

Daniel Huotari

TROPONIINI JA FYYSINEN RASITUS

Sisätautioppi

Kevätlukukausi 2019

Vastuhenkilö: Juhani Airaksinen

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HUOTARI, DANIEL: Troponiini ja fyysinen rasitus

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Sisätautioppi

Kesäkuu 2019

Tiivistelmä

Sydänlihaksen rakenneproteiinien, troponiinien, pitoisuuksien mittausta verestä on sydäninfarktidiagnostiikan kulmakivi. Menetelmä on kuitenkin hieman epäspesifi, sillä pitoisuudet saattavat kohota muissakin tilanteissa, kuten eteisvärinässä tai keuhkoemboliassa. Tutkijat ovat kiinnittäneet huomiota siihen, että troponiinipitoisuudet ovat kohonneet myös vaativan urheilusuorituksen jälkeen yhtä nopeasti kuin sydäninfarktitalanteessa. Mekanismit fyysisen rasituksen aikaansaamaan troponiinien vapautumiseen ei vielä tiedetä, mutta todennäköisesti se on erilainen verrattuna sydäninfarktiin aikaiseen mekanismiin nähden, sillä rasituksen jälkeen pitoisuudet palautuvat normaalitasolle huomattavasti nopeammin sydäninfarktiin verrattuna, mikä puoltaisi sitä, että rasituksen aikainen sydänlihaskvaurio olisi palautuva. Urheilusuorituksen kesto ja intensiteetti ovat itsenäisiä tekijöitä, joiden on todistettu nostavan troponiinipitoisuuksia urheilusuoritusten jälkeen ja näistä kahdesta tekijästä intensiteetillä on todettu suurempi vaikutus pitoisuuksiin. Tutkimuksissa myös nuorempi ikä, miessukupuoli ja vähäinen harjoittelun määrä ovat osoittautuneet tekijöiksi, jotka ennustavat mahdollisesti suurempia troponiinipitoisuuksia rasituksen jälkeen, mutta osaltaan näiden parametrien tulokset selittyvät joko suorituksen korkeammalla intensiteetillä tai pidemmällä kestolla. Jos potilas, jolla troponiinipitoisuudet ovat koholla, kertoo harrastaneensa fyysisesti raskasta liikuntaa edeltävästi, on lääkärin hyvä pitää mielessä, että pitoisuudet voivat olla koholla urheilusuorituksen jälkeen, ja tällöin potilaalta on hyvä kysyä tarkempia tietoja urheilusuorituksesta ja sen loppumisajankohdasta. Kliinisessä päätöksenteossa potilaan anamneesi ja EKG ovat vahvassa roolissa eikä johtopäätöksiä saisi tehdä ainoastaan troponiinipitoisuutta tuijottamalla, sillä se saattaa johtaa lääkäriä harhaan.

Avainsanat: troponiini, fyysinen rasitus, urheilu, akuutti sepelvaltimotautikohta

SISÄLLYS

LYHENTEET	6
1. JOHDANTO	7
2. AKUUTTI SEPELVALTIMOTAUTIKOHTAUS JA TROPONIINI	7
2.1. Troponiinin rakenne ja toiminta	7
2.2. Troponiini akuutin sepelvaltimotautikohtauksen diagnostiikassa	8
3. TROPONIINI FYYSISESSÄ RASITUKSESSA	9
3.1. Troponiinin vapautuminen verenkiertoon rasituksen seurauksena	9
3.2. Troponiinipitoisuuksiin vaikuttavat tekijät	11
3.2.1. Rasituksen kesto, intensiteetti ja olosuhteet	11
3.2.2. Ikä ja sukupuoli	13
3.2.3. Harjoittelun määrä	14
3.2.4. Sydänsairaudet	14
3.2.5. Muut biomolekyylit	15
4. JOHTOPÄÄTÖKSET	16
5. LÄHTEET	19

LYHENTEET

ACS	Acute coronary syndrome, akuutti sepelvaltimotautikohtaus. Sydänlihaksen hapenpuute sepelvaltimon äkillisen ahtautumisen tai tukkeutumisen johdosta.
UAP	Unstable angina pectoris, epävakaa angina pectoris. ACS-tila, jossa sydänlihas säilyy kauttaaltaan elävänä.
cTn	Sydänlihaksessa esiintyvä troponiini. cTn:n alayksiköiden pitoisuuksien mittamista verestä käytetään sydäninfarktin diagnostiikassa.
skTn	Poikkijuovaisessa lihaksessa esiintyvä troponiini. skTn:n alayksiköiden pitoisuuksien mittaamsta verestä voidaan käyttää luustoliassairauksien diagnostiikassa.
TnT	Troponiinin rakennemuoto, joka kiinnittyy lihaksessa tropomyosiiniin.
TnI	Troponiinin rakennemuoto, joka sitoutuu lihaksessa aktiiniin.
CK-MBm	Kreatiinikinaasin lihas-aivo -alaysikön massa. Pitoisuuden mittaamista verestä voidaan käyttää sydäninfarktidiagnostiikassa troponiinimittausten ohella.

1. Johdanto

Troponiinipitoisuuksien mittaus verestä on tullut vuosien mittaan luotettavaksi ja nopeaksi avuksi sydäninfarktidiagnostiikkaan ja tänä päivänä se on akuuttien sepelvaltimotautikohtausten (eng. acute coronary syndrome, ACS) diagnosoinnin kulmakivi yhdessä kuvantamistutkimusten ja EKG-muutosten kanssa. On kuitenkin muistettava, että troponiinipitoisuudet voivat nousta potilailla epäspesifisesti ilman sepelvaltimoperäistä syytä. (Taulukko 1) Kahden viime vuosikymmenen ajan mielenkiintoa ovat herättäneet paljon, tutkimuksissa useasti kuvatut, troponiiniitoisuuksien nousut yli sydäninfarktidiagnostiikan viiteylärajan täysin terveilläkin henkilöillä raskaan, pitkäkestoisen raskituksen seurauksena. (1) Pitoisuuksien nousua on kuvattu mm. maraton- (2, 3, 4), pyöräily- (5) ja uintisuoritusten (6) jälkeen. Myös lajeissa, joihin kuuluu monia lyhytkestoisia ja nopeatempoisia suorituksia, kuten salibandy (7), on kuvattu veren troponiinipitoisuuksien kasvua.

