

## ALKOL İÇİMİNİN PROSPEKTİF İNCELEMEDE RİSK DEĞİŞKENLERİ, METABOLİK SENDROM VE KORONER RİSK ÜZERİNE ETKİLERİ

Prof. Dr. Altan ONAT, Prof. Dr. Gülay HERGENÇ, Uz. Dr. Mehmet YAZICI, Uz. Dr. Hüseyin UYAREL, Dr. Bülent UZUNLAR, Dr. Sadık TOPRAK, Prof. Dr. Vedat SANSOY

Türk Kardiyoloji Derneği, S. Ersek Kalp-Damar Cerrahisi Merkezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, T.C. Adli Tıp Kurumu, İstanbul, İ. Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi

### Özet

*Bu çalışma, TEKHARF orijinal kohortu verilerine göre, alkollü içki tüketiminin koroner risk ve tüm ölümler ile buna aracılık eden bellibaşlı risk faktörleri üzerine etkilerini prospektif biçimde incelemeyi amaçlamaktadır. Alkol içimi durumu hem içmeyen ve giderek artan miktarlarda 5 alkol içimi kategorileri halinde, hem de ılımlı ve aşırı içme kategorileri halinde değerlendirildi. Metabolik sendrom (MS) ve başlıca risk faktörleri olarak da sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, bel çevresi, trigliserid, total kolesterol, CRP düzeyleri ve sigara ele alındı. Ölüm, koroner ölüm ve koroner kalp hastalığının (KKH) tanımı, önceki çalışmalarda açıklanan biçimdeydi. İncelemeye alınıp ortalama 10.0 yıl (5 ila 12 yıl) izlenen 2714 erkek ve kadının, başlangıçta ortalama yaşı erkeklerde 42.0 (±15), kadınlarda 41.5 (±15) idi. Erkeklerin %32.5'u, kadınların %3.6'sı olmak üzere, erişkinlerin %17.9'u arasında alkollü içki kullanmaktaydı. Oniki yıl arayla elde edilen alkol içimi verilerinde ve 4 yıl arayla ölçülen HDL-kolesterol değerlerinde tutarlılık, 0.6 gibi yüksek bir korelasyon sergiledi.*

*Yaşın ve sigara içiminin dahil olduğu lojistik regresyon analizinde, alkol içimi durumu fatal ve fatal olmayan KKH'ni erkeklerde yükseltici, kadınlarda azaltıcı biçimde öngördürme eğiliminde idiye de, bu, anlamlılığa ulaşmadı. Tüm ölümler için, alkol içimi durumundan anlamlı bir öngörü elde edilmedi. Alkol içiminin 10 yıl sonraki metabolik sendromu –yaştan ve sigara içiminden bağımsız biçimde- erkeklerde artırıcı ( $p=0.002$ ), kadınlarda azaltıcı ( $p=0.05$ ) yönde belirleyiciliği bulundu.*

*Lineer regresyon analizinde, alkol içimi durumunun 10 ve 12 yıl sonraki plazma HDL-kolesterol konsantrasyonlarını erkeklerde 4 mg/dl (2 ila 6) gibi anlamlı ölçüde, kadınlarda anlam düzeyine ulaşmayan bir trend halinde yükselttiği, 10 yıl sonraki sistolik (5.3 mmHg) ve diyastolik kan basıncını (3.7 mmHg) erkekte anlamlı olarak yükselttiği, kadında anlam düzeyine ulaşmayan bir trend halinde azalttığı kaydedildi. Yaşın ve sigara içiminin kontrol altında tutulduğu alkol içim durumu bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı ile plazma total kolesterol (ve kısmen trigliseridler) ile erkeklerde anlamlı doğrusal ilişki içinde iken, kadınlarda ilişki yoktu veya sınırda anlamlı ters yöndeydi.*

*Alkol içiminin Türk erkeklerinde metabolik sendromu, abdominal obezite ve kan basıncını artırdığı, kadınlarda MS'u azalttığı, HDL-kolesterol düzeyini her iki cinsiyette yükselttiği sonucuna varıldı. KKH riski ile kadınlarda azaltma yönündeki bir ilişkiye karşılık, erkeklerdeki alkol içme kalıbının koroner olayları ılımlı içenlerde bile yükseltme eğilimine yol açtığı izlenimi elde edildi. (Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:417-25)*

**Anahtar kelimeler:** Alkol içimi, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı riski, metabolik sendrom, risk faktörleri, Türk yetişkinleri

## Summary

### Prospective Assessment of Influences of Alcohol Consumption on Risk Parameters, Metabolic Syndrome and Coronary Risk in Turkish Adults

