

# Srčani biomarkeri i sportska aktivnost

---

**Antolković, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:864548>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Luka Antolković**

**SRČANI BIOMARKERI I SPORTSKA AKTIVNOST**



ZAGREB, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila, Kliničkog Bolničkog Centra Sestre Milosrdnice, pod mentorstvom prof. dr. sc. Mislava Vrsalovića i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019/2020.

## Popis kratica

Cr – kreatin	eNOS – endotelna sintetaza dušikovog oksida
PCr – kreatin fosfat	NO – dušikov oksid
ADP – adenzin difosfat	PAI-1 – tkivni aktivator plazminogena 1
hs-cTnT – visoko osjetljiv troponin T	HDL – lipoprotein visoke gustoće
hs – cTnI – visoko osjetljiv troponin I	LDL – lipoprotein niske gustoće
NSTEMI – akutni infarkt miokarda bez ST elevacije	PCSK9 - proprotein-konvertaza subtilinin / keksin tip 9
AKS – akutni koronarni sindrom	MRI – magnetska rezonancija
IMA – ishemijom modificiran albumin	GLS – globalna uzdužna deformacija
H-FABP – srčani protein koji veže masne kiseline	AIM – akutni infarkt miokarda
cTn – srčani troponin	Hs-CRP – visoko osjetljivi C reaktivni protein
cTnT – srčani troponin T	ADH – antidiuretički hormon
cTnI – srčani troponin I	IL-33 – interleukin 33
cTnC – srčani troponin C	HR <sub>max</sub> – maksimalna srčana frekvencija
hs-cTn – visoko osjetljivi troponin	HDL – lipoprotein visoke gustoće
BNP – moždani natriuretski peptid	LDL – lipoprotein niske gustoće
ANP – atrijski natriuretski peptid	SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija
cGMP – ciklički gvanozin monofosfat	
ATP – adenzin trifosfat	
HR <sub>max</sub> – maksimalna srčana frekvencija	
SZO – Svjetska Zdravstvena Organizacija	

## Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1</b> Biomarkeri.....	1
<b>2. BIOMARKERI U KARDIOLOGIJI</b> .....	2
<b>2.1</b> Biomarkeri nekroze miokarda i ishemije.....	2
<b>2.1.1</b> <i>Kreatin kinaza i kreatin kinaza MB</i> .....	2
<b>2.1.2</b> <i>Troponin</i> .....	3
<b>2.1.2.1</b> <i>Mehanizam izlaska troponina iz stanice</i> .....	5
<b>2.1.3</b> <i>Mioglobin</i> .....	6
<b>2.1.4</b> <i>Ishemijom modificirani albumin</i> .....	6
<b>2.1.5</b> <i>Srčani protein koji veže masne kiseline</i> .....	6
<b>2.2</b> Biomarkeri hemodinamskog opterećenja .....	7
<b>2.2.1</b> <i>Moždani natriuretski peptid</i> .....	7
<b>2.3</b> Upalni i prognostički biomarkeri.....	8
<b>2.3.1</b> <i>Visoko osjetljivi C reaktivni protein</i> .....	8
<b>2.3.2</b> <i>Homocistein</i> .....	8
<b>2.4.</b> Novi biomarkeri.....	8
<b>2.4.1</b> <i>Kopeptin C</i> .....	8
<b>2.4.2</b> <i>sST2</i> .....	9
<b>2.4.3</b> <i>Mikro RNA</i> .....	9
<b>3. SPORTSKA AKTIVNOST</b> .....	9
<b>3.1</b> Vrste aktivnosti.....	9
<b>3.1.1</b> <i>Aerobne vježbe</i> .....	9
<b>3.1.1.1</b> <i>Aerobni prag</i> .....	10
<b>3.1.1.2</b> <i>Anaerobni prag</i> .....	10
<b>3.1.2</b> <i>Vježbe snage</i> .....	11
<b>3.1.3</b> <i>Vježbe ravnoteže</i> .....	11
<b>3.1.4</b> <i>Vježbe mobilnosti i fleksibilnosti</i> .....	11

3.2 Procjena aerobnog kapaciteta.....	11
3.2.1 <i>Maksimalni primitak kisika (VO<sub>2MAX</sub>)</i> .....	11
3.2.2 <i>Anaerobni prag</i> .....	12
3.3 Učinak na zdravlje.....	13
<b>4.SRČANI BIOMARKERI I SPORTSKA AKTIVNOST</b> .....	14
4.1 Srčana funkcija nakon intenzivne sportske aktivnosti.....	15
4.2 Čimbenici koji utječu na porast biomarkera nakon sportske aktivnosti.....	16
4.3 Utjecaj intenzivne tjelesne aktivnosti na zdravlje.....	17
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	19
<b>6. ZAHVALE</b> .....	20
<b>7. LITERATURA</b> .....	21
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	31

## Sažetak

Srčani biomarkeri troponini i natriuretski peptidi postali su nezaobilazni u dijagnostičkoj obradi akutnog koronarnog sindroma i srčanog zatajenja. Korištenjem visoko osjetljivih troponina, nakon intenzivne tjelesne aktivnosti u djela sportaša, detektirane su vrijednosti koje prelaze prag za dijagnozu akutnog infarkta miokarda. Usprkos tako visokim vrijednostima troponina sportaši se nisu žalili na bolove u prsima niti su imali EKG promjene ST spojnice. U sportaša s visokim vrijednostima troponina kontrastna MR srca nije pronašla znakove nekroze miokarda. Također, kinetika porasta troponina ne odgovara onoj u akutnom infarktu miokarda. Sve više autora smatra da je porast troponina nakon intenzivne tjelesne aktivnosti posljedica povećanog mehaničkog opterećenja miokarda. Nije dokazana povezanost između prolaznog poremećaja srčane funkcije nakon intenzivne tjelesnih aktivnosti i porasta srčanih biomarkera. Prema preporukama SZO 150 minuta tjedno umjerene ili 75 minuta tjedno intenzivne aerobne aktivnosti u odraslih osoba smanjuju kardiovaskularni rizik i preuranjeni mortalitet. U osoba srednje i starije životne dobi koje su se bavile ili se bave intenzivnom tjelesnom aktivnošću uočena je ubrzana ateroskleroza koronarnih arterija, veći rizik razvoja fibrilacije atrijske i miokardijalne fibroze. Usprkos tim nalazima nema jasnih dokaza da intenzivna tjelesna aktivnost štetno utječe na zdravlje.

**Ključne riječi:** srčani biomarkeri, visoko osjetljivi troponini, BNP, NT-proBNP, tjelesna aktivnost

## Summary

### Cardiac biomarkers and sports

Cardiac biomarkers such as troponins and natriuretic peptides have become important in the diagnostic treatment of acute coronary syndrome and heart failure. With the appearance of high sensitive troponins, after intense physical activity in some athletes, values exceeding the threshold for the diagnosis of acute myocardial infarction were detected. Despite such high troponin values, they did not complain on chest pain neither had ECG changes suggestive of an acute myocardial infarction. In athletes with high troponin values, contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the heart found no signs of myocardial necrosis. Also, the kinetics of troponin increase did not correspond to that in acute myocardial infarction. So, it is supposed that such increase in troponin is due to the increased mechanical load on the myocardium. There is no association between transient cardiac dysfunction after intense physical activity and an increase in cardiac biomarkers. Accelerated coronary artery atherosclerosis, a higher risk of atrial fibrillation and myocardial fibrosis have been observed in middle-aged and elderly people who have been or are engaged in intense physical activity. Despite these findings, there is no clear evidence that intense physical activity is harmful to health.

Keywords: cardiac biomarkers, high sensitive troponins, BNP, NT-proBNP, physical activity



## 1. Uvod

Dostupnošću visoko osjetljivih troponina i natriuretskih peptida zamijećeno je znatno povišenje njihovih razina nakon intenzivnih fizičkih aktivnosti. U sportaša koji se bave sportovima visokih aerobnih opterećenja, kao što su biciklizam ili maraton, uočena je povećana incidencija srčanih aritmija (1). Jedno od pitanja na koje moderna sportska kardiologija pokušava odgovoriti je, umanjuje li redovita, intenzivna fizička aktivnost pozitivne učinke umjerene fizičke aktivnosti te pokušava pronaći biomarkere (pokazatelje) koji bi jasno odijelili fizičku aktivnost koja bi mogla povećati rizik neželjenih pojava i one u kojoj su takvi rizici minimalni, pri čemu su dobrobiti za zdravlje maksimalne. Drugo pitanje na koje sportska kardiologija traži odgovor je predstavljaju li akutni porast troponina, natriuretskih peptida te ultrazvučni nalaz poremećene dijastoličke funkcije lijeve i desne klijetke akutnu i reverzibilnu reakciju srca, adaptaciju na buduće fizičke napore ili predstavlja akutnu disfunkciju koja, ako se učestalo ponavlja, ostavlja trajne i štetne posljedice na kardiovaskularno zdravlje.

