

Srčani troponini u profesionalnih i rekreativnih sportaša

Vukadin, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:975149>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zvonimir Vukadin

**Srčani troponini u profesionalnih i rekreativnih
sportaša**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Diplomski rad je izrađen na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Mislava Vrsalovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

CK (eng. <i>creatine kinase</i>)	kreatin kinaza
CT (eng. <i>computed tomography</i>)	komputerizirana tomografija
hs (eng. <i>high sensitivity</i>)	visoko osjetljivi
hs-cTnI (eng. <i>high sensitive cardiac troponin I</i>)	visoko osjetljivi srčani troponin I
hs-cTnT (eng. <i>high sensitive cardiac troponin T</i>)	visoko osjetljivi srčani troponin T
LDH (eng. <i>lactate dehydrogenase</i>)	laktat dehidrogenaza
MET (eng. <i>metabolic equivalent</i>)	metabolički ekvivalent
MR (eng. <i>magnetic resonance</i>)	magnetna rezonancija
cTnI (eng. <i>cardiac troponin I</i>)	srčani troponin I
cTnT (eng. <i>cardiac troponin T</i>)	srčani troponin T

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Sportska aktivnost i kardiovaskularni sustav	2
1.1.1. Osnovne podjele i definicije sportaša	2
1.1.2. Klasifikacija sportskih aktivnosti	5
1.1.3. Utjecaj fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sustav	6
1.1.4. Fiziološke adaptacije na povećano fizičko opterećenje	6
1.1.5. Negativne posljedice intenzivnog sporta na kardiovaskularni sustav	7
1.2. Srčani troponini	9
1.2.1. Troponini – građa i fiziologija	9
1.2.2. Načini izlaska troponina iz stanice	10
1.2.3. Dijagnostička upotreba troponina	12
1.2.4. Nekroza kardiomiocita ozljeda nakon fizičke aktivnosti	13
2. METODE	14
3. REZULTATI	15
4. RASPRAVA	20
4.1. Porast troponina nakon fizičke aktivnosti	20
4.2. Dinamika troponina nakon fizičke aktivnosti	20
4.3. Utjecaj intrinzičnih faktora na porast troponina	21
4.4. Utjecaj vrste sporta, intenziteta i trajanja aktivnosti na porast troponina	22
4.5. Usporedba porasta troponina kod profesionalnih i rekreativnih sportaša	24
4.6. Utjecaj utreniranosti na porast troponina	26
4.7. Utjecaj bazalne vrijednosti troponina na porast troponina nakon fizičke aktivnosti	26
4.8. Utjecaj srčane frekvencije na porast troponina	26
4.9. Utjecaj sistoličkog arterijskog tlaka na porast troponina	27
4.10. Utjecaj tjelesnog sastava na porast troponina	27
4.11. Korelacija porasta troponina s ehokardiografskih parametrima i biokemijskim pokazateljima	28
4.12. Fiziološko stanje ili subklinička koronarna bolest	29
5. ZAKLJUČAK	30
6. ZAHVALA	32
7. LITERATURA	33
8. ŽIVOTOPIS	43

SAŽETAK

Srčani troponini u profesionalnih i rekreativnih sportaša

Zvonimir Vukadin

Srčani troponini T i I su zbog svoje kardiospecifičnosti osnovna laboratorijska pretraga za detekciju nekroze kardiomiocita. Osim svakodnevne upotrebe u dijagnostici akutnog infarkta miokarda, povišene vrijednosti srčanih troponina opažene su i u drugim kardiološkim i nekardiološkim stanjima (miokarditis, plućna embolija, hipotireoza, citostatska kardiotoksičnost), pa čak i u zdravoj populaciji. Osim porasta u patološkim stanjima, porast troponina zamijećen je i u zdravih pojedinaca, naročito nakon fizičke aktivnosti. Mnoga istraživanja i metaanalize su provedene kako bi se pokušalo odgovoriti na pitanja koji je mehanizam uzrok porasta srčanih troponina nakon fizičke aktivnosti te je li porast troponina nakon fizičke aktivnosti fiziološki ili patološki fenomen. Sve je više dokaza kako porast troponina nije posljedica ireverzibilne nekroze kardiomiocita. Kao mehanizam porasta se sve češće spominje „fiziološko“ curenje kroz tranzitorno propusnu staničnu membranu. Dinamika porasta i pada troponina nakon fizičke aktivnosti ne odgovara onoj nakon akutnog koronarnog sindroma te apsolutne vrijednosti su nekoliko tisuća puta manje. Intenzitet fizičke aktivnosti je najkonzistentniji prediktor apsolutnog i relativnog porasta troponina nakon fizičke aktivnosti. Osim navedenog, vjerojatno barem djelomičan utjecaj imaju srčana frekvencija i bazalna vrijednost troponina. Iako rezultati studija pokazuju kako profesionalni sportaši imaju veća odstupanja troponina od gornjeg referentnog intervala od rekreativaca, vjerojatnije je navedeno posljedica intenzivnije aktivnosti koje profesionalni sport zahtjeva a ne rezultat dugotrajnijeg i učestalijeg izlaganja fizičkoj aktivnosti. S kliničkog stajališta, važno je prepoznati ovaj fenomen, jer može unijeti zabunu u svakodnevnu kliničku praksu. Potrebne su veće i dulje studije kako bi se razjasnila i potvrdila benigna narav navedenog fenomena i istražio eventualni dugoročni utjecaj navedenog fenomena na kardiovaskularno zdravlje.

Ključne riječi: srčani troponin, sport, tjelesna aktivnost, srčani biomarkeri, zdravi pojedinci, fiziološki

SUMMARY

Cardiac troponins in competitive and recreational sport – systematic review

Zvonimir Vukadin

Cardiac troponins T and I, due to their cardiospecificity, are the basic laboratory test for the detection of cardiomyocyte necrosis. In addition to daily use in the diagnosis of acute myocardial infarction, elevated cardiac troponin values have been observed in other cardiac and noncardiac conditions (myocarditis, pulmonary embolism, hypothyroidism, cytostatic cardiotoxicity) and even in a healthy population. The impact of physical activity on troponin increase in healthy individuals was lately intensively investigated. Many studies and meta-analyzes have been conducted with the intention to detect the underlying mechanism of cardiac troponin increase after physical activity and whether troponin increase after physical activity is a physiological or pathological phenomenon. There is growing evidence that troponin rise after physical activity is not due to irreversible necrosis, and a "physiological" leakage through the transient permeable cell membrane is increasingly mentioned as a underlying mechanism. The dynamics of increase and decrease of troponin after physical activity does not correspond to the dynamic observed after acute coronary syndrome and the absolute values are several thousand times lower. The intensity of physical activity is currently the most consistent predictor of absolute and relative increase in troponin after physical activity. Also, heart rate and basal troponin value are likely to have at least a partial impact. Professional athletes have higher deviations of troponin than recreational athletes but this observation is more likely a consequence of more intense activity required by professional sports and not the result of longer and more frequent physical activity. From a clinical point of view, it is important to recognize this phenomenon, as it can easily lead to misdiagnosis into everyday clinical practice. Larger and longer studies are needed to clarify and confirm the benign nature of this phenomenon and to investigate the possible long-term impact on cardiovascular health.

Keywords: cardiac troponins, sport, exercise, cardiac biomarkers, healthy subjects, physiologic

Grčki liječnik Hipokrat (460. - 375. pr. Kr.) prepoznao je zdravstveni doprinos tjelesne aktivnosti: „Svi dijelovi tijela, ako se koriste umjereno i vježbaju kako bi bili naviknuti, postaju time zdravi i dobro razvijeni te stare polaganije; ali ako su nekorišteni, postaju izloženi bolestima, brzo rastu i stare. " Više od 2000 godina kasnije, 1953. godine, Morris i kolege potvrdili su Hipokratovo mišljenje o blagotvornim učincima tjelovježbe na zdravlje demonstrirajući da kondukteri u londonskim „double-decker“ autobusima imaju manji rizik od iznenadne srčane smrti od fizički neaktivnih vozača istih autobusa. (1)

Povoljan utjecaj fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sustav i zdravlje općenito je neupitan. Redovita fizička aktivnost reducira rizik za mnoge neželjene kardiovaskularne događaje, naročito kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost. Kod fizički aktivnog zdravog pojedinca, rizik neželjenih kardiovaskularnih događaja smanjen je za čak 30 % u usporedbi s neaktivnim pojedincima. (2,3) Rezultati mnogih istraživanja dokazuju povoljan učinak fizičke aktivnosti u primarnoj i u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja. (4–6) Utjecaj na kardiovaskularni sustav je ovisan o dozi – rizik za razvoj kardiovaskularnog događaja pada s porastom fizičke aktivnosti. Poznato je kako čak i male količine fizičke aktivnosti, oko 15 minuta dnevno, djeluju povoljno na kardiovaskularni sustav te smanjuju kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost. (7) S porastom fizičke aktivnosti, pada rizik kardiovaskularnih događaja a najniži rizik imaju najaktivniji ljudi. (7–9) Poznato je kako fizička aktivnost smanjuje inzulinsku rezistenciju, povoljno djeluje na razinu lipida i triglicerida te na vrijednosti arterijskog tlaka. Uzevši u obzir neupitan povoljan utjecaj na zdravlje, smjernice Europskog kardiološkog društva za prevenciju kardiovaskularnih bolesti preporučuju minimalno 150 minuta tjedno umjerene aerobne fizičke aktivnosti ili 75 minuta tjedno intenzivne fizičke aktivnosti. (10) No, unatoč preporukama, sedentarni način života i dalje prevladava među razvijenim europskim i američkim zemljama. Suprotno, iz godine u godinu raste broj pojedinaca koji se počinje aktivno baviti rekreativnim sportom. Primjerice, 1990. godine u SAD-u je bilo 4,8 milijuna aktivnih trkača dok je 2012. godine taj broj porastao na gotovo 15,5 milijuna. Od navedenog broja aktivnih trkača, gotovo pola milijuna je pretrčalo barem jedan maraton (42 kilometra). (11) No, neka epidemiološka istraživanja su, osim rekreativnih sportaša, pratila dugoročno i sportaše koji se bave visoko volumnim i vrlo intenzivnim fizičkim aktivnostima. Dugoročni utjecaj takve vrste fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sustav je i dalje kontroverzan.

1.1. Sportska aktivnosti i kardiovaskularni sustav

1.1.1. Osnovne podjele i definicije sportaša

Smjernice Europskog kardiološkog društva definiraju sportaša (eng. *athlete*) kao pojedinca u mladoj ili odrasloj dobi, bilo amater ili profesionalac, koji redovito vježba, trenira i sudjeluje u službenom sportskom natjecanjima. Sportaši mogu biti bilo koje dobne skupine a mogu se natjecati kao profesionalci, poluprofesionalci ili rekreativci na školskim, sveučilišnim, regionalnim, nacionalnim, međunarodnim i olimpijskim natjecanjima. Definicija rekreativnog sportaša je deskriptivna – to je osoba koja se sportom bavi radi užitka i tijekom slobodnog vremena te mu sport nije glavni izvor prihoda. Suprotno, kompetitivnom sportašu je bavljenje sportom profesija, visoko je obučen, orijentiran na natjecanja i sportske nagrade su mu glavni izvor prihoda. Kao dio navedene klasifikacije, navodi se i podjela ovisno o minimalnom vremenu uloženoj u treninge: „elitni“ sportaši (koji obično čine dio državne reprezentacije, olimpijskog tima ili imaju status vrhunskog profesionalnog sportaša) uglavnom vježbaju više od 10 sati tjedno; „natjecateljski“ sportaši (tj. sportaši koji su obično dio srednjoškolskih ili sveučilišnih reprezentacija) vježbaju više od 6 sati tjedno; „rekreativni“ sportaši vježbaju više od 4 sata tjedno. Naravno, ne mogu se svi sudionici sporta ukalupiti u ovu grubu podjelu – primjerice, rekreativni sportaši koji se bave dugo prugaškim sportom (maraton, triatlon) često u pripremu za amaterska natjecanja ulože više vremena u vježbanje i pripremu nego neki profesionalni sportaši u individualnim sportovima (primjerice, dizanje utega). (12–14)

Podjela vrsti vježbi. Vježbe se po svojoj vrsti mogu podijeliti na nekoliko načina(12):

1. vježbe *izdržljivosti* (maraton); vježbe *snage* (dizanje utega)
2. *anaerobne* vježbe (sprint) – kao izvor energije koristi samo energiju dobivenu glikolizom; *aerobne* vježbe (biciklizam) – uz glikolizu, kao izvor energije se koriste i masne kiseline u procesu beta-oksidacije
3. *izotonične* vježbe (koncentrične – skraćivanje mišića protiv otpora; ekscentrične – izduženje mišića protiv otpora); *izometrične* vježbe (statične vježbe, bez promjene duljine mišića)

Učestalost vježbanja. Učestalost vježbanja obično se izražava brojem treninga odrađenih u tjedan dana. Smjernice sugeriraju svakodnevno izvođenje umjerenih vježbi, najmanje 150 minuta tjedno.(12)

Intenzitet vježbanja. Smatra se kako intenzitet vježbi ima najveći učinak na povoljno djelovanje smanjenja rizika za neželjene kardiovaskularne događaje. Intenzitet se može izraziti kao apsolutni i relativni. Apsolutni intenzitet se odnosi na ukupnu potrošnju energije tijekom određene fizičke aktivnosti. Nije ovisan o fizičkoj spremi pojedinca a izražava se u metaboličkom ekvivalentu (MET=kcal/min). Jedan MET odgovara energetske potrebama organizma u stanju mirovanja (1 MET=3,5 ml O₂/kg/min). Relativni intenzitet vježbanja odnosi se na dio maksimalne moguće snage (opterećenja) pojedinca koji se ostvaruje tijekom vježbanja i obično se propisuje kao postotak maksimalnog aerobnog kapaciteta (VO_{2max}). Izražavanje intenziteta vježbanja pomoću omjera postignute frekvencije pulsa u usporedbi s maksimalnom frekvencijom predviđenom za određenu dob se ne preporučuje zbog vrlo velike individualne razlike u sportaša. Općenito, mjerenje intenziteta putem određivanja pulsa uvelike je ograničeno kod pojedinaca koji kronično uzimaju blokatore beta adrenergičkih receptora. (12,15–17)

