.

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Çalışma Grubunda Fiziksel Aktivite, Koroner Arter Kalsiyumu ve Kardiyovasküler Sonlanımlar

Dr. Mustafa Karanfil

Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışma grubunda Fiziksel Aktivite, Koroner Arter Kalsiyumu ve Kardiyovasküler sonlanımlar

Giriş
Fiziksel aktivite mortalite, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperkolesterolemi, kanser riski ve demans üzerine tüm yaş, cinsiyet ve yaş gruplarında olan faydalı etkileri sebebiyle genel iyi ve sağlıklı olma haliyle ilişkilidir. Fiziksel aktivitede ufak artışların anlamlı sağlık katkılarına sebep olduğu bilinmektedir. 2018 fiziksel aktivite kılavuzu mortalite faydası için fiziksel aktivitenin bir alt sınırı, en iyi fiziksel aktivite miktarı ve yüksek miktarda fiziksel aktivitede belirlenmiş risk olmadığını belirtir. Bazı çelişkili sonuçlar özellikle yüksek miktarda fiziksel aktivite ile kardiyovasküler sonlanım arasındaki ilişkinin sorgulanmasına neden olmuştur.
DeFina ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek fiziksel aktivitenin kalsiyum skoru yüksek grupta güvenli olduğunu ortaya koymuştur fakat bu çalışmanın yürütüldüğü grubun homojen olması nedeniyle genellenebilirliği azdır.
Bu nedenle bu çalışmada Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışmasındaki verilerden faydalanılarak çok uluslu kadın ve erkekleri içeren grupta fiziksel aktivite, koroner arter kalsiyumu (KAK) ve kardiyovasküler sonlanım üzerine olan bilgilerimizi artırmaktadır

Hasta Grubu ve Metod
Hasta grubu: Prospektif, çok merkezli kendini beyaz (%38,5), siyahi (%27,5), hispanik (%22.1) ve çinli(%11.9) olarak tanımlayan 45 ve 84 yaş arası başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan 2000 ve 2002 yılları arasında Amerika' nın 6 ayrı bölgesinden 6814 kadın ve erkeğin dahil edildiği MESA çalışması verilerinden fiziksel aktivite ve koroner arter kalsiyum verileri olan hastalar dahil edilmiştir.

Fiziksel Aktivite (FA): MESA çalışması kişinin kendi beyanlarını esas alarak fiziksel aktivite miktarını belirleyen; Crosss-Cultural Activity Participation Study' den uyarlanan ve kişinin geçen son aydaki ortalama bir haftadaki fiziksel aktivite paternini anlamayı hedefleyen Typical Week Physical Activity anketini her vizitte katılımcılara uygulamıştır.

Koroner Arter Kalsiyumu (KAK): Tomografik olarak elde edilen kalsiyum skoruna göre eğer tespit edilen kalsiyum yoksa tespit edilemeyen KAK, eğer tespit edilebilen KAK varsa <100 Agatson ünite (AÜ) düşük risk, >100 AÜ yüksek risk olarak tanımlanmıştır.

Değişkenler: Bazal sosyoekonomik bilgiler, yaş, cinsiyet, milliyet, vücut kitle indeksi, lipid seviyeleri, kan basıncı, tütün kullanımı, statin kullanımı, tansiyon ilacı kullanımı, diyabet durumu standart bir soru formu kullanılarak ya da her vizitte değerlendirilerek kaydedildi.

Sonlanım noktaları: MESA'da kardiyovasküler hastalığı (KVH)miyokard enfarktüsü, resüsite edilmiş kardiyak arrest, kesin veya muhtemelen anjina, ölümcül koroner kalp hastalığı, ölümcül ve ölümcül olmayan inme, diğer aterosklerotik ölüm ve diğer kardiyovasküler ölümlerin bileşimi olarak tanımlamıştır. Tüm nedenlere bağlı ölüm, herhangi bir nedenden ölüm olarak tanımlanmıştır.

