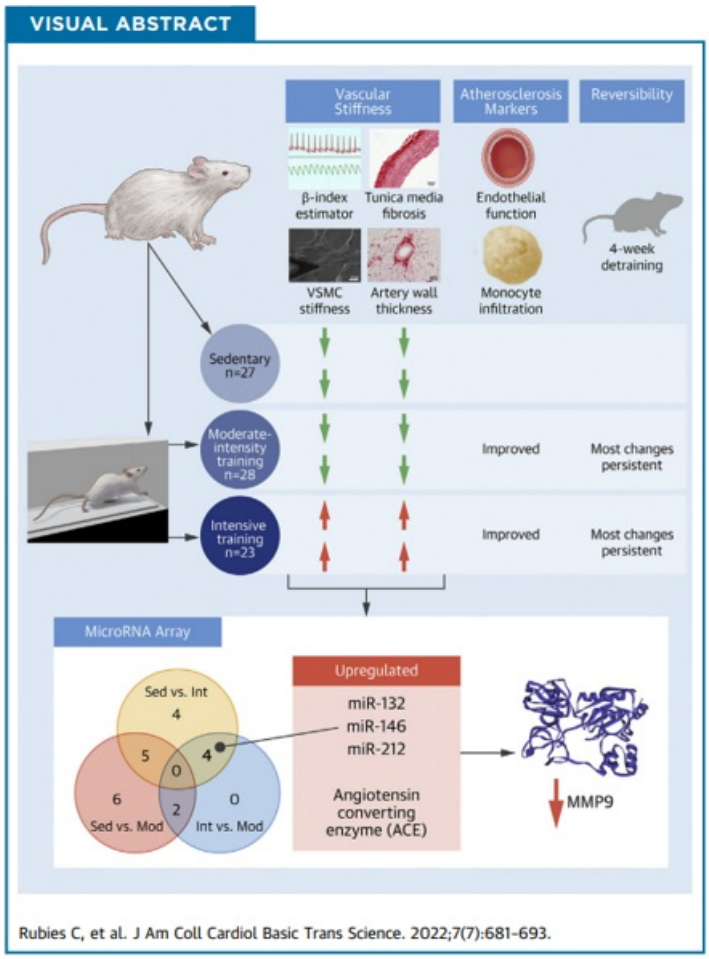
.

Uzun Dönem Şiddetli Egzersiz, Seçici Olarak TunikaMedia'ya Zarar Vererek Damar Hasarlanmasını Kolaylaştırır: Deneysel Kanıt

Dr. Deniz Aytekin

Uzun Dönem Şiddetli Egzersiz, Seçici Olarak TunikaMedia'ya Zarar Vererek Damar Hasarlanmasını Kolaylaştırır: Deneysel Kanıt

Dr. Deniz Aytekin



Düzenli fiziksel aktivite, kardiyovasküler (KV) hastalık yükünü azaltmak için etkili birtedavi stratejisidir. Obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri, genellikle fiziksel aktivite programlarının başlatılmasından sonra azalır ve genelolarak KV ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranında düşüş görülür.

Uzun mesafe ve ultra uzun mesafe yarışlarının ortaya çıkması ve popülerleşmesiyle birlikte, şimdilerde egzersiz daha yüksek yoğunlukta ve daha uzun süreler boyunca yapılmaktadır. Son 20 yılda, klinik ve deneysel veriler, sağlıklı ve genetik yatkın sporcularda çok yüksek yoğunluklu dayanıklılık antrenmanlarının, özellikle atriyalfibrilasyon ve ventriküler aritmiler gibi beklenmedik KV yan etkilerini ortaya çıkarmıştır. Daha yeni bulgular, aşırı egzersizin olumsuz vaskülerremodeling'i teşvik ettiğini göstermektedir. Küçük çaplı çalışmalar, aşırı uzun mesafe koşucularının beklenenden daha yüksek koroner arter kalsiyum skoruna (CACS) sahip olduğunu gözlemlemiştir, bu da KV komplikasyonlarına yüksek risk anlamına gelmektedir.

Fiziksel aktivitenin potansiyel olarak zararlı vasküler sonuçları tartışmalı olduğundan, bu çalışma, uzun süreli çok yüksek yoğunluklu egzersizin vasküler yapı ve fonksiyon üzerindeki sonuçlarını, orta düzeyde antrenmanla karşılaştırarak bir hayvan modelinde analiz etmeyi ve ilişkili mekanizmaları ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır.

