

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Lekarski
Instytut Chorób Serca

lek. Michał Kosowski

**Ocena wpływu biegu maratońskiego na wybrane parametry obciążenia
układu sercowo-naczyniowego oraz aktywacji układu immunologicznego u
mężczyzn po 50. roku życia uprawiających rekreacyjnie biegi
długodystansowe**

Rozprawa doktorska - streszczenie

Promotor:
Prof. dr hab. med. Krzysztof Reczuch

Wrocław 2023

STRESZCZENIE

Wstęp:

Aktywność fizyczna odgrywa ważną rolę w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego. Regularne ćwiczenia są związane z wieloma korzystnymi procesami fizjologicznymi. Wyśilek wytrzymałościowy, taki jak bieg maratoński, może również przynosić korzyści zdrowotne, ale dowody są niejednoznaczne. Wzrastająca liczba osób amatorsko uprawiających biegi długodystansowe, w tym osób w średnim wieku, które potencjalnie są narażone na zdarzenia sercowo-naczyniowe, stworzyła potrzebę badań w tym obszarze. Niniejsza praca ma na celu kompleksową ocenę wpływu biegu maratońskiego na stężenia biomarkerów obciążenia sercowo-naczyniowego i biomarkerów zapalnych, w powiązaniu z obrazem echokardiograficznym (przezskłatkowe badanie echokardiograficzne, ang. transthoracic echocardiography, TTE) i rezonansem magnetycznym serca (ang. cardiac magnetic resonance, CMR).

Metody:

W badaniu wzięło udział 33 biegaczy, mężczyzn w wieku ≥ 50 lat (średnia wieku 57 ± 7 lat). Próbkę krwi żyłnej pobierano w wielu punktach czasowych, aby dokładnie zbadać dynamikę stężeń biomarkerów. Za pomocą nowoczesnej technologii zliczania pojedynczych cząsteczek (ang. single molecule counting, SMC) oznaczono osoczowe stężenia: wysokoczułej troponiny I (ang. high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI), interleukiny-6 (ang. interleukin-6, IL-6) i czynnika martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor α , TNF- α). N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) był oznaczany metodą elektrochemiluminescencyjną. Natychmiast po pobraniu krwi wykonano oznaczenie morfologii krwi obwodowej z oceną leukocytozy (ang. white blood cells, WBC) za pomocą standaryzowanych metod szpitalnych. U każdego uczestnika wykonano badanie echokardiograficzne przed (w fazie badań wstępnych) i natychmiast po biegu. CMR przeprowadzono u 12 uczestników między 2. a 4. dniem po maratonie, a badanie kontrolne zaplanowano 3 miesiące po biegu.

Wyniki:

Zaobserwowano gwałtowny i istotny wzrost stężeń wszystkich biomarkerów po biegu maratońskim (wszystkie $p < 0,01$), a następnie ich normalizację po 2-4 dniach. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami biomarkerów obciążenia układu sercowo-naczyniowego a aktywacją zapalną. Biegacze z intensywnym programem treningowym (>169 km/miesiąc, co stanowiło medianę dla całej grupy) osiągnęli niższe szczytowe stężenie hs-cTnI po biegu (mediana 15,11 ng/ml w porównaniu do 31,2 ng/ml, $p < 0,05$). Zaobserwowano ujemne korelacje między stężeniami biomarkerów zapalnych a czasem zakończenia biegu. Nie znaleziono specyficznego parametru, który określiłby wzrost lub szczytowe stężenie któregośkolwiek z biomarkerów (modele regresji logistycznej i liniowej). Żaden z uczestników nie zgłosił żadnych objawów infekcji lub urazu, które mogłyby przyczynić się do wzrostu stężeń biomarkerów zapalnych.

Zarówno wymiary lewej, jak i prawej komory serca, globalna funkcja skurczowa i globalne odkształcenie podłużne lewej komory (ang. left ventricular global longitudinal strain, LVGLS) pozostały niezmiennione po biegu i znajdowały się w granicach normy. Nie zaobserwowano cech nieprawidłowej funkcji prawej komory – wartości amplitudy skurczowego ruchu pierścienia zastawki trójdzielnej (ang. tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) i skurczowej prędkości pierścienia zastawki trójdzielnej (s') pozostawały prawidłowe. Stwierdzono zmniejszenie indeksowanej objętości lewego przedsionka (ang. left atrial volume index, LAVi) i wzrost wartości maksymalnych objętości prawego przedsionka. Wykazano redukcję stosunku maksymalnej prędkości wczesnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną (fala E) do maksymalnej prędkości późnorozkurczowego napływu przez zastawkę mitralną (fala A) – parametru E/A oraz wczesnorozkurczowej prędkości pierścienia mitralnego (e'), co sugeruje pogorszenie funkcji rozkurczowej lewej komory, ale wartości E/ e' pozostały niezmiennione. Zmiany w stosunku E/A korelowały odwrotnie proporcjonalnie z wzrostem NT-proBNP, ale nie korelowały z hs-cTnI. Nie wykazano jakiegokolwiek korelacji między parametrami echokardiograficznymi a wartościami biomarkerów zapalnych.

