

Univerzita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

Ústav klinické biochemie a hematologie



Studijní program: Biochemie a patobiochemie

MUDr. Pavel Brož

Moderní markery orgánového poškození v klinické praxi

Modern markers of organ damage in clinical practice

Autoreferát disertační práce

Vedoucí práce: MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Plzeň 2018

Disertační práce byla vypracována v rámci prezenčního doktorského studijního programu biochemie a patobiochemie.

Uchazeč:

MUDr. Pavel Brož

Ústav klinické biochemie a hematologie FN a LF v Plzni, UK

Předseda oborové rady:

Prof. MUDr. Stanislav Štípek, DrSc.

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN

Školitel:

MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Ústav klinické biochemie a hematologie FN a LF v Plzni, UK

Oponenti:

Prof. MUDr. Antonín Jabor, CSc.

Pracoviště laboratorních metod, IKEM, Praha

3. lékařská fakulta UK, Praha

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

Centrální laboratoř pro imunoanalýzu FN Plzeň, LF v Plzni, UK

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací

studijního programu Biochemie a patobiochemie se koná dne: **28.1.2019 ve 13:00**

Místo obhajoby: Seminární místnost Ústavu klinické biochemie a hematologie FN Plzeň

– Lochotín, vchod B, 2. patro

Tato disertační práce vznikla za podpory grantu MZ ČR-RVO (Fakultní nemocnice Plzeň, FNPI, 00669806)

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty

Univerzity Karlovy v Plzni, Husova 3, Plzeň.

Obsah

1	Souhrn:	5
2	Úvod	9
3	Experimentální část.....	11
3.1	Studie vlivu extrémní běžecké zátěže v soutěžním prostředí	11
3.1.1	Cíle práce	11
3.1.2	Studovaná populace	11
3.1.3	Design studie	11
3.1.4	Sběr vzorků, analýza materiálu	11
3.1.5	Statistická analýza	12
3.1.6	Výsledky	13
3.2	Studie normalizované zátěže na běhacím ergometru.....	18
3.2.1	Cíle práce	18
3.2.2	Studovaná populace	18
3.2.3	Design studie	19
3.2.4	Echokardiografické vyšetření, měření TK, hodnocení EKG	21
3.2.5	Zátěžové vyšetření do maxima	21
3.2.6	Dvouhodinová normalizovaná zátěž.....	22
3.2.7	Sběr vzorků, analýza materiálu	22
3.2.8	Statistická analýza	23
3.2.9	Výsledky	24
3.3	Diskuze	43
3.4	Závěr	55
4	Seznam literatury	56
5	Seznam zkratk	60
6	Seznam publikací autora	61

1 Souhrn:

Hospitalizace z kardiálních i nekardiálních příčin po výraznější zátěži, např. po dokončení půlmaratonu, není vzácná, dokonce ani u mladých jedinců. Markery poškození orgánů, které se v klinické praxi používají, mohou mít po fyzické zátěži interpretační limity, na které nejsou lékaři zvyklí.

Ve spolupráci s Ústavem tělovýchovného lékařství a kardiologickým oddělením jsme provedli 2 studie. Cílem první práce bylo posoudit vliv extrémní běžecké zátěže na hodnoty vysoce senzitivního troponinu I (hsTnI), galektinu-3, ultrasenzitivního CRP (uCRP), a renálních parametrů, zejména cystatinu C a NGAL. Cílem druhé práce bylo sledování koncentrací vysoce senzitivního troponinu T (hsTnT) a hsTnI v průběhu dvouhodinové normalizované zátěže na běhacím ergometru a nalezení možné souvislosti s echokardiografickými a dalšími parametry zjištěnými během zátěže. Dalšími cíli bylo porovnat zjištěné změny hsTnT a hsTnI s jednohodinovým rule-out a rule-in algoritmem pro diagnostiku akutního IM bez elevace ST úseku a posoudit změny renálních parametrů při zátěži v laboratorních podmínkách.

Do první studie bylo zahrnuto 37 běžců (5 žen), medián (minimum – maximum) věku 39 (22–66) let, účastnících se Mistrovství České republiky v běhu na dlouhou vzdálenost, kdy závodníci absolvovali vzdálenost od 42,2 do 181 km. Všem účastníkům byly provedeny 2 odběry krve, před závodem a po závodě. Ze vzorků krve byly stanoveny koncentrace hsTnI, NGAL, cystatinu C, galektinu-3 a ultrasenzitivního CRP.