Volumen vježbanja. Intenzitet vježbanja obično je manji kod vježbi kraćeg trajanja. Učestalost treninga i trajanje razdoblja treninga osiguravaju ukupnu potrošnju energije predviđenog programa treninga. Smjernice preporučuju fizičku aktivnost koje će odgovarati potrošnji 1000 kcal/tjedno ili oko 10 MET/sati/tjedno. Volumen treninga trebao bi se progresivno povećavati na tjednoj bazi, za 2,5% u intenzitetu ili za 2 minute u trajanju, iako bi se stopa napredovanja trebala individualizirati u skladu s biološkim mogućnostima pojedinca. Na prilagodbu treninga utječu dob, genetika, kondicija i čimbenici okoliša, kao što su hidracija, toplina, hladnoća i nadmorska visina.(18–20)

Vrste vježbanja. Aerobni trening. Trening aerobnih vježbi može biti kontinuirani ili intervalni. Postoji mnoštvo dokaza i smjernica o kontinuiranom aerobnom vježbanju, ali postoje i snažni dokazi o prednostima intervalnog treninga. Dizajn intervala uključuje izvršenje kratkih blokova visokih intenziteta, prošaranih razdobljima oporavka. U usporedbi s kontinuiranim treningom, ovaj pristup pruža veći izazov kardiopulmonalnom, perifernom i metaboličkom sustavu i rezultira učinkovitijim rezultatima treniranja. Poznato je da intervalni trening izaziva veću motivaciju kod pojedinaca jer tradicionalni kontinuirani trening često može biti dosadan i monoton. Intervalni trening treba primjenjivati samo kod stabilnih srčanih bolesnika jer takva vrsta treniranja predstavlja veći stres na kardiovaskularni sustav od konvencionalnog treniranja. Budući da intervalni trening izlaže pojedince gotovo maksimalnom naporu, između serija je obavezan odmor odgovarajućeg trajanja. Omjer vježbe i odmora varira a najviše ovisi o konceptu treninga. U dizajnu intervalnog treninga koriste se različita pravila, no sva pravila trebaju biti prilagođena kondicijskim sposobnostima i eventualnim komorbiditetima pojedinca.

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. 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. (12,21–23)

Vježbe snage i anaerobne vježbe. Intenzitet vježbi snage se iskazuje u iznosu težine jedne maksimalno opterećene kontrakcije. Maksimalno opterećena kontrakcija definirana je kao maksimalna količina težine koju pojedinac može pomaknuti jedanput duž opsega pokreta ekstremiteta. Pojam „pet maksimalnih kontrakcija“ odgovara maksimalnoj količini težine (maksimalnoj kontrakciji) koja se može podignuti pet puta u punom opsegu pokreta. Mjera „pet maksimalnih kontrakcija“ je odgovarajući odraz maksimalne snage. (12)

Vježbanje s težinom koja iznosi do 20% maksimalne kontrakcije se može smatrati aerobnim treningom. Ukoliko težina prelazi 20% maksimalne kontrakcije, mišićne kapilare se zbog kontrakcije mišića toliko komprimiraju, da nije moguća adekvatna opskrba kisikom te se nastavak kontrakcije izvodi na račun anaerobne glikolize.

Broj ponavljanja trebao bi biti u obrnutoj korelaciji s intenzitetom treninga. Umjereni intenzitet treninga od 30-50% maksimalne kontrakcije i 15-30 ponavljanja smatra se treningom mišićne izdržljivosti. Veći intenzitet treninga, od 50-70% maksimalne kontrakcije i 8-15 ponavljanja optimalni su za povećanje snage.

Optimalni napredak razine snage ostvaruje se vježbama snage svakih 2-3 dana. Pristupi treningu izdržljivosti često slijede stanični ili kružni princip. U staničnom pristupu, pojedinci obično dovrše sve setove po mišićnoj skupini prije prelaska na drugu vježbu i mišićnu skupinu. U kružnom pristupu, pojedinci obično izvode jedan set zadane mišićne skupine, a zatim se okreću drugoj vježbi i mišićnoj skupini sve dok cijeli niz vježbi ne završi u krug. Treba izvesti jedan do tri ponavljanja, uključujući fleksiju i ekstenziju svake mišićne skupine. Više učinjenih setova su efikasniji od jednog seta. Za pokrivanje većine mišićnih skupina treba propisati bar 8-10 raznih vježbi snage. Napredak mišićne snage najbolje se ostvaruje vježbanjem s intervalima odmora od 3-5 minuta, umjesto ranije preporučenih kratkih intervala odmora (< 1 minuta). (12,24–26)

Trening snage može biti izometričan (tj. nepromijenjena duljina mišića bez pokreta zgloba) ili dinamičan (kontrakcija s promjenom duljine mišića i kretanjem zgloba u čitavom rasponu pokreta). Izometričke (statičke) aktivnosti mišića mogu izazvati Valsalvin manevar pri umjerenim ili velikim

opterećenjima, ako se to namjerno ne sprječava redovitim disanjem. Navedeno može dovesti do nepotrebne fluktuacije arterijskog tlaka. Dinamički trening može uključivati konstantni ili promjenjivi otpor u opsegu pokreta koristeći slobodne utege ili strojeve s utezima. U oba načina tip kontrakcije i brzina kretanja variraju u čitavom opsegu pokreta. Kao što je ranije navedeno, mišići se mogu kontrahirati koncentrično i ekscentrično. (12)

1.1.2 Klasifikacija sportskih aktivnosti.

Sukladno do sada navedenom, sportske aktivnosti se mogu grupirati u četiri velike skupine: vježbe vještine, vježbe snage, vježbe izdržljivosti i vježbe koje kombiniraju više načina opterećenja. Svaka navedena skupina se sukladno intenzitetu može podijeliti u vježbe niskog, srednjeg i visokog intenziteta.

U nastavku su navedeni primjeri sportova po skupinama:

1. vježbe vještine:

- Niski intenzitet: golf, kuglanje, streličarstvo
- Umjereni intenzitet: jedrenje

2. vježbe snage:

- Niski intenzitet: rekreativno bacanje diska, rekreativno alpsko skijanje
- Umjereni intenzitet: kratkoprugaško trčanje, judo, karate
- Visoki intenzitet: dizanje utega, hrvanje, boks

3. vježbe izdržljivosti:

- Niski intenzitet: jogging, rekreativno plivanje
- Umjereni intenzitet: brzo hodanje, srednjepugaško trčanje
- Visoki intenzitet: biciklizam, dugoprugaško trčanje, triatlon, veslanje

4. miješani tip aktivnosti:

- Niski intenzitet: rekreativni timski sportovi
- Umjereni intenzitet: odbojka, tenis u parovima
- Visoki intenzitet: hokej, tenis, vaterpolo, nogomet, košarka, rukomet

Valja napomenuti kako je ova podjela arbitrarna, te isti sport na amaterskoj i profesionalnoj razini može spadati u dvije različite kategorije. (12)

1.1.3. Utjecaj fizičke aktivnosti na kardiovaskularni sustav

Interes za posljedice profesionalnog spota na kardiovaskularni sustav javio se krajem devetnaestog stoljeća, kada su biciklizam, veslanje i trčanje „promaknuti“ iz aktivnosti kojima se bavilo samo radno stanovništvo u aktivnost namijenjenu socijalnoj eliti. Već je tada zamijećeno kako pojedinci koji se intenzivno bave sportskom aktivnošću (dominantno vježbama izdržljivosti) imaju sklonost bradikardiji u mirovanju, obdukcijski imaju veću masu srčanog mišića i dilatirane srčane šupljine te funkcionalni sistolički aortni i pulmonalni šum (bez jasne patologije valvularnog aparata). S obzirom da je tada klinički pregled bio osnovna (i gotovo jedina) dijagnostička metoda, navedene su promjene opisivane kao smetnje provođenja i dilatativna kardiomiopatija sportaša. Zanimljivo je kako je Clarence De Mar, sedmerostruki pobjednik bostonskog maratona, odlučio učiniti petogodišnju pauzu od kompetitivnog sporta u trenutku vrhunca karijere jer se, navodno, nije više mogao odupirati savjetima liječnika oko potencijalne štetnosti intenzivnog treniranja. (11,27)

1.1.4. Fiziološke adaptacije na povećano fizičko opterećenje

Fizička aktivnost povećava potrebu organizma za kisikom. Ta potreba se kompenzira povećanjem udarnog i minutnog volumena srca te povećanjem iskoristivosti kisika u perifernim organima (arterijsko-venska razlika koncentracije kisika u krvi se povećava). Izraženo numerički, za svaki porast potrošnje kisika za 1 litru, potrebno je povećati minutni volumen srca za 5 do 6 puta a to se postiže porastom frekvencije i udarnog volumena srca. Relativna ishemija u perifernim tkivima tijekom fizičke aktivnosti povećava iskoristivost kisika iz arterijske krvi. Nasuprot tome, povećani srčani rad mora biti adekvatno praćen porastom koronarnog protoka (u optimalnih uvjetima, koronarnom vazodilatacijom). Ukoliko kod pojedinca postoji limitirajući arterosklerotski plak, dolazi do relativne ishemije miokarda u opskrbnom području, što može biti poticaj za neželjene događaje potaknute ishemijom. Ponavljani aerobni treninzi povećavaju maksimalnu izdržljivost, što se očituje porastom maksimalne iskoristivosti kisika. (28–31)

Ukoliko opterećenje traje dovoljno dugo, dolazi do prilagodbe srčanih šupljina koje dilatiraju i povećaju svoju dijastoličku funkciju (funkciju „spremnika“) te time omogućuju povećanje udarnog volumena bez značajnog porasta frekvencije. Navedene promjene na srcu se često (možda nedovoljno precizno) nazivaju „sportskim srcem“. Takav fenotip obuhvaća: povećanje udarnog volumena u mirovanju, sniženje frekvencije srca u mirovanju. Potonje je posljedica povećane aktivnosti vagusa u mirovanju. Navedene promjene kod elitnih sportaša nekad mogu, paradoksnno, progredirati u atrio-ventrikulske blokove višeg stupnja, čak i u atrio-ventrikulsku disocijaciju tijekom spavanja. Promjene u dimenzijama ventrikula razlikuju se ovisno o vrsti sportske aktivnosti. Kod sportova koje zahtijevaju snagu, a zbog učestalog tlačnog opterećenja lijeve klijetke, dolazi do kompenzatornog odgovora u vidu hipertrofije stijenke lijeve klijetke (ali ne i desne klijetke, jer nema porasta tlaka u plućnoj cirkulaciji). Za

razliku od hipertrofije u aortnoj stenozi, kod ovih zdravih sportaša ne dolazi do fibroze miokarda lijevog ventrikula, uz tek minimalne (ili nikakve) smetnje utoka u lijevi ventrikul i posljedično vrlo blage dilatacije lijevog atrija.

Kod opterećenja koje zahtijevaju izdržljivost, kao što su maraton, triatlon ili biciklizam, zbog potrebe za izrazito velikim udarnim volumenom, dolazi do dilatacije oba ventrikula te oba atrija. Navedeno nije posljedica disfunkcije ventrikula, već adaptivni mehanizam uz pomoć kojeg je moguće adekvatno povećanje srčanog minutnog volumena uz minimalnu potrebu za porastom srčane frekvencije. Radi navedenog, kod takvih je sportaša ejekcijska frakcija u mirovanju prividno niža. Navedeno nije posljedica disfunkcije ventrikula, već je udarni volumen potreban za funkcioniranje organizma u mirovanju moguće ostvariti uz relativno nisku frakciju skraćanja sarkolema zahvaljujući velikom volumenu ventrikula i očuvanoj kontraktilnoj sposobnosti kardiomiocita. Ipak, navedena stanja nekad je teško razlikovati od patološki stanja kao što su valvularne (naročito regurgitacijske) greške koje mogu dugo biti asimptomatske te urođene ili stečene kardiomiopatije (npr. hipertrofična kardiomiopatija). Važnu ulogu kod takvih pojedinaca ima pretraga magnetske rezonancije (MR) srca a ukoliko ni MR ne razjasni etiologiju, jedina je mogućnost provođenje dekonicioniranja sportaša i praćenje reverzibilnosti promjena srca. Navedeno se djelomično postigne nakon 12 tjedana (kod dilatiranih ventrikula) dok je za regresiju hipertrofije potrebno dulje, oko 6 mjeseci. Čak 45% od 1300 elitnih talijanskih sportaša imalo je dijastolički promjer lijevog ventrikula veći od „referentne“ mjere. (32–36)

1.1.5. Negativne posljedice intenzivnog sporta na kardiovaskularni sustav

Kardiovaskularni rizik i rizik nagle srčane smrti. Unatoč dokazanim blagodatima na zdravlje, fizička aktivnost koja je definirana sa 6 ili više MET-a tranzitorno povisuje rizik nagle srčane smrti i infarkta miokarda. Rizični čimbenici koji doprinose ovom fenomenu mijenjaju se s dobi. U pojedinaca starijih od 40 godina, neželjeni događaji najčešće su posljedica aterosklerotske bolesti dok se kod mlađih ona povezuje sa urođenim stanjima. Među češće spominjanim su: hipertrofična kardiomiopatija, aritmogena displazija desnog ventrikula i anomalije polazišta koronarnih arterija. Obdukcijom se ne uspije otkriti uzrok smrti kod čak 40% naglo umrlih sportaša, što upućuje na vjerojatnu aritmogenu podlogu kao posljedicu urođenih kanalopatija, bez strukturne bolesti srca. Iako podaci o nagloj srčanoj smrti u sportaša nisu dovoljno precizni i baziraju se na više serija s relativno malim brojem slučajeva, procjenjuje se da ona nastupa u jednog srednjoškolskog ili sveučilišnog sportaša na 200000 naizgled zdravih sportaša iz navedene skupine. U odrasloj dobi ta je incidencija nešto češća, 1:15000. Zanimljivo je napomenuti kako žene imaju puno niži rizik od nagle srčane smrti povezane s fizičkom aktivnosti od muškaraca. (37–41)