We evaluated in a prospective manner the effects of alcohol consumption on coronary heart disease (CHD) risk, overall mortality, metabolic syndrome (MS) and relevant risk variables based on the baseline data of the original cohort of the Turkish Adult Risk Factor Study. Alcohol status was assessed in two ways: a) abstinent and 5 increasing categories of alcohol intake, b) abstinent, moderate and severe alcohol intake brackets. In addition to smoking as a confounding factor, 4 components of the MS, as well as total cholesterol and C-reactive protein were evaluated. Criteria of ascertainment of cause of death and of CHD had been previously published. The 2714 men and women included in 1990 in the study and followed up for a mean of 10.0 (5 to 12) years had a mean age of 41.7 ( $\pm 15$ ) years. Consumers of alcoholic beverages were limited to 17.9% of adults (32.5% of men and 3.6% of women). Consistency of alcohol consumption data obtained 12 years apart and HDL-cholesterol values obtained 4 years apart showed a good correlation ( $r = 0.6$ ) with each other.

In logistic regression analysis adjusted for age and smoking status, alcohol status –despite failing to attain level of significance- showed a trend towards predicting fatal and nonfatal CHD: raising in men and lowering in women. Alcohol intake was not significantly associated with overall mortality but was an independent predictor of subsequent MS 10 years later, when adjusted for age and smoking status, raising this risk in men ( $p=0.002$ ), lowering it among women ( $p=0.05$ ).

By linear regression, alcohol status was found to be a determinant, independent of age and smoking status, of plasma HDL-cholesterol concentrations 10 and 12 years later, significantly in men (by 4 mg/dl [2 to 6]), showing only a trend in women. It was also associated with a significantly elevated (5.3 mmHg) systolic and diastolic (by 3.7 mmHg) blood pressure in men, while being associated with a trend to diminution of levels in women. Again, when age and smoking status was controlled for, alcohol status was correlated significantly with waist circumference, systolic and diastolic blood pressures, total cholesterol (and triglycerides at borderline significance) among men, whereas women showed no correlation or a reverse trend.

We concluded that alcohol intake raised the risk for MS, abdominal obesity and elevated blood pressure in Turkish men, diminished the risk for MS in women while raising HDL-cholesterol levels in both genders. In contrast to a trend to an inverse association with CHD risk in women, men disclosed a trend towards rising CHD events even with moderate consumption, presumably consequent to their alcohol drinking pattern. (Arch Turk Soc Cardiol 2003;31:417-25)

**Key words:** Alcohol consumption, hypertension, coronary heart disease risk, metabolic syndrome, risk factors, Turkish adults

Halkımızı temsil eden bir örneklem üzerinde alkol içiminin tüm mortalite, koroner kalp hastalığı (KKH) olayları ve ilgili başlıca kardiyovasküler risk parametreleri üzerine etkileri araştırılmış değildir. TEKHARF çalışmasında alkol içimiyle ilgili yegane inceleme, HDL-kolesterolün bağımsız belirleyicileri konusunda<sup>(1)</sup> yakında yayımlanmıştır. Ama o da 2001/02 kohortunun kesitsel verilerine dayandırılmıştır.

Fazla miktarda alkol içiminin (günde 4 içkiden fazla) zamanla hipertansiyona, serebral kanamaya sürükleyebileceği<sup>(2-4)</sup> ötedenberi bilinmektedir. Ama günde 30 gramı aşmayan ılımlı alkol alımında net bir doz cevap ilişkisi elde edilmemiştir<sup>(4)</sup>. Hatta, günde 1 içki içen bireylerde kan basıncında hafif azalma geliştiğini düşündüren U veya J biçiminde ilişki varlığının sağlandığı bazı prospektif çalışmalar mevcuttur<sup>(5)</sup>. Diğer yandan

alkolün – veya özellikle kırmızı şarabın – ılımlı miktarlarının KKH'nın gelişme olasılığını erkek ve kadınlarda azalttığı yine çeşitli prospektif çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(3,6,7)</sup>. Bu olumlu etkinin HDL-kolesterol konsantrasyonlarını yükseltme aracılığıyla cereyan ettiği<sup>(8-10)</sup>, ama fibrinolitik<sup>(11-13)</sup> sürecine de olumlu etki gözlemlendiğine ilişkin yayımlar giderek artmaktadır.

Bu bakımlardan konunun yetişkinlerimiz üzerindeki etkilerinin epidemiyolojik olarak prospektif biçimde incelenmesi bu çalışmada amaçlanmaktadır. Esas itibarıyla alkol alışkanlığının koroner riske ve tüm mortaliteye etkisinin inceleneceği bu yazıda, mekanizmayı aydınlatmağa yarayabilecek metabolik sendrom (MS) ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, HDL-kolesterol, bel çevresi, trigliserid ve sigara gibi başlıca risk faktörleri üzerine etkileri de ele alınacaktır.