Do druhé studie bylo zahrnuto 19 mužů, medián (minimum – maximum) věku 37 (24–48) let, trénovaných jedinců. Plazmatické koncentrace hsTnT a hsTnI, kreatininu a cystatinu C byly stanoveny před, 60 minut po začátku, na konci, hodinu po skončení a 24 hodin po skončení běhu. Před během, 60 minut po doběhnutí a 24 hodin po doběhnutí byly stanoveny močové koncentrace NGAL a albuminu. Abychom simulovali vliv zátěže na interpretaci kardiálních troponinů v případě hospitalizace pacienta po vytrvalostním běhu, aplikovali jsme hodnoty hsTnT a hsTnI ihned po zátěži a hodinu po skončení zátěže do jednohodinového rule-out rule-in algoritmu užívaného v diagnostice IM bez elevací ST úseku.

Výsledky první studie provedené během reálného závodu vedly ke zjištění závěru, že extrémní zátěž vedla ke statisticky signifikantní změně v koncentraci hsTnI, NGAL, cystatinu C, galektinu-3 i uCRP. Kromě uCRP nebyla zjištěna korelace žádného z parametrů se vzdáleností či dobou běhu. Byla zjištěna hraničně významná negativní korelace změny koncentrace hsTnI se změnou koncentrace cystatinu C ($r = -0,32$ $p = 0,05$).

Ve druhé studii provedené v laboratorních podmínkách s normalizovanou zátěží jsme zjistili, že zvýšení koncentrací hsTnT a hsTnI v průběhu zátěže bylo rovněž statisticky signifikantní. Hodinu po skončení běhu došlo ke zvýšení hodnot hsTnT nad 99. percentil smíšené populace u 68 % jedinců v případě hsTnT a u 21 % jedinců v případě hsTnI. Druhý den po zátěži byly u jednoho běžce v případě hsTnT a u 2 běžců v případě hsTnI koncentrace vyšší než před začátkem zátěže. Mnohočetná regresní analýza prokázala, že změny v koncentracích obou troponinů jsou významně determinovány silou stěny levé komory srdeční, tréninkovým objemem, tělesnou teplotou po doběhnutí a relativní změnou v koncentraci kreatininu.

Při posouzení hodnot cTn vzhledem k jednohodinovému algoritmu by v případě hsTnT nebyl nikdo vyloučen z hlediska podezření na přítomnost IM, 5 (26 %) běžců by spadalo do kategorie „pozitivní“ a 14 (74 %) případů by spadalo do skupiny vhodné k observaci. V případě hsTnI by rovněž nikdo nebyl vyloučen, 4 (21 %) běžců by spadalo do skupiny „pozitivní“, 15 (79 %) běžců by spadalo do skupiny vhodné k observaci.

Výhodou první studie je, že kopíruje reálné uspořádání sportovních závodů a v případě zdravotních problémů se zdravotníci budou setkávat právě s těmito pacienty. Nevýhodou je nemožnost standardizovat zátěž sportovců, méně informací o průběhu zátěže, příjmu tekutin a o dalších faktorech, které mohou mít na laboratorní parametry vliv. Studie je výjimečná nemalým vzorkem jedinců elitní běžecké úrovně. Fyzická zátěž extrémního charakteru vede k ovlivnění všech zmíněných parametrů, avšak jejich absolutní hodnoty ani změny v koncentracích nekorelují s délkou či dobou běhu.

Druhá studie je unikátní svým designem a zaměřením na hodnoty cTn a renálních parametrů v souvislosti s normalizovanou zátěží v laboratorních podmínkách a pomáhá najít parametry podílející se na ovlivnění koncentrace cTn v souvislosti se zátěží. Současně se zabývá klinickým dopadem často opomíjeného vlivu fyzické zátěže na výsledné hodnocení jednoho z moderních algoritmů diagnostiky infarktu myokardu.

Naše práce vedou k některým zajímavým závěrům, zejména že ke zvýšení vybraných markerů orgánového poškození v porovnání s hodnotami před zátěží může dojít i v případech, kdy nedošlo k extrémní, dlouhotrvající či velmi intenzivní zátěži a patrně se jedná o jeden z fyziologických pochodů v rámci adaptace na zátěž. Současně je vypracován model, který udává, že síla stěny LK, relativní změna koncentrace kreatininu, tréninkový objem a tělesná teplota po doběhnutí částečně determinují změnu v koncentraci hsTnT a hsTnI.