Tutkijat ovatkin alkaneet pohtia, voisivatko kohonneet troponiinipitoisuudet urheilusuoritusten jälkeen olla merkki sydänlihaksen vauriosta tai voisiko niiden avulla ennustaa mahdollisesti tulevia sydäntapahtumia. Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdymme tekijöihin, jotka vaikuttavat troponiinin vapautumiseen sydänlihaksesta urheilusuoritusten yhteydessä ja siihen, miten näitä tietoja voitaisiin hyödyntää kliinisessä päätöksenteossa. On täysin mahdollista, että henkilö saapuu ensiapuun raskaan urheilusuorituksen jälkeen rintakipuisena, jolloin on tärkeää ottaa huomioon kaikki mahdolliset tekijät, jotka troponiinipitoisuuksia nostavat. Diagnoosin perustuminen pelkästään koholla olevaan troponiinipitoisuuteen voi johtaa sydäninfarktien ylidiaagnostointiin ja lääkärin harhautumiseen oikeasta diagnoosista. (8)

2. Akuutti sepelvaltimotautikohtaus ja troponiini

2.1. Troponiinin rakenne ja toiminta

Troponiinit T ja I ovat sydänlihaksen proteiineja (eng. cardiac troponin T/I, cTnT/TnI), jotka muodostavat tropomyosiinin kanssa kompleksin. CTnT kiinnittyy tropomyosiiniin, cTnI puolestaan vastaa troponiinin kiinnittymisestä aktiiniin. Kompleksiin kuuluu myös kolmas komponentti, troponiini C, mutta se ei ole sydänlihakselle spesifinen. CTnT:tä uskotaan olevan vähäisissä määrin myös luurankolihasessa. Kompleksin toimintaa säätelee kudoksen Ca^{2+} -pitoisuus. Sydänlihaksen

supistumisvaiheessa Ca^{2+} -ionit kiinnittyvät troponiineihin, jolloin kompleksin muoto muuttuu, ja sydänlihaksen myosiini pääsee sitoutumaan aktiinin kanssa. Vastaavasti sydänlihaksen relaksaatiovaiheessa Ca^{2+} -ionit irtoavat troponiineista, jolloin kompleksin konformaatio palautuu ja myosiinin sitoutuminen aktiinin kanssa estyy. (9, 10)

Sydänlihasruuhje tai muu sydänlihakseen kohdistuva trauma, esimerkiksi leikkaus, ablaatiohoito tai tahdistus
Sepelvaltimospasmi
Embolinen sydäninfarkti
Sydämen akuutti tai krooninen kongestiivinen vajaatoiminta
Aortan dissekoituma
Aorttaläpän sairaus
Hypertrofinen kardiomyopatia
Voimakkaasti koholla oleva verenpaine
Taky- tai bradyarytmiat tai johtumishäiriöt
Takotsubo
Rabdomyolyyysiin liittyvä sydänlihaskvaurio
Keuhkoembolia, vakava pulmonaalihypertensio
Munuaisten vajaatoiminta
Akuutti neurologinen sairaus, kuten aivohalvaus tai lukinkalvonalainen verenvuoto
Systemisairaudet, esimerkiksi amyloidoosi, hemokromatoosi, sarkoidoosi ja skleroderma
Tulehdussairaudet, esimerkiksi sydänlihastulehdus ja endo- tai perikardiittimuutosten ulottuminen sydänlihakseen
Lääkkeiden toksisuus ja myrkyt
Kriittisesti sairaat potilaat, etenkin hengitysvajauksen tai sepsiksen yhteydessä
Palovammat, etenkin laajuudeltaan yli 30 % kehon pinta-alasta
Äärimmäinen fyysinen rasitus

Taulukko 1: Troponiiniarvon suureneminen ilman iskeemistä sydänsairautta, Käypä hoito -suositus 2014

2.2. Troponiini akuutin sepelvaltimotautikohtauksen diagnostiikassa

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus tarkoittaa sydänlihaksen hapenpuutetta, joka johtuu sepelvaltimoiden äkillisestä ahtautumisesta tai tukkeutumisesta. Epästabiiliksi angina pectorikseksi (eng. unstable angina pectoris, UAP) nimitetään akuutin sepelvaltimotautikohtauksen tilaa, jossa sydänlihas säilyy kauttaaltaan elävänä. Kun sydänlihasiskemiaan liittyy sydänlihasnekroosia, käytetään termiä sydäninfarkti. (11) Sepelvaltimon tukkeutuman aiheuttaa joko sepelvaltimoon

muodostunut plakki tai plakin repeämästä seuraava, repeämiskohtaan muodostuva tromboosi, jotka estävät verenvirtauksen ja hapen kuljetuksen sydänlihaskudokselle. Troponiinia vapautuu verenkiertoon sydänlihassolujen nekroosin johdosta. (12)

Ennen troponiinipitoisuuksien mittauksia akuutin sepelvaltimotautikohtauksen ja sydäninfarktin diagnostiikassa käytettiin erästä kreatiinikinaasin (CK) rakenneisoformin, CK-MB:n, massan pitoisuutta. CTnT- ja cTnI -alayksiköiden pitoisuusmääritykset ovat kuitenkin korvanneet sen lähes täysin, sillä ne johtavat diagnoosiin huomattavasti nopeammin. Sydäninfarktidiagnoosin edellytyksiä on kolme: troponiinin pitoisuus tulee ylittää viiteyläraja (cTnT 14 ng/l, cTnI 28 ng/l), peräkkäisissä mittauksissa, joissa on vähintään kolmen tunnin mittausväli, on oltava pitoisuuden 20-50%:n muutos ja lisäksi potilaan oireet tai EKG-muutokset viittaavat iskemiaan. Sydäninfarkti voidaan luokitella EKG:n perusteella ST-nousuinfarktiksi (eng. STEMI) tai sydäninfarktiksi ilman ST-nousua (NSTEMI). (11, 13) Kohonneet pitoisuudet ovat mitattavissa 2-3 tuntia kohtauksen alusta ja noin 80%:lla ACS-potilaista on kohonnut troponiinipitoisuus. (10) Sydäninfarktissa sekä cTnT- että cTnI-pitoisuudet nousevat samaan tahtiin. (14)

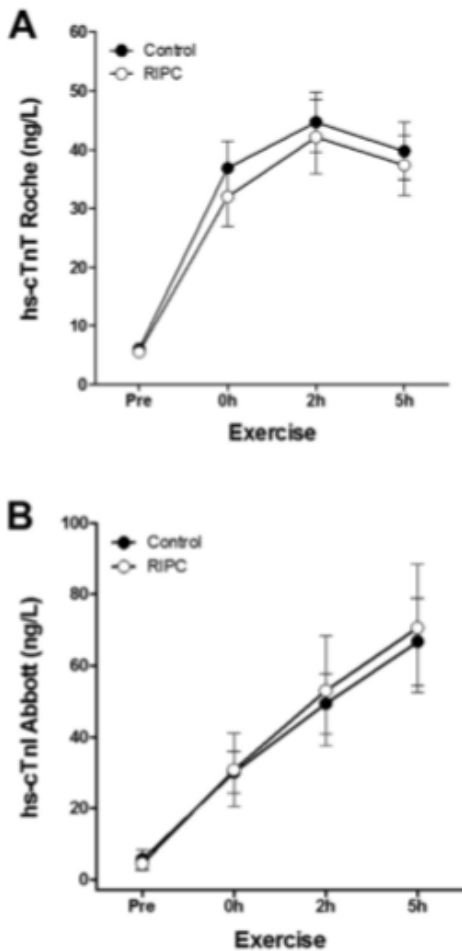
Viime aikoina on kehitetty vieläkin spesifimpiä laboratoriotestejä troponiinipitoisuuksien mittaamiseen. Näiden laboratoriotestien pitää täyttää kaksi kriteeriä: variaatiokertoimen on oltava enintään 10% 99%:lla analyysikerroista ja terveillä ihmisillä tehdyissä analyyseissä mittaustuloksen on oltava todenmukainen vähintään 50%:lla mittauskerroista. (12) Näillä menetelmillä mitattujen herkkien troponiinien (eng. high-sensitivity cardiac troponin, hs-cTn) pitoisuudet yhdessä EKG-mittauksen kanssa antavat luotettavan epäilyn siitä, onko potilaalla akuutti sepelvaltimotautikohtaus. (15)