Sonuçlar: 6777 katılımcının fiziksel aktivite ve koroner arter kalsiyum skoru kayıtlarına ulaşıldı.5180 (%76) katılımcının KAK değeri <100 AÜ (düşük risk), 1597(%24) katılımcının KAK>100 AÜ idi (yüksek risk). Düşük riskli katılımcılar daha gençti ve yüksek riskli gruba göre daha az kardiyovasküler komorbiditeleri vardı. (Ortalama yaş 60.1 vs. 69; %58 kadın vs. %36,5 kadın) Düşük riskli grupta KAK skoru 10.3 ile 11.9 AÜ arasında iken yüksek riskli grupta 558.7 aü-633.3 AÜ arasında değişmekteydi. Her çeyrek içinde fiziksel aktivite oranları benzer olmakla beraber ilk çeyrekte m 7.2–8.0 MET min·wk−1 iken 4. çeyrekte 4383.6–4390.6 MET-min·wk−1 in. idi.
Düşük risk grubundakiler arasında 14,4 (3,7) yıllık ortalama (SD) takipte, 526 katılımcı bir KVH olayı yaşadı ve 873 katılımcı öldü, yüksek riskli grupta ise 516 katılımcı bir KVH olayı yaşarken 675 katılımcı öldü.
En yüksek ve en düşük fiziksel aktiviteye sahip gruptakiler arasında KAK yaygınlığı >100 AÜ olması yönünden artmış risk yoktu. (OR, 1.14; 95% confidence interval (CI), 0.94–1.37)

FA, KAK ve kardiyovasküler sonuçlar arasındaki genel ilişki.
Düşük riskli grupta (KAK<100 AÜ) en yüksek FA çeyreğinde en düşük FA' ya sahip çeyrektekilere kıyasla kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenler bağlı ölümde azalma olduğu görüldü. (HR, 0.72; 95% CI, 0.56–0.94; HR, 0.69; 95% CI, 0.57–0.84 sırasıyla)
Yüksek riskli grupta (KAK>100 AÜ) en yüksek FA' ya sahip çeyrekte en düşük FA' ya sahip gruba göre tüm nedenlere bağlı ölümde azalma gözlenirken (HR, 0.59; 95% CI, 0.47–0.74), kardiyovasküler hastalık açısından anlamlı farklılık izlenmedi. (HR, 0.59; 95% CI, 0.47–0.74)
Kaplan- Meirer eğrilerinde FA arttıkça tüm nedenlere bağlı ölümün kademeli olarak azaldığı görüldü.

Cinsiyete göre FA, KAK ve kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki.
Erkeklerde yüksek FA hem düşük riskli grupta (HR, 0.75; 95% CI, 0.57–0.98) hem yüksek riskli grupta (0.62; 95% CI, 0.48–0.82) tamamen ayarlanmış modellerdeki referans grupla kıyaslandığında azalmış tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili bulundu. Yeni başlangıçlı KVH da böyle bir ilişki gözlemlenmese de artmış risk olmadığı görüldü.
Kadınlarda da benzer ilişkiler görüldü. Kadınlarda yüksek fizikse aktivite hem düşük riskli grupta (HR, 0.63; 95% CI, 0.47–0.84) hem yüksek riskli grupta (HR, 0.57; 95% CI, 0.38– 0.85) tamamen ayarlanmış modellerdeki referans grupla kıyaslandığında azalmış tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili bulundu. KVH riski açısından fark tespit edilmedi.

Irka/etnisiteye göre FA, KAK ve kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişki
Artan FA düzeyleri, yüksek riskli Siyah ve Beyaz katılımcılar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında önemli azalmalarla ilişkili bulunmuştur.
Çinli katılımcılar arasında FA ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bir ilişki gözlenmemesine rağmen, yüksek FA, düşük ve yüksek riskli Hispanik katılımcılarda tüm nedenlere bağlı ölümde azalma ile ilişkili bulunmuştur.
Tüm ırk/ etnisite gruplarında başlangıçta koroner arter kalsiyum olmasından bağımsız olarak en yüksek FA grubunda yeni başlangıçlı kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı ölümde artış olmadığı görüldü.