Klíčová slova: vysoce senzitivní troponin T, vysoce senzitivní troponin I, cystatin C, kreatinin, NGAL, galektin-3, standardizovaná fyzická zátěž, echokardiografie

Summary:

Physical activity is a useful tool in the prevention of many diseases. Hospitalization after strenuous exercise from cardiac or noncardiac causes, even in young athletes without previous symptoms, can occur.

We performed two studies in cooperation with Department of cardiology and Department of sports medicine. The goal of our first study was to examine high sensitivity troponin I (hsTnI), galectin-3, cystatin C, NGAL and ultrasensitive CRP (uCRP) after extremely long run during the competition in long distance running. The goal of our second study was to examine high-sensitivity troponin T (hsTnT) and hsTnI, creatinine and cystatin C, and urine albumin and NGAL after a standardized two-hour treadmill run under laboratory conditions and to find possible connection with echocardiographic, laboratory and other assessed parameters. The second goal of study under laboratory conditions was to compare changes in hsTnI and hsTnT with ESC 2015 0/1 rapid rule-out and rule-in algorithm for non-ST elevation myocardial infarction and to evaluate changes in renal parameters.

37 runners (5 females) were included in our first study. The age of runners [(median (min–max))] was 39 (22–66) years. Runners run 100 (42.2–181) km. Two blood samples were collected and concentrations of hsTnI, NGAL, cystatin C, galectin-3 and uCRP were measured.

19 trained men enrolled in our second study undergone normalized two hour-long treadmill run. The age of runners was 37 (24–48) years. Concentrations of hsTnT, hsTnI levels, creatinine and cystatine C were assessed before the run, 60 minutes after the start, at the end of the run, one hour after the end of the run and 24 hours after the end of the run. Concentrations of urine creatinine, albumin and NGAL were assessed before the run, 60 minutes after the run and 24 hours after the run. Changes of all parameters were calculated and correlation coefficients between changes in hsTnT and hsTnI values and echocardiographic, anthropometric and other laboratory parameters were calculated. The multiple linear regression model was used to find the explanatory variables for hsTnT and hsTnI changes. Values of hsTnT and hsTnI were evaluated using 0h/1h algorithm for non-ST elevation myocardial infarction diagnosis.

Results of our first study suggests, that extremely long run leads to statistically significant changes in concentrations of hsTnI, NGAL, cystatin C, galectin-3 and uCRP, however only in case of uCRP correlation with running distance and time of run was found. Statistically significant negative correlation was found between hsTnI and cystatin C changes ($r = -0.32$ $p = 0.05$).

In our second study, changes in hsTnT and hsTnI levels were statistically significant. One hour after the end of the run values of hsTnT were higher in 68 % of cases and values of hsTnI were higher in 21 % cases than 99. percentile (for whole population). 24 hours after the run were concentrations in 1 case of hsTnT and 2 different cases of hsTnI higher than before the run.

According to the multiple regression model changes in both troponins can be explained by relative left wall thickness, training volume, body temperature after the run and creatinine changes.

According to the 0h/1h algorithm, in case of hsTnT, none of runners was excluded, 5 (26 %) runners were stratified into “positive” group and 14 (74 %) cases were stratified into “observe” group. In case of hsTnI, nobody was excluded, 4 (21 %) runners were stratified into “positive” group and 15 (79 %) cases were stratified into “observe” group.

The design of our first study is similar to other studies assessing changes of laboratory parameters after running, however is unique by number of runners undergoing extremely long run. Results of our first study suggests that extreme run leads to changes in all mentioned parameters, however only in case of uCRP changes of concentrations correlated with distance and time of run.

Our second study suggests, that relative left ventricle wall thickness, creatinine changes, training volume and body temperature after the run can predict changes in hsTnT and hsTnI levels. Increased levels of cTn can be present even in cases without extreme or long intensity exercise. When medical attention is needed after physical exercise, cTn levels should be tested only when clinical suspicion and the patient’s history indicate a high probability of myocardial damage, however interpretation of results in these cases can be challenging. Finally, changes in renal parameters can be observed, however these changes are dependent on the design of the study and biomarkers.

Our work leads to interesting conclusions. Changes in cardiac troponin concentration does not have to be caused by intensive or high intensity exercise. Additionally, we created model partly explaining changes in cardiac troponin changes.