Fibrilacija atrijska. Opće su poznate dvije činjenice: sedentarni način života povećava šansu za razvoj fibrilacije atrijske dok umjerena fizička aktivnost taj rizik smanjuje. Međutim, intenzivna i dugotrajna fizička aktivnost ima isti rizik za razvoj fibrilacije atrijske kao i kod bolesnika sa sedentarnim načinom života. Smatra se kako sportaši koji su uključeni u sportove koji iziskuju izdržljivost (maraton, biciklizam) imaju čak pet puta veću šansu za razvoj fibrilacije atrijske u usporedbi sa prosječnom zdravom populacijom. Kao uzrok navedenom fenomenu spominju se dilatacija atrijska, promjena autonomnog tonusa te proupalno stanje. (42,43)

Ubrzana ateroskleroza. U usporedbi s kontrolnim skupinama s dominantno sedentarnim načinom života, postoje dokazi kako visokointenzivni sportovi izdržljivosti povećavaju brzinu ateroskleroze, a koja je dektirana kao povećani kalcijski zbroj. Ovaj fenomen ima još uvijek nerazjašnjeno značenje, budući da većina navedenih pojedinaca ima nizak kardiovaskularni rizik. (44)

Fibroza miokarda. Studije s kasnim nakupljanjem gadolinijuma pomoću MR-a su pokazale pojačanu akumulaciju navedenog radiofarmaka kod čak 50% „umirovljenih“ elitnih sportaša. Iako je količina nakupljanja mala i obično smještena oko desnog ventrikula, a volumeni ventrikula su kod navedenih pojedinaca bili uvećani, navedeno je vjerojatno posljedica mehaničkog stresa. Pojačana fibroza miokarda kod navedenih sportaša je neminovna, ali klinički upliv navedenog je još uvijek nejasan i vjerojatno nema jednak utjecaj na kardiovaskularne ishode kao kod drugih patoloških kardiovaskularnih stanja. (11)

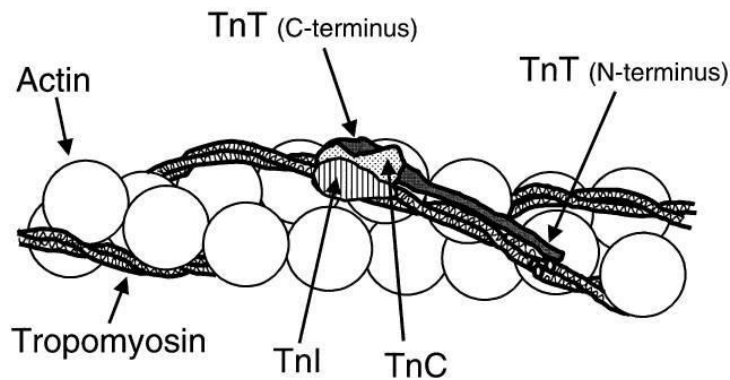
1.2. Srčani troponini

1.2.1. Troponini – građa i fiziologija

Unutar svakog mišićnog vlakna nalaze se paralelne vlaknaste miofibrile u kojima su uzdužno smještene filamentozne bjelančevine, miofilamenti. Njih grade tanke niti aktina na koje je vezana bjelančevina troponin i deblje niti miozina (slika 1). Molekula miozina ima dva dijela: dugačku ručicu, koju čine dva polipeptidna lanca te dvije glavice koje su zapravo krajevi polipeptidnih lanaca. Tijekom kontrakcije, glavica miozina se primiče ručici miozina. Svaka miofibrila podijeljena je na funkcionalne odjeljke, sarkomere, a sarkomere su jedna od druge odijeljene Z-linijama, mjestom hvatišta aktinskih niti. Pri kontrakciji, sarkomere se skraćuju, a Z-linije se primiču jedna drugoj. (45)

Troponin je kompleksan protein koji je presudan za kontrakciju poprečno-prugaste i srčane muskulature a sastoji se od tri podjedinice: troponina I, troponina C i troponina T (slika 1). Troponin C služi kao senzor i receptor kalcijevih iona (Ca^{2+}) i veže ih kada razina kalcija u stanici poraste (što postaje „trigger“ za početak kontrakcije). Troponin I veže na aktinske filamente i služi sprječavanju razdvajanja aktina i tropomiozina u stanju mirovanja. Također, troponin I sprječava aktivaciju miozinske ATP-aze. Za razliku od troponina I, troponin T ima drugi supstrat vezivanja – on povezuje tropomiozin za ostatak troponinskog kompleksa. Tropomiozin pri niskoj koncentraciji kalcijevih iona (Ca^{2+}) unutar stanice blokira interakciju aktina i miozinskih glavica koja je potrebna za mišićnu kontrakciju. Kada u stanici poraste koncentracija kalcijevih iona, dolazi do vezivanja kalcija na troponin C te konformacijske promjene samog kompleksa, rezultirajući promjenom odnosa tropomiozina i aktina, čime aktivne jedinice na aktinskim nitima postaju „dostupne“ te vežu na sebe miozinske glavice a time uzrokuju skraćenje sarkomere i, na posljétku, mišićnu kontrakciju. (46)

Svojtvena količina troponina T ostaje slobodna u citoplazmi (oko 6-8%), vjerojatno služeći kao rezervoar u slučaju oštećenja troponinsko-tropomiozinske veze. (47)



Slika 1. Strukturni odnos troponina, tropomiozina i aktina. Prema Johnston et al., slika 5, str. 819. (48)

U dijagnostičke svrhe, bitno je razlikovati različite vrste troponina, kao i njihovo podrijetlo. Valja naglasiti kako troponin kao funkcionalna struktura postoji samo u srčanom i poprečno-prugastom mišiću, dok u glatkoj muskulaturi nije prisutan. Poznato je kako troponin C u jednakom obliku vrši funkciju u skeletnom i poprečno-prugastom mišiću te njegovo podrijetlo nije moguće razlikovati. Troponin T i troponin I razlikuju se u svojim izoformama u poprečno-prugastom i srčanom mišiću. Troponin T ima četiri izoforme dok troponin I ima jednu. Srčani i mišićni troponini T imaju veliku podudarnost a istraživanja pokazuju kako se razlikuju u više od stotinu aminokiselinskih sljedova. Također, kodirani su drugačijim genima. Tijekom fetalnog razvoja, srčani troponin T se nalazi, osim u srčanom mišiću, i u poprečno-prugastom mišiću, ali tijekom intrauterinog razvoja se njegova koncentracija postupno smanjuje i iščezava. (11)

1.2.2. Načini izlaska troponina iz stanice

Povećana propusnost membrane. U istraživanjima provođenima *in vitro* s humanim srčanim tkivom, otkriveno je kako stanična membrana može tranzitorno postati propusna za molekule troponina u, za sada, nejasno definiranim stanjima, a jedno od njih je oštećenje membrane slobodnim radikalima. (47) Iz bazičnih istraživanja poznato je kako tranzitorni porast i posljedično oštećenje slobodnim radikalima može biti posljedica mnogih „fizioloških stanja“, kao što su porast tjelesne temperature ili prolongirana acidoza. (49) Pasivna difuzija troponina, uz reduciranu limfnu odvodnju iz mikrookoline, uzrokovat će posljedično porast troponina u cirkulaciji. Međutim, sam proces difuzije nije razjašnjen. Do sada nije otkriven niti jedan transportni mehanizam koji bi objasnio ovaj fenomen (npr. egzocitoza). No, osim u srčanim stanicama, ovaj fenomen „curenja“ troponina zabilježen je i u skeletnim stanicama, nakon fizičke aktivnosti (iako se može pretpostaviti kako mehanizam vrlo vjerojatno nije isti u ove dvije vrste stanica). (50)

Srčana ozljeda. Srčana ozljeda je proces kod koje dolazi do uništenja kardiomiocita uz posljedičnu, obično ireverzibilnu, ozljedu srčanog mišića. Iako je najčešće povezana s oštećenjem kao

posljedicom neadekvatne perfuzije, u stanju kojeg nazivamo infarkt miokarda, srčana ozljeda može biti povezana i sa drugim stanjima koja nisu primarno posljedica smanjene krvne opskrbe koronarnih arterija i kardiomiocita. U ta stanja spada miokarditis, disekcija aorte, plućna embolija, aritmije (bradi i tahiaritmije), sepsa, hiper/hipotireoza, hipertenzivna kriza, primjena kardiotsičnih lijekova (5-fluorouracil, antraciklin, trastuzumab), značajne valvulane bolesti (naročito aortna stenoza). Sva navedena stanja dovode do oštećenja kardiomiocita (ne samo kardiomiocitne membrane) i do otpuštanja unutarstaničnih djelova u sistemnu cirkulaciju. Troponin se danas smatra najsenzitivnijim markerom srčane ozljede. To se posebice odnosi na njegove podjedinice – troponin T i troponin I, koje su specifične za srčani mišić. Srčanim infarktom smatra se svaki porast troponina iznad 99. percentile prosječne koncentracije u plazmi kod opće populacije. Iako je infarkt miokarda većinom posljedica aterosklerotske bolesti (kroničnog suženja s tranzitornim periodima ishemije ili abruptnim pucanjem plaka s superponiranom trombozom i okluzijom koronarne arterije), on može biti posljedica i neadekvatne opskrbe kisikom zbog sistemnih bolesti, npr. teška anemija ili hipotenzija uslijed hemoragije ili septičkog šoka. Infarkt miokarda koji nastaje kao posljedica aterosklerotske bolesti danas se naziva tip 1 srčanog infarkta, dok se neaterotrombotski infarkt miokarda naziva tipom 2. Rjeđe, srčani infarkt može biti posljedica tromboze potpornice ili aortokoronarne prenosnice. (51,52)

Koštano-mišićno podrijetlo. Poznato je kako tijekom fizičke aktivnosti, zbog istezanja i pucanja sarkomernih jedinica u poprečno-prugastom mišiću, dolazi do otpuštanja mišićnih troponina u cirkulaciju. S obzirom na specifičnost srčanih izoformi troponina T i troponina I, tijekom oštećenja poprečno-prugastog mišića, navedene srčane izoforme ne bi smjele biti detektabilne u sistemskoj cirkulaciji. No, poznato je kako čak do 30% bolesnika s rbdomiolizom ima u plazmi detektabilne srčane troponine, a bez jasne kardiomiocitne ozljede. (53,54) Ekspresija srčanog troponina T u poprečno-prugastoj muskulaturi dokazana je i Western blot studijama na bioptiranim uzorcima poprečno-prugaste muskulature, a jedno od objašnjenja je ponovna ekspresija suprimiranih fetalnih gena u ozlijeđenom poprečno-prugastom tkivu. (55) Rezultati istraživanja koje je provedeno na izoliranom opterećenju perifernih mišića (tzv. ekscentrično opterećenje) uz minimalno ili nikakvo srčano opterećenje pokazali su porast plazmatske razine srčanog troponina T za oko 13 %. (56)

1.2.3. Dijagnostička upotreba troponina

Određivanje srčanih troponina dio je standardnog algoritma obrade bolesnika s bolovima u prsima. U bolesnika kod kojeg klinička slika upućuje na ishemiju miokarda, svaki porast vrijednosti srčanog troponin T ili I iznad 99. percentile zdrave populacije upućuje na infarkt miokarda. (51) 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. 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. (57) Vrijednosti troponina detektiraju se metodom imunoeseja. Konvencionalni eseji imali su zadovoljavajući kliničku uporabu u rasponu viših vrijednosti troponina (npr. > 100 ng/L), što je uvelike nadilazilo navedenu 99. percentilu zdrave populacije. Dakle, test je imao visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost, no relativno nisku negativnu prediktivnu vrijednost. (58)

Iz navedenih razloga, u dijagnostičkom algoritmu za navedene bolesnike bila je obavezna kontrola i usporedba dinamike vrijednosti troponina nakon 6 sati od prvog vađenja krvi. Navedeno je otežavalo i opterećivalo zdravstveni sustav i nepotrebno zatrpavalo hitne službe.

Tijekom posljednjeg desetljeća, na tržištu su se isprofilirali tzv. visoko-osjetljivi (eng. high-sensitive - HS) imunoeseji za detekciju srčanog troponina I i troponina T.