## POPÜLASYON VE YÖNTEM

### Örnekleme

TEKHARF çalışmasının 1990 yılındaki ilk taramasının katılımcılarına<sup>(14)</sup> ve metodolojiye ilişkin hususlar daha önce<sup>(14-16)</sup> bildirilmiştir. Erişkin nüfusumuzu temsil yeteneğindeki çalışma popülasyonu cinsiyet, yaş, coğrafi bölge ve kır-kent dağılımı bakımlarından katmanlanmıştır. Katılımcılardan bilgili rıza alınmıştır. Başlangıçta KKH tanısı konan bireyler dışlandıktan sonra, çalışmada 3555 kalıyordu. Bunların yaklaşık %24'ü 5-yıllık takipte ya muayene edilemeden sadece bilgi edinildi, ya da takipten uzaklaştı. Geri kalan ve 5 ila 12 yıl (ortalama 10.0 yıl) izlenen 2714 erkek ile kadın incelemeye alındı. İzlenmeyen kişiler ortalama 6.0 yaş daha gençti. Başlangıçta ortalama yaş 1345 erkekte 42.0 ( $\pm 15$ ), 1369 kadında 41.5 ( $\pm 15$ ) idi.

### Alkol içimi durumu hakkında bilgi edinme

Muayene ve bilgi formunda her katılımcıdan alkol içimi durumu hakkında sağlanan bilgi sonucunda, Tablo 1'de özetlenen 6 kategori belirlendi. Kategori 0: Hiç kullanmayan; kategori 1: ayda 1-3 kez bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 56 ml saf alkol tüketimine eşdeğer]; kategori 2: ayda 1-3 kez rakı (ya

da karışık içki) içenler [ayda ortalama 170 ml etanol]; kategori 3: haftada 1-4 kez bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 280 ml saf alkole eşdeğer]; kategori 4: haftada 1-4 kez rakı (ya da karışık içki) veya hemen hergün bira (ya da şarap) içenler [ayda ortalama 840 ml saf alkol tüketimine denk]; kategori 5: hemen her akşam rakı (ya da karışık içki) içenler [ayda ortalama 1870 ml etanole eşdeğer].

Ters yönde potansiyel etkiyi gözden kaçırmamak amacıyla, alkollü içki kullanan bireyler ılımlı ve aşırı içenler olarak ikiye ayrıldı. Ayda ortalama 560 ml saf alkole eşdeğerden fazla tüketenler aşırı içici olarak sınıflandı; bu grup kohortun %7.4'ünü oluşturup 187 erkekle 13 kadından ibaretti.

### Ülkemizdeki alkollü içki tüketimi ile denetleme

Onbeş yaş ve üzeri nüfusumuzun 36,7 milyon,  $\geq 20$  yaş nüfusumuzun 29,5 milyon olduğu 1990 yılında 420 milyon L bira [16.8 milyon L saf alkole eşdeğer], 49 milyon L rakı [22.1 milyon L saf alkole eşdeğer], 25 milyon L şarap [3 milyon L saf alkole eşdeğer] ve 5,6 milyon L votka [2.5 milyon L saf alkole eşdeğer] tüketilmişti. Buna göre 1990 yılında,  $\geq 15$  yaş nüfusumuz başına 1200 ml'ye karşılık gelen, toplam 44.3 milyon L saf alkol tüketilmişti.

Tarama verilerimizden erkeklerin %32.5'u, kadınların %3.6'sı olmak üzere, erişkinlerin %17.9'u arasında alkollü içki kullanmaktaydı. Şu halde, içki içen tahminen 6.6 milyon kişi günde ortalama 18.5 ml alkol (42 ml rakıya eşdeğer) içmekteydi. Bunlardan 5.46 milyonu 20 yaş ve üzerinde idi ve çalışma örnekleme nüfusunun 1/11240 oranındaydı.

Tablo 1'de aylık alkol içimi hususunda, kişinin içtiği gün ile şu ortalama miktarlar alınarak hesaplama yapıldı: bira 700 ml, şarap 230 ml, rakı (votka) 187 ml.

### Alkol içim durumu ile HDK-kolesterol verilerinin zaman içerisindeki tutarlılığının denetimi

Tablo 2'de kohort bireylerinin 1990 yılı ve müteakip taramalarda bildirdiği alkol sıklığı ile 1997/98 yılı ve sonraki iki taramada ölçülen HDL-kolesterol değerleri arasındaki korelasyon açıklanmaktadır. Sekiz ila 12 yıl ara ile bildirilen alkol alışkanlığında 0.61-0.67 ve de 2 ila 4 yıl ara ile ölçülen HDL-K değerleri arasında 0.59-0.68 gibi yüksek tutarlılık görülmektedir.