Tartışma
Bu çalışma FA ile KAK, KVH arasındaki kompleks ilişkiyi ortaya çıkarmak için MESA çalışmasından çok geniş yelpazede katılımcıyı analiz etmiştir.
Yüksek fiziksel aktivite yapan, KAK>100 AÜ olan grupta bir ilişki tespit edilememesine rağmen, KAK<100 AÜ olan grupta yüksek fiziksel aktivitenin azalmış KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca KAK>100 AÜ olan grupta yüksek FA' nın azalmış tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili olduğu görülmüştür.
Bu ilişkiler cinsiyete göre sınıflandırıldığında sonuçlar büyük ölçüde, Irk/etnik kökene göre tabakalandırıldığında çok az değişiklikle benzerdi. Yüksek KAK olan grupta bile yüksek fiziksel aktivite ile artmış risk görülmedi.
Her ne kadar geniş bir popülasyon yelpazesinde FA' nın faydaları açıkça tanımlanmış olsa da; FA ve KAK arasındaki ilişki daha az bilinmektedir. KAK, mortalitenin en önemli sebebi olan KVH'ı geleneksel risk faktörlerinden daha iyi öngören subklinik ateroseklerozun belirtecidir. MESA çalışmasında KAK arttıkça 4 ırksal/etnik grupta KVH olaylarının arttığı görülmüştür. FA'nın KVH oranlarını azalttığı bilinse de bazı çalışmalar FA' nın KAK' ı arttırdığını öne sürmektedir. Egzersiz, mekanizması tam olarak bilinmese de koroner kalsifikasyonu artırabilme potansiyeli olan paratiroid hormon seviyelerini ve koronerlerdeki shear stresi artırır.
DeFina ve ark. bu karmaşık ilişki hakkında benzer bir gözlemsel çalışma yürüterek bizim bulgularımızın aksine yüksek FA ve KAK≥100 AU, arasında anlamlı bir ilişki buldu. Bu pozitif ilişkiyi gösteren çalışmalar, büyük ölçüde yüksek sosyoekonomik statüye ve diğer KVH risk faktörlerinin düşük oranda sahip caucasian erkeklerden oluşan popülasyonları değerlendirdikleri için homojendi. Ancak MESA kohortu cinsiyet, ırk/etnik köken, sosyoekonomik durum ve KVH risk faktörlerinin yükü açısından daha çeşitlidir; bu nedenle, bu farklılıklar popülasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, önceki çalışmaların, MESA popülasyonuna kıyasla muhtemelen daha uzun vadeli, sürekli yüksek düzeyde FA seviyelerine ulaşan popülasyonları değerlendirmesi nedeniyle zaman içinde FA hacmindeki farklılıklar da bu farklı bulgulara neden olmuş olabilir. Son olarak, örneklem büyüklüğündeki ve çalışmaların gücündeki farklılıklar dikkate değerdi. Daha büyük popülasyon ve FA seviyeleri ile yapılan çalışmalarla FA ile KAK seviyeleri arasındaki ilişki daha iyi anlaşılacaktır. FA ve KAK arasındaki ilişkiye yönelik farklılıklara rağmen, tüm çalışmalarda kardiyovasküler sonuçlar üzerinde ilişkin sonuçlar benzerdi, çünkü hiçbir çalışmada yüksek KAK'lı bireylerde yüksek PA'nın artmış mortalite ile ilişkisi bulunmadı. Rozanski ve ark. tarafından gerçekleştirilen karşılaştırmalı bir analiz, farklı KAK kategorilerinde (0-99, 100-399, ≥400 AU) yüksek ve düşük FA seviyelerine sahip hastaları karşılaştırırken, en büyük fark en fazla KAK olan grupta olmak üzere mortalitede iyileşmeler olduğunu gösterdi. Tüm bu çalışmalar beraber değerlendirildiğinde fiziksel aktivitenin yüksek riskli grupta güvenilir olduğu söylenebilir.
MESA' daki siyahi, Çinli ve caucasian katılımcılarda yüksek FA ile kardiyovasküler sonlanım arasında KAK'dan bağımsız olarak bir ilişki olmadığı görüldü. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının, hasta uyumunu artırmak için cinsiyete ve ırka/etnik kökene özgü özellikleri dikkate alarak, risk altındaki hastalar için PA' yı teşvik etmesi gerekir. Küçük bir çalışma siyahi kadınlar arasında saç stili bozulmasının FA için bir engel olarak görüldüğünü gösterdi. Bir grup Latin kadın arasında yapılan bir çalışma, bakıcılık, aile yükümlülükleri, çocuk bakımı ve çocuk bakımına yardımcı olacak akraba eksikliğinin egzersiz yapmanın önündeki engeller olduğunu bildirdi. FA' yı artırmak ve bu önemli eşitsizlikleri azaltmak için cinsiyet ve ırksal/etnik engellere dikkat edilmelidir.

