

lek. Monika Buraczewska

**Analiza zmian wybranych parametrów
echokardiograficznych i wskaźników
biochemicznych oraz zależności między nimi
podczas biegu długodystansowego u biegaczy
amatorów**

Rozprawa na stopień naukowy doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne



Promotor: prof. dr hab. Andrzej Ziemba

Promotor pomocniczy: dr hab. prof. Instytutu Agnieszka Pawlak

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Naukową
Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Warszawa, 2022 rok

STRESZCZENIE

Wstęp

Wysiłek fizyczny przysparza zarówno korzyści zdrowotnych, jak i zagrożeń. Regularna długoterminowa aktywność fizyczna zapobiega rozwojowi licznych chorób, w tym chorób układu krążenia. Z drugiej jednak strony wykonywanie wyczerpujących wysiłków może powodować wystąpienie różnych dolegliwości, a nawet stanów nagłych. Przedłużony intensywny wysiłek fizyczny (PSE) może spowodować przejściowe zaburzenia funkcji serca zwane ‘zmęczeniem serca’ lub ‘zmęczeniem serca wywołanym wysiłkiem’ (EICF). EICF polega na przejściowych zaburzeniach rozkurczowej lub skurczowej i rozkurczowej funkcji komórek serca i wiąże się ze zwiększonym stężeniem peptydów natriuretycznych we krwi; dotyczy ono osób zdrowych. Mechanizm EICF nie został wyjaśniony. PSE powoduje także zwiększenie produkcji i uwalniania do krwi wielu cytokin, między innymi: TNF- α , IL-6 i IL-10. Publikacje na temat zmian stężenia IL-18 po wysiłku są bardzo nieliczne. Wymienione cytokiny pełnią ważną rolę w układzie krążenia – regulują homeostazę, a także biorą udział w procesach patologicznych. Udowodniono ich wpływ na kurczliwość i relaksację kardiomiocytów hodowanych *in vitro* oraz na funkcję skurczową i rozkurczową komórek serca w zwierzęcych modelach eksperymentalnych.

U osób intensywnie uprawiających sport może wystąpić zespół przetrenowania, do którego niektórzy badacze zaliczają ‘zmęczenie serca’. Istnieje hipoteza, że przyczyną zespołu przetrenowania jest utrzymujące się zwiększone stężenie cytokin.

Umiarkowany i intensywny wysiłek powoduje powstanie w sercu zmian adaptacyjnych – strukturalnych i czynnościowych – wyrażających się m. in. zwiększeniem wskaźnika masy lewej komory (LVMI) oraz poprawą funkcji skurczowej i rozkurczowej komórek serca.

Zależności pomiędzy zmianami stężenia cytokin a zmianami skurczowej i rozkurczowej funkcji komórek serca po przedłużonym intensywnym wysiłku nie były przedmiotem badań przed złożeniem przez nas projektu badawczego. Nie badano także zależności pomiędzy spoczynkowym stężeniem cytokin a funkcją serca po PSE. W literaturze brak prac na temat zależności między LVMI a funkcją serca po ekstremalnym wysiłku. Badania nad wpływem czasu trwania biegu, stopniem wytrenowania oraz wydolności fizycznej u uczestników zawodów wytrzymałościowych i ultrawytrzymałościowych na wystąpienie EICF nie dostarczyły jednoznacznych wyników.

Cele pracy

1. Zbadanie zależności pomiędzy zmianami parametrów echokardiograficznych funkcji skurczowej i rozkurczowej komór serca a zmianami stężenia wskaźników biochemicznych: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 oraz NT-proBNP podczas biegu długodystansowego – maratonu i 100-kilometrowego ultramaratonu u biegaczy amatorów
2. Zbadanie zależności pomiędzy spoczynkowym stężeniem biomarkerów: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 i NT-proBNP a zmianami parametrów echokardiograficznych funkcji skurczowej i rozkurczowej komór serca podczas maratonu i 100-kilometrowego ultramaratonu

Główne cele pracy realizowane przez cele dodatkowe:

3. Zbadanie wpływu maratonu i ultramaratonu na stężenie biomarkerów: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 i NT-proBNP oraz na skurczową i rozkurczową funkcję komór serca
4. Zbadanie zależności między czasem trwania biegu, treningiem (średnią liczbą kilometrów przebiegniętych w tygodniu), wydolnością (VO₂max, maksymalnym pobieraniem tlenu) oraz wskaźnikiem masy lewej komory (LVMI) a zmianami parametrów funkcji skurczowej i rozkurczowej komór serca podczas maratonu i ultramaratonu
5. Zbadanie zależności między liczbą kilometrów przebiegniętych w tygodniu, VO₂max oraz LVMI a spoczynkowym stężeniem biomarkerów
6. Zbadanie zależności między czasem trwania biegu, liczbą kilometrów przebiegniętych w tygodniu, VO₂max oraz LVMI a zmianami stężenia biomarkerów podczas maratonu i ultramaratonu.