**Tablo 1:** 1990'da "sağlıklı" TEKHARF katılımcılarında alkol içimi durumuna ilişkin sınıflandırma

Kategori	n	E	K	alkol ml/ay	Tüm bireyler L/ay
0	2229	904	1325	0	0
1	69	53	16	56	3,9
2	190	173	17	170	32,3
3	26	23	3	280	7,3
4	144	132	12	843	121,4
5	56	55	1	1870	104,7
	2714	1340	1374		269,6

**Tablo 2:** Değişkenlerde zaman içinde tutarlılık (r)

	n	90/98	90/02	98/00	98/02	00/02	p<
HDL-kolesterol*				0.67	0.59	0.68	
Alkol sıklığı**	1565	0.67	0.61	0.77	0.70	0.75	0.01

\*Pearson, \*\* Spearman's rho

### Risk faktörlerinin ölçümü

İncelemenin içerdiği risk faktörler şöyle ölçüldü. Sistolik kan basıncı oturur konumda Erka marka sfigmomanometre ile sağ koldan 3 dakika arayla iki kez ölçülüp ortalaması alınarak mmHg olarak ifade edildi. Plazma total kolesterol ve HDL-kolesterol (çoğunlukla açlıkta) Reflotron cihazıyla kuru kimya yöntemiyle ölçülüp mg/dl olarak ifade edildi. Sigara içme alışkanlığı kişiden öğrenilip formda şu kademelerde işlendi: hiç içmemiş ve son 2 aydanberi bırakmış olanlar, az, orta ve çok içenler. Bel çevresi kişi ayakta dururken, iç çamaşırının üzerinden, hafif ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarıyla crista iliaca ortasındaki düzeyden mezüre ile ölçüldü. Serumda duyarlı (high-sensitivity) CRP düzeyi immunonefelometrik yöntemle ölçüldü.

Metabolik sendrom tanısı NCEP ATPIII tanımıyla<sup>(17)</sup> kondu, KKH tanısı taramaya katılan bireyin özgeçmişini ile kardiyovasküler sistem muayenesine ve elektrokardiyogramın (EKG) Minnesota kodlanmasına<sup>(18)</sup> dayandırıldı.

### İstatistik değerlendirme

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), sıklıklar yüzde

olarak ifade edildi. Değişkenlerin zaman içindeki tutarlılığına ilişkin korelasyon, sürekli değişkenler için Pearson, alkol içimi durumu için Spearman'ın rho korelasyonu ile değerlendirildi ve 2-uçlu anlamlılık testi uygulandı. TEKHARF çalışmasının 1990 taramasını izleyen 12-yıllık takibinde ortaya çıkan ölüm, koroner kökenli ölüm ve ölüme sürüklemeyen koroner kalp hastalığının yaştan bağımsız öngördürücülüğünü belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Erkek ve kadın ayrı ayrı değerlendirildi. Bu analizde 1990 yılında koroner kalp hastalığı tanısı alanlar dışlanmıştır. İstatistikler Windows için Epi-Info 2002 programı kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

Üç alkol içim dilimine göre, 167 fatal olmayan KKH, 80 KKH ölümü ve 144 diğer kökenli ölümün dağılımı Tablo 3'te erkek ve kadınlar için ayrı ayrı bildirilmiştir. KKH olaylarının, "ılımlı" içenlerde -içmeyenlere kıyasla- erkeklerde (%10 ile) daha az olduğu dikkat çekmektedir; içen 49 kadında olay olarak bir tek koroner dışı ölüme rastlanmıştır.

Alkol içim durumu sürekli bir değişken olarak kullanıldığında (“ılımlı” ve “aşırı” diye bir ayırım yapmaksızın) müteakip 12 yıldaki KKH’ni öngörmedeki lojistik regresyon analizinin sonucu Tablo 4’te verilmiştir. Buna göre, yaş ve sigara içiminin de ayarlandığı modelde, kadınlarda anlamlı olmayan ters bir ilişki eğilimi kaydedilirken, alkolün erkeklerde KKH olaylarını anlamlı olmayan yükseltici bir etkiye eğilimi bulunmaktadır. Kategori 5 içicilerinde bu etkinin, içmeyenlere kıyasla, %60 daha fazla olduğu hesaplanabilir. Bu eğilimler, ılımlı ve aşırı miktarda alkol kullananlarda yapılan regresyon analizinde anlamlı farklılaşma göstermedi.

Toplam mortalite bakımından, yaş ve sigara içimine ayarladıktan sonra, alkol içiminden anlamlı bir öngörü elde edilmedi (Tablo 4). Kadınlarda ılımlı içenlerde ölümlerde azalma eğilimi, aşırı içenlerde artma eğilimine rastlandıysa da, bu anlamlı olmaktan uzaktı.

**Metabolik sendroma cinsiyetlerde farklı etki**  
1990 yılındaki alkol içimine ilişkin 6 dilimin, yaş ve sigara içimi için ayarlandıktan sonra, 2000 yılındaki MS tanısını öngördürmesine ilişkin lojistik regresyon analizi Tablo 5’te özetlenmiştir. Alkol kullanımının erkeklerde MS olasılığını yükselttiği ( $p=0.002$ ), kadınlarda bu riski azalttığı ( $p=0.05$ ) saptandı. MS nisbi riski neredeyse her

akşam sert içki içenlerde içmeyenlere kıyasla erkeklerde 2.17 kat artmakta, kadınlarda %6’ya inmekteydi.