Yöntem:

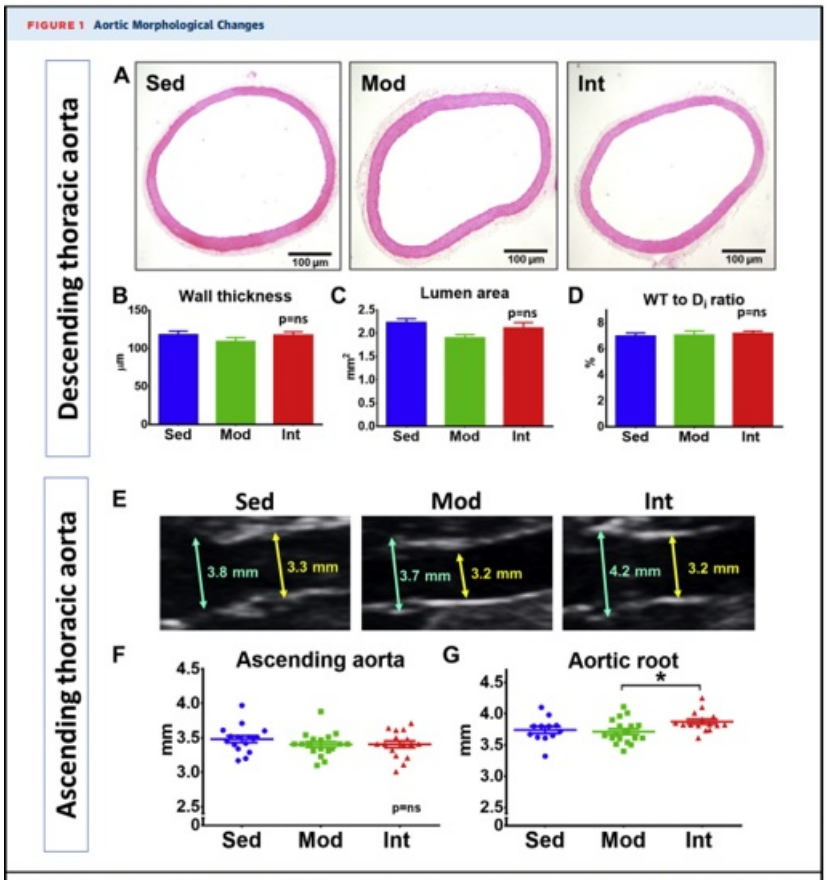
Erkek Wistar sıçanları rastgele olarak sedanter grup (SED) (n = 27) veya orta düzeyde antrenman yükü (MOD) (35 cm/s, 45dakika; n = 28) veya yoğun antrenman yükü (INT) (60 cm/s, 60 dakika; n = 23) olarak bir koşu bandında atanan sıçanlar

kullanıldı. Haftada 5 gün, 16 hafta boyunca antrenman uygulandı.

Antrenman yoğunluğunun yaklaşık olarak VO2max %60 ‘na(MOD) ve %85’ine (INT) denk geldiği tahmin edilmektedir. Ayrıca, antrenmansızlık etkilerini test etmek için ek bir sıçan grubu ek olarak 4 hafta boyunca sedanter olarak tutuldu.

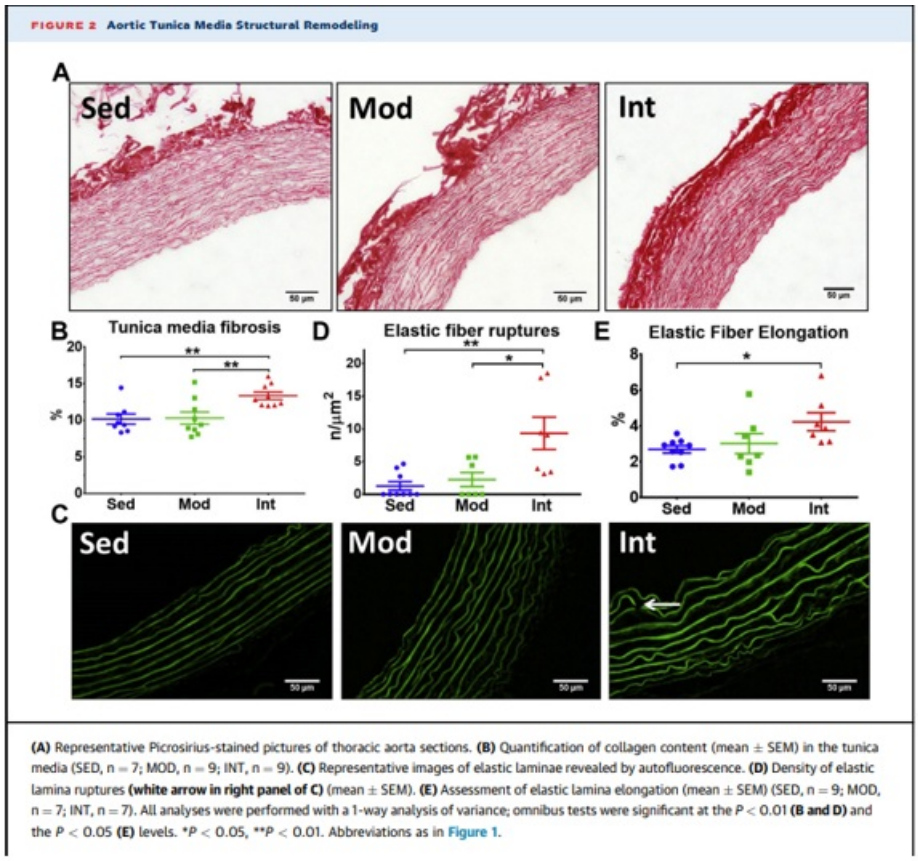
Sonuçlar:

- Aorta proksimal düzeyde değerlendirildiğinde, INT sıçanlarının MOD ve SED hayvanlara göre anlamlı derecede daha geniş bir aort köküne sahip olduğunu bulduk (Şekil 1G).



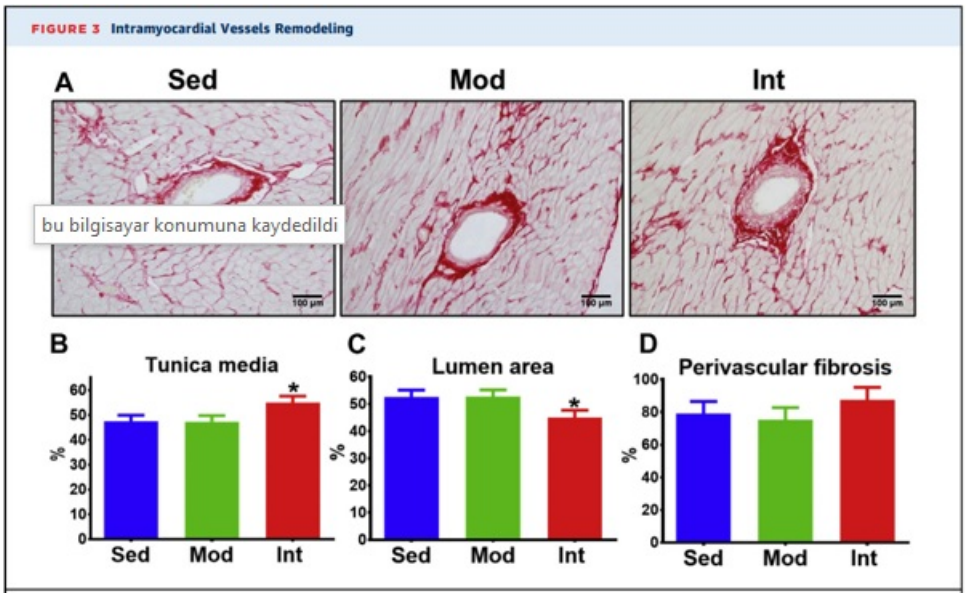
(A) Representative microphotographs of hematoxylin/eosin-stained thoracic aorta sections from sedentary (SED) (n = 10), moderate (MOD) (n = 6), and intensive (INT) (n = 6) training groups. **(B to D)** Quantification (mean ± SEM) of tunica media thickness **(B)**, lumen area **(C)**, and wall thickness to lumen diameter ratio **(D)**. **(E)** Representative echocardiographic images of the root **(blue arrow)** and ascending thoracic aorta **(yellow arrow)**. **(F and G)** Echocardiographic measurements (mean ± SEM) of ascending aorta **(F)** and aortic root **(G)** diameters (SED, n = 16; MOD, n = 17; INT, n = 16). All analyses were performed with a 1-way analysis of variance; the omnibus test was only significant for **G** at the $P < 0.05$ level. *$P < 0.05$.

- Elastik laminalar, INT sıçanlarında MOD ve SED gruplarına kıyasla daha fazla rüptüre olmuş (Şekil 2D) ve daha fazla uzamıştı (Şekil 2E).