### 1.1 Biomarkeri

Biomarkeri ili biološki markeri su prema definiciji *National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group* karakteristika koja je objektivno izmjerena i evaluirana kao pokazatelj normalnog biološkog procesa, patološkog procesa, farmakološkog ili terapijskog odgovora (2). Biomarkeri spadaju u grupu medicinskih znakova kao objektivni pokazatelj medicinskog stanja te se mogu točno i pouzdano mjeriti, a u modernoj medicinskoj znanosti su sveprisutni. Koriste se u kliničkim i bazičnim istraživanjima kao zamjena za kliničke ishode, čime je ubrzan proces razvoja i evaluacije novih metoda liječenja. Biomarkeri korišteni kao mjera kliničkih ishoda nazivaju se surogatnim ishodima. Da bi biomarker bio prihvaćen kao surogatni ishod iza njega mora stajati velika količina epidemioloških, terapijskih i/ili patofizioloških dokaza da taj biomarker konzistentno i precizno predviđa kliničke ishode, zdravlje ili bolest (2). Snaga dokaza u studiji za čiji ishod je korišten surogatni biomarker uvijek je manja od studije u kojoj je korišten primarni klinički ishod. U svakodnevnoj kliničkoj praksi biomarkeri se koriste za potvrdu ili isključenje razmatrane dijagnoze, prognozu bolesti, odabir najboljeg modaliteta liječenja te praćenje uspješnosti odabrane terapijske opcije čime olakšavaju rad u svakodnevnoj praksi. Biomarkeri, iako po definiciji objektivni i mjerljivi pokazatelji medicinskog stanja, fiziološkog ili patološkog, ne moraju nužno odgovarati bolesnikovom osjećaju zdravlja ili bolesti. Zaključno, bez kliničkog znanja interpretacija biomarkera nije moguća, a oslanjanje isključivo na biomarkere ne rezultira učinkovitim liječenjem

## 2. Biomarkeri u kardiologiji

Biomarkeri u kardiologiji su od velike važnosti u pravovremenoj i točnoj dijagnozi te liječenju akutnog koronarnog sindroma i srčanog zatajenja kako bi posljedice na srčanu funkciju i život bolesnika bile što manje (3). Idealni biomarker bilo koje srčane bolesti morao bi biti prisutan u relativno visokim koncentracijama u miokardu, visoke kliničke osjetljivosti i specifičnosti te prisutan u krvi ubrzo nakon početka simptoma (4).

Tri su osnovne grupe biomarkera: (5)

1. Biomarkeri miokardijalne ozljede, u koje se ubrajaju biomarkeri nekroze miokarda i biomarkeri ishemije miokarda. Biomarkeri miokardijalne nekroze su mioglobin, troponini te kreatin kinaza (CK) i njen izoenzim kreatin kinaza MB (CK-MB) specifičan za miokard. Biomarkeri ishemije miokarda su ishemijom modificirani albumin (IMA) i srčani protein koji veže masne kiseline (H-FABP).
2. Biomarkeri hemodinamskog opterećenja, u koje se ubrajaju atrijski natriuretski peptid (ANP), moždani natriuretski peptid (BNP) i N terminalni proBNP (NT-proBNP).
3. Upalni i prognostički biomarkeri, kojima pripadaju visoko osjetljivi C reaktivni protein i homocistein.

### 2.1 Biomarkeri nekroze i ishemije miokarda

#### 2.1.1 Kreatin kinaza i kreatinin kinaza MB (CK-MB)

Kreatin kinaza je citosolni enzim koji katalizira reverzibilnu reakciju prijenosa fosfatne skupine adenzin trifosfata (ATP) na kreatin (Cr), pri čemu nastaju energijom bogat kreatin-fosfat (PCr) i adenzin difosfat (ADP). Kreatin-fosfat služi kao skladište brzo dostupne energije, pa stoga iz kreatin-fosfata suprotnom reakcijom, u stanjima povećanih energetske potrebe, ponovno nastaju adenzin difosfat i kreatin. Zalihe kreatin-fosfata u mišićima sprintera dovoljne su da zadovolje energetske potrebe tijekom prvih 4 do 5 sekundi sprinta (6,7).

Citosolna kreatin kinaza dimer je koji se sastoji od monomera M (od eng. *muscle*) i monomera B (od eng. *brain*) pa se razlikuju tri tkivno specifična izoenzima: CK-MM koji se uglavito nalazi u poprečno-prugastim mišićima, CK-MB koji se uglavito nalazi u srčanom mišiću te CK-BB koji se uglavnom nalazi u mozgu i drugim tkivima. U bolesnika s bolovima u prsima povećanje ukupne aktivnosti CK veće od 5% upućuje na oštećenje srčanih miocita (7).

CK-MB čini 30% svih kreatin kinaza u srčanom mišiću, dok CK-MM čini najveći dio preostalih 70% (8). Porast aktivnosti CK-MB u plazmi javlja se 4 do 6 sati nakon početka simptoma infarkta miokarda. Najviše vrijednosti aktivnosti CK-MB bilježe se 10 do 12 sati od početka simptoma IM te se vraćaju na normalne vrijednosti između 24 i 48 sati od početka simptoma (9). Činjenica da se CK-MB nalazi i u drugim tkivima, a ne samo u srčanom mišiću, te da porast aktivnosti izostaje u reverzibilnoj ishemiji, smanjuje njegovu specifičnost kao biomarkera nekroze miokarda. Kako bi se poboljšala specifičnost CK-MB, koristi se relativni indeks koji se izračunava kao omjer aktivnosti CK-MB i ukupne CK aktivnosti pomnožen sa 100.

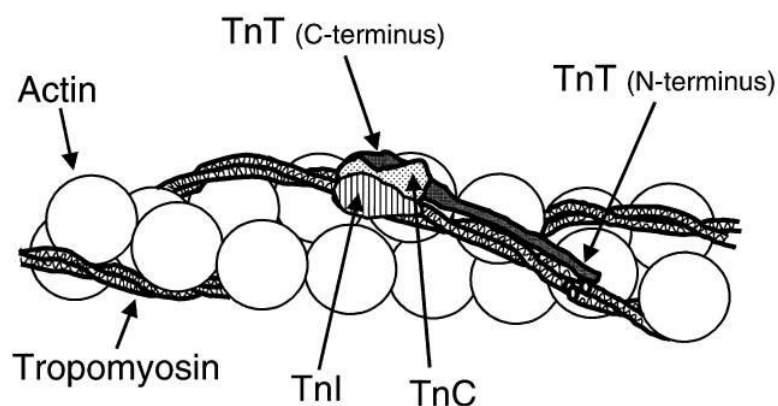
Relativni indeks =  $100 \times \text{aktivnost CK-MB} / \text{ukupna CK aktivnost}$

Relativni indeks veći od 2.5 – 3 upućuje na oštećenje miokarda, dok manji relativni indeks upućuje na oštećenje skeletnih mišića (5).

Budući da srčani troponini imaju veću specifičnost, u moderno vrijeme istisnuli su iz upotrebe CK-MB koji je desetljećima bio najbolji biomarker IM i nekroze srčanih stanica.

### 2.1.2 Troponin

Troponin je kompleksan protein koji se nalazi u skeletnom i srčanom mišiću te zajedno s tropomiozinom ima važnu ulogu u regulaciji mišićne kontrakcije. Tropomiozin može biti homodimer ili heterodimer alfa ili beta lanca te pri niskoj koncentraciji kalcijevih iona ( $\text{Ca}^{2+}$ ) unutar stanice blokira interakciju aktina i miozinskih glavica koja je potrebna za mišićnu kontrakciju (10). Troponinski kompleks čine tri proteina: troponin T, troponin C i troponin I. Troponin T povezuje troponinski kompleks s tropomiozinom, troponin C služi kao senzor i receptor kalcijevih iona ( $\text{Ca}^{2+}$ ) koje veže pri povišenim unutar staničnim koncentracijama, a troponin I povezuje troponinski kompleks s aktinom te inhibira aktivnost miozinske ATP-aze (11). Vezanjem kalcijevih iona za troponin C dolazi do konformacijske promijene troponinskog kompleksa koja uzrokuje promjenu položaja tropomiozina na aktinskim nitima, otkrivanja aktivnih mjesta na aktinu koja vežu miozinske glavice te mišićne kontrakcije (12).



Slika 1. Strukturni odnos troponina, tropomiozina i aktina. Prema Johnston et al., Figure 5, str. 819 (13)

Kao biomarkeri koriste se srčane izoforme troponina T i troponina I koje se u slijedu aminokiselina razlikuju od izoformi prisutnih u skeletnim mišićima. Troponin T ima 4 srčane izoforme, troponin I jednu dok troponin C nema srčanu izoformu već je jednak onome prisutnom u skeletnom mišiću (11). Srčani troponini imaju veću kliničku osjetljivost i specifičnost od CK, CK-MB i mioglobina (5).

U novije vrijeme koriste se visoko osjetljivi imunoeseji za detekciju srčanih troponina T (hs-cTnT) i troponina I (hs-cTnI). Nazivaju se visoko osjetljivim jer omogućuju detekciju troponina u 50% do 90% zdrave populacije, a analitička nepreciznost pri vrijednosti većoj od 99-te percentile zdrave populacije iznosi  $\leq 10\%$  (14). Porast troponina iznad vrijednosti 99-te percentile zdrave populacije smatra se znakom miokardijalne ozljede i nekroze. Nasuprot visoko osjetljivim troponinima, osjetljivi troponini omogućuju detekciju troponina u 20% do 50% zdrave populacije.

Srčani troponini standardni su i obavezni dio dijagnostičke obrade akutnog koronarnog sindroma osobito važni u razlučivanju NSTEMI od nestabilne angine pektoris, pri čemu se preferiraju visoko osjetljivi troponinski testovi (15). Prema algoritmu postupanja u AKS savjetuju se dva mjerenja troponina u razmaku od 3 sata (0/3h algoritam). Ako je između dva mjerenja došlo do porasta hs-cTn, vjerojatno se radi o NSTEMI te bolesnika treba uputiti na koronarnu angiografiju (15). Ako u razmaku od 3 sata nije došlo do porasta vrijednosti hs-cTn, treba razmotriti druge diferencijalne dijagnoze (15). Negativna prediktivna vrijednost 0/3h algoritma prema više velikih studija prelazi 98% (16,17). Pozitivna prediktivna vrijednost 0/3h algoritma prema istim studijama je između 75% i 80%. Koncentracija troponina T u krvi počinje se povećavati 3 do 4 sata nakon početka simptoma, najviše vrijednosti postiže između 10 i 24 sata, a ostaje povišena 10 do 14 dana (5). Koncentracija troponina I počinje se povećavati 4 do 6 sati nakon početka simptoma, najviše vrijednosti postiže između 10 i 24 sata, a ostaje povišena 4 do 7 dana (9). Postupanje prema 0/3h algoritmu nije potrebno ako je prvo mjerenje učinjeno 6 sati nakon početka simptoma. Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti, nemjerljiva razina hs-cTn 6 sati od početka simptoma isključuje akutni infarkt miokarda. Ako je vrijednost hs-cTn povišena 6 sati od početka simptoma savjetuje se postupanje prema 0/3h algoritmu (9).