3. Troponiini fyysisessä rasituksessa

3.1. Troponiinin vapautuminen verenkiertoon rasituksen seurauksena

Pitkäkestoinen fyysinen rasitus, kuten maratonjuoksu tai pyöräily, voi nostaa plasman troponiinipitoisuuksia yli sydäninfarktidiagnostiikan viiterajojen. Urheilusuoritusten jälkeen tehdyissä mittauksissa cTnT-pitoisuuksien on havaittu nousevan huippuunsa 2-3 tunnin sisällä, kun taas cTnI-pitoisuudet nousevat hieman hitaammin, 3-5 tunnin kuluessa. (13, 14) (Kuva 1)

Troponiinipitoisuudet voivat pysyä raskituksen jälkeen koholla useita tunteja ja palaavat normaalitasolle 1-2 vuorokauden aikana. (6, 16) Neumayerin ym. (17) mukaan tämä johtuu siitä, että urheilusuorituksen aikana vapautuva troponiini on sitoutumattomassa muodossa toisin kuin sydäninfarktin aikana, jolloin sen puoliintumisaika lyhyempi.



Biologista mekanismia troponiinien vapautumiseen sydänlihaksesta raskituksen aikana ja sen jälkeen ei vielä tiedetä varmasti. Vallalla olevan teorian mukaan raskas fyysinen aktiviteetti aiheuttaisi hetkellisen, reversiibelin sydänlihassolujen vaurion, mikä kasvattaisi sydänlihassolujen solukalvon permeabiliteettia. Tämä johtaisi intrasellulaaristen, liukoisten troponiinien vapautumiseen verenkiertoon. (13) Vaurion aiheuttajaksi on arveltu happoemästäsapainon muutoksia sekä sydänlihassolujen lisääntyntä oksidatiivista että mekaanista stressiä. (18) Klinkenbergin ym. tutkimuksessa (14) vapaiden happiradikaalien osuus vaurion aiheuttajana kuitenkin kyseenalaistettiin, sillä antioksidanteilla ei ollut vaikutusta troponiinien vapautumiseen verenkiertoon urheilusuorituksen aikana. On myös esitetty, että pitkäkestoisesta raskituksen aikaansaamat nestehukka ja vähentynyt laskimopaluu voivat saada sydänlihassolut epävakaaiksi, mikä lisää niiden solukalvon läpäisevyyttä. (19)

Kuva 1: Muokattu artikkelista *Cardiac Troponin T and I Release After a 30-km Run*, Klinkenberg ym. (2016)

Wedinin ym. tutkimuksessa (7) hematokriitti oli vain hieman alentunut ja albumiinin määrä ei ollut juurikaan muuttunut kaksi tuntia urheilusuorituksen jälkeen, joten plasmavolyymien muutokset eivät ainakaan kyseisessä tutkimuksessa selittäneet troponiinipitoisuuksien kasvua.

Sydänlihaksen nekroosia on myös esitetty troponiinien vapauttajaksi sydänlihaksesta. (20) Tämä teoria vaikuttaa kuitenkin epätodennäköiseltä, sillä sydäninfarktin aiheuttaman sydänlihaksen nekroosi johtaa pitoisuuksien pitkittyneeseen, useita vuorokausia kestävään kohoamiseen, kun taas

liikuntasuorituksen jälkeen pitoisuudet ovat koholla vain 24-48 tuntia. (21-23) Raskaiden urheilusuoritusten jälkeen ei myöskään ole havaittu sydänlihaksen vaurioita sydämen ultraäänikuvauksessa (24) eikä magneettikuvauksessa. (25) Toisaalta Trivax ym. (3) totesivat maratonin jälkeen tehdyissä kardiiovaskulaarisissa magneettikuvauksissa useilla henkilöillä sydämen oikean eteisen ja kammion laajentumista ja oikean kammion ejektiofraktion heikentymistä verrattuna lähtötilanteeseen. Vasemman kammion toiminnassa ei kuitenkaan havaittu muutoksia.

Lisäksi erään teorian mukaan intensiivisen urheilun aikana sydänlihaksen kärsimä hetkellinen iskemia voi saada aikaan sydänlihaksen membraanista syntyvien ”troponiinikuplien” päätyminen verenkiertoon. (7)

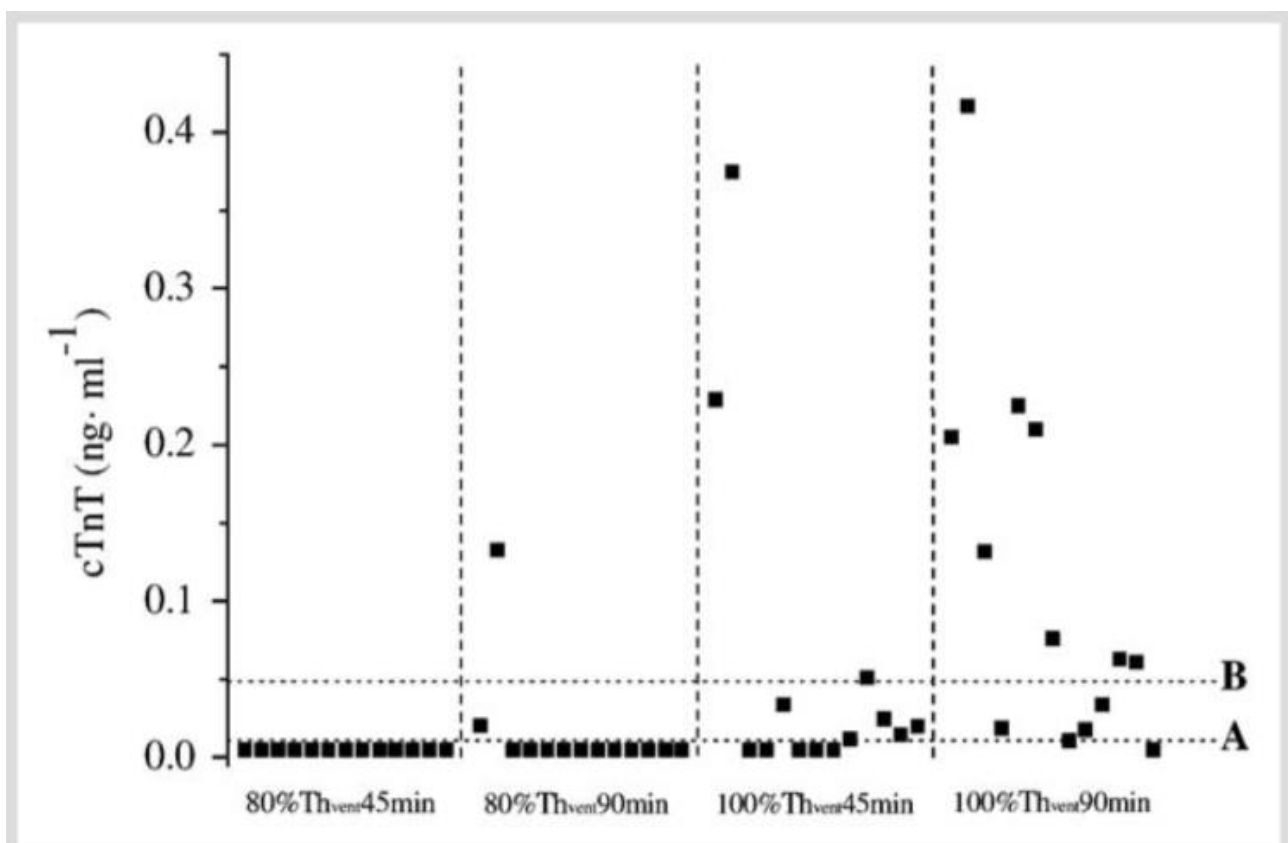
3.2. Troponiinipitoisuuksiin vaikuttavat tekijät