(A) Representative Picrosirius-stained pictures of thoracic aorta sections. **(B)** Quantification of collagen content (mean ± SEM) in the tunica media (SED, n = 7; MOD, n = 9; INT, n = 9). **(C)** Representative images of elastic laminae revealed by autofluorescence. **(D)** Density of elastic lamina ruptures **(white arrow in right panel of C)** (mean ± SEM). **(E)** Assessment of elastic lamina elongation (mean ± SEM) (SED, n = 9; MOD, n = 7; INT, n = 7). All analyses were performed with a 1-way analysis of variance; omnibus tests were significant at the $P < 0.01$ **(B and D)** and the $P < 0.05$ **(E)** levels. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$. Abbreviations as in Figure 1.

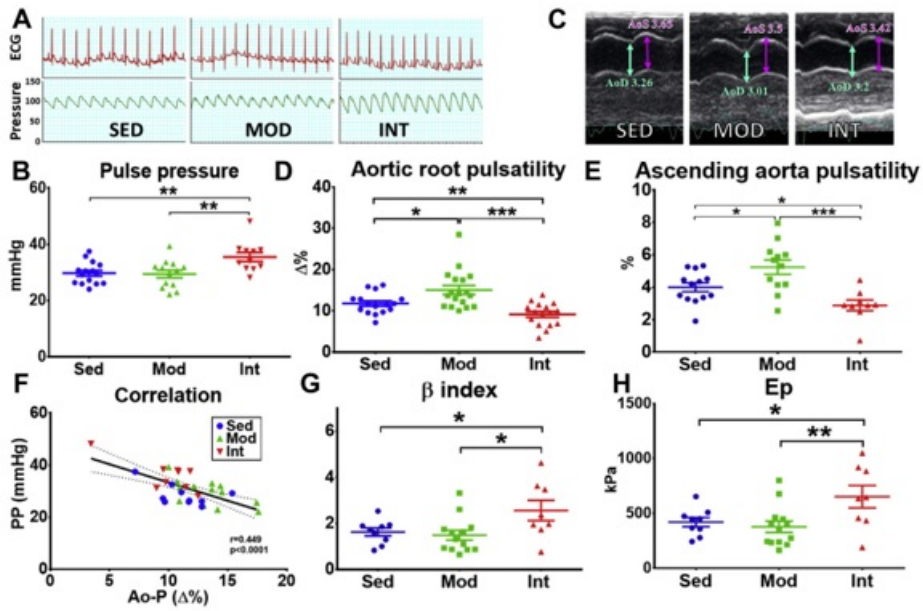
- Muskülerarterleri değerlendirmek için orta ventrikülintra-miyokardiyal arterler seçildi (Şekil 3A). INT egzersizi, MOD ve SED gruplarıyla karşılaştırıldığında tunikamedia alanının göreceli boyutunda önemli bir artış (Şekil 3B) ve dolayısıyla daha dar bir lümen (Şekil 3C) ile ilişkilendirildi.



(A) Representative Picrosirius-stained pictures of intramyocardial arteries. **(B to D)** Area (mean ± SEM) of tunica media **(B)**, lumen **(C)**, and perivascular fibrosis **(D)** adjusted for total vessel area (SED, n = 9; MOD, n = 9; INT, n = 9). Analyses were performed with a linear mixed-effects model (vessel nested into ventricle, nested into rat). Omnibus tests were significant at the $P < 0.05$ level **(B and C)**. $^{*}P < 0.05$. Abbreviations as in Figure 1.

- Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı gruplar arasında benzerken nabız basıncı, INT sıçanlarında MOD ve SED sıçanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksekti (Şekil 4B).
- Ekokardiyografik veriler (Şekil 4C) MOD sıçanlarında SED sıçanlara kıyasla aort kökü ve assendanaortadapulsatilitenin iyileştiğini, ancak INT egzersizin bu etkiyi tersine çevirdiğini gösterdi (Şekiller 4D-4E): Aortikpulsatilite bu grupta diğer iki gruba göre daha düşüktü. Nabız basıncı ile aortikpulsatilite ters orantılıydı (Şekil 4F), bu da artmış nabız basıncının altta yatan düşük bir aort distensibilitesini yansıttığını göstermektedir. Son olarak, sertlik belirteçleri (β-index ve Ep), INT sıçanlarında MOD ve SED sıçanlara kıyasla daha sert bir aortaya işaret ediyordu (Şekiller 4G-4H).