Osim u akutnom infarktu miokarda, vrijednosti troponina mogu biti povišene iznad 99-te percentile zdrave populacije i u drugim kardiovaskularnim bolestima kao što su akutno i kronično srčano zatajenje, disekcija aorte, miokarditis, atrijska fibrilacija, plućna hipertenzija,

Takotsubo kardiomiopatija i moždani udar (18). U tim stanjima, s iznimkom Takotsubo kardiomiopatije i miokarditisa, vrijednosti troponina imaju prognostičko značenje te su korisne u procjeni rizika pojedinih terapijskih opcija. Osim u kardiovaskularnim bolestima, primijećen je porast troponina iznad 99-te percentile zdrave populacije i nakon dugotrajne intenzivne tjelesne aktivnosti, o čemu će više govora biti kasnije.

### **2.1.2.1 Mehanizmi izlaska troponina iz stanice**

Porast troponina u navedenim stanjima ne mora biti posljedica izlaska staničnog sadržaja u međustanični i intravaskularni prostor zbog rupture stanične membrane i nekroze stanice kao u akutnom infarktu miokarda.

U akutnom infarktu miokarda troponin izlazi iz miocita kao posljedica nestabilnosti stanične membrane uzrokovane ishemijom (19). Zbog nestabilnosti nastaju membranski mjehurići koji se odvajaju od stanične membrane, koja naposljetku rupturira uz izlazak staničnog sadržaja. Dio troponina koji nije vezan za tropomiozin već se nalazi slobodan u citosolu, izlazi preko citosola zarobljen u membranskom mjehuriću te nije promijenjen proteolizom (19). 5% do 7% ukupnog staničnog troponina prisutno je kao slobodan citosolni troponin nevezan za tropomiozin (20).

Troponin može izaći iz srčanog miocita i bez nekroze stanice preko membranskih mjehurića koji se odvajaju od stanične membrane bez njene rupture, kao posljedica prolaznih poremećaja struktura bitnih za stabilnost stanične membrane. Smatra se da je interakcija staničnog citoskeleta, Z diska sarkomere i transmembranskih receptora kao što su integrini, važna za stabilnost stanične membrane. Integrini su transmembranski glikoproteini koji povezuju stanicu s proteinima izvanstaničnog matriksa, a unutarstaničnim dijelom povezani su s proteinima citoskeleta, prije svega tailinom, a osim u stabilizaciji membrane imaju funkciju i kao prenositelji mehaničkog opterećenja (21,22). Pokusi na kulturi neonatalnih srčanih miocita štakora izloženih proteinu (GRGDS) koji stimulira funkciju integrina kao prenositelja mehaničkog stresa, rezultirali su otpuštanjem intaktnog cTnI u medij bez znakova nekroze (23). Rezultati pokusa ukazuju na važnost mehaničkog opterećenja u porastu cTn, što može objasniti porast troponina u nekim kardiovaskularnim bolestima koje su praćene povišenim teledijastoličkim tlakovima i mehaničkim stresom stijenke klijetke.

Z disk čini granicu sarkomera na koju se vežu aktinska vlakna kontraktilnog aparata i titin, molekula koja se proteže kroz cijelu sarkomeru (24). Pri povećanom mehaničkom opterećenju dezintegracija proteina Z diska i spojeva Z diska sa citoskeletom pogoduje nastanku membranskih mjehurića (25). Osim nastanka membranskih mjehurića, mehaničko opterećenje Z diska aktivira transkripcijske faktore koji su važni za hipertrofiju (8).

Osim nekroze i mehaničkog opterećenja, izlazak troponina iz srčanog miocita može biti posljedica oksidacijskog stresa i upale, koji također uzrokuju prolazni porast propusnosti stanične membrane (18).

### **2.1.3 Mioglobin**

Mioglobin je monomerni hem protein crvenih mišićnih vlakana čija je uloga skladište ili rezerva kisika. Ima jednu molekulu hema i veći afinitet za kisik od hemoglobina.

Koncentracija mioglobina u krvi počinje se povećavati unutar jednog sata od početka simptoma infarkta miokarda (5). Doseže najviše vrijednosti 8 do 10 sati od početka simptoma infarkta miokarda te se vraća na normalne vrijednosti 24 sata nakon početka simptoma (5). Zbog činjenice da se mioglobin nalazi i u skeletnim mišićima te da ne postoji srčana izoforma, niske je specifičnosti.

### **2.1.4 Ishemijom modificirani albumin**

Ishemijom modificirani albumin nastaje interakcijom plazmatskog albumina i ishemičnog, ali ne nužno i nekrotičnog tkiva, pri čemu nastaje strukturna modifikacija N-terminalnog dijela albumina. Modifikacija N-terminalnog dijela plazmatskog albumina smanjuje njegovu sposobnost vezanja iona teških metala kao što je kobalt, što se koristi u dijagnostičkim testovima (26). Vrijednosti ishemijom modificiranog albumina počinju rasti unutar 6 sati od početka simptoma infarkta miokarda te ostaju povišene 12 sati (5). Ishemijom modificirani albumin nastaje i u hipoksiji i acidozi te postoje dokazi da nije specifičan za srce (5,26). U kombinaciji s EKG-om i troponinom osjetljivost IMA u dijagnozi infarkta miokarda je 94.4 %, a negativna prediktivna vrijednost 97.1 % (27).

### **2.1.5. Srčani protein koji veže masne kiseline**

Srčani protein koji veže masne kiseline vrlo je stabilan protein male molekularne mase koji se nalazi u citoplazmi srčanog miocita, a služi prijenosu dugolančanih masnih kiselina sa stanične membrane do mitohondrija. Zbog male molekularne mase difuzijom lako prolazi kroz međustanične prostore te mu se koncentracija u plazmi počne povećavati 1 do 3h nakon početka AIM, doseže vrhunac unutar 6h te se vraća na normalnu vrijednost unutar 24h (5). U usporedbi s mioglobinom, ima 15 do 20 puta veću specifičnost za srčani mišić. Uglavnom se izlučuje bubrezima, zbog čega se kod smanjene bubrežne funkcije može naći povećana koncentracija u cirkulaciji. Neprikladan je kod pacijenata koji u hitnu službu dolaze 6 sati nakon početka simptoma zbog ubrzanog bubrežnog klirensa (28).

## 2.2. Biomarkeri hemodinamskog opterećenja

Kao biomarkeri hemodinamskog opterećenja koriste se natriuretski peptidi jer se luče kao posljedica istezanja ventrikularnih ili atrijskih stranica zbog povećanog mehaničkog stresa na stijenke ventrikula ili atrijske. Kao što im i ime govori, natriuretski peptidi poticanjem diureze, natriureze, inhibicijom aktivnosti renin angiotenzin aldosteronskog sustava (RAAS) te vazodilatacijom ograničavaju i smanjuju mehaničko opterećenje ventrikula ili atrijske (29).

Razlikuju se atrijski natriuretski peptid (ANP), moždani natriuretski peptid (BNP) i C tip natriuretskog peptida (CNP). Kao biomarker u kardiologiji najviše se koristi BNP i N-terminalni dio BNP prohormona (NT-proBNP).

### 2.2.1 Moždani natriuretski peptid (BNP)

Iako nosi naziv moždani, BNP se prije svega sintetizira u stanicama srčanih ventrikula (30). Mehaničko istezanje ventrikularnih miocita zbog povećanog volumnog opterećenja pokreće sintezu preproBNP, prekursorskog proteina od 134 aminokiseline (31). Iz preproBNP nastaje proBNP, iz kojeg odvajanjem N-terminalnog dijela nastaju NT-proBNP i BNP. NT-proBNP i BNP stvaraju se i luče iz stanice u jednakim količinama (31). ANP se, za razliku od BNP, nalazi u obliku proANP u unutarstaničnim granulama atrijske te se oslobađa zbog rastezanja atrijskih stanica. ANP se, osim u atrijskim, sintetizira u manjoj količini i u ventrikulima i drugim tkivima kao što je bubreg (31). Poluvijek BNP u cirkulaciji je 20 minuta dok je poluvijek NT-proBNP 60 do 120 minuta (32).

Natriuretski peptidi fiziološki učinak ostvaruju preko natriuretskih receptora A, B i C ( NPR A, NPR B i NPR C) (31). NPR A nalazi se na endotelnim stanicama krvnih žila te zajedno s NPR B u nadbubrežnim žlijezdama i bubrezima, a signal se unutar stanice prenosi preko cGMP-a. NPR C ( od eng. *clearance*) vezanjem natriuretskih peptida, pretežito ANP-a, posreduje njihovo uklanjanje iz cirkulacije. Osim vezanjem za NPR C, BNP se dominantno uklanja neutralnim endopeptidazama (NEP) te minimalno bubrežnom ekskrecijom (33). NEP je membranski vezana metaloproteaza na membrani endotelnih stanica, vaskularnih glatkih mišićnih stanica, miocita, bubrežnih epitelnih stanica i fibroblasta.

Prema istraživanju Maisel i sur. za dijagnozu srčanog zatajenja osjetljivost vrijednosti BNP veće od 100 pg/mL je 90% dok je specifičnost 76% (34). Prema ESC smjernicama za dijagnozu i liječenje zatajivanja srca iz 2016. godine, vrijednosti BNP-a od 35 pg/mL i NT-proBNP-a od 125 pg/mL smatraju se gornjom granicom normalnih vrijednosti u neakutnim zbivanjima (35). Vrijednost BNP-a manja od 35 pg/mL i NT-proBNP-a manja od 125 pg/mL ,u neakutnim zbivanjima, ima negativnu prediktivnu vrijednost između 94% i 98%, dok je pozitivna

prediktivna vrijednost pri istim koncentracijama 44% do 57% (36,37). Prema istim ESC smjernicama za dijagnozu i liječenje zatajivanja srca iz 2016. godine, vrijednosti BNP-a od 100 pg/mL i NT-proBNP -a od 300 pg/mL smatraju se gornjom granicom normalnih vrijednosti u akutnim zbijanjima (35). Vrijednost BNP-a manja od 100 pg/mL i NT-proBNP-a manja od 300 pg/mL imaju negativnu prediktivnu vrijednost između 94% i 98%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost pri istim koncentracijama između 66% i 67% (36,37). Zbog visoke negativne prediktivne vrijednosti, savjetuje se koristiti natriuretske peptide pri isključenju dijagnoze srčanog zatajenja, ali ne i za njeno postavljanje .

