikle ilgili olabileceği düşünülebilir.

ÇALIŞMAMIZDAN ÇIKACAK SONUÇLAR

Kanda açlık Trg'lerinin bu denli yükselmesi halihazır yüksek kardiyometabolik riske maruz kalmamızı geniş ölçüde açıklayabileceği gibi, gelecekteki diyabet ve koroner kalp hastalığına (KKH) daha sıklıkla yakalanma riskini de işaret etmektedir. Kanda Trg yükselmesi Türk erkeğinde bağımsız bir KKH risk faktörü niteliğindedir,⁴ kadınlarımızda ise pro-inflamatuvar durumun bir parçası olarak KKH ve diyabet gelişme riskini yükseltmektedir. Erkeklerimizde diyabet riskini öngören dördüncü önemdeki faktör HDL-dışı kolesteroldür ki bunda başlıca pay trigliseridenden zengin lipoproteinlerindir.

Tip-2 diyabette ateroskleroza karşı koruyucu aktiviterin eksikliği, temelde hipertrigliseridemi ve birlikte giden HDL lipid korundaki değişimlere, şu süreçler yoluyla bağlanmıştır: a) HDL zenginleşmesiyle birlikte apo A-I'de konformasyon değişiklikleri, b) apolipoproteinlerin ve/veya HDL-ilişkili enzimlerin glikasyonu, c) HDL lipidleri, apolipoproteinleri ve/veya enzimlerin oksidatif değişimi.¹³ Son yıllarda artmış HDL-kolesterol düzeyinin yüksek KKH riskiyle ilişkili olabileceğini düşündürülen bir dizi gözlem bildirilmiştir.^{14,15} Navab ve ark.nın birkaç çalışması^{14,15} antioksidan enzimlerin sistemik inflamasyon varlığında inaktive olabileceğini ve HDL'de, kendisini bir pro-inflamatuvar parçacığa dönüştüren okside lipidler ile proteinlerin birikebileceğini in vitro olarak göstermiştir.

Serumda aterojen indeks ile ilgili bir çalışmamızda (henüz yayınlanmadı) HDL parçacıklarının kadınlarımızda küçük Trg yükselmelerine duyarlı olduğu ve bu yükselmenin ilişkili oksidatif süreçlerle birlikte HDL fonksiyon kusurlarına sürükleyebileceği düşünülmüştür. Bunun sonucunda da HDL parçacıklarının diyabet ve KKH'dan yeterince korumadığı gözlemini yakında bildirmiştik.⁵ Bu koruma eksikliği sürecinin altında, lipoprotein metabolizmasında önemli role sahip ve yağ dokusunun geniş ölçüde katkıda bulunduğu kan fosfolipid transfer protein (PLTP) aktivite yüksekliğinin yataması muhtemeldir.¹⁶ Bu duyarlılığı göz önünde tutarak açlık kanında Trg üst normal sınırının Türk kadınında 120 mg/dl olmasını kılavuzlar yoluyla hekimlerimize tavsiye etmek ve bu kritere daha sıkı uyulması için önlemlerin alınmasını beklemek isabetli olacaktır. Açlık serum Trg'ne ilişkin üst normal sınırının 100 mg/dl olarak alınması bir prospektif çalışma verilerine dayanılarak önerilmiştir.¹⁷

Trigliserid konsantrasyonlarının genetiğine odaklanmış olan HAPI GWAS çalışmasında,¹⁸ *APOC3* geninin R19X mutasyonunu taşıyan bireylerde (ki bunlarda apoC-III protein konsantrasyonlarının azaldığı bilinmektedir) koroner arter kalsifikasyonunun yarımından aza gerilediği ve HDL-kolesterol düzeylerinin de yükseldiği bulunmuştur. Bu bulguların da dahil olduğu son çalışmalar, kanda Trg'i 150 mg/dl düzeyindeki şimdiki hedefin altına indirmenin KKH'nın ikincil önlenmesinde yararlı olabileceği sorusunu gündeme getirmiştir.¹⁹ Bu, toplumumuz için çok daha güncel bir sorundur.