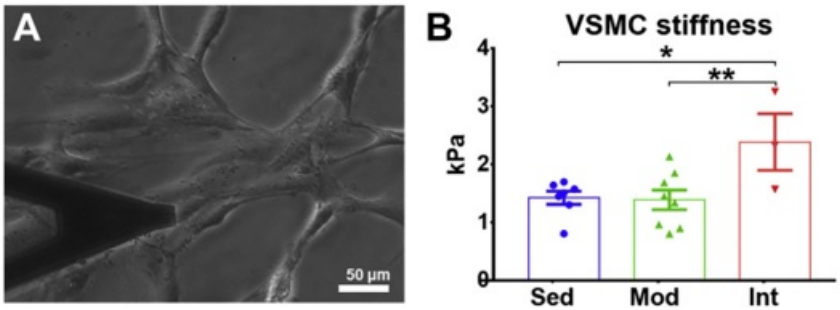
FIGURE 4 Aortic Stiffness Assessment



(A) Representative invasive blood pressure recordings in all groups. Both the electrocardiogram **(top)** and the central arterial pressure **(bottom)** are shown. **(B)** Quantification (mean ± SEM) of pulse pressure (PP), obtained from central pressure recordings in all groups (SED, n = 15; MOD, n = 13; INT, n = 11). **(C)** Representative echocardiographic images (M-mode) of ascending aorta in all groups. The maximum aortic systolic (AoS) **(purple arrow)** and aortic diastolic (AoD) **(cyan arrow)** diameters are shown. **(D and E)** Quantification (mean ± SEM) of aortic root **(D)** and ascending aorta **(E)** pulsatility obtained from echocardiographic data (SED, n = 16; MOD, n = 19; INT, n = 17). **(F)** Correlation between hemodynamic and echocardiographic data (Ao-P). **(G and H)** Estimation (mean ± SEM) of arterial stiffness by the β-index **(G)** and elastic modulus (Ep) **(H)** (SED, n = 9; MOD, n = 13; INT, n = 8). Most analyses **(B, D, E, G, H)** were performed with a 1-way analysis of variance; omnibus tests were significant at the $P < 0.001$ **(D and E)**; $P < 0.01$ **(B)** and $P < 0.05$ **(G and H)** levels. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$. Abbreviations as in Figure 1.

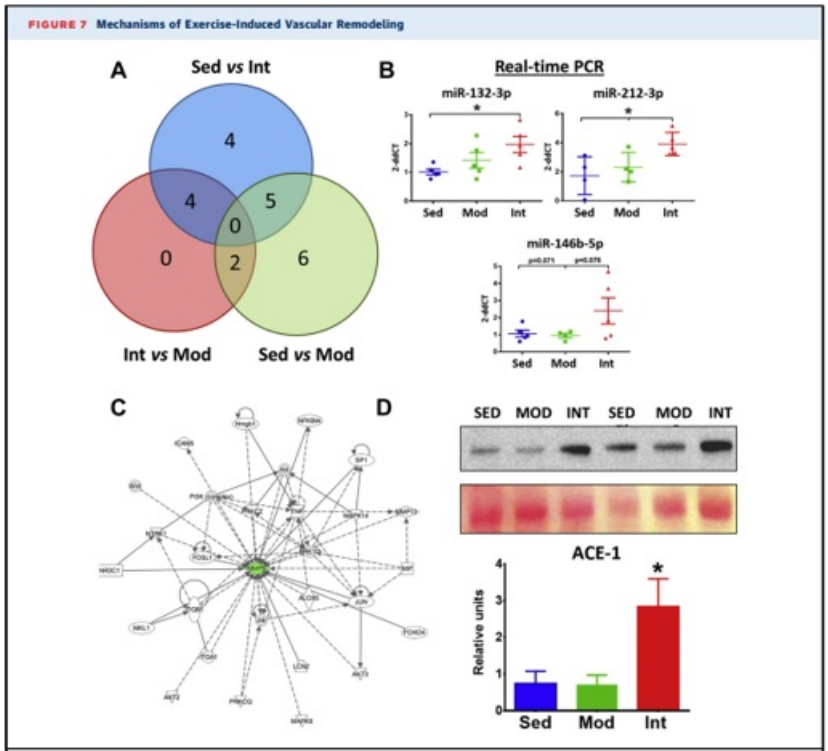
- INT antrenmanı tarafından indüklenen aort sertleşmesinin altında yatan mekanizmaları daha iyi anlamak için, AFM (atomicforcemicroscopy) ile aortikVSMC'lerin (vascularsmoothmusclecell) hücresel sertliğini ölçüldü.AortikVSMC'ler, SED ve MOD sıçanlardan elde edilenler arasında benzer hücresel sertlik izlendi. Profibrotik bir ortam ve daha sert bir aort ile uyumlu olarak, INT sıçanlardan elde edilen VSMC'ler, SED ve MOD sıçanlara göre daha sertti (Şekil 5).