HS eseji imaju mogućnost detekcije vrlo niskih vrijednosti troponina, čak i onih unutar referentnog intervala. Drugačije rečeno, HS-eseji omogućuju detekciju troponina u 50% do 90% zdrave populacije a analitička nepreciznost pri vrijednosti većoj od 99-te percentile zdrave populacije iznosi $\leq 10\%$, dok konvencionalni eseji detektiraju troponin u samo 20% do 50% zdrave populacije. (59)

Za određivanje koncentracije visokoosjetljivog troponina I ili T danas su u upotrebi vrlo osjetljive kemiluminiscentne imunokemijske metode pete generacije. Reagensi sadrže specifična antitijela na neki od epitopa molekule troponina T ili I. Troponin iz uzorka seruma bolesnika veže se za specifična antitijela pri čemu nastaje kompleks troponina i specifičnog antitijela. Nakon dodatka konjugata obilježenog specifičnom kemiluminiscentnom bojom i ispiranja, mjeri se jačina kemiluminiscencije koja je proporcionalna koncentraciji troponina u uzorku. Iako se antitijela koja koriste različiti proizvođači reagensa međusobno razlikuju, reagensi koji se danas najviše koriste u rutinskoj praksi (hsTnT: Roche te hsTnI: Abbott, Siemens, Beckman Coulter) pokazuju jednako dobru kliničku korisnost. (60)

HS-eseji detektiraju relevantnu proporciju bolesnika s ranije nedetektabilnim vrijednostima troponina pomoću konvencionalnih eseja a kojima je vrijednost troponina bila iznad 99. percentile. Iz navedenog razloga, u Smjernicama Europskog kardiološkog društva preporučen je algoritam 0/1 sat gdje se, u slučaju negativnih vrijednosti na „nultom“ određivanju troponina, valja testiranje ponoviti nakon 1 h, te ako je tada vrijednost također nemjerljiva, infarkt miokarda se može isključiti sa visokom negativnom prediktivnom vrijednosti. (52)

1.2.4. Kardiomiocitna ozljeda nakon fizičke aktivnosti

Srčani troponin T i troponin I, markeri koji se koriste za detekciju srčane nekroze, često su detektabilni u pojedinaца nakon protrahiranog fizičkog opterećenja. Navedeno se obično vidi u sportaša nakon maratona, triatlona i ultramaratona. No, navedeni fenomen zamijećen je i nakon kratke intenzivne vježbe, recimo na ergometrijskog traci. Poznato je kako intenzivna fizička aktivnost uzrokuje „staničnu ozljedu“, stanje koje je posljedica proupalne ozljede stanične membrane kardiomiocita. Navedeno stanje ne uzrokuje tipičnu „srčanu ozljedu“ zahvaljujući izrazitoj mogućnosti popravka kardiomiocita. No, navedeno stanje može uzrokovati tranzitornu propusnost membrane i curenje citoplazmatskog troponina u sistemnu cirkulaciju. Navedenoj proupalnoj genezi govori u prilog i u više istraživanja koja su dokazala aktivaciju proupalne kaskade tijekom izražene fizičke aktivnosti. (61–63)

S obzirom na i dalje nejasnu genezu navedenog fenomena te upitne kratkoročne i dugoročne implikacije na prognozu kod pojedinaца s porastom troponina nakon fizičke aktivnosti, tema ovog diplomskog rada je presjek dostupne recentne literature kojoj je fokus porast troponina nakon fizičke aktivnosti, s naglaskom na razliku u navedenom fenomenu kod profesionalnih i rekreativnih sportaša.

2. METODE

Za sustavno pretraživanje literature na temu ovog diplomskog rada koristili smo bazu podataka “PubMed”.

Kao temelj pretraživanja korištene su sljedeće ključne riječi:

1. „cardiac troponin T“ ili „cardiac troponin I“ ili „cardiac biomarkers“ ili „cTnT“ ili „cTnI“;
2. „exercise“ ili „sport“ ili „physical activity“ ili „athletics“ ili „recreational“ ili „professional“ ili „competitive“

Pretražena je literatura koja je objavljena unatrag 10 godina. Od inicijalnih 58 radova, poštujući kriterije isključenja, u ovaj rad uključeno je 26 izvornih znanstvenih radova.

Kriteriji isključivanja su bili: (1) članak je pregledni, a ne originalni rad; (2) članak nije na engleskom jeziku; (3) ispitanici u članku su mlađi od 18 godina; (4) članak ne govori o sportu ili ne govori o srčanim troponinima; (5) članak je objavljen prije više od 10 godina; (6) članak je meta-analiza.

3. REZULTATI

Ovaj rad sadrži 26 znanstvenih radova iz područja navedenog u naslovu. Iz radova su prikupljeni relevantni podaci za navedenu temu. Osnovni podaci iz radova navedeni su u tablici 1.

Iz navedenih radova su prikupljeni podaci o broju uključenih ispitanika, prosječnoj dobi ispitanika, spolnoj raspodjeli ispitanika te indeksu tjelesne mase (ukoliko je podatak bio dostupan). Potom je prikupljen podatak o vrsti sporta, trajanju sportske aktivnosti (ukoliko se radilo o ekipnom sportu) ili o duljini utrke (ukoliko se radilo o individualnom sportu s određenom duljinom natjecateljske staze). Prikupljena su vremena vađenja krvi za analizu vrijednosti troponina. Ukoliko je kod iste skupine sportaša tijekom istog istraživanja krv vađena više od tri puta, radi jednostavnijeg prikaza, preuzeti su podaci o vrijednostima troponina prije sportske aktivnosti, zatim podaci o najviše izmjerenim vrijednostima troponina i vrijednosti tijekom posljednjeg vađenja.

Metode za određivanje troponina razlikovale su se među istraživanjima. Svako istraživanje koristilo je jednu od četiri navedene metode: konvencionalno određivanje srčanog troponina T, konvencionalno određivanje srčanog troponina I, visoko osjetljiva metoda određivanja troponina T (eng. high-sensitivity troponin T – hsTnT), visoko osjetljiva metoda određivanja troponina I (eng. high sensitivity troponin I – hsTnI). Naveden je test kojim je određivana vrijednost troponina i proizvođač. Zbog razlike u proizvođaču reagensa, navedene su vrijednosti troponina koje diskriminiraju vrijednosti kod zdravih pojedinaca od one kod pojedinaca s ozljedom miokarda (99. percentila vrijednosti kod zdrave populacije). Potom je prikupljena brojčana vrijednost, tj. omjer ukupnog broja ispitanika kojima je nakon fizičke aktivnosti porasla vrijednost troponina iznad 99. percentile. Zaključno, prikupljena je prosječna vrijednost troponina (ili najviša prosječna vrijednost nakon fizičke aktivnosti, ukoliko je provedeno više vađenja krvi). Osjetljivosti detekcije i tehničke karakteristike pojedinog reagensa nisu predmet ovog rada te nisu uvrštene u raspravu.

Broj ispitanika u istraživanjima kretao se od 10 do 1002, a prosječna dob ispitanika od 19 do 57 godina starosti (uvjet za uključanje u ovaj rad bila je starost ispitanika > 18 godina).

ime autora	referenca	godina studije	broj sudionika studije	% muškaraca	dob (prosječna/godine)	BMI (kg/m ²)	dužina utrke	trajanje aktivnosti	povijest bavljenja sportom	vista sporta	vrijeme mjerenja	vista troponina	metoda određivanja vrijednosti troponina	gornji referentni limit (URL)	% sudionika sa porastom troponina	% sudionika sa vrijednostima iznad URL-a	prosječna vrijednost troponina
Savukovski i sur.	(64)	2015	11	37	31			60 min	rekreativno	kružni trening	prije + 60 min nakon aktivnosti	TnI hs-TnT	3+1 type cTnI assay Roche Diagnostics'	14 ng/L	73 91		5,5 ng/L 9,6 ng/L
George i sur.	(65)	2014	18	100	23	24,4		30 min	rekreativno	trčanje (cikloergometar)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnI	Chiron Diagnostics ACS		0	0	0,06 ng/ml
Bjorkavoll-Bergseth i sur.	(66)	2016	177	82	43	25	91 km		rekreativno	brdski biciklizam	prije + 3 h nakon aktivnosti	hs-TnI hs-TnT	Abbott Architect i2000SR Roche Diagnostics Cobas e601	26 ng/L 14 ng/L			60 ng/L 38,3 ng/L
Wedin i sur.	(67)	2015	23	100	19	22,5		3 x 20 min	profesionalno	hokej na parketu	prije + 2 h nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics	14 ng/L	45	26	9 ng/L
Perrone i sur.	(68)	2020	22	100	22,09	23,2		90 min	rekreativno	nogomet	prije + 3 sata nakon aktivnosti	TnI	Siemens troponin I immunoassay	0,045 ng/ml	100	0	
Scherr i sur.	(69)	2011	102		42	23,6	42 km		rekreativno	maraton (Munchen Marathon 2009)	prije + 1 h nakon aktivnosti	hs-TnI	Roche Diagnostics Cobas e411	14 ng/L	89		31,07 ng/L
Martinez - Navarro i sur.	(70)	2020	19	79	41	23,6	65 km		rekreativno	maraton (Costa Blanca Trials 2018)	prije + 1 h nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Cobas e411	14 ng/L	100	77	
			43	61	41	22,8	197 km		rekreativno	maraton (Penyagolosa Trial 2019)	prije + 1 h nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Cobas e411	14 ng/L	92	57	
Lippi i sur.	(71)	2011	17	100	47		21 km		rekreativno	polumaraton	prije + 6 sati nakon aktivnosti	hs-TnI	Beckman Coulter Hs-AccuTnI	8,6 ng/L	100	65	12,3 ng/L

											24 sata nakon aktivnosti	hs-TnI	Beckman Coulter Hs-AccuTnI	8,6 ng/L	83	12	4,5 ng/L
Kaleta-Dussi sur.	(72)	2020	35	100	39	25	42 km		rekreativno	maraton (PZU Marathon Gdansk 2016)	prije + neposredno nakon aktivnosti	hs-TnI	Abbott Architect I2000	0,0342 ng/ml	85	42	0,06 ng/ml
											2 tjedna nakon aktivnosti	hs-TnI	Abbott Architect I2000	0,0342 ng/ml	0	0	0,0 ng/ml
Cirer-Sastri sur.	(73)	2020	12	100	37	25		60 min	profesionalno	Football 7	prije + 3 sata nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Cobs E 601	13,5 ng/L		67	18,6 ng/L
Le Goffi sur.	(74)	2016	12	100	22	24	do iscrpljenja		rekreativno	trčanje (ergometar)	prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnI	Roche Diagnostics Modular E170	0,014 ng/ml	100	10	0,051 ng/ml
											24 sata nakon aktivnosti	hs-TnI	Roche Diagnostics Modular E170	0,014 ng/ml	100	0	0,009 ng/ml
											prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnI	Roche Diagnostics Modular E170	0,014 ng/ml	0	0	0,004 ng/ml
											24 sata nakon aktivnosti	hs-TnI	Roche Diagnostics Modular E170	0,014 ng/ml	8	0	0,006 ng/ml
Martinez i sur.	(75)	2019	33	78	40,9		9,5 km		rekreativno	plivanje (Oceanman Palamos 2015)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter ACCESS AccuTnI+3	30 ng/l	39		33,2 ng/ml
Tian i sur.	(51)	2012	13	100	24	20,8		90 min	rekreativno	trčanje (ergometar)	prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Modular Analytics E170	14 ng/L	100	85	19,1 ng/L
											24 sata nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Modular Analytics E170	14 ng/L		15	4,0 ng/L
Park i sur.	(76)	2014	7	100	23,5	21,8	1,5 + 40 + 10 km		profesionalno	triathlon (plivanje, biciklizam, trčanje)	prije + 2 sata nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Modular System P	0,03 ng/ml			0,05 ng/ml
											7 dana nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Modular System P	0,03 ng/ml			0,01 ng/ml
												TnT	Roche Diagnostics Modular System P	0,03 ng/ml			0,03 ng/ml
			8	100	37,2	22,8	1,5 + 40 + 10 km		rekreativno	triathlon (plivanje, biciklizam, trčanje)	prije + 2 sata nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Modular System P	0,03 ng/ml			0,03 ng/ml

											7 dana nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Modular System P	0,03 ng/ml			0,01 ng/ml
Saravia i sur.	(77)	2011	78	100					rekreativno	trčanje	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Elecsys-2010	0,013 mcg/L		94	
Neilan i sur.	(78)	2015	60	68	41	23,0	42 km		rekreativno (< 35 mls/tj, n=17)	maraton (Boston marathon 2004, 2005)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Elecsys-1010	0,01 mcg/L	100	100	0,09 ng/ml
									rekreativno (36-45 mls/tj, n=20)	maraton (Boston marathon 2004, 2005)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Elecsys-1011	0,01 mcg/L		45	0,02 ng/ml
									rekreativno (> 45 mls/tj, n=23)	maraton (Boston marathon 2004, 2005)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnT	Roche Diagnostics Elecsys-1012	0,01 mcg/L		8	<0,01 ng/ml
Legaz - Arrese i sur.	(79)	2015	18	100	21	24,3		30 min	profesionalno	veslanje	prije + 6 sati nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter Access AccuTnl Assay	0,04 mcg/L		50	0,079 mcg/L
			14	100	21	24,2		30 min	rekreativno	veslanje	prije + 6 sati nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter Access AccuTnl Assay	0,04 mcg/L		50	0,028 mcg/L
Eijsvogels i sur.	(80)	2013	82	79	45	22,9	42 km		rekreativno	maraton (Eindhoven Marathon 2010)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnI	Siemens Diagnostics Centaur Tnl-Ultra	40 ng/L	96	69	94 ng/L
Lopez - Laval i sur.	(81)	2015	12	100	27,3	25		40 min	profesionalno	košarka	prije + 6 sati nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter Access AccuTnl Assay	0,04 mcg/L	100	25	0,027 mcg/L
			12	100	29,6	24,5			rekreativno	košarka	prije + 6 sati nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter Access AccuTnl Assay	0,04 mcg/L	100	0	0,015 mcg/L
Kleiven sur.	(82)	2018	1002	78	46	25,3	91 km		rekreativno	biciklizam	prije + 3 sata nakon aktivnosti	TnI	Abbot Diagnostics STAT assay	26 ng/L	100	84	52,1 ng/L
Kosowski i sur.	(83)	2018	33	100	57	23,6	42 km		rekreativno	maraton	prije + 2-4 dana nakon aktivnosti	hs-TnI	Singulex Erenna immunoassay	6,1 pg/ml		88	23,26 pg/ml
Da Ponte i sur.	(84)	2018	22	100	46	23,5	43 km		rekreativno	maraton uzbrdo (Supermaratona dell'Etna)	prije + neposredno nakon aktivnosti	TnI	Beckman Coulter AccuTnl	0,034 ng/ml	100	52	0,1 ng/ml
Christensen i sur.	(85)	2017	10	100	29		63 km		profesionalno	maraton (Tarahumara Mexico)	prije + 6 sati nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics		100		