**Tablo 4:** 1990’da “sağlıklı TEKHARF katılımcı- larındaki alkol içimi durumunun 12-yıl takipte gelişen ölümler ve KKH için yaş ve sigaradan bağımsız öngörüsü

	Anlam	Eksp B	%95 CI
<b>Fatal ve nonfatal KKH için</b>			
Erkek n= 1340			
Yaş (yıl)	0.004	1.083	1.069; 1.097
Sigara kademesi	0.004	1.189	1.055; 1.34
Alkol içimi durumu 0-5	0.166	1.082	0.97; 1.21
Kadın n= 1373			
Yaş (yıl)	0.000	1.080	1.064; 1.096
Sigara kademesi	0.229	0.820	0.593; 1.134
Alkol içimi durumu 0-5	0.645	0.005	0.000; 3.5
Model 298 KKH’li içeriyordu (erkek 178, kadın 120)			
<b>Tüm ölümler için</b>			
Erkek n= 1340			
Yaş (yıl)			
Sigara kademesi	0.000	1.099	1.081; 1.117
Alkol içimi durumu 0-5	0.004	1.228	1.066; 1.415
Kadın n= 1373			
Yaş (yıl)			
Sigara kademesi	0.000	1.125	1.104; 1.146
Alkol içmeyen	0.062	1.291	0.987; 1.689
Az içenler	p trend 0.79	1	
Aşırı içenler	0.513	0.003	0.000; 9
	0.830	1.27	0.141; 11.5

Model 251 ölüm içeriyordu (erkek 125, kadın 126)

**Tablo 3:** Ölüm ve koroner olayların alkol içim dilimlerine göre dağılımı

	İçmeyen	%	Az içen	%	Aşırı içen	%
<b>Erkek n= 1340</b>						
Nonfatal KKH	87	9.6	17	6.8	20	10.7
Fatal KKH	40	4.4	8	3.2	6	3.2
Diğer ölüm	58	6.4	8	3.2	5	2.7
Olaysız	719	79.5	216	86.7	156	83.4
	904	100	249	100	187	100
<b>Kadın n= 1373</b>						
Nonfatal KKH	80	6.0	0	0	0	0
Fatal KKH	40	3.0	0	0	0	0
Diğer ölüm	86	6.5	0	0	1	7.7
Olaysız	1118	84.4	36	100	12	92.3
	1324	100	36	100	13	100

**Tablo 5:** 1990 TEKHARF katılımcılarında alkol içiminin 10 yıl sonraki MS için yaş ve sigaradan bağımsız öngörüsü

	Anlam	Exp B	%95 CI
Erkek n= 1339			
Yaş (yıl)	0.585	1.002	
Sigara kademesi	0.001	0.862	0.789; 0.942
Alkol içimi durumu (0-5)	0.002	1.138	1.047; 1.237
Kadın n= 1372			
Yaş (yıl)	0.066	1.007	1.000; 1.014
Sigara kademesi	0.005	0.809	0.699; 0.936
Alkol içimi durumu (0-5)	0.051	0.625	0.390; 1.001

Model 692 MS'lu içeriyordu (erkek 286, kadın 406)

### HDL-kolesterol ve kan basıncı üzerine etki

Tablo 6 alkol içmeyenlere kıyasla, ılımlı ve aşırı içen gruplarda 10 ve 12 yıl sonraki HDL-kolesterol düzeyleri ile lineer regresyon analizi ilişkisini içermektedir. Buna göre, aşırı alkol içen erkek grubunda yaş ve sigara ayarlı HDL-kolesterol yaklaşık 4 (%95 CI 1.7 ila 6.1) mg/dl daha yüksekti. Kadınlarda da aynı boyutta eğilim görüldüyse de, anlamlılığa ulaşmadı.

Lineer regresyon analizinde alkol içmeyenlere kıyasla, aşırı içen grupta 10 yıl sonraki sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri için ilişki Tablo 7'de sunulmuştur. Buna göre, aşırı alkol içen erkek grubunda yaş ve sigara ayarlı sistolik KB yaklaşık 5.3 (%95 CI 1.3 ila 9.4) mmHg yüksekti. Kadında ise ters yönde bir ilişki gözlemlendi: alkol içenlerde kan basıncı – anlamlı olmasa da düşme eğilimindeydi.