FIGURE 5 VSMC Stiffness Measurement By Atomic Force Microscopy



(A) Cultured vascular smooth muscle cells (VSMCs) with the AFM cantilever **(left)**. **(B)** VSMC stiffness measurements (mean ± SEM) in all groups **(right)**. Analyses were performed with a linear mixed-effects model (each measurement nested into cell, and each cell nested into rat). The omnibus test was significant at the $P < 0.05$ level. $^{*}P < 0.05$; $^{**}P < 0.01$.

- Önceki çalışmalar, anjiyotensinII'nin miR-212, miR-132 ve miR-146b'ninup-regülasyonunu indüklediğini göstermiştir. Aortik dokuda anjiyotensin-I ile -II dönüşümünü teşvik eden başlıca enzim olan anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE)-1 seviyelerini ölçerek, INT grubunda MOD ve SED gruplarına kıyasla anlamlı derecede yüksek ACE-1 protein seviyeleri bulundu (Şekil 7D).



(A) Venn diagram showing the 21 unique miRNAs that were deregulated between the different comparisons in the miRNA microarray analysis of thoracic aorta. **(B)** Relative expression (mean ± SEM) by RT-PCR of the miRNA that were deregulated in the INT group in comparison to both SED and MOD groups in the miRNA array. **(C)** Ingenuity analysis of the validated targets of the 3 selected miRNAs. Analyses point to MMP9 as a central component of the largest network including validated targets of miR-132-3p, miR-212-3p, and miR-146b-5p. **(D)** Representative ACE-1 blots and Ponceau-stained membranes **(top)**, and relative quantification (mean ± SEM) of ACE-1 protein in all groups **(bottom)**. (SED, n = 6; MOD, n = 7; INT, n = 6). Analyses were performed with 1-way analysis of variance; omnibus tests were significant at the $P < 0.05$ level. $^*P < 0.05$.

Tartışma:

Bu çalışma, uzun süreli yoğun egzersiz yükünün elastik ve musküler arterlerinin yapısal ve fonksiyonel özelliklerinde olumsuz değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın 4 temel bulgusu şunlardır:

1. Yoğun egzersiz, tunikamediafibrozunu ve sertleşmeyi, elastik lamina anormalliklerini, intramiyokardiyal arterlerin kalınlaşmasını ve VSMC sertleşmesine neden olmuştur;
2. Endotel fonksiyonu, orta düzeyde ve yoğun antrenman sonrasında benzer şekilde iyileşmiştir, ancak vazodilatör ve vazokonstriktör mediyatörlerin dengesi yoğun antrenmanda bozulmuştur;
3. Egzersiz kaynaklı remodeling kısa süreli antrenmandan sonra devam etmiştir;
4. MikroRNAremodeling ve renin-angiotensin sistemi, yoğun antrenman yapan hayvanlarda artmış fibroz ve vasküler sertleşmenin aracı olabilir.

Genel olarak, tunikamediafibroz ve sertleşme, intramiyokardiyal arterlerin daralması ve vazodilatör-vazokonstriktör mediyatörlerin dengesizliği, orta düzeyde egzersizin faydalarından yoğun egzersizin olası zararlı sonuçlarına geçişin niteliksel olarak karakterize etmektedir.

Orta düzeyde fiziksel aktivitenin faydaları yıllardır kabul edilmiş olsa da çok yüksek şiddetteki egzersizin olası zararlı vasküler sonuçları ancak son zamanlarda iddia edilmiştir.

En ikna edici kanıt, 1 milyondan fazla kadını içeren büyük bir İngiliz retrospektif çalışmadan gelmiştir. Bu çalışmada, sınırlı (haftada 4 kez) zorlu fiziksel aktivite, hiç egzersiz yapmayanlara kıyasla miyokard enfarktüsü ve serebrovasküler hastalık riskini azaltmıştır. Bununla birlikte, zorlu fiziksel aktivite haftada 4'ten fazla yapılırsa, serebrovasküler risk artmış ve zorlu egzersiz günlük yapıldığında kardiyak risk artmıştır.

Çok yüksek yoğunlukta antrenman yapan bazı sporcularda beklenenden daha yüksek koroner arter hastalığı (KAH) yükü gözlemlenmiş ve bu durumun artan kardiyovasküler riskle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Önemli bir çalışmada, maraton koşucularında koroner kalsiyum skorları, risk faktörleriyle eşleştirilmiş bir kohortla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Bazı sonraki çalışmalar, maraton koşusu ile artmış koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişkiyi doğrulamışken, diğerleri bu ilişkiyi doğrulamamıştır.