													MODULAR SYSTEM				
Skadberg i sur.	(86)	2016	97	76	43		91 km		rekreativno	biciklizam (North sea race 2013)	prije + 3 sata nakon aktivnosti	Tnl	Abbott Diagnostics Architect i2000SR	30 ng/L	100	82	69,3 ng/L
Legaz-Arrese i sur.	(79)	2015	15	100	35			60 min	rekreativno	plivanje	prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche diagnostics Cobas E 601	14 ng/L		100	18,91 ng/L
								60 min	rekreativno	biciklizam	prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche diagnostics Cobas E 601	14 ng/L		100	16,75 ng/L
								60 min	rekreativno	trčanje	prije + 3 sata nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche diagnostics Cobas E 601	14 ng/L		100	19,09 ng/L
Li i sur.	(87)	2015	10	100	22			92 min	rekreativno	trčanje u normoksičnim uvjetima	prije + neposredno nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Elecsys 2010	14 pg/ml		70	20,96 ng/L
								92 min	rekreativno	trčanje u hipoksičnim uvjetima	prije + neposredno nakon aktivnosti	hs-TnT	Roche Diagnostics Elecsys 2010	14 pg/ml		90	32,61 ng/L

Tablica 1. Originalni radovi dobiveni sustavnim pregledom literature

4. RASPRAVA

4.1. Porast troponina nakon fizičke aktivnosti

Sukladno dostupnim literaturnim podacima, mehanizam porasta troponina nakon fizičke aktivnosti je nedovoljno dobro objašnjen. Iako je dugi niz godina ireverzibilna nekroza kardiomiocita smatrana glavnim uzrokom porasta troponina (88), trenutno vodeća hipoteza objašnjava porast troponina kao posljedicu stresa koji uzrokuje reverzibilnu srčanu ozljedu i posljedičnu povećanu propusnost stanične membrane i otpuštanje unutarstaničnih elemenata u krvotok pojedinca. (89) Poznato je kako je 5-8% troponina unutar stanice nalazi u slobodnom obliku u citoplazmi te u stanjima navedenima ranije može biti otpušten u sistemnu cirkulaciju. Sistemni upalni odgovor i oksidativni stres su također povezivani s produljenom fizikom aktivnošću a mogu uzrokovati lipidnu peroksidaciju i tranzitornu disfunkciju stanične membrane kardiomiocita. (49,50,90–92) Iako, model reverzibilnosti srčane ozljede danas se bazira isključivo na izostanku detekcije zona fibroze na magnetskoj rezonanciji učinjenoj kod takvih pojedinaca. Sukladno, možda je izostanak detekcije fibroze jednostavno posljedica nedovoljne senzitivnosti navedene slikovne metode u otkrivanju ne-fokalnih regija nekroze i fibroze.

Još je nekoliko mehanizama predloženo kao uzrok otpuštanja troponina nakon fizičke aktivnosti: porast napetosti zida ventrikula, neurohumoralna stimulacija, reverzibilna ishemija zbog povećane potrebe miokarda za kisikom (tip 2 ishemije). (89,93,94) Osim navedenog, kao razlog smanjenog klirensa a ne povećanog otpuštanja troponina navodi se i porast ureje i kreatinina neposredno nakon fizičke aktivnosti. (69,85,95)

4.2. Dinamika troponina nakon fizičke aktivnosti

Dinamika troponina koja se bilježi nakon fizičke aktivnosti uvelike se razlikuje od one u akutnom infarktu miokarda. Nažalost, nisu sve promatrane studije imale serijsko praćenje dinamike troponina, već je većina istraživanja starijeg datuma (većina nije uvrštena u ovaj rad) detektirala porast troponina nakon same fizičke aktivnosti po binarnom modelu (ima porasta/nema porasta). U analiziranim istraživanjima, gotovo su uniformni rezultati o vrlo brzom porastu troponina nakon fizičke aktivnosti (unutar prvih 12 sati) te povratku na gotovo uredne vrijednosti nakon 24 sata od početka aktivnosti (68,71,72,82,96). To je u suprotnosti od dinamike kod akutnog koronarnog sindroma, kod kojeg vrijednosti troponina dostižu maksimalnu vrijednost unutar 24-36 sati a ostaju povišene > 1 tjedan. Osim navedenog, poznato je kako je apsolutna vrijednost porasta troponina nakon infarkta miokarda nekoliko tisuća puta veća nego nakon intenzivne fizičke aktivnosti.(11) U studiji Middletona i sur. se opisuje i bifazičan obrazac porasta troponina, gdje je zamijećen vrlo brzi porast troponina nakon početka fizičke aktivnosti, zatim umjereni

pad troponina za vrijeme trajanja aktivnosti te ponovni porast nakon prestanka aktivnosti. (97) U studiji koja je ispitala porast troponina u istoj kohorti kada je izvrnuta trima različitim vrstama aerobnih aktivnosti, nije nađena razlika u dinamici porasta i pada troponina ovisno o vrsti aktivnosti. (79)

4.3. Utjecaj intrinzičnih faktora na porast troponina nakon fizičke aktivnosti

Spol. Ženski je spol bio manje zastupljen u opserviranim istraživanjima (0-63%). Određena istraživanja zabilježila su apsolutni porast troponina nakon fizičke aktivnosti signifikantno veći kod muškaraca nego kod žena, ali je povratak na inicijalne vrijednosti bio jednak u obje skupine (82,96,98,99). Razlike u spolovima zamijećene su i u drugim radovima (100,101). Iako su ciljna skupina u studiji Konga i sur. bili adolescenti, to je jedina ciljana studija koja je ciljano ispitala razliku u spolovima i povezala muški spol kao jedan od prediktora većeg porasta troponina nakon fizičke aktivnosti. (100) Međutim, gledajući u omjeru, jednak je postotak žena i muškaraca u promatranim skupinama imao porast troponina iznad 99. percentile. (82) Također, zamijećeno je kako žene imaju niže bazalne vrijednosti troponina od muškaraca. (82) Pojedini autori nagađaju kako je povezanost spola sa porastom troponina posljedica razlike u spolnim hormonima. Naime, odavno je poznato kako estrogen ima određeni oblik kardioprotektivnog djelovanja, zahvaljujućim svojim antioksidativnim svojstvima. (102)

Dob. Malo je ispitivanja imalo određenu dobnu skupinu kao ciljnu skupinu. S obzirom na velik raspon dobi u svakom istraživanju malo je istraživanja koje su dale konkretnu poveznicu porasta troponina i dobi. U većini studija razlike u dobi nisu bile u središtu ispitivanja, a često su uspoređivane skupine bile dobno heterogene. Sukladno navedenom, i očekivani rezultati su kontradiktorni. Određene studije ipak su pronašle povezanost mlađe dobi s porastom troponina (69,98,101,103,104), određene su pronašle povezanost starije dobi s porastom troponina (105,106), dok neke nisu našle povezanost (82). U recentnoj studiji Cicer -Sestrea i sur., jednoj od rijetkih koja je direktno uspoređivala porast troponina između jednakih kohorta djece i odraslih nakon nogometne utakmice, zamijećeno je kako je bazalna vrijednost troponina veća kod odraslih, no udio pojedinaca sa porastom troponina i apsolutni porast troponina nije signifikantno različit između uspoređivanih kohorti. (73) Za razliku od navedenog, Tian i sur. su uspoređujući jednake kohorte odraslih i adolescenata i zabilježili su značajno viši apsolutni porast troponina nakon fizičke aktivnosti jednakog intenziteta. (103) U istraživanju Eijsvogelsa i sur. zamijećeno je kako tijekom maratona, apsolutno viša vrijednost srčane frekvencije bila u korelaciji s mlađom dobi, te se na taj način djelomično može objasniti značajniji porast troponina kod mlađe populacije maratonaca koja je iznesena u rezultatima. (98)

4.4. Utjecaj vrste sporta, intenziteta i trajanja fizičke aktivnosti na porast troponina

Interpretacija međuodnosa duljine trajanja i intenziteta fizičke aktivnosti je kompleksna. Ukupno opterećenje tijekom fizičke aktivnosti je povezano s duljinom trajanja opterećenja. No, na ukupno opterećenje djeluje i fizička sprema, savladanost vještine i program same aktivnosti (opterećenje + odmor ili samo opterećenje). (82) Zamijećeno je kako je porast troponina određen isključivo trajanjem fizičke aktivnosti samo kada je intenzitet konstantan i kontroliran a kohorta strogo definirana. (107)

Kraće utrke zahtijevaju veće brzine (trčanja, klizanja, plivanja) što pak zahtjeva veći intenzitet vježbe. Intenzitet i trajanje visokointenzivnog treninga su značajni prediktori porasta troponina. Intenzitet vježbanja koji je potreban za poticanje porasta troponin istražen je u radu Stewart i sur. (108) Opisano je kako je značajni porast troponina induciran 90-minutnim vježbanjem na cikloergometru, kada je vježba izvođena tolikim intenzitetom koji nadvladava prag mogućnosti izmjene plinova. Studija Kleivena i sur. i Stewart i sur. naglašava važnost interakcije trajanja i intenziteta fizičke aktivnosti kao važnog prediktora porast troponina. (82,108)

U prilog intenzitetu opterećenja kao jednom od glavnih prediktora porasta troponina govore i rezultati istraživanja na skupini adolescenata koja je tijekom igranja nogometa bila objektivno monitorirana sustavom za praćenje (interno praćenje – puls, frekvencija disanja; eksterno praćenje – brzina kretanja, prijedena udaljenost) gdje je jasno viđena korelacija značajnijeg porasta troponina kod mladića koji su tijekom utakmice bili izloženi većem opterećenju. (109)

Neki autori naglašavaju kako i kod vježbi izdržljivosti, kao što je trčanje, ne mora nužno duljina utrke biti prediktor opterećenja. Naime, spomenuti autori navode kako sudionici kraćih utrka (npr. 10 km ili polumaraton) trče puno većom brzinom od sudionika maratona te time postižu veći intenzitet vježbe i opterećenje na kardiovaskularni sustav. (77,107,110,111) Navedeno je potvrđeno i u studijama u kojima je zapaženo kako sportaši koji sudjeluju u ultra-dugim utrkama, kao što je ultramaraton (duljina utrke > 42 km), imaju značajno niži porast troponina od trkača u „klasičnom“ maratonu, vjerojatno zbog prosječno nižeg intenziteta trčanja tijekom same utrke. (112,113) Dapače, u studiji Bartzeliotoua i sur. koja je objavljena 2007. godine, gotovo nitko od sudionika Spartathlona, ultramaratona od 246 km nije imao zabilježene povišene vrijednosti troponina nakon utrke. (114) Slične rezultate dobio je i Roth i sur. u svom istraživanju s ultramaratoncima, objašnjavajući navedeno nižom prosječnom brzinom trčanja kod ultramaratona od 5 km/h, za razliku od prosječnog sudionika maratona koji trči 10-11 km/h. Također, poznato je kako su tijekom ultramaratona uobičajene puno češće pauze za odmor, što također može utjecati na rezultate. (115)

Zanimljivi su rezultati Da Pontea i sur. koji je istraživao utjecaj „uzbrdog“ maratona tijekom penjanja na vulkan Etna (visinska razlika oko 3000 m, bez aklimatizacije) na mišićni i kardiovaskularni sustav tijekom – primijećen je značajniji porast apsolutni vrijednosti oštećenja mišića (mioglobin i kreatin-kinaza) ali i vrijednosti troponina od uobičajenog maratona „po ravnom“. Navedeno objašnjava činjenicama: za razliku od maraton „po ravnom“, ova vrsta maratona iziskuje dominantno izometričnu i koncentričnu kontrakciju mišića, a ne ekscentričnu. Također, koncentrični mišićni rad doprinosi značajno većem srčanom postopterećenju („afterload“), većoj sistemnoj vaskularnoj rezistenciji i samim time većem srčanom i mišićno radu (pritom uzevši u obzir i nedovoljno vremena za adekvatnu aklimatizaciju hematopoetskog sustava). Navedena vrsta opterećenja uzrokovala je značajan porast troponina kod svih sudionika, neovisno o dobi i statusu utreniranosti (navedena dva faktora su u više navrata povezani čimbenici za porast troponina kod klasičnog maratona). (84,116)

Prema rezultatima Legaz-Arrese i sur., iste su pojedince izložili različitim vrstama aerobnih aktivnosti (plivanje, trčanje, biciklizam), te su zamijetili da je maksimalni porast vrijednosti troponina sličan nakon svake od tri aktivnosti, a dinamika porasta i pada vrijednosti troponina je bila konzistentna. (107) Za razliku od navedenog, u nekim ranijim istraživanjima primijećena je razlika u porastu troponina ovisno o vrsti aktivnosti, gdje je on nakon biciklizma bio pozitivan u 27% ispitanika dok je nakon trčanja bio pozitivan u 52% ispitanika. Za razliku od studije Legaz-Arresea i sur., potonja studija nije imala ujednačeno opterećenje tijekom različitih fizičkih aktivnosti (prosječno trajanje trčanja 4 sata; prosječno trajanje vožnje bicikla 8 sati). Osim navedenog, važno je napomenuti i razlike u korištenim esejima, razlike u utreniranosti sudionika i metode izbora sudionika, što svakako u posljednje navedenom istraživanju može imati utjecaj na izneseni rezultat. (99)

U studiji provedenoj na istoj kohorti s istim intenzitetom opterećenja ali u normalnim i hipoksičnim uvjetima (simulirana nadmorska visina od 3000 m) zabilježeno je kako hipoksija sama za sebe ne uzrokuje dodatni porast vrijednosti troponina, iz čega se može pretpostaviti da fiziološki porast troponina nakon fizičke aktivnosti nije rezultat ishemije miokarda i nije egzacerbiran dodatnom hipoksemijom. (117)