Tip-2 diyabeti bulunup Hollanda'da çalışan 147 Türk bireyin Hollandalılarla kıyaslamasında, Türk kadınlarının daha düşük total kolesterol düzeyleri olmasına ve daha az sigara içmelerine rağmen, benzer şekilde 10 yıllık KKH riskine sahip bulunduğu bildirildi.²⁰ Bu çalışmada inflamasyon durumu incelenmemiştir.

ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Bu çalışma bulguları, halk sağlığımızda çok önemli bir yer tutan kardiyometabolik riskin ve obeziteden korunmanın sağlık politikasında -bugün uygulananın aksine- en baş köşeye oturtulması ge-

rektiğini desteklemektedir. Sigara içiciliğinin zararları bunun yanında gölgede kaldığı gibi, son yıllarda nisbeten kontrol altına alınmış görünen hipertansiyon sorunu bu artmış pro-inflamatuvar durumdan bağımsız ele alınmamalıdır.

Başka uzmanların da değindiği²¹ gibi, kusurlu beslenmede Trg düzeyini geriletmek, hiç değilse yükseltmemek amacıyla, toplumca çok daha köklü değişiklikler yapmak zorundayız. Hamur işinden, tatlılardan ve beyaz ekmekten uzaklaşıp bunun yerine lifli sebzeler, bakliyat, salata ve meyve ağırlıklı yemeklere geçmek ve şişmanlığı önleyici tedbirler almak klasik bilgilerdendir. Ancak bunun önemine önce hekimlerimizi yeterince ikna etmek, sonra da bu yolda kamuoyunu sürekli bilgilendirmeyle aydınlatmak hem ilgili mesleki dernek yönetimlerinin, hem de Sağlık Bakanlığının çok önemli görevidir. Artık hareketsizliğe karşı bilgilendirme, kılavuzlar geliştirme ve uygulamaları da kapsayan bir sağlık seferberliğine atılmak gerekir. KKH riski yüksek bireylerde, LDL-kolesterol yüksek olmasa bile niacin, balık yağı ve fibrat gibi ilaçlardan da yararlanmak gerekir.

ÇALIŞMANIN KISITLAMALARI VE GÜÇLÜ YANLARI

Bulgularımızın kanda trigiseridleri bizim kadar yüksek olmayan ve koruyucu proteinlerinde disfonksiyon saptanmamış popülasyonlar için geçerli olmaması muhtemeldir; nitekim onlarda hipertriglicerideminin bağımsız bir kalp-damar risk faktörü olduğu gösterilmemiştir. Ama bu, kardiyometabolik risk açısından belirgin özellikler taşıyan toplumumuzda ve benzer özellik gösterebilen

toplumlarda²² çok farklıdır. Kan koruyucu proteinlerinde kusur, (abdominal) obezite sergileyen halkımızda çeşitli yönleriyle belgelenmiştir.⁵⁻⁸ Eldeki bulgular buna bir açıklama daha getirmektedir. Çalışmanın on yedi yıl gibi uzunca bir dönemde hem erkeklerde hem kadınlarda yaşlanmadan arındırma yöntemiyle yapılması, iki alt dönemin karşılaştırılması, Trg değerlerinin hem nominal, hem de logaritmik dönüşüm uygulayarak kıyaslanması çalışmanın güçlü yanlarını teşkil etmektedir.

SONUÇ

Türk yetişkinlerde yirminci yüzyılın son dekadında serumda Trg düzeylerinde baş gösteren önemli yükselme, yüzyılımızın ilk dekadında da daha hızlı bir eğilimle sürmektedir. Yaşın sabit tutulması yöntemiyle, açlık Trg'de son sekiz yılda ortalama 14 mg/dl'lık yükselme daha gözlemlendi. Kadınlara bir önceki dönemde daha belirgin gelişme sergilemesine karşılık, son dönemde erkeklerde daha fazla yükseklikle karşılaşılmıştır. Trg düzeyleri şehir sakinlerinde kırsal kesime kıyasla daha yüksektir. Bu kaygı verici gelişme, koruyucu proteinlerde saptamış olduğumuz vahim kusurun altında yatan başlıca bir mekanizmadır. Bu gelişmeyi tersine dönüştürme amacıyla ulusça bir seferberliğe girme zamanı çoktan gelmiştir.