Kısıtlılıklar
Bu çalışma MESA verileri kullanılarak retrospektif, kesitsel olarak yapılmış, ayrıca fiziksel aktivite kişilerin kendilerinin beyanlarıyla doldurdukları hatırlama ya da kişinin beklentileri nedeniyle hatalar içerebilecek anketlere göre belirlenmiştir. Ayrıca hastaların FA' ları çalışma başladığında değerlendirmeye alınmış, çalışma boyunca FA' daki değişim değerlendirilememiştir. Ayrıca statinlerin KAK ile olan ilişkisi nedeniyle bir sensitivite analizi yapılmasına rağmen statin kullanım süresi ve tipi üzerine çoklu değişkenin yol açacağı karmaşa nedeniyle değerlendirme yapılamamıştır.

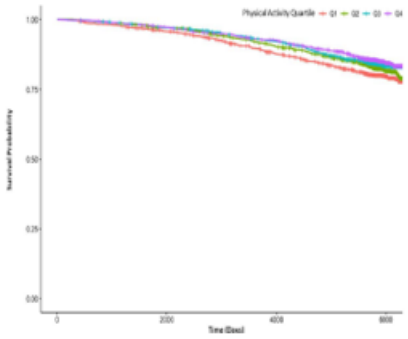
Sonuç
Bu çalışma KVH riski altında çok uluslu kadın ve erkeklerde FA'nın etkilerini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Yüksek KAK varlığında, yüksek FA seviyeleri tüm nedenlere bağlı mortalitede azalma ile ilişkilidir. KAK ≥100 olan yüksek riskli grupta bile FA ile risk artışı görülmemiştir. Bu bulgular, yüksek düzeyde FA yapan subklinik aterosklerozlu bireylere rahatlık ve cesaret sağlamalıdır.

Tablo 1: KAK ve FA kategorilerine göre yeni KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümün karşılaştırılması

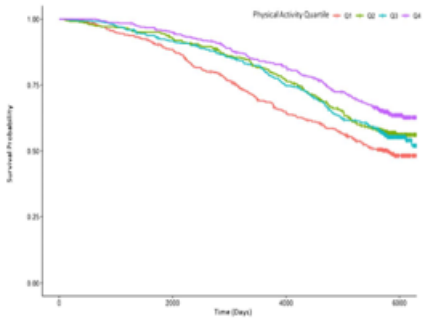
Tablo 1: KAK ve FA kategorilerine göre yeni KVH ve tüm nedenlere bağlı ölümün karşılaştırılması

	KAK skoru	
	<100 AÜ	≥100 AÜ
FA kategorisi	HR (95% CI)	HR (95% CI)
KVH		
Q1	1(Referans)	1(Referans)
Q2	0.88 (0.69–1.12)	1.12 (0.87–1.45)
Q3	0.92 (0.72–1.17)	0.94 (0.73–1.22)
Q4	0.72 (0.56–0.94)	0.85 (0.66–1.10)
Tüm nedenlere bağlı ölüm		
Q1	1(Referans)	1(Referans)
Q2	0.89 (0.74–1.06)	0.69 (0.55–0.86)
Q3	0.74 (0.61–0.90)	0.78 (0.63–0.96)
Q4	0.69 (0.57–0.84)	0.59 (0.47–0.74)

Q: çeyreklik
Yaş, cinsiyet, ırk/etnisite, VKİ, sigara içme durumu, sistolik ve diyastolik kan basıncı, diyabet durumu, hipertansiyon ilaç kullanımı, toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseritler için ayarlanmış model



Şekil 1:KAK <100 olan bireyler arasında FA çeyrekliğine göre mortalite için Kaplan-Meier eğrisi. Kaplan – Meier hayatta kalma eğrileri, olaysız hayatta kalmayı gösterir
PA çeyreğine göre düşük riskli MESA katılımcıları (Q).Q1, en düşük PA düzeyine sahip katılımcıları temsil ederken, Q4, en yüksek PA seviyelerini temsil eder



Şekil 2:KAK ≥100 olan bireyler arasında FA çeyrekliğine göre mortalite için Kaplan-Meier eğrisi. Kaplan – Meier hayatta kalma eğrileri, olaysız hayatta kalmayı gösterir
PA çeyreğine göre düşük riskli MESA katılımcıları (Q).Q1, en düşü k PA düzeyine sahip katılımcıları temsil ederken, Q4, en yüksek PA seviyelerini temsil eder