U studiji Eijsvogelsa i sur. iz 2013 godine, u kojoj je uspoređivan utjecaj fizičkih aktivnosti različitog intenziteta na porast troponina, zaključeno je kako trčanje maratona statistički signifikantno više utječe na porast razine troponina u usporedbi sa skupinom sportaša približno iste dobne skupine koji su podvrgnuti brzom hodanju jednake udaljenosti. (80)

U istraživanju Le Goffa i sur., gdje se uspoređivan utjecaj intenzivnih ekscentričnih izokinetičkih vježbi i aerobnih vježbi (trčanje), zabilježeno je kako, unatoč intenzivnom treningu, ekscentrične

izokinetične vježbe nisu povisile vrijednost troponina, dok je nakon trčanja došlo do alteracije troponina u tipičnoj, ranije opisanoj dinamici. Navedeno može imati kliničku implikaciju u primjeni intenzivnih izokinetičkih vježbi u pojedinaца s nepoznatim statusom kardiovaskularnog sustava, s obzirom da se može pretpostaviti da unatoč intenzitetu, izometričke vježbe manje opterećuju srce. (74) Sličan izostanak porast troponina zabilježen je i u studiji Georgea i sur. gdje su pojedinci bili izloženi vrlo intenzivnim ali vrlo kratkim sekvencama opterećenja na ergometru. (65)

4.5. Usporedba porasta troponina kod profesionalnih i rekreativnih sportaša

Kao što je navedeno ranije, profesionalnog od rekreativnog sportaša razlikuje izvor prihoda - kod profesionalca je sport glavni izvor prihoda a kod rekreativca je sport predmet zabave a ne novčane dobiti. Dugo je godina profesionalni sport bio sinonim za intenzivnije, učestalije i dugotrajnije bavljenje sportom, no danas ta granica više ne postoji. Dapače, granice u sportu (a i broj aktivnih sportaša) su danas pomaknute na takvu razinu da je i za rekreativno ali posvećeno bavljenje određenim sportom potrebno puno više treniranja nego za profesionalno bavljenje istim sportom prije svega nekoliko desetljeća. Kao što je ranije navedeno, kao razlog porasta troponina nakon sportske aktivnosti danas se najčešće spominje hipoteza tranzitorne nestabilnosti stanične membrane i curenja citosolnih fragmenata troponina u plazmu. Kao najočitiiji čimbenik koji doprinosi apsolutnom porastu danas se najviše spominje intenzitet sportske aktivnosti. Moglo bi se dakle zaključiti kako profesionalni sportaši, s obzirom na intenzivniji način treniranja, imaju i značajniji porast vrijednosti troponina nakon fizičke aktivnosti. Međutim, kao što je ranije navedeno, danas je intenzitet treniranja u rekreativnom sportu na tolikoj razini da se vjerojatno navedena paralela ne može povući, tj. sam „profesionalizam“ u nekim sportovima (koji zahtijevaju manje intenzivni trening) nije dovoljan prediktor za značajniji porast troponina u toj skupini.

U istraživanju Parka i sur. promatrane su profesionalne i rekreativne skupine triatlonaca. Zabilježeno je kako obje skupine imaju podjednake opterećenjem uzrokovane znakove oštećenja perifernih mišića (porast vrijednosti CK i LDH) dok je značajan porast troponina zabilježen samo u skupini profesionalnih sportaša. Autori špekuliraju kako uzrok navedenom zapažanju leži u puno većem intenzitetu aktivnosti kod profesionalaca, a u usporedbi s rekreativcima. Naime, osim značajno mlađe dobi kod profesionalaca, u toj je skupini statistički značajno manje bilo potrebno za dovršenje sve tri dionice triatlona, što implicira intenzivniju aktivnost u usporedbi s rekreativcima. (51)

I u istraživanju Lopez-Lavara i sur., koje je promatralo skupine rekreativnih i profesionalnih košarkaša, zabilježen je veći apsolutni porast troponina u skupini profesionalnih sportaša iako je barem

minimalan porast troponina zabilježen kod svih sportaša. Štoviše, od 12 profesionalnih košarkaša, nakon utakmice je 26 % imalo porast troponina na vrijednosti iznad gornje referentne granice. Razlike među skupinama su u ovom istraživanju bile manje, prosjek godina je bio ujednačeniji, ali je učestalost treninga u profesionalnoj skupini bila dvostruko veća od one u rekreativnoj skupini. (81)

Rezultati ove dvije studije ne govore u prilog hipotezi koja je iznesena kao rezultat nekoliko istraživanja starijeg datuma. Kod potonjih se govori kako je porast troponina veći kod manje utreniranih, zbog većeg akutnog opterećenja srčanog mišića (povećani minutni volumen) koji se ostvaruje dominantno na račun značajnijeg porasta frekvencije. (78,81,103,118) Ove kontradikcije u rezultatima mogu biti objašnjene različitim intenzitetima fizičke aktivnosti ali i različitim algoritmima broja vađenja krvi. Naime, u većine je istraživanja do posljednjeg desetljeća vrijednost troponina određivana neposredno nakon aktivnosti i nakon 24-48 sati. S obzirom na trenutno dostupna saznanja o vršnim vrijednostima troponina nakon fizičke aktivnosti koje se bilježe nakon 3-6 sati ali i rapidnoj normalizaciji tih vrijednosti nakon 24-48 sati, moguće je da su istraživanja starijeg datuma zbog navedenog dizajna „promašila“ navedeni fenomen. (69,98,119,120) Osim navedenog, u istraživanju Lopez-Lavara i sur. se špekulira kako je nedovoljan period oporavka između treninga uzrok povišene vrijednosti troponina prije (a susljedno i nakon) fizičke aktivnosti. (81)

U studiji Legaz-Arrese i sur., koja je ispitivala profesionalne i rekreativne veslače, zamijećene su više bazalne vrijednosti i veći porast troponina u profesionalnih sportaša, ali su vrijednosti NT-proBNP-a bile jednake u obje skupine, što govori u prilog vjerojatno „fiziološkog“ porasta troponina, a ne miokardijalnog oštećenja u sklopu opterećenja srca. U obje promatrane skupine relativni porast troponina je bio približno jednak (otprilike četiri puta). (121)

Istraživanje Lowbeera i sur. s igračima nogometa uklopilo se u rezultate ranije navedenih istraživanja, gdje profesionalni sportaši imaju više vrijednosti troponina od rekreativaca uz dodatno zapažanje kako nogomet uzrokuje manji apsolutni porast troponina od nekih visokointenzivnih sportova (maraton, veslanje). (122) Slični rezultati opisani su u studiji Wedina i sur. s profesionalnim igračima hokeja na parketu. (67)

4.6. Utjecaj utreniranosti na porast troponina

Većina istraživanja koja je pokušala povezati utreniranost i porast troponina, kao mjeru utreniranosti koristila je broj godina proveden u sportu te broj natjecanja na kojima je sudionik ispitivanja sudjelovao unatrag nekoliko godina. Kleiven i sur. i Eijsvogels i sur. (80,82) nisu pronašli povezanost utreniranosti i porasta troponina dok su drugi autori u svojim istraživanjima pronašli navedenu povezanost (78,101,105). Kosowki i sur. su u svom istraživanju zapazili statistički signifikantno manji porast troponina nakon utrke maratona u skupini maratonaca koja je u intenzivnijem treningu (>169 km/mjesec).(83) Navedeni efekt utreniranosti možda je najopsežnije istražen u studiji Neilana i sur. iz 2006. godine na vrlo velikom uzorku (>1000 sudionika Bostonskog maratona), gdje je zaključeno kako je signifikantno veći porast troponina zabilježen kod mlađih i neutreniranih sportaša, za razliku od manjeg porasta kod iskusnih maratonaca. (78) Slične rezultate sa mladim i neiskusnim sudionicima Bostonskog maratona zabilježili su i Fortescue i sur. (101) Za razliku od navedenog, Eijsvogels i suradnici i De Ponte i sur. nisu pronašli povezanost između intenziteta pripreme i trkačkog iskustva i vrijednosti porasta troponina nakon utrke maratona. (84,98)

4.7. Utjecaj bazalne vrijednosti troponina na porast troponina nakon fizičke aktivnosti

Bazalna vrijednost troponina je jedan od najkonzistentnijih neovisnih prediktora porasta troponina iza fizičke aktivnosti. (70,82,107,123,124) U studiji Cirer-Sastrea i sur. zabilježeno je kako, u usporedbi s adolescentima, odrasli sportaši imaju nešto više bazalne vrijednosti troponina, što kasnije utječe i na veće vrijednosti nakon fizičke aktivnosti. Osim dobi, primijećeno je kako na bazalne vrijednosti utječu i indeks tjelesne mase, visina i sportsko iskustvo.(73)

4.8. Utjecaj srčane frekvencije na porast troponina

Srčana frekvencija odraz je opterećenja tijekom fizičke aktivnosti. Osim samog intenziteta aktivnosti, ona ovisi i o aerobnom kapacitetu organizma. Dakle, srčana frekvencija, kao surogat intenziteta fizičke aktivnosti jedan je od prediktora koji predviđa apsolutnu razinu porasta troponina. (64,66,125)

Zanimljivi su rezultati studije Tian i sur. koji su ispitivali reproducibilnost porasta vrijednosti troponina u kontroliranim uvjetima (dva ergometrijska testiranja odvojena s 3 tjedna) te dokazali značajan porast troponina u oba testiranja. Međutim, nakon drugog testiranja prosječne apsolutne vrijednosti troponina bile su niže u usporedbi s onima nakon prvog testiranja što se moglo povezati jedino s prosječno

nižim vrijednostima srčane frekvencije tijekom drugog testiranja, dok se ostali ispitivani parametri nisu razlikovali između prvog i drugog testiranja. (126) Slične rezultate, u manje kontroliranim uvjetima (dva maratona udaljena barem godinu dana), zabilježili su i Middleton i sur. (127)

U studiji Legaz-Arrese i sur. ispitivan je porast troponina u istoj kohorti nakon tri različite aerobne aktivnosti tijekom kojih je postignuta gotovo jednaka prosječna frekvencija pulsa. U rezultatima nije nađena značajna razlika u porastu troponina nakon svake od navedenih aktivnosti. (121)

Istraživanje Kleivena i sur. nije pronašlo povezanost vrijednosti pulsa i porasta troponina. (82)

4.9. Utjecaj sistoličkog arterijskog tlaka na porast troponina

Studija Kleivena i sur. povezala je vrijednosti arterijskog tlaka izmjerenih prije same utrke i porasta troponina nakon fizičke aktivnosti. Ta je studija u korelaciji sa pretkliničkim istraživanjem kod kojeg je kod svinja primijenjena infuzija fenilepinefrina kojim je postignut porast arterijskog tlaka i povećanje tlaka na kraju dijastole u lijevom ventrikulu a bio je praćen porastom troponina u odsustvu ishemije. (94) Porast troponina induciran fizičkom aktivnosti u zdravih pojedinaca je povezan s porastom srčanog rada koji je pak posljedica mehaničkog rada i potencijalnog povećanog opterećenja neurohumoralnom aktivacijom (koja je potaknuta fizičkom aktivnošću i kompetitivnim okruženjem). (122)

4.10. Utjecaj tjelesnog sastava na porast troponina

Kleiven i sur. nisu pronašli poveznicu indeksa tjelesne mase i porasta troponina. (82) Navedeni podaci su u korelaciji s podacima Eijsvogelsa i sur. (98) Iako je indeks tjelesne mase inicijalno bio namijenjen detekciji pretilih osoba, on ne prikazuje vjerno sastav tjelesne mase. U zdravoj atletskoj populaciji, veća tjelesna masa obično je odraz povećane mišićne mase a ne povećane količine masnog tkiva, kao kod pojedinaca koji pretendiraju sedentarnom načinu života te je malo vjerojatna njegova povezanost s porastom troponina. (128)

4.11. Korelacija porasta troponina s ehokardiografskim parametrima i ostalim biokemijskih pokazateljima

Nekoliko studija pokazalo je povezanost između proinflamatornih markera i porasta troponina (69,77), no nisu sve studije uspjele dokazati tu međuovisnost - Da Ponte i suradnici su u svom istraživanju pronašli korelaciju između porasta troponina i porasta kortizola i kreatinina, ali bez korelacije s porastom CRP-a. (84). La Garche i sur. u svom su istraživanju pronašli povezanost između porasta troponina i povišenih vrijednosti proinflamatornih citokina IL-12p70 i TNF-alfa.(129) Također, zabilježeno je da, čak i kad su nakon fizičke aktivnosti vrijednosti proupalnih faktora bile alterirane, one su se, kao i vrijednosti troponina, već nakon 48 sati normalizirale. (69)

U studiji Kosowskog i sur., unatoč vrlo jasnom, oštrom porastu troponina kod većine trkača nakon maratonske utrke, nije zabilježena promjena u sistoličkoj funkciji, dimenzijama ili deformaciji lijevog ventrikula. U transmitralnom protoku zabilježena je alteracija dijastoličke funkcije u smislu smanjene relaksacije. (83)

Christensen i sur. su u svojoj ehokardiografski orijentiranoj studiji sa ultramaratoncima zabilježili tranzitorno sniženje ejekcijske funkcije, smanjenje dijastoličkog dijametra i povećanje minutnog volumena (na račun porasta frekvencije) ali bez značajne redukcije globalne longitudinalne deformacije. Jedno od objašnjenja navedenog fenomena je tzv. „down-regulacija“ beta-adrenergičkih receptora tijekom dugačkih utrka. (85) Navedeni fenomen depresije ejekcijske funkcije i smanjenja dijastoličkog dijametra lijevog ventrikula nakon protrahiranih utrka opisan je i u drugim radovima, a poznat je pod nazivom „srčani umor“ (eng. „*cardiac fatigue*“). (130–132) Porast troponina u navedenoj studiji bio je obrnuto proporcionalan sniženju ejekcijske funkcije. (85)