Osim srčanog zatajenja, povišene koncentracije natriuretskih peptida može uzrokovati atrijska fibrilacija, starija životna dob neovisno o dijastoličkoj disfunkciji te smanjena bubrežna funkcija, a primijećene su i više vrijednosti kod žena neovisno o dobi (32,38). Neproporcionalno niske vrijednosti primijećene su u pretilih osoba (39). Navedene činjenice smanjuju specifičnost natriuretskih peptida u dijagnozi srčanog zatajenja zbog čega treba biti oprezan u njihovoj interpretaciji.

## **2.3 Upalni i prognostički biomarkeri**

Upalni i prognostički markeri kao visoko osjetljivi CRP (hs-CRP) koriste se za procjenu kardiovaskularnog rizika u populaciji jer su povišene vrijednosti hs-CRP nezavisan prediktor srčane smrti, AMI i kongestivnog srčanog zatajenja (40). CRP je protein akutne faze koji se na podražaj upalnih citokina, ponajviše IL-6, sintetizira u jetri.

### **2.3.1 Homocistein**

Homocistein je aminokiselina koja nastaje iz metionina kao međuprodukt u sintezi cisteina. Homocistein ne izgrađuje humane proteine. Uzroci povišene razine homocisteina (hiperhomocisteinemija) mogu biti nedostatak vitamina B6, B9 (folna kiselina) i B12, koji djeluju kao kofaktori metionin sintaze, ili genetski smanjena aktivnost enzima (40). Hiperhomociteinemija uzrokuje zadebljanje intime krvnih žila, poremećaj elastičnih lamina, zadebljanje glatkih mišićnih stanica te agregaciju trombocita, zbog čega je endotel krvnih žila skloniji ozljedi i upali te posljedično tomu aterosklerozi (40).

## **2.4 Novi biomarkeri**

### **2.4.1 Kopeptin C**

Kopeptin je C-terminalni dio arginin vazopresin prohormona. Otpušta se u krvotok zajedno s arginin vazopresinom, tj. antidiuretičkim hormonom (ADH) iz neurohipofize u stanjima stresa (40). Budući da infarkt miokarda predstavlja stresni događaj, koncentracija kopeptina u krvi povećava se u roku 0-4 sata nakon početka simptoma (41). Služi poboljšanju prije svega



negativne prediktivne vrijednosti klasičnih troponinskih testova u ranim stadijima infarkta miokarda (15). Nije poznato doprinosi li kopeptin povećanju osjetljivosti i specifičnosti, tj. negativne prediktivne vrijednosti hs-cTn u ranoj dijagnozi infarkta miokarda (15,39). Na porast vrijednosti kopeptina utječu i smanjena bubrežna funkcija te infekcija donjeg respiratornog trakta (15,40). U BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) studiji pokazao se kao prediktor loših ishoda u bolesnika s akutnim srčanim zatajenjem (42).

#### **2.4.2 sST2**

SST2 (eng. *Soluble suppression of tumorigenicity-2*) je slobodni, cirkulirajući oblik staničnog ST2L receptora. Oba receptora vežu IL-33. Vezanjem za stanični ST2L, IL-33 djeluje kardioprotektivno sprječavajući hipertrofiju i fibrozu te remodelaciju miokarda (43,44). SST2 i ST2L spadaju u porodicu IL-1 receptora (45). SST2, vežući IL-33, onemogućuje njegovo vezanje za stanični ST2L i time smanjuje kardioprotektivan učinak IL-33 (46). Ekspresija gena za sST2 povećana je rastezanjem kardiomiocita ili fibroblasta te stimulacijom angiotenzinom II (47). Povišene vrijednosti sST2 u bolesnika s koronarnom bolešću te akutnim i kroničnim srčanim zatajenjem povezana je s većim mortalitetom i morbiditetom, kao i remodelacijom miokarda (46,48,49). Vrijednosti sST2 povećane su i u autoimunim bolestima, sepsi, ulceroznom kolitisu i karcinomu (50). Vrijednosti veće od 35 ng/mL ukazuju na loše kliničke ishode u zatajenju srca (40). U bolesnika s akutnim srčanim zatajenjem povišene vrijednosti sST2 su neovisni i aditivni prediktor loših ishoda te ukazuju na lošu prognozu bez obzira na ejakcijsku frakciju lijeve klijetke (40). U kroničnom srčanom zatajenju prognostički značaj mu je sličan NT-proBNP-u (40). U zdravoj populaciji i u bolesnika s akutnim infarktom miokarda povišena vrijednost sST2 prediktor je razvoja srčanog zatajenja (51).

#### **2.4.3 MikroRNA**

MikroRNA su duge nekodirajuće RNA koje inhibiraju ekspresiju gena vežući se za mRNA. Vrlo su stabilne i tkivno specifične molekule. MiR-155, miR-34a, miR-126, miR-133a, miR-208b i nekoliko drugih pokazuju obećavajuće rezultate kao specifični i točni markeri disfunkcije (40).

### **3. Sportska aktivnost**

#### **3.1 Vrste tjelesne aktivnosti**

Tjelesnu aktivnost definiramo kao svako pokretanje tijela nastalo djelovanjem mišića uz potrošnju energije. Pojam tjelesne aktivnosti podrazumijeva vježbanje, igranje, teški i lagani fizički rad, rekreacijske aktivnosti poput hodanja, trčanja i plivanja.

Vježba je kategorija tjelesne aktivnosti koja je planirana, strukturirana te se ponavlja u redovitim intervalima kako bi se poboljšalo ili očuvalo zdravlje i fizička sposobnost. Dijeli se u četiri glavne skupine: aerobne vježbe, vježbe snage, vježbe ravnoteže vježbe mobilnosti i fleksibilnosti

### **3.1.1. Aerobne vježbe**

Aerobne vježbe ili vježbe izdržljivosti su vježbe u kojima se energija za pokretanje mišića dobiva aerobnim metabolizmom u kojem je kisik konačni akceptor elektrona u lancu prijenosa elektrona pri čemu nastaje molekula vode (52). Pri takvim vježbama dolazi do porasta srčane frekvencije i frekvencije disanja kako bi mišići imali dovoljno kisika za metaboličke potrebe. Aerobne vježbe kao što su biciklizam, trčanje ili plivanje izvode se aktivnošću velikih mišićnih grupa, relativno dugog trajanja te povećavaju kardiovaskularnu i respiratornu sposobnost (52). Kada su potrebe za kisikom veće od mogućnosti kardiovaskularnog sustava da dopremi odgovarajuću količinu kisika do mišića, dolazi do aktivacije anaerobnog metabolizma i stvaranja laktata.

#### **3.1.2.1 Aerobni prag**

Aerobni prag je intenzitet vježbe iznad kojeg je koncentracija mliječne kiseline veća od koncentracije u mirovanju jer se dio energetske potrebe nekih mišića ne mogu zadovoljiti isključivo aerobnim metabolizmom, već se dio potrebne energije dobiva anaerobnim metabolizmom tj. glikolizom, što rezultira nastankom laktata. Pri aerobnom pragu uklanjanje laktata jednako je njegovom nastanku pa ne dolazi do njegovog brzog rasta (52). Vježbanje pri tom intenzitetu može trajati satima. Aerobni prag doseže se pri intenzitetu od oko 40% do 60%  $VO_{2max}$ , no može biti znatno veći u dobro utreniranih sportaša. Porastom intenziteta vrijednosti laktata počinju rasti, pH u mišiću pada te se doseže anaerobni prag.

#### **3.1.2.2 Anaerobni prag**

Anaerobni prag predstavlja intenzitet iznad kojeg se vrijednosti laktata brzo povećavaju jer se anaerobnim metabolizmom stvara brže nego se može ukloniti (53). Vježbanje iznad anaerobnog praga uzrokuje pada pH u mišićima i krvi, bolove i prestanak mišićne aktivnosti (53). Anaerobni prag doseže se pri intenzitetu od oko 80% do 90%  $VO_{2max}$ . Vježbanje pri intenzitetu do anaerobnog praga, kao što je trčanje maratona, može se izdržati kroz dulji vremenski period.

### **3.1.2. Vježbe snage**

Vježbe snage su vježbe koje za cilj imaju povećanje mišićne snage kao što su dizanje utega, sklekovi ili zgibovi. Energiju potrebnu za izvođenje tih vježbi mišići uglavnom dobivaju anaerobnim metabolizmom.

### 3.1.3. Vježbe ravnoteže

Vježbe ravnoteže za cilj imaju poboljšanje propriocepcije i održavanje ravnoteže što sprječava nastanak koštano mišićnih ozljeda (54). Prilikom izvođenja vježbe zauzimaju se određeni položaji tijela koje je potrebno zadržati nekoliko sekundi kako bi se dobila adekvatna kontrakcija mišića (54).

### 3.1.4 Vježbe mobilnosti i fleksibilnosti

Vježbe mobilnosti i fleksibilnosti za cilj imaju održavanje postojećeg ili poboljšanje opsega pokreta. Primjer vježbi mobilnosti i fleksibilnosti su joga i istezanje.