Badanie metodą rezonansu magnetycznego przeprowadzone między 2. a 4. dniem po maratonie oraz badanie kontrolne nie wykazały nieprawidłowości w wymiarach lub funkcji miokardium. Stosunek wartości sygnału serca do mięśni szkieletowych w sekwencji supresji tkanki tłuszczowej *short tau inversion recovery* (STIR) pozostał w granicach normy, wykluczając obrzęk miokardium. W obrazowaniu z zastosowaniem techniki późnego

wzmocnienia kontrastowego z zastosowaniem gadolinu (and. late gadolinium enhancement, LGE) nie stwierdzono cech włóknienia miokardium.

Wnioski:

Wysiłek fizyczny o dużym natężeniu, taki jak bieg maratoński, wiąże się z przejściowym, ale istotnym wzrostem stężeń biomarkerów obciążenia sercowo-naczyniowego i biomarkerów zapalnych we krwi. Nie stwierdzono związku między aktywacją układu odpornościowego a uwalnianiem biomarkerów sercowo-naczyniowych. W badaniach obrazowych nie stwierdzono cech trwałego uszkodzenia miokardium spowodowanych niedokrwieniem lub stanem zapalnym. Patofizjologia i kliniczne znaczenie przedstawionych wyników wymagają dalszych badań.

ABSTRACT

Background:

Physical activity has an established role in cardiovascular disease prevention. Regular exercise is associated with a number of beneficial processes. Endurance exercise such as marathon running may also have health benefits, but the evidence is ambiguous. The increasing number of non-athlete participants, including those who are middle-aged and potentially at risk of cardiovascular events, created a need for research in this area. This research aims to comprehensively evaluate effects of a marathon run on the profile of cardiovascular stress and inflammatory biomarkers in connection with echocardiography (TTE) and cardiac magnetic resonance imaging (CMR).

Methods:

33 male amateur runners, aged ≥ 50 years (mean age 57 ± 7 years) were enrolled. Venous blood samples were obtained at multiple timepoints in order to study biomarker concentration dynamics. Using novel single molecule counting (SMC) technology high-sensitive cardiac troponin I (hs-cTnI), plasma concentrations of interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor α (TNF- α) were measured. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured using electrochemiluminescence method. Complete and white blood cell (WBC) counts were performed immediately after the blood draw using standardized hospital methods. Each participant had TTE before (in the screening phase) and immediately after the race. CMR was done in 12 participants between the 2nd and 4th day after the marathon, and the CMR follow-up was scheduled 3 months after the run.

Results:

A sharp rise in the levels of all biomarkers after the race (all $p < 0.01$) was observed, which normalized after 2-4 days. Increases of biomarkers were not interrelated. Runners with intensive training program (> 169 km/month, a median for the group) had lower hs-cTnI leak after the race (median 15.11 ng/ml vs 31.2 ng/ml, $p < 0.05$). Negative correlations between inflammatory biomarkers post-race and finishing time were observed. No specific parameter

was found to determine the increase or peak level of any biomarker (logistic and linear regression models). None of the participants reported any symptoms of infection or injury which could have contributed to increased inflammatory biomarker concentrations.

Both left and right ventricular size and systolic global function, and the left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) remained unchanged after the run and stayed within normal limits. Abnormalities in the right ventricular function indices – tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and tricuspid annular plane systolic velocity (s') were not observed. A decrease in the left atrial volume index (LAVi) and an increase in the maximal right atrial volumes were found. A post-run reduction in the peak velocity flow in early diastole (the E wave), the peak velocity flow in late diastole caused by atrial contraction (the A wave) – the E/A ratio and early diastolic mitral annular velocity (e') suggesting deterioration of LV diastolic function were shown, however, E/ e' septal and lateral ratios remained unaltered. The changes in E/A ratio inversely correlated with the increase in NT-proBNP, with no correlation with hs-cTnI. No correlations between echocardiographic parameters and inflammatory biomarker values were found. Both the CMR study carried out between the 2nd and 4th day after the marathon, and the follow-up study did not reveal any abnormalities in cardiac dimensions or function. The short tau inversion recovery (STIR) heart to skeletal muscle signal ratios stayed within normal limits, excluding myocardial oedema. No myocardial fibrosis reflected by the late gadolinium enhancement (LGE) was detected in any study.

Conclusions:

Strenuous exercise, such as marathon running, is associated with a transient but significant increase in plasma concentrations of cardiovascular stress and inflammatory biomarkers. No correlation between immune activation and cardiac biomarker release was found.

Cardiovascular imaging showed no permanent myocardial damage due to ischemia or inflammation. The pathophysiology and clinical importance of presented findings need further research.