Keywords: high sensitivity troponin T, high sensitivity troponin I, NGAL, galectin-3, running, standardized exercise, echocardiography

2 Úvod

Pravidelná fyzická aktivita je prokázanou součástí zdravého životního stylu. Nepřiměřená fyzická zátěž však může vést k subjektivním a objektivním příznakům, které dovedou sportovce k lékaři. Hospitalizace z kardiálních i nekardiálních příčin po výraznější zátěži, např. po dokončení půlmaratonu, není vzácná, dokonce ani u mladých jedinců. Markery poškození orgánů, které se v klinické praxi používají, mohou mít po fyzické zátěži interpretační limity, na které nejsou lékaři zvyklí. Zároveň se objevují nové markery nebo vylepšené generace zavedených ukazatelů a studie zaměřené na hledání jejich vztahů s parametry trénovanosti, zátěže a zobrazovacími vyšetřeními mohou přispět k lepšímu pochopení a správnější interpretaci. Zejména práce založené na sledování hladin markerů poškození orgánů po standardizované zátěži jsou poměrně vzácné. Naším cílem bylo popsat dynamiku a vztahy vybraných klinicky používaných markerů poškození orgánů po extrémní fyzické zátěži v soutěžním prostředí a standardizované vytrvalostní zátěži v kontrolovaných laboratorních podmínkách.

Stanovení koncentrace vysoce senzitivních troponinů (hsTn) je moderní vyšetření široce užívané v diagnostice poškození myokardu. Analytické soupravy posledních generací mohou detekovat již minimální množství kardiálních troponinů (cTn) a stanovit jejich koncentrace u většiny zdravých jedinců (1). Zvýšené koncentrace cTn jsou spojovány se zvýšenou morbiditou, mortalitou a zvýšeným rizikem srdečního selhání (2). Sportovní aktivita je zejména v rozvinutých zemích nástrojem nejen k využití volného času, ale rovněž k prevenci řady onemocnění nejen kardiovaskulárního aparátu, ale i osteoporózy, osteoartrity, nádorů a dalších onemocnění (3). Mnoho lidí po celém světě tráví týdně hodiny sportovní aktivitou na profesionální i neprofesionální úrovni. Hospitalizace po intenzivní či dlouhotrvající zátěži u starších, ale i mladých jedinců, např. po dokončení půlmaratonu, však není vzácná. U jedinců hospitalizovaných v důsledku vyčerpání při sportovním výkonu mohou, ale i nemusí být přítomny klinické známky suspektní z kardiální etiologie (4).

Navzdory řadě publikovaných prací mechanismus uvolnění cTn z kardiomyocytů v důsledku fyzické zátěže není plně objasněn, avšak některé slibné teorie již byly publikovány (5–13). Možnost zachytit malé změny v koncentracích cTn přišla právě až s příchodem analytických souprav pozdějších generací, které byly schopny zachytit koncentrace troponinů i u většiny zdravých jedinců (1,14). První generace souprav na stanovení cTn nebyly v řadě případů schopné detekovat cTn ani po dlouhotrvající či extrémní zátěži, např. ani po absolvování tzv. ultramaratonů, tedy závodů spočívajících v uběhnutí vzdáleností přesahujících délku klasického maratonu často i o mnoho kilometrů (12,15). Ke zdůraznění tzv. termínu „syndromu běžců (runner's syndrome)“

došlo právě po zavedení analytických souprav na stanovení cTn posledních generací do běžné praxe. Současně bylo zjištěno, že zátěž ani nemusí být extrémní či dlouhotrvající, byly např. publikovány změny hladin cTn u zdravých jedinců již po 30 minutách intenzivního běhu (16).

Výsledky z dostupných studií se shodují v tom, že před začátkem fyzické zátěže bývají hladiny cTn nižší než po zátěži a následně při kontrolním náběru za 24 hodin dochází obvykle k poklesu hladin k počátečním hodnotám (7,12). V některých případech však v čase cca 24 hodin po uběhnutí maratonu na běhacím ergometru byla zjištěna přítomnost dalšího píku v koncentraci cTn (11). Většina dostupných studií byla realizována v soutěžním prostředí a náběry krve na stanovení hladin cTn provedeny před závodem, po závodě a případně ještě další den po závodě (7,12,15). Podobně designované studie však mají řadu limitací. Počet probandů je často malý a znám je určitý stupeň cross-reaktivity s troponiny kosterního svalstva u analytických souprav na stanovení cTnT. Jak docházelo k vývoji souprav na stanovení cTn, zlepšovaly se nadále jejich analytické vlastnosti, bylo možno detekovat hodnoty cTn u stále většího procenta jedinců po zátěži a rovněž bylo možno sledovat případné změny v koncentracích s dostatečnou citlivostí. Mezi další limitace dostupných studií patří, že často bývá obtížné vytvořit a dodržet design náběrů se stanovením sledovaných parametrů i během zátěže zejména v soutěžním prostředí. Současně je prakticky vyloučeno, aby každý z účastníků v soutěžním prostředí absolvoval stejnou míru zátěže s ohledem na svoji kardiorepirační kapacitu. Dále samotné soutěžní prostředí bývá zdrojem stresu a může ovlivnit řadu laboratorních parametrů (17). Rovněž byly publikovány práce zabývající se souvislostí hodnot cTn po fyzické zátěži a parametrů zjištěných při echokardiografickém vyšetření či magnetické rezonanci (MR) (6,19–21). Tyto studie však poskytly rozdílné závěry. Korelace mezi změnami v hodnotách cTn a echokardiografickými parametry byla publikována vzácně (20). Studie zabývající se změnami v hladinách cTn během zátěže v laboratorních podmínkách jsou poměrně vzácné (6,18).