## 3.2 Procjena aerobnog kapaciteta

Aerobni kapacitet ili kardiorespiratorna izdržljivost sposobnost je obavljanja rada kroz dulje razdoblje u uvjetima aerobnog metabolizma

Aerobni kapacitet procjenjuje se maksimalnim primitkom kisika ( $VO_{2max}$ ) i određivanjem anaerobnog praga.

### 3.2.1 Maksimalni primitak kisika ( $VO_{2max}$ )

$VO_{2max}$  predstavlja najveću količinu kisika koju organizam može potrošiti pri intenzivnoj tjelesnoj aktivnosti u vremenu od jedne minute (52). Prema Fickovoj jednadžbi  $VO_{2max}$  je umnožak srčanog minutnog volumena i arterijsko-venske razlike u koncentraciji kisika.

$$VO_2 = Q \times (C_a O_2 - C_v O_2)$$

U navedenoj jednadžbi, Q je srčani minutni volumen tj. umnožak udarnog volumena i srčane frekvencije.  $VO_{2max}$  može se izraziti u apsolutnim vrijednostima kao litre kisika u minuti ili u relativnim vrijednostima kao mililitri kisika u minuti po kilogramu tjelesne težine. Kao što se vidi iz jednadžbe, predstavlja gornju granicu sposobnosti dišnog i kardiovaskularnog sustava da dostave kisik iz atmosfere do mišićnih stanica te sposobnosti mišićnih stanica da iskoriste kisik (52). Sportaši koji se bave sportovima izdržljivosti kao što je maraton imaju veći  $VO_{2max}$  od sportaša koji se bave sportovima u kojima je važnija snaga. Primjerice, vrhunski maratonac ima  $VO_{2max}$   $80 \text{ L min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  dok vrhunski sprinter ima niži  $VO_{2max}$ ,  $45\text{-}55 \text{ mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$  (55). Općenito, fizički aktivne osobe imaju veći  $VO_{2max}$  od neaktivnih osoba.

Maksimalni primitak kisika može se određivati izravno i neizravno. Izravno određivanje uključuje invazivne postupke kao što su kateterizacija srca radi mjerenja srčanog minutnog volumena te uzimanje uzoraka arterijske i venske krvi radi analize plinova. Izravno određivanje  $VO_{2max}$  se rijetko izvodi te se umjesto njega koristi neizravno određivanje.

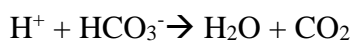
Neizravno mjerenje  $VO_{2max}$  temelji se na mjerenju volumena izdahnutog zraka i udjelu kisika u izdahnutom zraku progresivnim ili kontinuiranim testovima opterećenja (53). Cilj testova

opterećenja je postići opterećenje pri kojem se  $VO_{2max}$  više neće povećavati. Ovisno o protokolu koji se koristi, može doći do određenih oscilacija u vrijednosti  $VO_{2max}$ .

### 3.2.2. Anaerobni prag

Anaerobni prag određuje se mjerenjem koncentracije laktata u krvi i određivanjem maksimalnog laktatnog stabilnog stanja (MLSS). Maksimalno laktatno stabilno stanje definira se kao maksimalni intenzitet koji se može održavati tijekom 30 minuta, a da porast koncentracije laktata u krvi ne bude veći od 1 mmol/L u zadnjih 20 minuta testa. Budući da MLSS podrazumijeva učestalo uzimanje uzoraka krvi, razvijena je GET (eng. Gas Exchange Threshold) metoda određivanja anaerobnog praga na temelju izdahnutog  $CO_2$ .

GET je neinvazivna metoda određivanja intenziteta pri kojem dolazi do prelaska s aerobnog metabolizma na kombinaciju aerobnog i anaerobnog metabolizma tj. procjene anaerobnog praga. GET se određuje porastom relativnog udjela  $CO_2$  u izdahnutom zraku u odnosu na potrošeni kisik, što je posljedica puferske reakcije bikarbonata s viškom vodikovih iona (56).



Tradicionalno se smatralo da je porast koncentracije  $H^+$  iona posljedica oslobađanja mliječne kiseline, no u novije vrijeme smatra se da je uzrok porasta koncentracije  $H^+$  iona zasićenost unutar staničnih pufera, pri čemu novonastali laktat zapravo povećava njihov kapacitet i odgađa pojavu umora mišića (57). Kao izvor protona identificirana je reakcija hidrolize ATP-a:  $ATP + H_2O \rightarrow ADP + H^+ + Pi$  (57).

Objektivni pokazatelji intenziteta tjelesne aktivnosti

Intenzitet aktivnosti može se mjeriti relativnim ili apsolutnim mjerama. Apsolutne mjere intenziteta su metabolički ekvivalent (MET) ili srčana frekvencija, dok je relativna mjera intenziteta postotak maksimalne srčane frekvencije. Metabolički ekvivalent je omjer potrošnje kisika ( $VO_2$ ) tijekom aktivnosti i potrošnje kisika ( $VO_2$ ) kad osoba sjedi posve mirno (58). 1 MET iznosi  $3.5 \text{ mL min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ . Maksimalna srčana frekvencija,  $HR_{max}$  (eng. maximal heart rate), određuje se prema formuli  $220 - \text{dob}$  u godinama (58).

Prema smjernicama ACSM (eng. American College of Sports Medicine) intenzivna tjelesna aktivnost je 77% do 93%  $HR_{max}$ , umjerena fizička aktivnost je 64%-76%  $HR_{max}$  dok je vrlo blaga fizička aktivnost manja od 50%  $HR_{max}$  (58).

### 3.3. Učinak na zdravlje

Preporuke SZO su 150 minuta tjedno umjerene ili 75 minuta tjedno intenzivne aerobne aktivnosti za odrasle osobe između 18. i 64. godine kako bi se smanjio kardiovaskularni rizik i preuranjeni mortalitet (59).

Umjerena tjelesna aktivnost, čak i u trajanju kraćem od preporučenih vrijednosti, poboljšava funkciju endotelnih stanica pojačanom ekspresijom eNOS enzima koji stvara vazodilatator NO (60). Bolja endotelna funkcija znači i manji rizik tromboze i bolesti povezanih s trombozom krvnih žila kao što su infarkt miokarda ili moždani udar (60).

Vježbanje uzrokuje prolazne promjene u fibrinolitičkom i koagulacijskom sustavu, pa su nakon vježbanja povišene koncentracije trombocitnog faktora 4, protrombinskih fragmenata, trombin-antitrombin kompleksa, tkivnog aktivatora plazminogena te snižene vrijednosti inhibitora aktivatora plazminogena (PAI – 1). Navedene promijene mogu narušiti ravnotežu koagulacije i fibrinolize te doprinijeti povišenom kardiovaskularnom riziku neposredno nakon intenzivne fizičke aktivnosti. Redovita fizička aktivnost, zbog poboljšane endotelne funkcije, snižene razine fibrinogena, faktora VII i von Willebrandovog faktora, ukupno ima pozitivan učinak na rizik za tromboemolijske događaje (61).

Redovita fizička aktivnost povezana je sa smanjenom ekspresijom angiotenzin II receptora tip 1, smanjenjem razine endotelina 1 te poticanjem ekspresije eNOS-a i sinteze NO, što smanjuje periferni vaskularni otpor te time i krvni tlak (62,63).

Smanjenjem inzulinske rezistencije, poticanjem ekspresije GLUT 4 transportera glukoze te povećanim transportom glukoze do mišića, redovita fizička aktivnost smanjuje razinu glukoze u krvi i olakšava kontrolu glikemije (64,65).

Aerobno vježbanje smanjuje razinu triglicerida, međutim, nije dokazano da utječe na razinu ukupnog kolesterola, HDL-a ili LDL-a. Mehanizmi kojima tjelovježba utječe na promjenu lipidograma nisu poznate, no postoje studije koje ukazuju na povišenu aktivnost lipoprotein lipaze (66), povećanu ekspresiju receptora X u jetri (67) te smanjenu koncentraciju PCSK9 u plazmi.

#### **4. Srčani biomarkeri i sportska aktivnost**

Mjerenjem srčanih biomarkera nakon dugotrajnih intenzivnih aerobnih aktivnosti kao što su maraton, triatlon ili biciklističke aktivnosti nađene su povišene razine srčanih biomarkera u velikog broja sudionika takvih aktivnosti, a u mnogih su izmjerene koncentracije cTn iznad 99-te percentile zdrave populacije, tj. upućuju na akutni infarkt miokarda. Studija Scherr i sur. (68), provedena na 102 sudionika Minhenskog maratona utvrdila je koncentraciju hs-cTnT iznad 99-te percentile zdrave populacije u 91% sudionika, 1 sat nakon završetka utrke. Slične rezultate pokazala je i studija Mingels i sur. (69), provedena na 85 sudionika Bostonskog maratona od koji je 86% imalo vrijednosti hs-cTnT iznad 99-te percentile zdrave populacije, a 81% imalo je vrijednost cTnI iznad 99-te percentile zdrave populacije 1 sat nakon završetka utrke. U studiji

Eijsvogels i sur.(70), 69% sudionika maratona imalo je porast hs-cTnI veći od 99-te percentile zdrave populacije. Osim u maratonu, porast cTnI iznad 99-te percentile zdrave populacije zabilježen je i u sudionika biciklističkih utrka. U studiji Skadberg i sur. (71), 70% od ukupno 97 biciklista nakon utrke brdskog biciklizma duge 91 km imalo je vrijednosti cTnI iznad 99-te percentile zdrave populacije 1 sat nakon utrke. Taj broj narastao je na 80% 3 sata nakon završetka utrke.

Osim nakon maratona i triatlona, porast srčanih biomarkera zabilježen je i u kontroliranim laboratorijskim pokusima na profesionalnim sportašima. U studiji Stewart i sur. (72), u 90% ispitanika nakon 60 minuta biciklističkog ergometra došlo je do porasta cTnI iznad 99-te percentile zdrave populacije kad je intenzitet bio iznad anaerobnog praga.