Teşekkür

TEKHARF Çalışması'na sağladıkları destekleri nedeniyle, Türk Kardiyoloji Derneği'ne ve başta Pfizer olmak üzere, çeşitli ilaç şirketlerine şükran borçluyuz.

KAYNAKLAR

1. Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K, et al. [Total cholesterol/HDL-cholesterol ratio best lipid predictor of coronary disease in Turkish adults: Mean triglyceride levels rise by 1 mg/dl per year]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29(6):334-59.
2. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A, Aksu H, Keleş İ, Uslu N, et al. [Indices of obesity and central obesity in Turkish adults: distinct rise in obesity in 1990-98 more pronounced among men] *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27(4):209-17.
3. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156(1):1-10.
4. Onat A, Sari İ, Yazıcı M, Can G, Hergenç G, Avcı GŞ. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2006;108(1):89-95.
5. Onat A, Can G, Ayhan E, Kaya Z, Hergenç G. Impaired protection against diabetes and coronary heart disease by high-density lipoproteins in Turks. *Metabolism* 2009;58(10):1393-9.
6. Onat A, Hergenç G, Bulur S, Uğur M, Küçük-durmaz Z, Can G. The paradox of high apolipoprotein A-I levels independently predicting incident type-2 diabetes among Turks. *Int J Cardiol* 2010;142(1):72-9.
7. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Kaya H, Tuncer M, Can G. Serum apolipoprotein C-III in HDL: a key diabetogenic risk factor among Turks. *Diabet Med* 2009;26(10):981-8.

8. Onat A, Hergenç G, Ayhan E, Uğur M, Can G. Impaired anti-inflammatory function of apolipoprotein A-II concentrations predicts metabolic syndrome and diabetes at 4 years follow-up in elderly Turks. *Clin Chem Lab Med* 2009;47(11):1389-94.
9. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükara Y. Plasma lipids and their interrelationship in Turkish adults. *J Epidem Commun Health* 1992;46(5):470-6.
10. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302(18):1993-2000.
11. Onat A, Keleş İ, Sansoy V, Ceyhan K, Uysal Ö, Çetinkaya A, et al. [Rising obesity indices in 10-year follow-up of Turkish men and women: body mass index independent predictor of coronary events among men]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29(7): 430-6.
12. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, İşler M, Özişik U, et al. [Investigations survey on prevalence of cardiac disease and its risk factors in adults in Turkey: 4. blood lipid levels]. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19(2):88-96.
13. Kontush A, Chapman MJ. Why is HDL functionally deficient in type 2 diabetes? *Curr Diab Rep* 2008;8(1):51-9.
14. Ansell BJ, Navab M, Hama S, Kamranpour N, Fonarow G, Hough G, et al. Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003;108(22):2751-6.
15. Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004;45(6):993-1007.
16. Miller M, Seidler A, Moalemi A, Pearson TA. Normal triglyceride levels and ischemic heart disease events: the Baltimore Coronary Observational Long-term Study (COLTS). *J Am Coll Cardiol* 1998;31(6):1252-7.
17. Tzotzas T, Desrumaux C, Lagrost L. plasma phospholipid transfer protein (PLTP): review of an emerging cardiometabolic risk factor. *Obesity Reviews* 2009;10(4):403-11.
18. Pollin T, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science (Wash DC)* 2008;322(5908):1702-5.
19. Tsai MY, Ordovas JM. APOC3 mutation, serum triglyceride concentrations, and coronary heart disease. *Clin Chem* 2009;55(7):1274-6.
20. Uitewaal PJ, Goudswaard AN, Ubink-Veltmaat LJ, Bruijnzeels MA, Hoes AW, Thomas S. Cardiovascular risk factors in Turkish immigrants with type-2 diabetes mellitus: comparison with Dutch patients. *Eur J Epidemiol* 2004;19(10):923-9.
21. Kayıkçıoğlu M, İldızlı M, Olukman M, Hasdemir C, Yavuzgil O, Can L, et al. [Do we pay proper attention to triglyceride levels in coronary artery disease?] *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006;34(4):218-22.
22. Dodani S. Excess coronary artery disease risk in South Asian immigrants: Can dysfunctional high-density lipoprotein explain increased risk? *Vasc Health Risk Managem* 2008;4(5):953-61.