U nešto starijoj studiji iz 2007. godine, La Gerche i sur. zabilježili su kako je nakon značajne fizičke aktivnosti prisutna tranzitorna disfunkcija desnog ventrikula koja je detektirana metodom deformacijskog straina. (133) Za razliku od navedenog, u recentnoj studiji Martineza i sur. zabilježena je tranzitorna dilatacija desnog ventrikula ali bez deterioracije funkcije, što je potvrđeno s deformacijskim strainom. Nije nađena korelacija između dilatacije desnog ventrikula i porasta troponina. (75)

4.12. Fiziološko stanje ili subklinička koronarna bolest

Gotovo svi sportaši u istraživanjima uključenim u ovaj rad su bili potpuno asimptomatski, bez znakova koji bi upućivali na kardiovaskularnu patologiju. Međutim, vrlo je malo studija ciljano istraživano omjer bolesnika kod kojih je porast troponina bio posljedica „fiziološkog“ curenja iz stanica i onih kod kojih je porast bio posljedica nedetektirane, asimptomatske koronarne bolesti. Skadberg i sur. su proveli istraživanje na biciklistima kod kojih je učinjena CT koronarografija kod 13 bolesnika s najvećim porastom troponina te je kod tri detektirana koronarna bolest (kod jednog sportaša je opisana čak dvožilna koronarna bolest s kroničnom okluzijom desne koronarne arterije i signifikantnom stenozom lijeve silazne arterije). Navedena tri bolesnika imala su ujedno i najveći skok troponina nakon fizičke aktivnosti. U navedenoj studiji potvrđena je i od ranije poznata teza o različitoj dinamici troponina u akutnom infarktu miokarda i porastu troponina nakon fizičke aktivnosti: u infarktu miokarda porast troponina je vrlo velik, nekoliko tisuća puta veći od tek blagog ili umjerenog porasta u sportaša nakon intenzivne fizičke aktivnosti. Također, maksimalna vrijednost troponina nakon fizičke aktivnosti postiže se nakon 2-5 sati od aktivnosti, dok maksimalne vrijednosti nakon infarkta miokarda postižu svoj vrhunac nakon 12-24 sata. (86,97,103) Važno je napomenuti, a nastavno na potonje, kako statistički signifikantno „razdvajanje krivulja“ vrijednosti troponina između bolesnika s kasnije detektiranom koronarnom bolesti i bez nje nije zamijećeno tijekom mjerenja neposredno nakon fizičke aktivnosti nego tek na mjerenjima nakon 3 i 6 sati nakon aktivnosti.

Istraživanje od iste skupine autora, objavljeno 2019. godine, ali na puno većem uzorku (120 sportaša, kod 80 sportaša učinjena CT koronarografija) i s nižim pragom za neinvazivnu obradu (visoki i umjereni porast troponina) potvrdio je rezultate prijašnjeg istraživanja: od 9 sportaša kojima je detektirana koronarna bolest, svima je prosječna vrijednost troponina bila značajno viša od preostalih pojedinaca sa „fiziološkim“ porastom troponina. Uz navedeno, pojedinci s detektiranom koronarnom bolesti imali su signifikantno dulji period povišene vrijednosti troponina. Potonje ima potencijal upliva u kliničku praksu. (96)

5. ZAKLJUČAK

Iako velik broj znanstvenih radova kao temu obrađuje porast troponina nakon fizičke aktivnosti, mnogo pitanja u ovom području i dalje su neodgovorena.

Sve je više dokaza kako porast troponina nije posljedica ireverzibilne nekroze kardiomiocita, ali jasan mehanizam i dalje nije poznat i bazira se na nagađanjima. Intenzitet fizičke aktivnosti je za sada najkonzistentniji prediktor apsolutnog i relativnog porasta troponina nakon fizičke aktivnosti, no i na ovu temu rezultati istraživanja nisu u potpunosti konkordantni. Osim navedenog, mnogo je dokaza kako na porast troponina utječe i srčana frekvencija (možda kao surogat intenziteta fizičke aktivnosti) i bazalna vrijednost troponina dok su rezultati za ostale pretkazatelje i dalje kontradiktorni. Iako rezultati studija pokazuju kako profesionalni sportaši imaju veća odstupanja troponina od gornjeg referentnog intervala od rekreativaca, vjerojatnije je to posljedica intenzivnije aktivnosti koje profesionalni sport zahtjeva a ne rezultat dugotrajnijeg i učestalijeg izlaganja fizičkoj aktivnosti.

Niti jedna studija se nije bavila dugotrajnim praćenjem bolesnika, te zaključci o benignoj naravi porasta troponina nakon fizičke aktivnosti temelje se na pretpostavkama. Ipak, zahvaljujući iskustvenim i epidemiološkim podacima, čini se kako ipak do sada nema dokaza kako porast troponina nakon fizičke aktivnosti kod sportaša ima utjecaja na dugoročne kardiovaskularne ishode, no algoritam eventualne potrebne obrade još treba dizajnirati.

Navedeni rad potvrdio je kako različite vrste fizičke aktivnosti mogu uzrokovati fiziološki porast vrijednosti troponina te time izaći iz okvira dijagnostičkog pravila infarkta miokarda koji kao graničnu vrijednost koristi 99-percentilnu gornju granicu troponina u populaciji. Sukladno navedenom, porast troponina povezan s fizičkom aktivnosti mora biti dio sveobuhvatnog razmišljanja kada u kliničkoj praksi odlučujemo što je za pojedinca „normalna“ vrijednost troponina. Osim potrebe za fleksibilnim, a ne fiksnim gornjim referentnim vrijednostima troponina (slično kao i ciljne vrijednosti LDL-a kod pojedinaca s različitim kardiovaskularnim rizikom), neki autori smatraju kako bi čak i u skupini sportaša graničnu vrijednost troponina nakon fizičke aktivnosti trebao stratificirati prema vrsti i intenzitetu fizičke aktivnosti.

Protiv tipične nekroze kardiomiocita kao mehanizma porasta troponina govori i dinamika porasta koja se razlikuje od one tipične za akutni infarkt miokarda. No, dugoročno značenje ovog fenomena i dalje nije jasno, odnosno, i dalje ne možemo sa sigurnošću isključiti barem minimalno srčano oštećenje. Iz navedenog razloga, taj fenomen ne smijemo previdjeti, uzevši u obzir moguće dugoročne implikacije čak i minimalnog srčanog oštećenja. Korist fizičke aktivnosti za kardiovaskularni sustav je neupitna. Međutim, i dalje nije poznato postoji li i kolika je gornja granica fizičke aktivnosti gdje učinak fizičke aktivnosti postaje

kontraproduktivan ili čak štetan. Puno veće studije su potrebne da se razluči pravo kliničko značenje porasta troponina nakon fizičke aktivnosti, kao i eventualne epidemiološke implikacije. Trenutno dostupni dokazi potvrđuju nam koristi od fizičke aktivnosti, no iz dugoročne perspektive još uvijek nije sigurno je li možda umjerena fizička aktivnost u najmanju ruku manje opterećujuća ili čak sigurnija od nekih vrlo intenzivnih fizičkih aktivnosti (u što se može, bez puno dvoumljenja, ubrojiti većina današnjih profesionalnih sportova). Iz perspektive kardiovaskularne prevencije, iako je zasigurno fizički aktivan način života poželjniji od sjedilačkog, umjerena fizička aktivnost umjesto intenzivne fizičke aktivnosti vjerojatno je bolji izbor, barem u onih pojedinaca s visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

6. ZAHVALA

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Mislavu Vrsaloviću na savjetima, korekcijama i podršci tijekom odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na strpljenju, pomoći i podršci tijekom izrade ovog rada i tijekom cijelog studija.

7. LITERATURA

1. Morris JN, Crawford MD. Coronary Heart Disease and Physical Activity of Work. *Br Med J*. 1958 Dec 20;2(5111):1485–96.
2. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW 3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789.
3. Löllgen H, Böckenhoff A, Knapp G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. *Int J Sports Med*. 2009 Mar;30(3):213–24.
4. Taylor BA, Zaleski AL, Capizzi JA, Ballard KD, Troyanos C, Baggish AL, et al. Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. *BMJ Open*. 2014 Feb 14;4(2):e004498.
5. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJS, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004 Jan 24;328(7433):189.
6. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jul;12(7):706–15.
7. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 1;378(9798):1244–53.
8. Marijon E, Tafflet M, Antero-Jacquemin J, El Helou N, Berthelot G, Celermajer DS, et al. Mortality of French participants in the Tour de France (1947-2012). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(40):3145–50.
9. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Feb;25(2):237–44.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315–81.
11. Eijssvogels TMH, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):99–125.
12. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021 Jan 1;42(1):17–96.
13. McKinney J, Velghe J, Fee J, Isserow S, Drezner JA. Defining Athletes and Exercisers. *Am J Cardiol*. 2019 Feb 1;123(3):532–5.

14. Drezner JA, Peterson DF, Siebert DM, Thomas LC, Lopez-Anderson M, Suchsland MZ, et al. Survival After Exercise-Related Sudden Cardiac Arrest in Young Athletes: Can We Do Better? *Sports Health*. 2019 Feb;11(1):91–8.
15. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc*. 2009 Apr;84(4):373–83.
16. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):963–72.
17. Vanhees L, De Sutter J, Gelada S N, Doyle F, Prescott E, Cornelissen V, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in defining the benefits to cardiovascular health within the general population: recommendations from the EACPR (Part I). *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Aug;19(4):670–86.
18. Gibson OR, Taylor L, Watt PW, Maxwell NS. Cross-Adaptation: Heat and Cold Adaptation to Improve Physiological and Cellular Responses to Hypoxia. *Sports Med Auckl NZ*. 2017 Sep;47(9):1751–68.
19. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Goetschalckx K, Fagard R, Lambrechts D, et al. Genetic predisposition scores associate with muscular strength, size, and trainability. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Aug;45(8):1451–9.
20. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2006 Mar 14;174(6):801–9.
21. Tjønnå AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):346–54.
22. Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M. Should high-intensity-aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Fail Rev*. 2013 Jan;18(1):95–105.
23. MacDonald MJ, Currie KD. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? *Clin Sci Lond Engl 1979*. 2009 Feb;116(4):315–6.
24. Gordon NF, Kohl HW, Pollock ML, Vaandrager H, Gibbons LW, Blair SN. Cardiovascular safety of maximal strength testing in healthy adults. *Am J Cardiol*. 1995 Oct 15;76(11):851–3.
25. Reynolds JM, Gordon TJ, Robergs RA. Prediction of one repetition maximum strength from multiple repetition maximum testing and anthropometry. *J Strength Cond Res*. 2006 Aug;20(3):584–92.
26. Rhea MR, Alvar BA, Burkett LN. Single versus multiple sets for strength: a meta-analysis to address the controversy. *Res Q Exerc Sport* 2002;73:485-488.
27. Thompson PD. D. Bruce Dill Historical lecture. Historical concepts of the athlete's heart. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Mar;36(3):363–70.
28. Thompson PD. Exercise Prescription and Proscription for Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005 Oct 11;112(15):2354–63.

29. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2723–35.
30. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Jan 1;302(1):H10-23.
31. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, Logantha SJRJ, Monfredi O, Gianni J, et al. Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun*. 2014 May 13;5(1):3775.
32. Pelliccia A, Maron BJ, Spataro A, Proschan MA, Spirito P. The upper limit of physiologic cardiac hypertrophy in highly trained elite athletes. *N Engl J Med*. 1991 Jan 31;324(5):295–301.
33. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999 Jan 5;130(1):23–31.
34. Maron BJ, Pelliccia A, Spataro A, Granata M. Reduction in left ventricular wall thickness after deconditioning in highly trained Olympic athletes. *Br Heart J*. 1993 Feb;69(2):125–8.
35. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Culasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002 Feb 26;105(8):944–9.
36. Weiner RB, Wang F, Berkstresser B, Kim J, Wang TJ, Lewis GD, et al. Regression of “gray zone” exercise-induced concentric left ventricular hypertrophy during prescribed detraining. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1992–4.
37. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007 May 1;115(17):2358–68.
38. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus J-L, Dhutia H, Steriotis AK, Tome M, et al. Etiology of Sudden Death in Sports: Insights From a United Kingdom Regional Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2108–15.
39. Albano AJ, Thompson PD, Kapur NK. Acute coronary thrombosis in Boston marathon runners. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):184–5.
40. Lawless CE. Minnesota high school athletes 1993-2012: evidence that American screening strategies and sideline preparedness are associated with very low rates of sudden cardiac deaths. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 1;62(14):1302–3.
41. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, et al. Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation*. 2015 Jul 7;132(1):10–9.
42. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

- Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
43. Thompson Paul D. Physical Fitness, Physical Activity, Exercise Training, and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 1;66(9):997–9.
 44. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA*. 2014 Jan 15;311(3):271–8.
 45. Woodcock EA, Matkovich SJ. Cardiomyocytes structure, function and associated pathologies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Sep;37(9):1746–51.
 46. Marston S, Zamora JE. Troponin structure and function: a view of recent progress. *J Muscle Res Cell Motil*. 2020;41(1):71–89.
 47. Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clin Chem*. 2014 Aug;60(8):1098–104.
 48. 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 Oct;67(4):814–21.
 49. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, Kelly KL, Titus JL, Apple FS. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2000 May;88(5):1749–55.
 50. McNeil PL, Khakee R. Disruptions of muscle fiber plasma membranes. Role in exercise-induced damage. *Am J Pathol*. 1992 May;140(5):1097–109.
 51. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019 Jan 14;40(3):237–69.
 52. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Aug 29. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
 53. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, et al. Elevated Cardiac Troponin T in Patients With Skeletal Myopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 10;71(14):1540–9.
 54. du Fay de Lavallaz J, Zehntner T, Puelacher C, Walter J, Strebel I, Rentsch K, et al. Rhabdomyolysis: A Noncardiac Source of Increased Circulating Concentrations of Cardiac Troponin T? *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2936–7.
 55. Giannitsis E, Katus HA. Challenging interpretation of elevated cardiac troponin T in a complex case with rhabdomyolysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 11;60(11):1027–8.
 56. Lippi G, Guidi GC, Salvagno GL, Impellizzeri F, Schena F. Highly sensitive cardiac troponin T is not increased by strenuous eccentric exercise. *Am J Cardiol*. 2010 Apr 1;105(7):1043–4.