Cirer-Sastre i sur. (73) pokazali su porast hs-cTnT iznad 99-te percentile zdrave populacije u 20% mladih igrača nogometa nakon simulacije malonogometne utakmice koja je trajala samo 25 minuta, a sastojala se od 4 intervala igre u trajanju 4 minute te 3 intervala odmora u trajanju 3 minute. Nakon utakmice *floorball-a*, u studiji Wedin et al. (74), 17% igrača imalo je hs-cTnT iznad 99-te percentile zdrave populacije, odmah nakon utakmice, a 2 sata nakon utakmice taj broj popeo se na 26%.

Legaz-Arrese i sur. (75) pokazali su da nema statistički značajne razlike u vrsti aerobne aktivnosti i porasta cTn dok god je intenzitet aktivnosti jednak. U studiji je postotak sudionika s vrijednošću hs-cTnT iznad 99-te percentile zdrave populacije bio sličan nakon 60 minuta plivanja, trčanja na traci ili biciklističkog ergometra te je iznosio 64% za plivanje i 71% za trčanje na traci te biciklistički ergometar.

Osim porasta srčanih troponina, nakon dugotrajne, intenzivne aerobne aktivnosti, u studiji Baker i sur. (76), zabilježen je i porast BNP, ali nije prešao klinički značajnu vrijednost.

Tablica 1. Porast srčanih biomarkera u različitim sportskim aktivnostima

Studija	Aktivnost	Trajanje aktivnosti (u min <sup>-1</sup> )	Broj ispitanika	Udio ispitanika s porastom troponina (iznad 99-te percentile zdrave populacije)	Razina fizičke aktivnosti ispitanika
Christensen et al. (77)	Brdski maraton	418±42.5	8	100%	Rekreativni sportaši
Stewart et al. (84)	Biciklistički ergometar	120	8	100%	Profesionalni biciklisti
Scherr et al. (68)	Maraton	227±26	102	91%	Rekreativni sportaši
Cirer-Sastre et al. (73)	Malonogometna utakmica	16	20	20%	Profesionalni sportaši
Wedin et al. (74)	Florball utakmica	60	23	26.09%	Profesionalni sportaši
Legaz-Arrese et al. (91)	Trčanje na pokretnoj traci	60	28	50%	Nesportaši
Eijsvogels et al. (70)	Maraton	227±28	82	69%	Rekreativni sportaši

#### **4.1. Srčana funkcija nakon intenzivne aerobne aktivnosti**

U studiji na ultramaratoncima Christensen i sur. (77), na ultrazvuku srca učinjenom 30 min nakon završetka 63 km dugog ultramaratona uočili su porast teledijastoličkog volumena lijeve klijetke te pad istisne frakcije lijeve klijetke. Također, prolazni poremećaj dijastoličke funkcije lijeve klijetke zabilježen je i nakon maratona (78,79). Ultrazvučno nađeni poremećaj dijastoličke funkcije nakon maratona potvrđen je i na MRI-u, međutim, nije potvrđen poremećaj sistoličke funkcije (80). Stewart i sur. (72) proveli su ispitivanje u kontroliranim laboratorijskim uvjetima nad sudionicima koji su bili podvrgnuti biciklističkom ergometru 90 min i 120 min. Iako je nakon obje vježbe ukupni mehanički rad bio isti, vježbanje na ergometru 90 minuta bilo je visokog intenziteta, dok je vježbanje na ergometru 120 minuta bilo umjerenog intenziteta. Nakon vježbanja sudionicima je napravljen ultrazvuk srca u odmoru i pri individualno prilagođenom opterećenju na polusjedećem biciklističkom ergometru. Ultrazvuk srca nakon 90 minuta intenzivne aktivnosti otkrio je poremećaj dijastoličke i sistoličke funkcije lijeve i desne klijetke, koje su bile prisutne i nakon 24h. Za ultrazvučnu procjenu dijastoličke i sistoličke funkcije korišteni su deformacijski parametri kao globalna longitudinalna deformacija (GLS), koji vrlo osjetljivo procjenjuju srčanu funkciju, no ovisni su o tonusu autonomnog živčanog sustava i hemodinamskom opterećenju. Zbog navedenog, deformacijske promjene bile su prikrivene na ultrazvuku srca u mirovanju. Nasuprot tomu, jasno su se pokazale na ultrazvuku tijekom individualnog opterećenja koje je bilo stalnog intenziteta, a pri kojem su ispitanici imali frekvenciju oko 100 otkucaja u minuti kako bi se smanjio utjecaj vagusa te postigli slični hemodinamski učinci kao u samoj vježbi i zadržala preciznost ultrazvučnog mjerenja koje ovisi o srčanoj frekvenciji. Nakon vježbanja od 120 minuta ultrazvuk srca ni u mirovanju ni u opterećenju nije pokazao promjene sistoličkih i dijastoličkih, standardnih i deformacijskih promjena lijevog ventrikula. Međutim, ultrazvuk u opterećenju pokazao je promijene deformacijskih parametara desnog ventrikula koje su bile prisutne do 3 sata nakon vježbe. Studija je pokazala važnost intenziteta, a ne samo trajanja ili mehaničkog rada, na promjenu sistoličke i dijastoličke funkcije nakon tjelesne aktivnosti. Također, potvrdila je ranije studije koje ukazuju na veću osjetljivost desne klijetke, čija disfunkcija može uzrokovati disfunkciju lijeve klijetke (81,82).

Navedeni ultrazvučni poremećaji sistoličke i dijastoličke funkcije srca nisu povezani s porastom srčanih biomarkera (72,77,83), potvrđeni su s MRI te su isključeni poremećaji hemodinamskog opterećenja kao uzroci tih poremećaja (79,80). Provodeći MRI 1 sat nakon maratona, Hanssen i sur. (80) pronašli su da promjene dijastoličke i sistoličke funkcije ne odgovaraju promjenama uzrokovanim ishemijskom. Smatra se da je uzrok navedenih promjena smanjena osjetljivost  $\beta$



adrenergičkih receptora kao posljedica snažne simpatičke stimulacije koja traje i nakon vježbe (81,84).

#### **4.2. Čimbenici koji utječu na porast biomarkera nakon intenzivne tjelesne aktivnosti**

Čimbenici koji utječu na porast biomarkera nakon intenzivne tjelesne aktivnosti su intenzitet i trajanje vježbe, dob sudionika, iskustvo sudionika te njegov aerobni kapacitet (70). Studije u kontroliranim laboratorijskim uvjetima potvrdile su najveće podudaranje između intenziteta tjelesne aktivnosti i porasta srčanih biomarkera (72,85). U prilog važnosti intenziteta ide veći porast biomarkera nakon maratona nego nakon ultramaratona, budući da ultramaratonci trče manjim intenzitetom od maratonaca (86). Tian i sur. (87) te Niemelä i sur. (88) uočili su da mlađi ispitanici imaju veći porast srčanih biomarkera, moguće kao posljedica povećanog veće osjetljivosti nezrelog miokarda na ozljedu. Međutim, studije Legaz-Arrese i sur. (89), Lopez-Laval i sur. (90) i Cirer-Sastre i sur. (85) nisu pronašle povezanost između dobi i porasta srčanih biomarkera. Studije na maratoncima pokazale su da oni s više iskustva imaju manji porast srčanih troponina nakon maratona, međutim, studije koje su provodile kontrolirane testove opterećenja prije i poslije razdoblja redovitog i nadziranog vježbanja nisu došle do istih zaključaka (91). Moguće objašnjenje takve razlike je činjenica da iskusniji maratonci imaju bolje strategije doziranja fizičkog opterećenja, dok osobe, nakon što redovitim vježbanjem podignu svoj aerobni kapacitet, na kontroliranim testovima trče jednakim relativnim intenzitetom. Sportaš većeg aerobnog kapaciteta pri istoj razini apsolutnog opterećenja imat će manje relativno opterećenje i manji porast biomarkera, što ukazuje na važnost relativnog opterećenja na porast razine srčanih biomarkera.

#### **4.3. Klinički značaj povišenih srčanih biomarkera nakon tjelesne aktivnosti**

Točan klinički značaj, kao ni uzrok povišenih srčanih biomarkera nakon tjelesne aktivnosti, nije poznat. MR srca nakon maratona isključio je nekrozu miokarda kao uzrok porasta srčanih biomarkera, pri čemu je MR korišten u studiji mogao detektirati nekrozu miokarda veličine 1 do 2 mm, odnosno mase manje od 1 gram (79). Također, kinetika porasta je drugačija nego u infarktu miokarda. Najviše vrijednosti srčanih biomarkera bilježe se 3 do 6 sati nakon tjelesne aktivnosti te se uglavnom nakon 24h spuštaju ispod 99-te percentile zdrave populacije. Kinetika porasta srčanih biomarkera drugačija je u akutnom infarktu miokarda s porastom nekoliko sati nakon početka simptoma, najvišim vrijednostima 12 sati nakon početka simptoma te vraćanjem na normalne vrijednosti tek nakon nekoliko dana (92). Također, nakon akutnog infarkta miokarda u krvi se nalaze i proteolizom promijenjeni fragmenti srčanih troponina, dok su nakon tjelesne aktivnosti uglavnom nepromijenjeni. Sportaši s razinama srčanih troponina iznad 99-te percentile zdrave populacije, nakon tjelesne aktivnosti, nisu imali promjena u EKG-u te se

nisu žalili na simptome karakteristične za akutni koronarni sindrom. Danas sve više autora smatra kako porast srčanih biomarkera ako prati navedenu kinetiku nije patološki. Kao objašnjenje porasta biomarkera u krvi nakon tjelesne aktivnosti smatra se smanjena stabilnost stanične membrane srčanog miocita s formiranjem i odvajanjem membranskih mjehurića bez njene rupture tj. prolaznom propusnošću stanične membrane, bez nekroze stanice (92). Membranski mjehurići sadrže nevezani, slobodni troponin. Kao mogući uzroci prolazne nestabilnosti membrane i njene propusnosti navodi se mehaničko opterećenje koje može aktivirati integrinske receptore, poremetiti strukturu proteina Z diska koji povezuju sarkomeru i citoskelet, a važni su za očuvanje stabilnosti stanične membrane. Mehaničko opterećenje može uzrokovati i promjenu strukture proteina koji povezuju citoskelet i staničnu membranu (92). Osim mehaničkog opterećenja, kao mogući uzrok povećane propusnosti stanične membrane navodi se i porast upalnih parametara (92).