Material i metodyka

Do badania włączono dwie grupy biegaczy:

1. 12 biegaczy, którzy wzięli udział w Cracovia Maratonie i Maratonie Warszawskim w 2012 roku
2. 9 biegaczy, którzy wzięli udział w 100-kilometrowym górskim ultramaratonie w 2012 roku, rozpoczynającym się w Krynicy Zdroju.

Podczas wizyty wstępnej, przed biegiem, u wszystkich osób badanych wykonano pomiar ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca (HR). Następnie każdy uczestnik wykonał próbę wysiłkową w celu zmierzenia $VO_2\max$.

Procedura badawcza obejmowała badanie echokardiograficzne, pomiar ciśnienia tętniczego i tętna oraz pobranie próbek krwi w celu wykonania oznaczenia stężenia wskaźników biochemicznych: TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 oraz NT-proBNP, trzykrotnie, tj. przed biegiem, bezpośrednio po ukończeniu biegu oraz w czasie restytucji, trwającej minimum 90 minut. U biegaczy maratońskich restytucja trwała 92-182 minut a u biegaczy ultramaratońskich – 92-167 minut. Do oceny funkcji skurczowej i rozkurczowej komór serca dokonano pomiarów wartości parametrów klasycznych, w tym parametrów doplerowskich napływu mitralnego, a także parametrów mierzonych techniką tkankowego doplera pulsacyjnego (PWTDI).

Porównano wartości parametrów zmierzonych w spoczynku, bezpośrednio po biegu oraz po restytucji. Wykonano analizę korelacji metodą nieparametrycznej korelacji Spearmana. Różnice we wskaźnikach biochemicznych i echokardiograficznych obliczono w następujący sposób: od wartości zmierzonej bezpośrednio po biegu odejmowano wartość zmierzoną przed biegiem. Kolejnym etapem było wykonanie analizy regresji prostej dla zależności między stężeniem biomarkerów a zmianami parametrów echokardiograficznych oraz między wartościami LVMI a zmianami parametrów echokardiograficznych. Wykonano trzy rodzaje analizy. W pierwszym za zmienne niezależne przyjęto stężenie cytokin, za zmienne zależne – zmiany parametrów echokardiograficznych. W drugim za zmienne niezależne przyjęto zmiany parametrów echokardiograficznych, za zmienne zależne – stężenie NT-proBNP. W trzecim za zmienne niezależne przyjęto wartości LVMI, za zmienne zależne – zmiany parametrów echokardiograficznych.

Wyniki

12 zawodników ukończyło bieg maratoński w średnim czasie 227 ± 8 minut a 9 uczestników ultramaratonu ukończyło bieg w średnim czasie 754 ± 43 minut.

Dane biochemiczne

Po maratonie i ultramaratonie stężenie TNF- α , IL-6, IL-10, IL-18 i NT-proBNP zwiększyło się istotnie statystycznie.

Po restytucji u maratończyków utrzymywało się zwiększone stężenie wszystkich badanych biomarkerów. U ultramaratończyków stężenie IL-6, IL-10, IL-18 oraz NT-proBNP było nadal

istotnie zwiększone, natomiast stężenie TNF- α nie różniło się istotnie od wartości zmierzonej przed biegiem.

Dane echokardiograficzne

Po obu biegach nie wystąpiły istotne statystycznie zmiany parametrów funkcji skurczowej lewej ani prawej komory serca: LVEF, MAPSE, TAPSE, S'sep, S'lat, S'sr ani RV S'.

Po maratonie stwierdzono zmiany parametrów funkcji rozkurczowej lewej komory serca: zmniejszenie stosunku E/A, spowodowane spadkiem E i wzrostem A, a także wydłużenie DT, oraz spadek E'lat, stosunku E'sep/A'sep i E'sr/A'sr.