3.2.1. Rasituksen kesto, intensiteetti ja olosuhteet

Urheilusuorituksen kesto ja intensiteetti ovat kaksi tärkeintä tekijää troponiinin vapautumisessa verenkiertoon. (18) Sekä rasituksen keston että intensiteetin puolesta troponiinin vapautumisessa on tutkimusnäyttöä. Jassalin ym. tutkimuksessa (26) verrattiin 61:n puolimaratonin juosseen ja 68:n maratonin juosseen henkilön cTnT-pitoisuuksia suorituksen jälkeen ja todettiin, että maratonin juosseilla henkilöillä cTnT-arvot olivat suurempia. Myös Eijsvogels ym. (4) totesivat, että 82:sta juoksijasta 69%:lla oli viiteylärajan ylittävä hs-TnI -arvo maratonin jälkeen. Tutkimuksessa tulokset korreloivat rasituksen keston, mutta eivät sen intensiteettiin.

Rasituksen intensiteettiä on yleensä arvioitu joko sykkeen (4, 27) tai hapenottokyvyn (19, 28) perusteella. Fu ym. (28) osoittivatkin, että suorituksen kesto ja intensiteetti ovat itsenäisiä tekijöitä troponiinin vapautumisessa fyysisen rasituksen seurauksena. Heidän tutkimuksessaan 45 minuutin juoksu juoksumatolla ei nostanut cTnT-pitoisuuksia. Kun aikaa kaksinkertaistettiin, kohonneita pitoisuuksia löytyi kahdelta 13:sta tutkittavasta. Vastaavasti, kun juoksu toteutettiin korkeammalla intensiteetillä, kohonneita cTnT-pitoisuuksia löytyi 45 minuutin jälkeen 61,5%:lta ja 90 minuutin jälkeen 92,3%:lta. (Kuva 2) Serrano-Ostáriz ym. (29) saivat samankaltaisia tuloksia tutkiessaan 21:tä henkilöä, jotka juoksivat 45, 90 ja 180 minuutin ajan 85% ja 95% heidän maksimaalisesta vauhdistaan. Tutkimuksessa sekä rasituksen kesto että sen intensiteetti nostivat tutkittavien TnI-pitoisuuksia, mutta niillä ei ollut korrelaatiota keskenään. Toisessa tutkimuksessaan Serrano-Ostáriz ym. (5) havaitsivat cTnI-pitoisuuden kasvun yli viiteylärajan 43%:lla tutkittavista pyöräilijöistä ja Richardson ym. (19) totesivat, että kaikilla 34:llä tutkittavalla henkilöllä cTnT-pitoisuudet olivat

maratonin jälkeen kohonneet yli viiteylärajan. Molemmissa tutkimuksissa pitoisuuden kasvu oli yhteydessä rasituksen intensiteettiin, mutta ei sen keston. Eijsvogelsin ym. tutkimuksessa (30) verrattiin 23:a maratonjuoksijaa 23:een kävelijään, joiden kävelemä matka oli hieman yli 40 km. Juoksijoilla todettiin suoritusten jälkeen huomattavasti korkeammat cTnI-pitoisuudet kävelijöihin verrattuna. On esitettykin, että lisääntynyt rasituksen intensiteetti lisää sydämen työmäärää, mikä puolestaan aiheuttaa suurempia cTnI-pitoisuuksia. (20) Jopa 30 minuutin intensiivisen juoksun jälkeen koehenkilöiltä on mitattu kohonneita cTnI-pitoisuuksia. (31)



Kuva 2: Muokattu artikkelista *Serum Cardiac Troponin T in Adolescent Runners: Effects of Exercise Intensity and Duration*, Fu ym. (2009)

Näyttää siltä, että rasituksen intensiteetti vaikuttaisi troponiinipitoisuuksiin ainoastaan vauhtikestävyyttä vaativissa urheilulajeissa, sillä 75 minuutin intensiivisen kuntosaliharjoituksen jälkeen tutkittavilla, terveillä vanhuksilla ei todettu cTnI-pitoisuuksien kasvua. (27) Myöskään kahden 30 sekunnin mittaisen maksimaalisen pyöräilyosuuden jälkeen cTnI-pitoisuuksien kasvua ei todettu. (32)

Myöskään hypoksiset olosuhteet eivät näyttäisi vaikuttavan vapautuvan troponiinin määrään. Li:n ym. (16) tutkimuksessa kymmenen maratonjuoksijaa juoksivat juoksumatolla simuloidusti normaaleissa happiolosuhteissa ($FIO_2 = 21,0\%$) ja hypoksisissa olosuhteissa ($FIO_2 = 14,4\%$) 90% heidän maksimivauhdistaan. Normaaleissa happiolosuhteissa cTnT-pitoisuudet kohosivat välittömästi harjoituksen jälkeen, hypoksisissa olosuhteissa cTnT-pitoisuudet alkoivat nousta kaksi tuntia harjoituksen jälkeen. Molemmissa tapauksissa cTnT-pitoisuudet palasivat lähtötilanteeseen vuorokauden sisällä harjoituksesta. cTnI-pitoisuuksien nousussa tai troponiinipitoisuuksissa ylipäättään ei olosuhteiden välillä havaittu merkittävää eroa. Tutkimuksessa todettiin, että troponiinin vapautuminen ei riipu hypoksian tasosta, mutta rasituksen intensiteetti saattaa vaikuttaa troponiinin vapautumiseen hypoksisissa olosuhteissa.