#### **4.4 Utjecaj intenzivne aerobne aktivnosti na zdravlje**

Redovita intenzivna fizička aktivnost povezana je s većom učestalošću atrijske fibrilacije, fibroze miokarda i kalcifikacijom koronarnih arterija (93). Na temelju tih nalaza predložena je hipoteza po kojoj intenzivna fizička aktivnost nema dodatne dobrotvorne učinke na zdravlje u odnosu na umjerenu fizičku aktivnost, dapače, može imati i štetne učinke na zdravlje .

U studiji Aengevaeren i sur. (94), najaktivniji sportaši, koji su vježbali 4 puta više nego što su preporuke SZO, imali su izraženiju kalcifikaciju koronarnih arterija od oni koji su vježbali manje. Međutim, najaktivniji sportaši imali su manje miješanih aterosklerotskih plakova koji su povezani s većom učestalošću budućih kardiovaskularnih događaja u odnosu na kalcificirane plakove. Slične rezultate pokazala je i studija Merhani i sur. (95). Rezultati navedenih studija ukazuju da je dugotrajno intenzivno bavljenje sportom povezano s ubrzanom aterosklerozom koronarnih krvnih žila, međutim, moguće je da ubrzana kalcifikacija aterosklerotskih plakova te manje rizičnih mješovitih plakova nadjačava kardiovaskularni rizik ubrzane ateroskleroze koronarnih arterija.

Postoje studije koje su uočile povećanu učestalost fibroze miokarda u veterana sportova izdržljivosti (96). Iako je učestalost fibroze možda veća, i dalje zahvaća malu skupinu veterana. Obrazac nekroze drugačiji je od nekroze uzrokovane ishemijom, tj. nije difuzna, već je lokalizirana u području septuma i na mjestima spajanja vlakana desne klijetke. Smatra se da takav obrazac fibroze nije povezan s poremećajem srčane funkcije ni srčanim aritmijama (97). Potrebne su dodatne studije koje bi potvrdile klinički značaj fokalne fibroze i objasnile uzrok i mehanizam nastanka fibroze.

Umjerena fizička aktivnost smanjuje rizik atrijske fibrilacije (98), međutim, osobe koje redovito prakticiraju dugotrajnu fizičku aktivnost visokog intenziteta kao što je skijaško trčanje, maraton ili triatlon imaju povišeni rizik atrijske fibrilacije (99). Akumulacija više od 2000 sati intenzivne tjelesne aktivnost snažan je prediktor atrijske fibrilacije (100).

## **5. Zaključak**

Iz podataka navedenih u ovom diplomskom radu može zaključiti da umjerena fizička aktivnost ima nedvojbene povoljne učinke na unaprjeđenje i očuvanje zdravlja. Porast biomarkera nakon intenzivne fizičke aktivnosti u zdravih pojedinaca s niskim kardiovaskularnim rizikom najvjerojatnije nije povezan s ishemijom, no u starijih natjecatelja s povišenim kardiovaskularnim rizikom savjetuje se pratiti kinetiku porasta srčanih biomarkera. Učinak intenzivne tjelesne aktivnosti na zdravlje još uvijek nije dovoljno istražen te su u tom području potrebna dodatna istraživanja, iako studije na vrhunskim profesionalnim sportašima nisu pronašle štetan učinak intenzivne tjelesne aktivnosti na dugovječnost (101).

## **6. Zahvale**

Zahvaljujem svojem mentoru prof. dr. sc. Mislavu Vrsaloviću na strpljenju, trudu i korisnim savjetima koji su mi neizmjereno pomogli u izradi ovog rada.

Želim zahvaliti svojoj obitelji, roditeljima, sestri i prijateljima na podršci tijekom studiranja i u izradi ovog rada.

## 7. Literatura:

1. Heidbuchel H. The athlete's heart is a proarrhythmic heart, and what that means for clinical decision making. *Europace*. 2018;20(9):1401–11.
2. Strimbu K, Tavel J. The maturometer - Instrumental test and redesign. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463–6.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(18):2231–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
4. Tiwari RP, Jain A, Khan Z, Kohli V, Bharmal RN, Kartikeyan S, et al. Cardiac troponins i and T: Molecular markers for early diagnosis, prognosis, and accurate triaging of patients with acute myocardial infarction. *Mol Diagnosis Ther*. 2012;16(6):371–81.
5. Maxson & Mitchell. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be Rachel. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. 2016;176(1):139–48.
6. Brosnan JT, Brosnan ME. Creatine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annu Rev Nutr*. 2007;27(1):241–61.
7. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: The “phosphocreatine circuit” for cellular energy homeostasis. *Biochem J*. 1992;281(1):21–40.
8. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab*. 2012;2012.
9. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: An update. *Eur Heart J*. 2014;35(9):552–6.
10. Robaszkiewicz K, Ostrowska Z, Cyranka-Czaja A, Moraczewska J. Impaired tropomyosin-troponin interactions reduce activation of the actin thin filament. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics*. 2015;1854(5):381–90.
11. Kobayashi T, Solaro RJ. Calcium, Thin Filaments, and the Integrative Biology of Cardiac Contractility. *Annu Rev Physiol*. 2005;67(1):39–67.
12. Vibert P, Craig R, Lehman W. Steric-model for activation of muscle thin filaments 1 1 Edited by P.E. Wright. *J Mol Biol*. 1997;266(1):8–14.
13. Johnston JJ, Kelley RI, Crawford TO, Morton DH, Agarwala R, Koch T, et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet*.

- 2000;67(4):814–21.
14. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Cardiac troponin assays: Guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care. *Clin Chem*. 2017;63(1):73–81.
  15. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . *Eur Heart J*. 2016;37(3):267–315.
  16. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361(9):868–77.
  17. Keller T, Zeller T, Ojeda F, Tzikas S, Lillpopp L, Sinning C, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;306(24):2684–93.
  18. Eggers KM, Lindahl B. Application of cardiac troponin in cardiovascular diseases other than acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2017;63(1):223–35.
  19. Solaro CR, Solaro RJ. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
  20. Remppis A, Scheffold T, Greten J, Haass M, Greten T, Kübler W, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: Release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995;27(2):793–803.
  21. Chen C, Manso AM, Ross RS. Talin and Kindlin as Integrin-Activating Proteins: Focus on the Heart. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2019;40(7):1401–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02167-3>
  22. Manso AM, Okada H, Sakamoto FM, Moreno E, Monkley SJ, Li R, et al. Loss of mouse cardiomyocyte talin-1 and talin-2 leads to  $\beta$ -1 integrin reduction, costameric instability, and dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(30):E6250–9.
  23. Hessel MHM, Atsma DE, Van Der Valk EJM, Bax WH, Schaliij MJ, Van Der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2008;455(6):979–86.
  24. Young P, Ferguson C, Bañuelos S, Gautel M. Molecular structure of the sarcomeric Z-

- disk: Two types of titin interactions lead to an asymmetrical sorting of  $\alpha$ -actinin. *EMBO J*. 1998;17(6):1614–24.
25. Pyle WG, Solaro RJ. At the Crossroads of Myocardial Signaling: The Role of Z-Discs in Intracellular Signaling and Cardiac Function. *Circ Res*. 2004;94(3):296–305.
  26. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of “ischemia Modified Albumin” (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* [Internet]. 2014;66(6):656–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2014.12.005>
  27. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J*. 2006;152(2):253–62.
  28. Reddy LL, Shah SAV, Dherai AJ, Ponde CK, Ashavaid TF. Troponin T and Heart Type Fatty Acid Binding Protein (h-Fabp) as Biomarkers in Patients Presenting with Chest Pain. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(1):87–92.
  29. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357–68.
  30. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195–203.
  31. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2018;14(1):13–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.002>
  32. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(9):824–39.
  33. Achilihu G, Frishman WH, Landau A. Neutral endopeptidase inhibitors and atrial natriuretic peptide. *J Clin Pharmacol*. 1991;31(8):758–62.
  34. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–7.
  35. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m.
  36. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV,



- et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350(March):1–16.
37. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537–41.
  38. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(5):976–82.
  39. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004;109(5):594–600.
  40. Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
  41. Afzali D, Erren M, Pavenstädt HJ, Vollert JO, Hertel S, Waltenberger J, et al. Impact of copeptin on diagnosis, risk stratification, and intermediate-term prognosis of acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(10):755–63.
  42. Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, et al. Increased 90-day mortality in patients with Acute Heart Failure with elevated copeptin secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Hear Fail*. 2011;4(5):613–20.
  43. Aimo A, Vergaro G, Passino C, Ripoli A, Ky B, Miller WL, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Hear Fail*. 2017;5(4):280–6.
  44. Pascual-Figal DA, Januzzi JL. The biology of ST2: The international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015;115(7):3B-7B. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>
  45. Gül İ, Yücel O, Zararsız A, Demirpençe Ö, Yücel H, Zorlu A, et al. Prognostic role of soluble suppression of tumorigenicity-2 on cardiovascular mortality in outpatients with heart failure. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(3):200–5.
  46. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure [Internet]. Vol. 443, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2015. 57–70 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.021>

47. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1538–49.
48. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum Levels of the Interleukin-1 Receptor Family Member ST2 Predict Mortality and Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2004;109(18):2186–90.
49. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, et al. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Hear Fail.* 2011;4(2):180–7.
50. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: The new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2010;10(2):103–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2692>
51. Kohli P, Bonaca MP, Kakkar R, Kudinova AY, Scirica BM, Sabatine MS, et al. Role of ST2 in Non - ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. *Clin Chem.* 2012;58(1):257–66.
52. Pathway A, Cardiac A, Activity E, Accelerometers A. *Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease.* Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease. 2012.
53. Of C, Capacity A, Obtained I, Different F, Test E, In P, et al. Usporedba pokazatelja aerobnog energetskeg kapaciteta dobivenih različitim protokolima opterećenja u trkačica. 2012;17–23.
54. Cuğ M, Duncan A, Wikstrom E. Comparative effects of different balance-training-progression styles on postural control and ankle force production: A randomized controlled trial. *J Athl Train.* 2016;51(2):101–10.
55. Saltin B, Astrand PO. Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol.* 1967;23(3):353–8.
56. Péronnet F, Aguilaniu B. Lactic acid buffering, nonmetabolic CO<sub>2</sub> and exercise hyperventilation: A critical reappraisal. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006;150(1):4–18.
57. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3 56-3):502–16.
58. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *J Sci Med Sport.* 2010;13(5):496–502.
59. Maessen MFH, Verbeek ALM, Bakker EA, Thompson PD, Hopman MTE, Eijsvogels

- TMH. Lifelong Exercise Patterns and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(6):745–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.028>
60. Gronek P, Wielinski D, Cyganski P, Rynkiewicz A, Zaja&cedil;c A, Maszczyk A, et al. A review of exercise as medicine in cardiovascular disease: Pathology and mechanism. *Aging Dis*. 2020;11(2):327–40.
  61. Soga Y, Yokoi H, Amemiya K, Iwabuchi M, Nobuyoshi M. Safety and efficacy of exercise training after coronary stenting in patients with stable coronary artery disease. *Circ J*. 2011;75(10):2379–86.
  62. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152–8.
  63. Van Guilder GP, Westby CM, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise. *Hypertension*. 2007;50(2):403–9.
  64. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330–58.
  65. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JFP, Dela F. Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content, and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(2):294–305.
  66. Kelley GA, Kelley KS, Roberts S, Haskell W. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2012;31(2):156–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2011.11.011>
  67. Zhang JQ, Smith B, Langdon MM, Messimer HL, Sun GY, Cox RH, et al. Changes in LPLa and reverse cholesterol transport variables during 24-h postexercise period. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2002;283(2 46-2):267–74.
  68. Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(10):1819–27.
  69. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, Van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009;55(1):101–

- 8.
70. Eijvogels TMH, Hoogerwerf MD, Maessen MFH, Seeger JPH, George KP, Hopman MTE, et al. Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *J Sci Med Sport* [Internet]. 2015;18(1):88–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2013.12.002>
71. Skadberg Ø, Kleiven Ø, Bjørkavoll-Bergseth M, Melberg T, Bergseth R, Selvåg J, et al. Highly increased Troponin i levels following high-intensity endurance cycling may detect subclinical coronary artery disease in presumably healthy leisure sport cyclists: The North Sea Race Endurance Exercise Study (NEEDED) 2013. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(8):885–94.
72. Stewart GM, Yamada A, Haseler LJ, Kavanagh JJ, Chan J, Koerbin G, et al. Influence of exercise intensity and duration on functional and biochemical perturbations in the human heart. *J Physiol*. 2016;594(11):3031–44.
73. Cirer-Sastre R, Legaz-Arrese A, Corbi F, López-Laval I, Puente-Lanzarote J, Hernández-González V, et al. Effect of training load on post-exercise cardiac troponin T elevations in young soccer players. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23).
74. Wedin JO, Henriksson AE. Postgame elevation of cardiac markers among elite floorball players. *Scand J Med Sci Sport*. 2015;25(4):495–500.
75. Legaz-Arrese A, López-Laval I, George K, José Puente-Lanzarote J, Castellar-Otín C, Reverter-Masià J, et al. Individual variability of high-sensitivity cardiac troponin levels after aerobic exercise is not mediated by exercise mode. *Biomarkers*. 2015;20(4):219–24.
76. Baker P, Davies SL, Larkin J, Moulton D, Benton S, Roberts A, et al. Changes to the cardiac biomarkers of non-elite athletes completing the 2009 London Marathon. *Emerg Med J*. 2014;31(5):374–9.
77. Christensen DL, Espino D, Infante-Ramírez R, Cervantes-Borunda MS, Hernández-Torres RP, Rivera-Cisneros AE, et al. Transient cardiac dysfunction but elevated cardiac and kidney biomarkers 24 h following an ultra-distance running event in Mexican Tarahumara. *Extrem Physiol Med* [Internet]. 2017;6(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13728-017-0057-5>
78. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston Marathon. *Circulation*. 2006;114(22):2325–33.

79. Mousavi N, Czarnecki A, Kumar K, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Han SY, et al. Relation of Biomarkers and Cardiac Magnetic Resonance Imaging After Marathon Running. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009;103(10):1467–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.294>
80. Hanssen H, Keithahn A, Hertel G, Drexel V, Stern H, Schuster T, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial injury and ventricular torsion after marathon running. *Clin Sci*. 2011;120(4):143–52.
81. Banks L, Sasson Z, Busato M, Goodman JM. Impaired left and right ventricular function following prolonged exercise in young athletes: Influence of exercise intensity and responses to dobutamine stress. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):112–9.
82. Claessen G, Claus P, Ghysels S, Vermeersch P, Dymarkowski S, La Gerche A, et al. Right ventricular fatigue developing during endurance exercise: An exercise cardiac magnetic resonance study. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(9):1717–26.
83. Stewart GM, Yamada A, Haseler LJ, Kavanagh JJ, Koerbin G, Chan J, et al. Altered ventricular mechanics after 60 min of high-intensity endurance exercise: Insights from exercise speckle-tracking echocardiography. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2015;308(8):H875–83.
84. Stewart GM, Kavanagh JJ, Koerbin G, Simmonds MJ, Sabapathy S. Cardiac electrical conduction, autonomic activity and biomarker release during recovery from prolonged strenuous exercise in trained male cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(1):1–10.
85. Cirer-Sastre R, Legaz-Arrese A, Corbi F, López-Laval I, Puente-Lanzarote JJ, Hernández-González V, et al. Cardiac troponin T release after football 7 in healthy children and adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3).
86. Park MH, Shin KA, Kim CH, Lee YH, Park Y, Ahn J, et al. Effects of long-distance running on cardiac markers and biomarkers in exercise-induced hypertension runners: An observational study. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(4):575–83.
87. Tian Y, Nie J, Huang C, George KP. The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. *J Appl Physiol*. 2012;113(3):418–25.
88. Niemelä M, Kangastupa P, Niemelä O, Bloigu R, Juvonen T. Individual responses in biomarkers of health after marathon and half-marathon running: is age a factor in troponin changes? *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(7):575–80.
89. Legaz-Arrese A, Carranza-García LE, Navarro-Orocio R, Valadez-Lira A, Mayolas-Pi

- C, Munguía-Izquierdo D, et al. Cardiac Biomarker Release after Endurance Exercise in Male and Female Adults and Adolescents. *J Pediatr* [Internet]. 2017;191:96–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.061>
90. López-Laval I, Legaz-Arrese A, George K, Serveto-Galindo O, González-Rave JM, Reverter-Masia J, et al. Cardiac troponin i release after a basketball match in elite, amateur and junior players. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(2):333–8.
  91. Legaz-Arrese A, López-Laval I, George K, Puente-Lanzarote JJ, Mayolas-Pi C, Serrano-Ostáriz E, et al. Impact of an endurance training program on exercise-induced cardiac biomarker release. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2015;308(8):H913–20.
  92. Baker P, Leckie T, Harrington D, Richardson A. Exercise-induced cardiac troponin elevation: An update on the evidence, mechanism and implications. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2019;22:181–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.03.001>
  93. Eijsvogels TMH, Thompson PD, Franklin BA. The “Extreme Exercise Hypothesis”: Recent Findings and Cardiovascular Health Implications. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(10).
  94. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, Prakken NHJ, Doevendans PA, Grobbee DE, et al. Relationship between Lifelong Exercise Volume and Coronary Atherosclerosis in Athletes. *Circulation*. 2017;136(2):138–48.
  95. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenan R, et al. Response by Merghani et al to Letters Regarding Article, “prevalence of Subclinical Coronary Artery Disease in Masters Endurance Athletes with a Low Atherosclerotic Risk Profile.” *Circulation*. 2018;137(5):541–2.
  96. Wilson M, O’Hanlon R, Prasad S, Deighan A, MacMillan P, Oxborough D, et al. Diverse patterns of myocardial fibrosis in lifelong, veteran endurance athletes. *J Appl Physiol*. 2011;110(6):1622–6.
  97. Małek ŁA, Bucciarelli-Ducci C. Myocardial fibrosis in athletes—Current perspective. *Clin Cardiol*. 2020;(March):1–7.
  98. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ, Juraschek SP, Keteyian SJ, Brawner CA, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of incident atrial fibrillation results from the henry ford exercise testing (FIT) project. *Circulation*. 2015;131(21):1827–34.
  99. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, Held C, Ljunghall S, Michaëlsson K, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: A cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34(47):3624–31.

100. Calvo N, Ramos P, Montserrat S, Guasch E, Coll-Vinent B, Domenech M, et al. Emerging risk factors and the dose-response relationship between physical activity and lone atrial fibrillation: A prospective case-control study. *Europace*. 2015;18(1):57–63.
101. Lemez S, Baker J. Do Elite Athletes Live Longer? A Systematic Review of Mortality and Longevity in Elite Athletes. *Sport Med - Open* [Internet]. 2015;1(1):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40798-015-0024-x>

## **8. Životopis**

Rođen sam 28.09.1995. u Zagrebu. Osnovu školu Dragutina Domjanića i Srednju školu Dragutina Stražimira završio sam u Svetom Ivanu Zelinu. 2014. godine upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija bio sam demonstrator iz kliničke propedeutike i patofiziologije. Član sam vijeća Studentske sekcije za imunologiju i onkologiju. Govorim engleski jezik. U slobodno vrijeme bavim se brdskim biciklizmom.