**Tablo 8:** 895 erkek 945 kadında yaş ve sigara içimi için ayarlı kısmi korelasyon katsayıları

	Alkol 6 kat.	Alkol 3 dilim	Alkol 6 kat.	Alkol 3 dilim
	Erkek		Kadın	
Bel çevresi	0.18	0.17	-0.05	-0.044
Sistolik kan basıncı	0.10	0.10	-0.005	-0.013
Diyastolik kan basıncı	0.12	0.11	0.003	-0.01
Total kolesterol	0.16	0.16	0.01	0.02
Trigliseridler	0.07	0.06	-0.04	-0.06
C-reaktif protein	0.026	0.026	-0.04	-0.051

Erkeklerde  $r > 0.09$ , kadında  $> 0.075$  anlamlı (2-üçlü anlamlılık)

**Tablo 6:** 1990 TEKHARF katılımcılarında alkol içiminin 10 ve 12 yıl sonraki yaş-ayarlı HDL-K'ü yükseltici etkisi

	Anlam	Fark mg/dl	%95 CI
Erkek			
Yaş (yıl)	0.000	0.209	0.15; 0.27
Aşırı içen/içmeyen ('00)	0.001	3.92	1.71; 6.13
Aşırı içen/içmeyen ('02)	0.000	4.17	2.10; 6.23
Kadın			
Yaş (yıl)	0.002	0.098	0.036; 0.160
Aşırı içen/içmeyen ('00)	0.342	4.69	
Aşırı içen/içmeyen ('02)	0.343	4.17	

**Tablo 7:** 1990 TEKHARF katılımcılarında alkol içiminin 10 yıl sonraki kan basıncıyla yaş ayarlı ilişkisi

	Anlam	Fark mmHg	%95 CI
Erkek			
Yaş (yıl)	0.000	0.68	0.57; 0.79
Aşırı içen/içmeyen (SKB)	0.010	5.33	1.29; 9.36
Aşırı içen/içmeyen (DKB)	0.004	3.7	1.2; 6.2
Kadın			
Yaş (yıl)	0.000	0.87	0.74; 0.99
Aşırı içen/içmeyen (SKB)	0.281	-10.1	-28.5; 8.28
Aşırı içen/içmeyen (DKB)	0.423	-5.3	

### Alkol içiminin bel, trigliserid, total kolesterol ve CRP ile korelasyonu

Alkol içimi erkek ve kadın yaşlandıkça azalıyor (r = -13, r = -0.05). Yaş ve sigara içimi için kontrol edilince, 6 kategorili alkol içim durumu bel çevresi ile 895 erkekte anlamlı korelasyon (r = 0.18), 945

kadında anlamlı olmayan ters ilişki ( $r = -0.05$ ) sergiledi (Tablo 8). Erkeklerde plazma total kolesterol ile çok anlamlı, trigliseridlerle alkol içimi arasında sınırdan anlamlı ( $p=0.074$ ) doğrusal ilişki bulundu; oysa kadınlarda total kolesterol ile ilişki yoktu, trigliserid ile ters ilişki eğilimi ( $p<0.28$ ) görüldü. CRP düzeyleriyle alkol içimi arasında erkeklerde anlamlı ilişki bulunmazken, kadında yine ters ilişki eğilimi ( $p=0.23$ ) saptandı.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada ana amaç alkol içimi durumuyla gelecekteki ölüm, KKH, MS gibi akıbetlerin öngörüsünü ve, bu akıbetlere ışık tutabilmek üzere, ilgili başlıca risk faktörlerinin ilişkisini incelemektir. Örneklemimizde elde edilen birkaç önemli bulgudan en önde geleni, alkol içiminin MS'yi erkekle kadında ters yönde belirlemesiydi. MS nisbi riski aşırı içki içen dilimde içmeyenlere kıyasla erkeklerde 2 kat artarken, kadınlarda (10 kata yakın) düşmekteydi. Bu şimdiye kadar edinilmiş bir bilgi değildir. Bu bulguyu açıklamaya çalışmadan önce, bu alanda ilgili risk faktörleriyle alkol içiminin ilişkisini yorumlamakta yarar var. Halkımızda HDL-kolesterol alkol içiminden önemli ölçüde olumlu etkilenmektedir. Bu, içmeyenlere kıyasla, aşırı miktarda içenlerde 4 mg/dl mertebesinde olup erkeklerde çok anlamlı, kadınlarda anlamlı olmayan bir eğilim halindeydi. Alkolden HDL'nin benzer ölçüde olumlu etkilenmesi, yılbaşında yayınladığımız bir çalışmada da görülmüştü<sup>(1)</sup>. Bu gözlem, literatürde ılımlı miktarda alkol kullanımının etkilerinin değerlendirildiği deneysel çalışmaların meta-analiziyle de uyumludur; şöyle ki, günde 30 g etanol alımının, HDL-kolesterol konsantrasyonlarını 3.99 (3.25 ila 4.73) mg/dl yükselttiği hesaplanmıştır<sup>(4)</sup>.