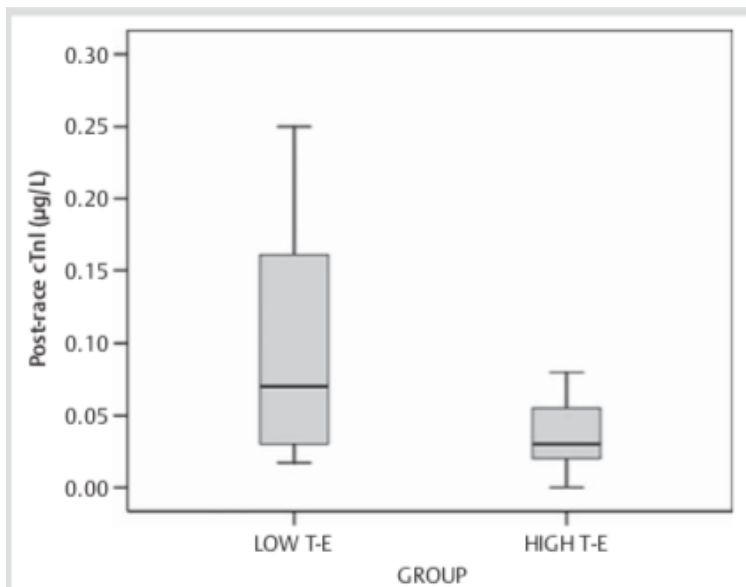
3.2.2. Ikä ja sukupuoli

Tutkimuksissa on huomattu, että nuorilla troponiinipitoisuudet nousevat keski-ikäisiä enemmän. Syytä tähän ei varmasti tiedetä, mutta on arveltu, että yksi selittävä tekijä voisi olla nuorten kehittymättömämpi sydänlihas. (33) Lisäksi nuorten syke ja perifeerinen vastus ovat suuremmat ja kääntäen sydämen isku- ja minuuttitilavuus ovat pienemmät kuin keski-ikäisillä, kun rasituksen kuormittavuus on sama. (4, 34) Tian ym. (33) totesivat, että pitkänmatkanjuoksun jälkeen nuorilla koehenkilöillä oli 11 kertaa korkeammat hs-TnT -pitoisuudet kuin keski-ikäisillä ja nuorilla pitoisuudet olivat koholla vielä 24 tunnin palautumisen jälkeenkin. Toisaalta 60 minuutin uintisuorituksen jälkeen nuorten ja keski-ikäisten välillä eroja ei todettu. (6) Syynä tähän saattavat olla esimerkiksi erot nuorten puberteettien vaiheissa. Nuorilla aikuisilla on myös todettu maratonin jälkeen korkeampia cTnI-pitoisuuksia vanhempiin aikuisiin verrattuna. (4) Korkeammat pitoisuudet nuoremmilla saattavat tosin selittyä suoritusten korkeammalla intensiteetillä.

Legaz-Arrese ym. (6) totesivat tutkimuksessaan, että miehillä hs-TnT -pitoisuudet olivat korkeammat, nousivat nopeammin suorituksen jälkeen ja palautuivat lähtötilanteeseen hitaammin verrattuna naisiin. Myös Skadbergin ym. tutkimuksessa (13) 3-24 tuntia 91 km pyöräilyn jälkeen naisilla havaittiin merkittävästi pienemmät cTnT-pitoisuudet miehiin verrattuna. Kuitenkin suurin relatiivinen nousu pitoisuuksissa tapahtui naisilla. Bostonin maratonilla v. 2002 tehdyssä tutkimuksessa sitä vastoin naisilla todettiin kohonneita troponiinipitoisuuksia miehiä enemmän. (2) Samassa tutkimuksessa nuorilla aikuisilla oli vanhempia todennäköisemmin troponiinipitoisuuden kasvua. Vidotton ym. tutkimuksessa (24) cTnI-pitoisuudet nousivat puolimaratonin jälkeen naisilla miehiä nopeammin. Kaikissa tutkimuksissa eroa sukupuolten välillä ei ole kuitenkaan löydetty. (19, 23, 26, 30)

3.2.3. Harjoittelun määrä

Harjoituksen määrä yhtenä vaikuttavana tekijänä troponiinin vapautumiseen on kuvattu useassa julkaisussa. (2, 23, 35) Mehta ym. (23) vertasivat maratonilla kahta ryhmää, joista toisessa oli vähintään viiden vuoden juoksuharjoittelun ja kolmen maratonkokemuksen omaavat henkilöt ja toisessa alle kahden vuoden juoksuharjoittelun omaavat, joilla ei ollut aikaisempaa maratonjuoksukokemusta. Maratonin jälkeen cTnI-pitoisuudet olivat huomattavasti suuremmat vähemmän harjoitelleiden ryhmässä. (Kuva 3) Bostonin maratonilla v. 2002 tehdystä tutkimuksesta, juoksijoilla, joilla ei ollut aikaisempaa maratonkokemusta, oli kolme kertaa todennäköisemmin kohonnut troponiinipitoisuus verrattuna aikaisempaa maratonkokemusta omaaviin juoksijoihin. (2) Myös simuloitun puolimaratonin jälkeen nuorilla, joilla oli takanaan vähintään kolme harjoitusvuotta, oli vähemmän harjoitelleisiin verrattuna pienemmät cTnI-pitoisuudet. (35) On



esitetty, että adaptiivinen vaste harjoittelulle vähentää troponiinin vapautumista verenkiertoon. (2) Toisaalta vähemmän harjoitelleilla henkilöillä suoritusten kesto oli keskimäärin pidempi, mikä saattaa selittää erot pitoisuuksissa. Tutkimuksia, joissa harjoitusstatuksen ja vapautuneen troponiinin välillä ei olla havaittu yhteyttä, on myös julkaistu. (4, 5, 19)

Kuva 3: Muokattu artikkelista *Post-Exercise Cardiac Troponin Release is Related to Exercise Training History*, Mehta ym. (2012)

3.2.4. Sydänsairaudet

Erilaiset sydänsairaudet aiheuttavat itsessään jo troponiinipitoisuuksien kasvua. (Taulukko 1) Tästä syystä tutkimuksia, joissa rasitukseen liittyviä troponiinipitoisuuksia on tutkittu sydänsairailla henkilöillä, on hyvin vähän.

Eijsvogels ym. (36) olivat ensimmäisiä, jotka tutkimuksessaan ottivat huomioon myös henkilöt, joilla oli entuudestaan tiedossa jokin sydänsairaus. Heidän tutkimuksessaan 103:sta tutkittavasta henkilöstä

24:llä oli jokin sydänsairaus. Tutkittavat kävelivät neljänä peräkkäisenä päivänä 30-50 km ja heistä otettiin troponiinipitoisuudet ensimmäisenä päivänä ennen lähtöä ja joka päivä maaliintulon jälkeen. Tutkimustuloksissa patologinen sydänsairaus todettiin itsenäiseksi tekijäksi kohonneelle cTnI-pitoisuudelle rasituksen jälkeen. Toisaalta näiden sydänsairaiden henkilöiden lähtötroponiinitasoja ei tutkimuksessa oltu eroteltu, joten on mahdotonta sanoa, johtuiko kohonnut cTnI-pitoisuus itse sydänsairaudesta.