Po ultramaratonie zaobserwowano jedynie zaburzenia napływu mitralnego, wyrażające się spadkiem stosunku E/A. Był on spowodowany zmniejszeniem E, bez towarzyszących zmian A. Nie stwierdzono istotnych statystycznie zmian parametrów PWTDI funkcji rozkurczowej lewej komory.

Powysiłkowe zaburzenia funkcji rozkurczowej prawej komory wystąpiły jedynie u maratończyków – stwierdzono u nich spadek stosunku RV E'/A'.

W zmianach badanych parametrów wystąpiły różnice indywidualne – wzrosty i spadki, u części zawodników nie było zmian.

Po restytucji u biegaczy obu grup nie stwierdzono zmian parametrów funkcji skurczowej komór serca.

U uczestników maratonu po restytucji wartości E, stosunku E/A, DT, E'lat oraz stosunku E'sep/A'sep i E'sr/A'sr pozostawały nieprawidłowe. Wystąpił istotny statystycznie spadek E'sep w stosunku do wartości spoczynkowej.

Po restytucji u biegaczy ultramaratońskich utrzymywał się spadek E, natomiast wartość E/A nie różniła się istotnie od wartości spoczynkowej. Nie stwierdzono różnic statystycznych dla wartości parametrów PWTDI funkcji rozkurczowej lewej komory zmierzonych przed biegiem i po restytucji u tych biegaczy.

U maratończyków po restytucji utrzymywał się spadek stosunku RV E'/A', wystąpił również istotny spadek RV E' w stosunku do wartości spoczynkowej.

U ultramaratończyków po restytucji nie wystąpiły istotne zmiany parametrów funkcji rozkurczowej prawej komory, w stosunku do wartości zmierzonej przed biegiem.

Analiza korelacji

Stwierdzono zależności między zmniejszaniem się spoczynkowego stężenia IL-6 a nasilaniem się zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory u uczestników maratonu. Pomędzy stężeniem IL-6 a indywidualnymi zmianami IVRT wystąpiła zależność odwrotna. Wystąpiły dodatnie zależności pomiędzy stężeniem IL-6 a indywidualnymi zmianami E'sep i stosunku E'lat/A'lat oraz dodatnia zależność liniowa między stężeniem tej cytokiny a indywidualnymi zmianami E'sr.

U uczestników maratonu stwierdzono zależności między zmniejszaniem się stężenia IL-10 a nasilaniem się zaburzeń funkcji skurczowej lewej i prawej komory – wystąpiły dodatnie zależności między stężeniem IL-10 a indywidualnymi zmianami LVEF oraz TAPSE.

U ultramaratończyków wystąpiła zależność między zmniejszaniem się spoczynkowego stężenia TNF- α a nasilaniem się zaburzeń funkcji skurczowej prawej komory – zmniejszaniem się TAPSE. U tych biegaczy wystąpiła zależność między zmniejszaniem się stężenia TNF- α a zwiększaniem się indywidualnych spadków A'lat, które mogą oznaczać nasilenie się zaburzeń funkcji skurczowej lewego przedsionka.

U biegaczy maratońskich wystąpiła zależność między indukowanym wysiłkiem wzrostem stężenia TNF- α a nasilaniem się zaburzeń funkcji rozkurczowej prawej komory – spadkiem stosunku RV E'/A'. Wystąpiła u nich także dodatnia zależność między zmianami stężenia IL-10 a indywidualnymi zmianami A'lat.

U biegaczy ultramaratońskich stwierdzono zależności pomiędzy wzrostem stężenia TNF- α a poprawą funkcji skurczowej prawej komory oraz zmniejszaniem się zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory. U tych biegaczy wystąpiły dodatnie zależności między zmianami stężenia TNF- α a indywidualnymi zmianami RV S' i E'sr oraz odwrotna zależność między zmianami stężenia TNF- α a indywidualnymi zmianami DT.

U biegaczy ultramaratońskich wystąpiły dodatnie zależności pomiędzy zmianami stężenia IL-6 oraz IL-10 a indywidualnymi zmianami RV A' – wskaźnika kurczliwości prawego przedsionka.

U uczestników ultramaratonu stwierdzono zależność między wzrostem stężenia IL-18 a nasilaniem się zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory. Wystąpiła u nich ujemna korelacja między zmianami stężenia IL-18 a indywidualnymi zmianami E'sep.