57. Jacob R, Khan M. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. 2018 Dec;3(4):240–4.
58. Chapman AR, Adamson PD, Shah ASV, Anand A, Strachan FE, Ferry AV et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019 Oct 7;141(3):161–71.
59. Apple FS, Sandoval Y, Jaffe AS, Ordonez-Llanos J, IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care. *Clin Chem*. 2017 Jan;63(1):73–81.
60. Han G-R, Kim M-G. Highly Sensitive Chemiluminescence-Based Lateral Flow Immunoassay for Cardiac Troponin I Detection in Human Serum. *Sensors*. 2020 May 2;20(9).
61. Membrane Repair: Mechanisms and Pathophysiology | *Physiological Reviews* [Internet]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00037.2014>
62. Lázár E, Sadek HA, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *Eur Heart J*. 2017 Aug 7;38(30):2333–42.
63. Brown WMC, Davison GW, McClean CM, Murphy MH. A Systematic Review of the Acute Effects of Exercise on Immune and Inflammatory Indices in Untrained Adults. *Sports Med - Open*. 2015;1(1):35.
64. Savukoski T, Mehtälä L, Lindahl B, Venge P, Pettersson K. Elevation of cardiac troponins measured after recreational resistance training. *Clin Biochem*. 2015 Aug;48(12):803–6.
65. George KP, Grant MC, Davies B, Baker JS. The impact of short duration, high intensity exercise on cardiac troponin release. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016 Jul;36(4):281–5.
66. Bjørkavoll-Bergseth M, Kleiven Ø, Auestad B, Eftestøl T, Oskal K, Nygård M, Skadberg Ø, Aakre KM, Melberg T, Gjesdal K, Ørn S. Duration of Elevated Heart Rate Is an Important Predictor of Exercise-Induced Troponin Elevation. *J Am Heart Assoc*. 2020 Feb 18;9(4):e014408.
67. Wedin JO, Henriksson AE. Postgame elevation of cardiac markers among elite floorball players. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Aug;25(4):495–500.
68. Perrone S et al. The effects of a soccer match on cardiac troponin i levels in male amateur soccer players. *Euromediterranean Biomedical Journal*. 2020;15 (11) 50–53
69. 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 Oct;43(10):1819–27.
70. Martínez-Navarro I, Sanchez-Gómez JM, Aparicio I, Priego-Quesada JI, Pérez-Soriano P, Collado E, et al. Effect of mountain ultramarathon distance competition on biochemical variables, respiratory and lower-limb fatigue. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238846.
71. Lippi G, Schena F, Dipalo M, Montagnana M, Salvagno GL, Aloe R, et al. Troponin I measured with a high sensitivity immunoassay is significantly increased after a half marathon run. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012 Oct;72(6):467–70.

72. Kaleta-Duss AM, Lewicka-Potocka Z, Dąbrowska-Kugacka A, Raczak G, Lewicka E. Myocardial Injury and Overload among Amateur Marathoners as Indicated by Changes in Concentrations of Cardiovascular Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep;17(17).
73. 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 Feb 4;17(3).
74. Le Goff C, Kaux J-F, Laurent T, Vannuscorps J, Seidel L, Cruz C, et al. The cardiovascular impact of intense eccentric isokinetic exercise versus aerobic treadmill running. *Isokinet Exerc Sci*. 2016 Aug 22;24:201–8.
75. Martinez V, la Garza MS, Grazioli G, Bijmens BH, Trapé J, Garcia G, et al. Cardiac performance after an endurance open water swimming race. *Eur J Appl Physiol*. 2019 Apr;119(4):961–70.
76. Park C-H, Kim K-B, Han J, Ji J-G, Kwak Y-S. Cardiac Damage Biomarkers Following a Triathlon in Elite and Non-elite Triathletes. *Korean J Physiol Pharmacol Off J Korean Physiol Soc Korean Soc Pharmacol*. 2014 Oct;18(5):419–23.
77. Saravia SGM, Knebel F, Schroeckh S, Ziebig R, Lun A, Weimann A, et al. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners. *Clin Lab*. 2010;56(1–2):51–8.
78. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu T-T, Yoerger DM, Jassal DS, et al. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006 Nov 28;114(22):2325–33.
79. 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. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem*. 2015;20(4):219–24.
80. Eijsvogels TMH, Hoogerwerf MD, Oudegeest-Sander MH, Hopman MTE, Thijssen DHJ. The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 15;171(1):e3-4.
81. 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 Feb;54(2):333–8.
82. Kleiven Ø, Bjørkavoll-Bergseth M, Melberg T, Skadberg Ø, Bergseth R, Selvåg J, et al. High physical fitness is associated with reduction in basal- and exercise-induced inflammation. *Scand J Med Sci Sports*. 2018 Jan;28(1):172–9.
83. Kosowski M, Młynarska K, Chmura J, Kustrzycka-Kratochwil D, Sukiennik-Kujawa M, Todd JA, et al. Cardiovascular stress biomarker assessment of middle-aged non-athlete marathon runners. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Feb;26(3):318–27.
84. Da Ponte A, Giovanelli N, Antonutto G, Nigris D, Curcio F, Cortese P, et al. Changes in cardiac and muscle biomarkers following an uphill-only marathon. *Res Sports Med Print*. 2018 Mar;26(1):100–11.
85. 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. *Extreme Physiol Med.* 2017;6:3.
86. 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 May;24(8):885-894.
 87. Li C, Lin L, Zhang W, Zhou L, Wang H, Luo X, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2015 Jun 15;4(6):e001937.
 88. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:597–603.
 89. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018 Sep;7(6):553–60.
 90. Hessel MHM, Atsma DE, van der Valk EJM, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch.* 2008 Mar;455(6):979–86.
 91. Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, et al. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clin Chem.* 1998 Sep;44(9):1912–8.
 92. Schwartz P, Piper HM, Spahr R, Spieckermann PG. Ultrastructure of cultured adult myocardial cells during anoxia and reoxygenation. *Am J Pathol.* 1984 Jun;115(3):349-61. PMID: 6731585; PMCID: PMC1900509.
 93. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *Int J Cardiol.* 2016 Oct 15;221:609–21.
 94. Weil BR, Suzuki G, Young RF, Iyer V, Canty JM. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jun 26;71(25):2906–16.
 95. Hewing B, Schattke S, Spethmann S, Sanad W, Schroeckh S, Schimke I, et al. Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015 Mar 21;13:13.
 96. Kleiven Ø, Omland T, Skadberg Ø, Melberg TH, Bjørkavoll-Bergseth MF, Auestad B, et al. Occult obstructive coronary artery disease is associated with prolonged cardiac troponin elevation following strenuous exercise. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jul;27(11):1212–21.
 97. Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Nov 25;52(22):1813-4. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.069.
 98. Eijsvogels 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.* 2015 Jan;18(1):88–92.

99. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 Dec;39(12):2099–106.
100. Kong Z, Nie J, Lin H, George K, Zhao G, Zhang H, et al. Sex differences in release of cardiac troponin T after endurance exercise. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2017 Jun;22(3–4):345–50.
101. Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, et al. Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med.* 2007 Feb;49(2):137–43, 143.e1.
102. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23):1801–11.
103. 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 Bethesda Md 1985.* 2012 Aug;113(3):418–25.
104. Shin DI, Chang K, Ahn Y, Hwang B-H, Park H-J, Seo SM, et al. Impact of occluded culprit arteries on long-term clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: 48-month follow-up results in the COREA-AMI Registry. *J Intervent Cardiol.* 2014 Feb;27(1):12–20.
105. Mingels AMA, Jacobs LHJ, Michielsen E, Swaanenburg JCJM, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Cardiac and renal markers: Reference population versus marathon runners. *Ned Tijdschr Voor Klin Chem En Lab.* 2008 Jul 1;33:188–90.
106. Sahlén A, Gustafsson TP, Svensson JE, Marklund T, Winter R, Linde C, et al. Predisposing factors and consequences of elevated biomarker levels in long-distance runners aged ≥ 55 years. *Am J Cardiol.* 2009 Nov 15;104(10):1434–40.
107. Legaz-Arrese A, George K, Carranza-García LE, Munguía-Izquierdo D, Moros-García T, Serrano-Ostáriz E. The impact of exercise intensity on the release of cardiac biomarkers in marathon runners. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Dec;111(12):2961–7.
108. 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 Jun 1;594(11):3031–44.
109. 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 Dec 2;16(23).
110. Tolkin L, Goldstein B, Rott D. Elevation of cardiac troponin T after running is not limited to marathon runners. *Cardiology.* 2009;112(3):188–90.
111. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 13;56(3):169–76.
112. Kim Y-J, Shin Y-O, Lee J-B, Lee Y-H, Shin K-A, Kim A-C, et al. The effects of running a 308 km ultra-marathon on cardiac markers. *Eur J Sport Sci.* 2014;14 Suppl 1:S92-97.

113. Salvagno GL, Schena F, Gelati M, Danese E, Cervellin G, Guidi GC, et al. The concentration of high-sensitivity troponin I, galectin-3 and NT-proBNP substantially increase after a 60-km ultramarathon. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Feb;52(2):267–72.
114. Bartzeliotou AI, Margeli AP, Tsironi M, Skenderi K, Bacoula C, Chrousos GP, et al. Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise. *Clin Biochem*. 2007 Jul;40(11):765–70.
115. Roth HJ, Leithäuser RM, Doppelmayr H, Doppelmayr M, Finkernagel H, von Duvillard SP, et al. Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon run in Death Valley. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. 2007 Jun;96(6):359–64.
116. Kim YJ, Shin YO, Lee YH, Jee HM, Shin KA, Goh CW, et al. Effects of marathon running on cardiac markers and endothelin-1 in EIH athletes. *Int J Sports Med*. 2013 Sep;34(9):777–82.
117. Li F, Hu Y, Nie J, Fu FH. Effects of acute, intermittent exercise in hypoxic environments on the release of cardiac troponin. *Scand J Med Sci Sports*. 2016 Apr;26(4):397–403.
118. Mousavi N, Czarnecki A, Kumar K, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Han S-Y, et al. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am J Cardiol*. 2009 May 15;103(10):1467–72.
119. Hubble KM, Fatovich DM, Grasko JM, Vasikaran SD. Cardiac troponin increases among marathon runners in the Perth Marathon: the Troponin in Marathons (TRIM) study. *Med J Aust*. 2009 Jan 19;190(2):91–3.
120. Jassal DS, Moffat D, Krahn J, Ahmadie R, Fang T, Eschun G, et al. Cardiac injury markers in non-elite marathon runners. *Int J Sports Med*. 2009 Feb;30(2):75–9.
121. Legaz-Arrese A, López-Laval I, George K, Puente-Lanzarote JJ, Moliner-Urdiales D, Ayala-Tajuelo VJ, et al. Individual variability in cardiac biomarker release after 30 min of high-intensity rowing in elite and amateur athletes. *Appl Physiol Nutr Metab Physiol Appl Nutr Metab*. 2015 Sep;40(9):951–8.
122. Löwbeer C, Seeberger A, Gustafsson SA, Bouvier F, Hulting J. Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. *J Sci Med Sport*. 2007 Oct;10(5):291–6.
123. Serrano-Ostáriz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A, George K, Shave R, Bocos-Terraz P, et al. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scand J Med Sci Sports*. 2011 Apr;21(2):244–9.
124. Klinkenberg LJJ, Res PT, van Loon LJC, van Dieijen-Visser MP, Meex SJR. Strong link between basal and exercise-induced cardiac troponin T levels: do both reflect risk? *Int J Cardiol*. 2012 Jun 28;158(1):129–31.
125. Serrano-Ostáriz E, Legaz-Arrese A, Terreros-Blanco JL, López-Ramón M, Cremades-Arroyos D, Carranza-García LE, et al. Cardiac biomarkers and exercise duration and intensity during a cycle-touring event. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med*. 2009 Jul;19(4):293–9.

126. Tian Y, Nie J, George KP, Huang C. Reproducibility of cardiac biomarkers response to prolonged treadmill exercise. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* 2014 Mar;19(2):114–20.
127. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Oxborough D, et al. Altered left ventricular diastolic filling following a marathon is a reproducible phenomenon. *Int J Cardiol.* 2007 Oct 31;122(1):87–9.
128. Prentice AM, Jebb SA. Beyond body mass index. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2001 Aug;2(3):141–7.
129. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ, Brosnan MJ, Heidbuchel H, Prior DL. Relationship between Inflammatory Cytokines and Indices of Cardiac Dysfunction following Intense Endurance Exercise. *PloS One.* 2015;10(6):e0130031.
130. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. “Exercise-induced cardiac fatigue”--a review of the echocardiographic literature. *Echocardiogr Mt Kisco N.* 2010 Oct;27(9):1130–40.
131. Douglas PS, O’Toole ML, Hiller WD, Hackney K, Reichek N. Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation.* 1987 Dec;76(6):1206–13.
132. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, et al. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Jun;32(6):1067–72.
133. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, Maclsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart Br Card Soc.* 2008 Jul;94(7):860–6.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 12. 2. 1985. u Livnu, Bosna i Hercegovina. Nakon završene VII. opće gimnazije u Zagrebu, upisao sam Medicinski fakultet.

Tijekom srednjoškolskog i fakultetskog školovanja aktivno se bavim sportom, plivanjem i odbojkom.

Tijekom studija bio sam voditelj SportMEF-a.

Za vrijeme studija bio sam demonstrator iz predmeta histologija i embriologija.

Tečno govorim engleski i njemački.