Synkopee eli tajunnanmenetykset rasituksen yhteydessä viittaa sydänperäiseen syyhyn. (37) Baker ym. (38) vertasivat Lontoon maratonilla v. 2009 terveiden koehenkilöiden (n=57) troponiinipitoisuuksia jonkin sydänsairauden omaavien koehenkilöiden (n=5) pitoisuuksiin. Lisäksi tutkimuksessa nämä kaksi ryhmää liitettiin yhteen ja heidän pitoisuuksiaan verrattiin henkilöihin, jotka olivat pyörtyneet maratonilla (n=14). Terveillä koehenkilöillä sekä cTnI, cTnT että hs-TnT pitoisuudet olivat merkittävästi kasvaneet maratonin jälkeen, mutta sydänsairailta ainoastaan hs-TnT -pitoisuudet olivat koholla. Näiden kahden ryhmän välillä eroa pitoisuuksissa ei huomattu. Pyörtyneillä juoksijoilla todettiin tutkimuksessa korkeammat troponiinipitoisuudet, kuin niillä, jotka eivät maratonilla pyörtyneet, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

3.2.5. Muut biomolekyylit

Troponiinia esiintyy myös luurankolihaksissa (skTn), jossa siitä on olemassa kaksi rakenneisoformia: hidas (eng. slow skeletal troponin, ssTn) ja nopea luurankolihastroponiini (eng. fast skeletal troponin, fsTn). (39) SkTnI:n plasmapitoisuuksien kohoaminen on spesifistä luurankolihaksen vauriolle. (40) Kuitenkin potilailla, joilla on jokin luurankolihassairaus, on huomattu myös cTnT-pitoisuuksien kasvua, minkä on ajateltu johtuvan mahdollisista ristireaktioista luurankolihastroponiinien kanssa (41) ja cTnT:n ekspressiosta luurankolihaksessa. (42)

Sorichterin ym. tutkimuksessa (40) 18 henkilöä juoksi juoksumatolla 20 minuuttia 70% heidän maksimi-intensiteetistään. SkTnI kohosi välittömästi suoritusten jälkeen saavuttaen huippunsa 6 h kohdalla ja cTnI oli mittaamattoman matala. Chapman ym. (43) tutkivat fsTnI:n ja ssTnI:n pitoisuuksia kahdeksalla nuorella miehellä hauiskääntöjen jälkeen. Tutkimuksessa fsTnI:n pitoisuudet kohosivat merkittävästi lähtötilanteeseen verrattuna ja palautuivat normaaleiksi 14 vuorokauden sisällä. SsTnI:n pitoisuudet eivät kohonneet. Dahlqvist ym. (39) vertasivat keskenään kymmenen luurankolihassairauden omaavan ja 11 terveen henkilön skTnI-pitoisuuksia pyöräilyharjoituksen ja sitä seuranneen reisilihaksen voimaharjoituksen jälkeen. Tuloksissa fsTnI-pitoisuudet kohosivat merkittävästi vain sairailta potilailla. Kuitenkaan tutkimuksia, joissa

tutkittavilta, terveiltä henkilöiltä olisi mitattu urheilusuoritusten jälkeen sekä skTnI- että cTnT-pitoisuuksia, ei ole tehty. Aiheesta tarvitaankin lisää tutkimuksia, jotta voidaan sanoa tarkemmin, ovatko mahdolliset ristireaktiot aiheuttaneet vääristymiä tutkimustuloksiin.

Myös muiden biomolekyylien, kuten NT-proBNP:n (14, 24, 44), myoglobiinin ja kreatiinikinaasin (26) pitoisuuksien on osoitettu kohoavan urheilusuoritusten jälkeen. Kuitenkaan korrelaatiota sydänperäisten troponiinien ja minkään näistä muista biomolekyyleistä välille ei ole tutkimuksissa osoitettu. Tosin Serrano-Ostáriz ym. (29) tutkimuksessa todetaan, että korkea cTnI-pitoisuus levossa ennakoii suurempaa sydänspesifisten biomolekyylien, kuten NT-proBNP:n, pitoisuuksien kohoamista.

4. Johtopäätökset

Troponiinipitoisuuksien mittaaminen on luotettava tapa diagnosoida potilaan sydäninfarkti yhdessä kliinisen kuvan ja EKG:n avulla. Valitettavasti muut veren troponiinipitoisuuksia nostavat sairaudet voivat ajoittain aiheuttaa erotusdiagnostisia ongelmia, ja siksi kliinistä päätöksentekoa ei pidä tehdä ainoastaan laboratoriotulosten pohjalta.

Tässä artikkelissa olemme pureutuneet fyysisen rasituksen aikaansaamaan troponiinipitoisuuksien kasvuun, niiden vapautumiseen verenkiertoon ja siihen vaikuttaviin tekijöihin. Troponiinien vapautumismekanismeja sydänlihaksesta urheilusuorituksen aikana ei ole pystytty täysin osoittamaan, mutta on todennäköistä, että vapautumisen syy on kuitenkin erilainen verrattuna sydäninfarktiin. Tällä hetkellä todennäköisin mekanismi on urheilusuorituksen aikana sydänlihaksen kohdistuva hetkellinen vaurio, joka aiheutuu mahdollisesti suorituksen aikaansaamasta happo-emästasyntäytymisestä tai lisääntyneestä oksidatiivisesta stressistä. Vaurio nostaa sydänlihassolujen solukalvon läpäisevyyttä aiheuttaen liukoisten troponiinien vapautumisen verenkiertoon. Troponiinipitoisuudet ovat mitattavissa 2-5 tuntia suorituksen jälkeen mitattavasta troponiini-isoformista riippuen ja pysyvät koholla 24-48 tuntia.

Troponiinia näyttäisi vapautuvan verenkiertoon merkittävästi vain vauhtikestävyttä vaativissa urheilusuorituksissa, sillä lyhyiden, intensiivisten urheilusuoritusten, pitkien kävelymatkojen tai kuntosaliharjoittelun yhteydessä pitoisuuksien kasvua ei ole kuvattu. Troponiinipitoisuuksien

kasvuun selkeästi vaikuttavia tekijöitä näyttäisi olevan kaksi: rasituksen kesto ja intensiteetti. Nämä kaksi tekijää ovat täysin itsenäisiä, jotka molemmat vaikuttavat osaltaan pitoisuuksia nostavasti, mutta intensiteetti näyttäisi nostavan niitä enemmän (28), mikä johtuisi sydämen lisääntyneestä työmäärästä. Myös harjoittelun määrällä näyttäisi tutkimusten mukaan olevan vaikutusta troponiinipitoisuuksien suuruuteen. Vaikka kaikissa tutkimuksissa eroa ei ole pystytty osoittamaan, niin vaikuttaisi siltä, että enemmän ja pidempään harjoitelleilla henkilöillä olisi suoritusten jälkeen matalampi troponiinipitoisuus vähemmän harjoitelleisiin verrattuna. Tämä todennäköisesti johtuu sydänlihaksen adaptiivisesta vasteesta rasituksen aikana ilmaantuvalla kuormituksella (2), mutta rasituksen pidempi kesto saattaa selittää korkeammat pitoisuudet vähemmän harjoitelleilla henkilöillä. Sillä, kumman troponiinirakennesoformin pitoisuutta mitataan, ei vaikuttaisi olevan merkitystä minkään näiden kolmen parametrin näkökulmasta.

Hieman kiistanalaisempia pitoisuuksiin vaikuttavia tekijöitä näyttäisivät olevan ikä ja sukupuoli. Teini-ikäisillä ja nuorilla aikuisilla pitoisuudet ovat olleet korkeampia suoritusten jälkeen vanhempiin henkilöihin verrattuna. Nuorempien korkeampia pitoisuuksia on selitetty sydänlihaksen kehittymättömyydellä, mutta tämä selitys ei yksin riitä, sillä nuorten aikuisten sydänlihas on jo kehittynyt vanhempien henkilöiden tasolle. Toisaalta nuorempien henkilöiden intensiteetti ja syke ovat olleet tutkimuksissa keskimääräisesti korkeampia, mikä voisi selittää erot pitoisuuksissa. Sukupuolen merkityksestä troponiinipitoisuuksien kasvussa ei ole päästy yksimielisyyteen. Vaikuttaisi kuitenkin siltä, että cTnT-pitoisuudet olisivat rasituksen jälkeen miehillä korkeammat, kun taas cTnI-pitoisuudet olisivat naisilla korkeammat.