İki cinsiyette alkol içiminin konkordant etki gösterdiği HDL-kolesterol düzeylerinden farklı olarak, abdominal obezite göstergesi ile, bununla ilgili parametrelerden sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol ve bir ölçüde trigliseridler cinsiyetlerde diskordant davranış içindeydi: alkol

içimiyle erkeklerde anlamlı biçimde doğrusal bağıntı, kadınlarda bağıntısız ya da ters bağıntı trendi sergileniyordu. CRP düzeyleriyle ilişkide de –erkekten farklı olarak- kadında anlamlılığa ulaşmayan ters yönde bir trend mevcuttu. Bu gözlemden ılımlı alkol içiminin bile erkeklerde visceral adipoziteye önemli katkı yaptığı, kadında ise visceral adipoziteye katkı yapmak şöyle dursun, CRP düzeylerinin simgelediği inflamatuvar olayı hafifletme eğilimi yarattığı izlenimine varılabilir. Apo C-III ile ilgili araştırmamızda<sup>(20)</sup>, erkeklerde koroner riskle güçlü ilişki içinde bulunan total ve HDL-dışı apo C-III'ün, yaş için ayarlandıktan sonra da, alkol içim durumuyla iyi korelasyon sergilediğini bildirmiştik. Kadınlarda korelasyon bulunmamıştı.

Alkol alımının visceral adipozite aracılığıyla yol açtığı koroner risk konusunda cinsiyetlerde gözlemlenen farklılık, daha önce Türk erkek ve kadınlarında MS'un<sup>(19)</sup> ve apo C-III düzeylerinin<sup>(20)</sup> sürüklediği KKH riski bakımından da kaydedilmişti. MS'un beş unsurunun koroner riski erkeklerimizde tamamen açıklamasından farklı olarak, kadınlarımızda önemli bir rezidüel risk kalıyordu ki bu, LDL-kolesterol ve CRP düzeylerine atfedilebilirdi. Apo C-III dilimlerinin Türk erkeklerinde yarattığı yüksek KKH riski, yaş ve LDL-kolesteroleden bağımsız idiyken, kadınlarda bu değişkenlerden bağımsız değildi. Bu çalışmada yaş ve sigara içimi alkol alımı ile en güçlü bağıntı sergileyen değişkenlerdendi. Hem alkol, hem sigara içimi koroner ölüm ile bağımsız biçimde ilişkili bulunmuştur<sup>(21)</sup>. Yaş ve sigara içimi için ayarlandıktan sonra, alkol içimi durumu fatal ve fatal olmayan KKH için anlamlı bir öngördürücülük taşımadı. Ama anlamlılığa ulaşmasa da koroner risk için doğrultu, erkeklerde yükseltici, kadınlarda azaltıcı yön eğilimindeydi. Kadınlardaki bulgumuzun anlamı, sadece her 28 kadından birinin alkollü içki kullanması sonucu sınırlıdır. Ama her üç erkekten birinin alkol alışkanlığı olan örneklemimizde, Batılı popülasyonlarda artık yerleşmiş bir bilgi haline gelen ılımlı alkol alımının KKH riskini azaltması durumu<sup>(22-24)</sup>, erkeklerimizde hassaten araştırıldığı

halde gözlenmemiştir.

Bunu potansiyel olarak açıklayabilecek hususlardan ikisi alkol olarak şarap tüketiminin azlığı ve alkol alımının (örneğin her akşam az miktarda olacağına), hafta sonuna yığılmış (daha) bol miktarda alım olabilir. Fransız paradoksu olarak simgelenen anlayışta, alkol türlerinden özellikle şarabın koroner riski düşürücü etkisi sözkonusudur<sup>(25)</sup>. Ülkemizde tüketilen alkol hacminde şarabın payı %7'den az, örneklemimizde de buna benzer olduğu düşünülürse, bu durum kısmi bir etken olabilir. Ancak son 10 yıldaki gözleme dayalı çalışmalara göre, ılımlı alkol alımının olumlu koroner risk etkisinin, yalnız şaraba inhisar etmediğine, tüm alkol türlerinin düşük riskle bağıntılı olduğuna artık inanılmaktadır<sup>(4,22)</sup>. Diğer bir deyişle, yararın esas içki türünün diğer unsurlarından değil, alkolün kendisinden kaynaklanmaktadır<sup>(22)</sup>.