Sharma grubunun verileri, sporcularda artmış koroner kalsifikasyonun klasik risk faktörlerinin varlığından bağımsız olduğunu desteklemektedir. Göreceli olarak kısa süreli yüksek yoğunluklu antrenman dönemleri güvenli ve faydalı gibi görünmektedir, ancak çok uzun süreli antrenman sonrasında uyarlanamayan remodeling meydana gelebilir.

Bu bağlamda, hayvan modelimiz insanlarda 10 ila 12 yıllık düzenli zorlu antrenman dönemine yaklaşık olarak eşdeğer olduğu tahmin edilmiştir.

Cooper ClinicLongitudinal Çalışması, en aktif bireylerde (yani, haftada 3.000'den fazla MET-dk yapanlar) koroner kalsiyum skoru (CACS) >100 olanların düşük CACS'ye sahip olanlara göre kardiyovasküler ölüm riskinin 9 kat daha yüksek olduğunu önermektedir. Ayrıca, DeFina ve diğerleri, koroner kalsifikasyonu olmayanlarda (CACS < 100) en aktif bireylerde ölüm oranının %45 azaldığını (95% CI: %6-%68) bulmuş, ancak yüksek koroner kalsiyum yükü olanlarda bu azalmanın olmadığını (HR: 0.77 [95% CI: 0.52-1.15]) göstermiştir.

Bu nedenle, biyolojik olarak olası olsa da atletlerde koroner kalsifikasyonun daha düşük kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyecek kanıtlara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda göreceli olarak korunmuş endotel hücrelerine karşılık olarak, INT sıçanlarında tunikamedia açıkça hasar görmüştür. Arteriyel duvarın mekanik özellikleri, özellikle ekstraselüler matriksin kompozisyonu, özellikle kollajen içeriği ve elastik laminaların bütünlüğü tarafından belirlenir. Hayvan modelimizde yoğun bir egzersiz yükü, tunikamediafibrozunu ve elastik liflerin kırılmalarını indükleyerek daha sert bir aorta ve daha yüksek bir nabız basıncı, kardiyovasküler riski öngören bir sertlik belirteci olan temeli sağlar. Ayrıca, yoğun antrenman yapan sıçanların aortasında daha sert VSMC'lerin artmasının da vasküler sertliğin artmasına katkıda bulunabileceği daha önce gösterilmiştir. Bu bulgu, bazı çalışmalarda aktif kişilere kıyasla sporcuların daha sert arterlere sahip olduğunu gösterirken, çelişkili veriler de yayınlanmıştır. Yoğun bir egzersiz yükünden sonra vaskülerremodeling, "vasküler yaşlanma" olarak adlandırılan tunika medya dejenerasyonu ve aortun sertleşme ve genişlemesi gibi ilerleyici bir süreci hatırlatır. Vasküler yaşlanmanın, proksimal aorttaki elastik laminaların yorgunluk ve kırılmasından kaynaklandığı ve aterosklerozu olmayan hastalarda kardiyovasküler olayların temelinde olduğu iddia edilmiştir.

Modelimizde, yoğun egzersiz seansları sırasında tekrarlayan büyük kalp debisi artışlarının, kollajen birikimi ve elastin parçalanmasıyla sonuçlanarak arteriyel uyumun azalmasına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Çoğu klinik çalışmada, sporcularda artmış koroner kalsifiye plakların olduğunu, sporcuların ve spor yapmayan kişilerin benzer olmayan kalsifiye olmayan plaklara sahip olduğu izlenmiştir. Ateroskleroz belirteçlerinin olmamasına rağmen, belirgin bir vaskülertunika medya hasarıyla birlikte atletlerde koroner kalsifikasyonun tunika medyada başlatılan bir süreci içerebileceği düşünülebilir. Bu hipotezi doğrulamak için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Bulgularımız, yoğun antrenman sonrası zararlı bir vaskülerremodeling'i destekleyen profibrotik bir çevrenin varlığıyla uyumludur ve bu durumun renin/angiotensin sistemi aktivasyonu ve miR-132, miR-212 ve miR-146b yükselmesiyle olası bir şekilde aracılık edebilir. Bu 3 miRNA'nın zorlu egzersiz kaynaklı zararlı vaskülerremodeling'deki rolü klinik gözlemler tarafından desteklenmektedir. Amatör sporcularda, dolaşımdaki miR-132 maraton koşusundan sonra artarken daha kısa bir 10 km yarışından sonra artmaz.