Sydänsairaiden potilaiden kohdalla troponiinipitoisuuksien kohoamisesta rasituksen yhteydessä verrattuna terveisiin koehenkilöihin ei ole saatu näyttöä. Toisaalta tutkimuksiakin aiheesta on hyvin vähän, sillä näitä kahta ryhmää on vaikea verrata keskenään. Myöskään erilaisten biomolekyylien ei ole todettu vaikuttavan troponiinipitoisuuksiin. SkTnI:n ja cTnT:n välisistä pitoisuuseroista rasituksen jälkeen tarvitaan vielä lisätutkimuksia, jotta saadaan poissuljettua näiden kahden molekyylin ristireaktiomahdollisuus.

Miten näitä tietoja voidaan hyödyntää kliinisessä päätöksenteossa? Jos potilas joutuu syystä taikka toisesta päivystyksellisesti ensiapuun, missä hänen troponiinipitoisuutensa on koholla ja hän kertoo harrastaneensa raskasta, fyysistä liikuntaa edeltävästi, on anamneesissa hyvä kysyä seuraavat asiat: rasituksen kesto, rasituksen aikainen syketaaso, kuinka kauan rasituksen loppumisesta on aikaa ja potilaan urheiluasuoritusten määrä viikossa. Jos rasitus kesti useamman kymmenen minuuttia tai

suoritusintensiiteetti oli korkea eikä EKG:ssa nähdä iskemiaan viittaavia löydöksiä, on akuutti sepelvaltimotautikohtaus hyvin epätodennäköinen syy troponiinipitoisuuksien kohoamiseen, etenkin jos pitoisuudet normalistuvat nopeasti seuraavan vuorokauden kuluessa. Potilaan ikä ja muut sairaudet on myös hyvä ottaa huomioon, sillä nuoremmilla ihmisillä on huomattavasti vähemmän sydänlihaksen iskemiasta tai muista sairauksista johtuvaa troponiinipitoisuuksien kasvua. Kaiken kaikkiaan voisi todeta, että tämänkaltaisessa tapauksessa potilaan anamneesi on hyvin suuressa roolissa. Muut erotusdiagnostiset vaihtoehdot on tärkeä sulkea pois ja pitää mielessä, että fyysinen rasitus voi myös nostaa potilaan troponiinipitoisuuksia.

5. Lähteet

1. Michielsens, Etienne C. H. J, Wodzig, Will K. W. H, Van Dieijen-Visser MP. Cardiac troponin T release after prolonged strenuous exercise. *Sports Med.* 2008;38(5):425-435. <http://www.ingentaconnect.com.ezproxy.utu.fi/content/adis/smd/2008/00000038/00000005/art00005>. doi: 10.2165/00007256-200838050-00005.
2. Fortescue, Elizabeth B., Shin, Andrew Y., Greenes, David S., Mannix, Rebekah C., Agarwal, Suneet, Feldman, Brian J., Shah, Manish I., Rifai, Nader, Landzberg, Michael J., Newburger, Jane W., Almond, Christopher S.D. Cardiac troponin increases among runners in the boston marathon. *Annals of Emergency Medicine.* 2007;49(2):143.e1. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0196064406023328>. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.09.024.
3. Trivax, Justin E., Franklin, Barry A., Goldstein, James A., Chinnaiyan, Kayitha M., Gallagher, Michael J., deJong, Adam T., Colar, James M., Haines, David E., McCullough, Peter A. Acute cardiac effects of marathon running. *J Appl Physiol* 108: 1148–1153, 2010. doi:10.1152/jappphysiol.01151.2009.
4. Eijsvogels, Thijs M.H., Hoogerwerf, Maurits D., Maessen, Martijn F.H., Seeger, Joost P.H., George, Keith P., Hopman, Maria T.E., Thijssen, Dick H.J. Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2014;18(1):88-92. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1440244013005197>. doi: 10.1016/j.jsams.2013.12.002.
5. Serrano-Ostáriz E, Legaz-Arrese A, Terreros-Blanco J, et al. Cardiac biomarkers and exercise duration and intensity during a cycle-touring event. *Clinical Journal of Sport Medicine.* 2009;19(4):293-299. <http://ovidsp.ovid.com.ezproxy.utu.fi/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=n&CSC=Y&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00042752-200907000-00005>. doi: 10.1097/JSM.0b013e3181ab3c9d.
6. Legaz-Arrese A, Carranza-García LE, Navarro-Orocio R, et al. Cardiac biomarker release after endurance exercise in male and female adults and adolescents. *The Journal of Pediatrics.* 2017;191:96-102. <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0022347617311423>. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.061.
7. Wedin JO, Henriksson AE. Postgame elevation of cardiac markers among elite floorball players. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2015;25(4):495-500. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.1111/sms.12304>. doi: 10.1111/sms.12304.
8. Burness CE, Beacock D, Channer KS. Pitfalls and problems of relying on serum troponin. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2005;98(5):365-371. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pubmed/15820969>. doi: 10.1093/qjmed/hci055.

9. Koulu, Markku & Mervaala, Eero (2017) Farmakologia ja toksikologia, Kuopio, Medicina.
10. Sobhani K, Nieves Castro DK, Fu Q, Gottlieb RA, Van Eyk JE, Noel Bairey Merz C. Sex differences in ischemic heart disease and heart failure biomarkers. *Biology of Sex Differences*. 2018;9(1):1-13. <https://search-proquest-com.ezproxy.utu.fi/docview/2109049999>. doi: 10.1186/s13293-018-0201-y.
11. Sydäninfarktin diagnostiikka. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 14.11.2018). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
12. Califf, Robert M., MD|Mehta, Rajendra H., MD, MS|Peterson, Eric D., MD, MPH. Clinical quality in Non–ST-elevation acute coronary syndromes. *American Journal of Medicine, The*. 2007;120(11):930-935. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0002934306012630>. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.10.016.
13. Skadberg Ø, Kleiven Ø, Ørn S, et al. The cardiac troponin response following physical exercise in relation to biomarker criteria for acute myocardial infarction; the north sea race endurance exercise study (NEEDED) 2013. *Clinica Chimica Acta*. 2018;479:155-159. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S000989811830041X>. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.033.
14. Klinkenberg, Lieke J.J., Luyten, Peter, van der Linden, Noreen, Urgel, Kim, Snijders, Daniëlle P.C., Knackstedt, Christian, Dennert, Robert, Kietselaer, Bastiaan L.J.H., Mingels, Alma M.A., Cardinaels, Eline P.M., Peeters, Frederique E.C.M., van Suijlen, Jeroen D.E., ten Kate, Joop, Marsch, Elke, Theelen, Thomas L., Sluimer, Judith C., Wouters, Kristiaan, Bekers, Otto, Bekkers, Sebastiaan C.A.M., van Loon, Luc J.C., van Dieijen-Visser, Marja P., Meex, Steven J.R. Cardiac troponin T and I release after a 30-km run. *American Journal of Cardiology, The*. 2016;118(2):281-287. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0002914916305525>. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.030.
15. Carlton E, Greenslade J, Cullen L, et al. Evaluation of high-sensitivity cardiac troponin I levels in patients with suspected acute coronary syndrome. *JAMA Cardiology*. 2016;1(4):405-412. <http://dx.doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1001/jamacardio.2016.1309>. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1309.
16. Li F, Hu Y, Nie J, Fu FH. Effects of acute, intermittent exercise in hypoxic environments on the release of cardiac troponin. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2016;26(4):397-403. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.1111/sms.12463>. doi: 10.1111/sms.12463.
17. Neumayer G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoertnagl H. Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol* 2005; 96: 732–735