U biegaczy ultramaratońskich wystąpiły zależności między wzrostem stężenia NT-proBNP a nasilaniem się zaburzeń funkcji skurczowej lewej i prawej komory oraz rozkurczowej lewej komory serca. Wystąpiły odwrotne zależności między zmianami stężenia NT-proBNP

a indywidualnymi zmianami LVEF, S'sep i RV S'. Wystąpiła dodatnia zależność pomiędzy zmianami stężenia NT-proBNP a indywidualnymi zmianami IVRT. Stwierdzono również odwrotną zależność między zmianami stężenia NT-proBNP a indywidualnymi zmianami A'sep.

U uczestników maratonu wystąpiły zależności między zwiększaniem się LVMI a nasilaniem się zaburzeń funkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory. Stwierdzono odwrotne zależności pomiędzy wartościami LVMI a indywidualnymi zmianami S'sep oraz zmianami E'lat. U tych biegaczy wystąpiła także odwrotna zależność między zmianami stężenia IL-18 a liczbą kilometrów przebiegniętych w tygodniu.

U uczestników ultramaratonu wystąpiły dodatnie zależności między czasem trwania biegu a zmianami E i stosunku E/A oraz odwrotna zależność między wartościami VO₂max a zmianami stosunku E/A.

U biegaczy ultramaratońskich stwierdzono zależności między zwiększaniem się LVMI a nasilaniem się zaburzeń funkcji skurczowej lewej i prawej komory oraz zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory. Wystąpiły odwrotne zależności pomiędzy wartościami LVMI a indywidualnymi zmianami LVEF, S'sep, S'lat, RV S' i zmianami E. Wystąpiła również dodatnia zależność pomiędzy wartościami LVMI a indywidualnymi zmianami IVRT.

U uczestników ultramaratonu stwierdzono dodatnią zależność między wartościami LVMI a zmianami stężenia NT-proBNP.

Analiza regresji prostej

Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy spoczynkowym stężeniem TNF- α a indywidualnymi zmianami A'lat u biegaczy ultramaratońskich. Stwierdzono także istotną statystycznie odwrotną zależność pomiędzy zmianami stężenia TNF- α a indywidualnymi zmianami DT oraz dodatnią zależność między indywidualnymi zmianami IVRT a zmianami stężenia NT-proBNP u tych biegaczy.

Wnioski

1. Bieg maratoński i ultramaratoński spowodowały wzrosty stężenia IL-6, IL-10, IL-18 i NT-proBNP w osoczu biegaczy.
2. Bieg maratoński ani ultramaratoński nie spowodowały istotnych zmian funkcji skurczowej komór serca.

3. Bieg maratoński spowodował wystąpienie zaburzeń funkcji rozkurczowej obu komór serca.
4. Bieg ultramaratoński spowodował wystąpienie zaburzeń funkcji rozkurczowej lewej komory, nie spowodował zaburzeń funkcji rozkurczowej prawej komory.
5. Występowanie powysiłkowych zaburzeń funkcji serca nie zależało od czasu trwania biegu.
6. Zmęczenie serca u niektórych uczestników ultramaratonu mogło być zależne od indywidualnej wydolności oraz prędkości, z jaką zawodnicy pokonywali trasę.
7. Zależności, które wystąpiły pomiędzy zmiennymi sugerują, że:
 - a. TNF- α , IL-6 oraz IL-10 mogą odgrywać rolę w adaptacji serca do wysiłku
 - b. wzrost stężenia TNF- α podczas wysiłku ultrawytrzymałościowego może wywierać przeciwstawny efekt na funkcję skurczową i rozkurczową serca: stymulujący lub hamujący
 - c. wzrost stężenia IL-6 nie przyczynia się do występowania zaburzeń funkcji serca po PSE, jest możliwe, że przeciwdziała wystąpieniu zmęczenia serca
 - d. jest możliwe, że wzrost stężenia IL-10 przeciwdziała wystąpieniu zmęczenia serca
 - e. występowanie zjawiska zmęczenia serca może być związane ze wzrostem stężenia IL-18, a tym samym z ostrą reakcją zapalną
 - f. trening może powodować adaptację układu immunologicznego do wysiłku, wyrażającą się mniejszym wzrostem stężenia cytokiny prozapalnej – IL-18 – podczas ekstremalnego wysiłku; w tym mechanizmie trening może zapobiegać wystąpieniu lub zmniejszać nasilenie powysiłkowych zaburzeń funkcji serca
 - g. NT-proBNP może być potencjalnym markerem zmęczenia serca
 - h. powysiłkowe zaburzenia funkcji serca mogą być spowodowane przerostem mięśnia serca.