Bu makalede, vaskülerremodeling'in fiziksel aktivitenin yüküne bağlı olarak doğrusal olmayan bir şekilde olduğunu gösteriyoruz. Bu durum, bazı klinik çalışmalarda gözlenen çok yüksek yoğunluklu egzersizin olumsuz vasküler sonuçlarının temeli olabilir. Bu artan kardiyovasküler riskin, artan AF riskiyle birlikte, genel mortalite üzerinde bir etkisi olup olmadığı tartışmalıdır.

Genel popülasyonda, orta düzeyde egzersiz mortaliteyi azaltmıştır, ancak fiziksel aktivitenin çok yüksek dozlarında mortalite daha da azalmamaktadır. Üst düzey sporcuların non-aktiflere göre daha uzun yaşadığı görülmekle birlikte, bu sağkalım avantajı fiziksel aktiviteye, aynı zamanda beslenme ve sosyoekonomik faktörlere bağlı olabilir. Tüm bu veriler, egzersizin en büyük faydalarının orta düzeyde uygulandığında elde edildiğini göstermektedir.

Çalışma Sınırlılıkları:

İlk olarak, hayvan modellerinden insanlar için sonuç çıkarılması, özellikle farklı antrenman yüklerinin etkisi açısından zor olabilir.

Çalışmamızın klinik önemi, benzer hayvan modelindeki önceki sonuçların sporcularda doğrulanmasıyla desteklenmektedir. Örneğin, egzersize bağlı atriyal fibrozis öncelikle benzer bir modelde önerilmiş ve daha sonra sporcularda doğrulanmıştır.

Önemli bir nokta olarak, yalnızca genç erkek fareler kullandık ve bulgularımızı dişi farelerdeki veya yaşamın daha sonraki evrelerindeki remodeling'e genelleştiremeyiz. Cinsiyet farkları özellikle önemli olabilir. Artmış koroner kalsifikasyon gösteren çoğu çalışma erkek sporcularda yapılmıştır, ancak daha kötü sonuçlar özellikle en aktif kadınlarda kanıtlanmıştır. Uzun süreli zorlu egzersizin hem vaskülerremodeling hem de klinik açıdan erkeklerde ve kadınlarda benzer sonuçları olup olmadığı test edilmelidir. Modelimiz uzun süreli egzersizi yeniden oluşturmaktadırve daha kısa süreli antrenman dönemleri farklı sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, yalnızca dayanıklılık antrenmanı test edildi ve sonuçlar diğer spor türlerine genelleştirilemez. İkinci olarak, stres potansiyel bir karıştırıcı faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Elektrik şoklarını en aza indirmek için maksimum özen gösterildi ve uygun şekilde uyum sağlamayan fareler dışlanmıştır. Önceki raporlar, yoğun antrenmanlı farelerde belirgin stres olmadığını belirtmiştir.

Sonuçlar:

Çalışmamız, uzun süreli yüksek yoğunluklu dayanıklılık egzersizinin tunikamedia hasarına bağlı olarak vasküler sertleşmeyi teşvik ettiğini göstermektedir. Dayanıklılık antrenmanı dışındaki spor türlerinin etkilerinin araştırılması gerekmektedir.

Çok yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite ile uğraşan sporcularda yapılan geniş çaplı çalışmalar sonuçlarımızı doğrulamak ve uzun vadeli sonuçları değerlendirmek için gereklidir. Bununla birlikte, doğru egzersiz tahminlerini sağlayan sağlam, iyi kontrol edilmiş doğrulayıcı çalışmaların insanlarda yürütülmesi zorlu olabilir çünkü egzersiz pratiği uzun süreli olmakla birlikte

değişken bir doğaya sahiptir.

KAYNAK

Long-TermStrenuousExercisePromotesVascularInjurybySelectivelyDamagingtheTunica Media: ExperimentalEvidence

Cira Rubies PhD [a] [*], Montserrat Batlle PhD [a b] [*], Maria Sanz-de la Garza MD,PhD [c], AnaPaula Dantas PhD [a], Ignasi Jorba PhD [d e f], Guerau Fernandez PhD [g], Gemma Sangüesa PhD [a b], Marc Abuli MD [c], Josep Brugada MD, PhD [a b c], Marta Sitges MD, PhD [abc], Daniel Navajas PhD [e f], Lluís Mont MD, PhD [a b c †], Eduard Guasch MD, PhD [a b c †]