18. Ranjbar, Rouhollah, Ahmadi, Mohammad Amin, Zar, Abdossaleh, Krstrup, Peter. Acute effect of intermittent and continuous aerobic exercise on release of cardiac troponin T in sedentary men. *International Journal of Cardiology*. 2017;236:493-497. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0167527316339468>. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.065.
19. Richardson AJ, Leckie T, Watkins ER, et al. Post marathon cardiac troponin T is associated with relative exercise intensity. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2018;21(9):880-884. <https://www.sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S1440244018300574>. doi: 10.1016/j.jsams.2018.02.005.
20. Rob Shave, Aaron Baggish, Keith George, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(3):169. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pubmed/20620736>. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.037.
21. 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* 2000; 88: 1749– 1755
22. P.E. Hickman, J.M. Potter, C. Aroney, G. Koerbin, E. Southcott, A.H. Wu, M.S. Roberts, Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis, *Clin. Chim. Acta* 411 (2010) 318–323.
23. Affiliations Queen Mary University of London, Centre for Sports, Exercise Medicine, et al. Authors R. Mehta¹, D. Gaze², S. Mohan¹, K. L. Williams³, V. Sprung³, K. George³, R. Jeffries⁴, Z. Hudson¹, M. Perry¹, R. Shave⁴. . . doi: 10.1055/s-0031-1301322.
24. Vidotto C, Tschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachl N, Müller MM. Responses of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTnI) to competitive endurance exercise in recreational athletes. *International Journal of Sports Medicine*. 2005;26(8):645-650. <http://dx.doi.org.ezproxy.utu.fi/10.1055/s-2004-830491>. doi: 10.1055/s-2004-830491.
25. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Hermann W, Kindermann W. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 388–397
26. Affiliations Department of Cardiology, Cardiac Sciences, University of Manitoba, et al. Authors D. S. Jassal¹, D. Moffat², J. Krahn³, R. Ahmadi¹, T. Fang¹, G. Eschun⁴, S. Sharma⁴. . . doi: 10.1055/s-0028-1104572.
27. Bermon S, Rama D, Dolisi C. Cardiovascular tolerance of healthy elderly subjects to weight-lifting exercises. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(11):1845-1848. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pubmed/11079512>. doi: 10.1097/00005768-200011000-00005.

28. Affiliations Faculty of Social Sciences, Hong Kong Baptist University, Hong Kong, et al. Authors F. Fu¹, J. Nie², T. K. Tong³. . . doi: 10.1055/s-0028-1104586.
29. Serrano-Ostáriz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A, et al. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2011;21(2):244-249. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.1111/j.1600-0838.2009.01042.x>. doi: 10.1111/j.1600-0838.2009.01042.x.
30. Thijs M.H. Eijsvogels, Maurits D. Hoogerwerf, Madelijjn H. Oudegeest-Sander,, Maria T.E. Hopman, Dick H.J. Thijssen. The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. *International Journal of Cardiology* 171 (2014) e3–e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.050>
31. Shave, Rob, Ross, Peter, Low, David, George, Keith, Gaze, David. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *International Journal of Cardiology*. 2009;145(2):337-339. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0167527309016593>. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.12.001.
32. George KP, Grant MC, Davies B, Baker JS. The impact of short duration, high intensity exercise on cardiac troponin release. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2016;36(4):281-285. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.1111/cpf.12225>. doi: 10.1111/cpf.12225.
33. Tian Y, Nie J, Huang C, George KP. The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. *J Appl Physiol* 2012;113:418-25.
34. Turley KR. Cardiovascular responses to exercise in children. *Sports Med* 1997; 24: 241–257
35. Nie J., George K.P., Tong T.K., Gaze D., Tian Y., Lin H., et al., The influence of a half-marathon race upon cardiac troponin T release in adolescent runners, *Curr. Med. Chem.* 18 (23) (2011) 3452–3456.
36. Eijsvogels, Thijs, George, Keith, Shave, Rob, Gaze, David, Levine, Benjamin D., Hopman, Maria T.E., Thijssen, Dick H.J. Effect of prolonged walking on cardiac troponin levels. *American Journal of Cardiology*, The. 2010;105(2):267-272. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S0002914909023339>. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.08.679.
37. Raatikainen, Pekka. Synkopen syyt ja selvittely. Lääkärin käsikirja. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 6.4.2019). Saatavilla internetissä: www.terveysportti.fi
38. Baker P, Davies SL, Larkin J, et al. Changes to the cardiac biomarkers of non-elite athletes completing the 2009 london marathon. *Emergency medicine journal : EMJ*. 2014;31(5):374-379. <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pubmed/23513235>. doi: 10.1136/emmermed-2012-201465.
39. Dahlqvist JR, Voss LG, Lauridsen T, Krag TO, Vissing J. A pilot study of muscle plasma protein changes after exercise. *Muscle & Nerve*. 2014;49(2):261-266. <https://onlinelibrary-wiley-com.ezproxy.utu.fi/doi/abs/10.1002/mus.23909>. doi: 10.1002/mus.23909.

40. Sorichter S, Mair J, Koller A, Gebert W, Rama D, Calzolari C, Artner-Dworzak E, Puschendorf B. Skeletal troponin I as a marker of exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 1997a; 4: 1076–1082.
41. Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, et al. Elevated cardiac troponin T in Patients With skeletal myopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(14):1540-1549. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0735109718304601>. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.070.
42. Vroemen, Wim H.M., de Boer Douwe, Streng, Alexander S., Mingels, Alma M.A., Meex, Steven J.R. Elevated Cardiac Troponin T in Skeletal Myopathies. Skeletal TnT Cross-Reactivity and/or Cardiac TnT Expression? *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(3):347. <https://www-sciencedirect-com.ezproxy.utu.fi/science/article/pii/S0735109718348551>. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.018.
43. Chapman, D.W. | Simpson, J.A. | Iscoe, S. | Robins, T. | Nosaka, K. Changes in serum fast and slow skeletal troponin I concentration following maximal eccentric contractions. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2012;16(1):82-85. <https://www.clinicalkey.es/playcontent/1-s2.0-S1440244012001041>. doi: 10.1016/j.jsams.2012.05.006.
44. Vassalle C, Masotti S, Lubrano V, et al. Traditional and new candidate cardiac biomarkers assessed before, early, and late after half marathon in trained subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(2):411-417. <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.utu.fi/pubmed/29256048>. doi: 10.1007/s00421-017-3783-x.