Alkolün biyolojik etkileri tüketilen alkolün miktarı ve sıklığına bağlıdır<sup>(13,24,26)</sup>. McElduff ve Dobson<sup>(24)</sup> alkolü haftanın 5-6 gününde tüketen kişilerin, haftada bir tüketen kişilere göre daha az majör koroner olaylara maruz kaldığını göstermişlerdir. İçen kişilerde kan basıncında yükselme, içilen miktardan çok, içim sıklığına bağlıdır<sup>(26)</sup>. Sert içki kullanan bireylerde ayarlı ortalama kan basıncının, şarap veya bira içenlere kıyasla daha yüksek olduğu da belirtilmiştir<sup>(27)</sup>. Erkeklerimizde alkol tüketim kalıbına bakılırsa, her 7 erkekten 6'sı ayda 1 ila haftada 4 kez içki kullandığını ve -karışık içki bildirmeyen çoğunluktan- %73'ünde esasta rakı olmak üzere sert içki, %24'ü bira, %1'i de şarap içtiğini bildirmişti. Bu içki kalıbı -belki viseral adipoziteye ve kan basıncında yükselmeye zemin hazırlayarak, HDL-kolesteroldeki olumlu etkiye rağmen ılımlı miktarda sayılabilecek alkol tüketiminde bile, KKH riskini yükseltici sonuca sürüklemiş olabilir.

Sonuç olarak, alkol içimine odaklanan bu prospektif incelemede, alkol tüketiminin Türk erkeklerinde metabolik sendromu, abdominal obezite ve kan basıncını artırdığı, kadınlarda MS'u azalttığı, HDL-kolesterol düzeyini her iki cinsiyette yükselttiği yargısına varıldı. Kadınlarda koroner

riski azaltıcı bir eğilime karşılık, alkol tüketim kalıbının erkeklerde koroner olayları yükseltme eğilimine soktuğu düşünüldü.

**Teşekkür:** TEKHARF Çalışmasının 12 yıllık taramalarına sağladıkları kısmi destekten ötürü çeşitli ilaç şirketlerine, Türk Kardiyoloji Derneği'ne ve lojistik desteği için, T.C. Sağlık Bakanlığı'na teşekkür borçluyuz.

## KAYNAKLAR

1. Onat A, Hergenç G, Uzunlar B, Ceyhan K, Uyarel H, Yazıcı M, Doğan Y, Özmay M, Toprak S, Sansoy V: Türk toplumunda koroner risk faktörü olarak HDL-kolesterol: öngördürücülüğü, belirleyicileri ve ilişkileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2003;31:9-16
2. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse IL, Rogers P: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. Hypertension 1985;7:707-13
3. Ascherio A, Rimm EB, Giovanucci EL, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, et al: A prospective study of nutritional factors and hypertension among US men. Circulation 1992; 86:1475-84
4. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ: Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. BMJ 1999;319:1523-8
5. Camargo CA Jr, Rimm EB: Epidemiologic research on moderate alcohol consumption and blood pressure. Alcohol and cardiovascular system, research monograph 31. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 1996;25-62 (Publ.No. 96-4133)
6. Moore RD, Pearson TA: Moderate alcohol consumption and coronary artery disease: a review. Medicine 1986; 65:242-67
7. Marmot M, Brunner E: Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U-shaped curve. BMJ 1991; 303:565-8
8. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens CH: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. N Eng J Med 1993;329:1829-34
9. Hulley SB, Gordon S: Alcohol and high density lipoprotein



- cholesterol. Causal inference from diverse study designs. *Circulation* 1981;64:57-63
10. Thornton J, Symes C, Heaton K: Moderate alcohol intake reduces bile cholesterol saturation and raises HDL cholesterol. *Lancet* 1983;2:819-22
  11. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al: Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park heart study. *Lancet* 1986;2:533-7
  12. Ernst E, Resch KL: Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-63
  13. Hendriks HF, Veenstra J, Velthuis-te Wierik EJ, Schaafsma G, Kluit C: Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ* 1994;308:1003-6
  14. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: I. Yöntemin tanımı. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991;19:9-15
  15. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükaray: Serum lipids and their interrelation in Turkish adults. *J Epidemiol Comm Hlth* 1992;46:470-6
  16. Onat A: Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. *Atherosclerosis* 2001;156:1-10
  17. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001;285:2486-97
  18. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ, *Cardiovascular Survey Methods*, 2nd edn. Geneva, WHO, 1982:p.124-127
  19. Onat A, Ceyhan K, Başar Ö, Erer B, Toprak S, Sansoy V: Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002; 165:285-92
  20. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Fobker M, Ceyhan K, Toprak S, Assmann G: Apolipoprotein C-III, a strong discriminant of coronary risk in men and a determinant of adverse risk profile in both genders. *Atherosclerosis* 2003;168:81-9
  21. Rosengren A, Wilhelmsen L, Wedel H: Separate and combined effects of smoking and alcohol abuse in middle-aged men. *Acta Med Scand* 1988;223:111-81.
  22. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ: Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *BMJ* 1996;312:731-6
  23. Camargo CA Jr, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH: Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:372-5
  24. McElduff P, Dobson AJ: How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *BMJ* 1997;314:1159-63
  25. Renaud S, de Lorgeril M: Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992;339:1523-6
  26. Russell M, Cooper ML, Frone MR, Welte JW: Alcohol drinking patterns and blood pressure. *Am J Publ Health* 1991; 81:452-7
  27. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA: The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986;73:628-36