Z pohledu sledování renálních funkcí v souvislosti se zátěží jsou dostupné studie založeny nejčastěji na sledování koncentrace kreatininu v séru, cystatin C, případně NGAL byly v této souvislosti méně zkoumány (22–24,66–70,73). Provedené studie jsou obvykle ve shodě, že dochází k laboratorním známkám renální insuficience. Nicméně existují práce dokladující, že při posuzování renálních funkcí pomocí clearance kreatininu nebyl pokles ve funkci ledvin zaznamenán. Často je zmiňována souvislost s tekutinovým úbytkem během zátěže jako významný faktor ovlivňující parametry renálních funkcí při zátěži. Současně hodnocení renálních parametrů v souvislosti se zátěží naráží na obdobné limitace, jak je známe z běžné klinické i laboratorní praxe. Nejsou dosud známy práce, které by dokladovaly, že fyzická aktivita má z dlouhodobého hlediska vliv na zhoršení renálních funkcí.

3 Experimentální část

3.1 Studie vlivu extrémní běžecké zátěže v soutěžním prostředí

3.1.1 Cíle práce

Cílem práce bylo zjistit vliv extrémní běžecké zátěže v soutěžním prostředí na hodnoty hsTnI, cystatinu C, galektinu-3, CRP a NGAL.

3.1.2 Studovaná populace

Do studie bylo zahrnuto 37 jedinců (5 žen), medián věku 39 (22–66) let (medián [min–max]), účastnících se Mistrovství České republiky v běhu na 100 km, 12hodinového, 24hodinového běhu a maratonu. Závodníci absolvovali vzdálenost 100 (42,2–181) km za dobu 12 hodin (3 hodiny 09 minut a 30 sekund–24 hodin).

3.1.3 Design studie

Všem účastníkům byly provedeny 2 odběry krve. První odběr byl proveden před závodem (vzorek “před”), druhý ihned po doběhnutí (vzorek “po”). Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas, který byl schválen lokální etickou komisí.

3.1.4 Sběr vzorků, analýza materiálu

Všechny odběry krve byly provedeny z loketní jamky v poloze vsedě. První vzorek byl odebrán hodinu před závodem. Druhý vzorek byl odebrán ihned po doběhnutí. V případě náběru “před” byly odebrány 2 zkumavky krve (VACUETTE® TUBE 4 ml Lithium Heparin (LiHep) Separator, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Rakousko). V případě druhého náběru byly odebrány též 2 zkumavky krve (LiHep). Všechny vzorky odebrané do zkumavek s LiHep byly do hodiny od odběru centrifugovány při 2000 g po dobu 10 minut. Vzorky plazmy byly skladovány při -70 °C, dokud nebyla provedena analýza.

Ze vzorků plazmy byly stanoveny koncentrace hsTnI, galektinu-3, cystatinu C, NGAL, celkové bílkoviny, CRP a myoglobinu. Koncentrace cystatinu C, celkové bílkoviny, myoglobinu a ultrasenzitivního CRP byly stanoveny na systému Cobas pomocí originálních setů firmy Roche (Cobas 8000 Analyzer, Cobas c702 and e602 modules, Roche Diagnostics, Basilej, Švýcarsko). Koncentrace hsTnI byla stanovena pomocí systému Abbott (STAT High Sensitive Troponin-I,

Abbott Architect i2000SR, Abbott Diagnostics, Düsseldorf, Německo), koncentrace NGAL byla stanovena na analyzátoru Beckman Coulter (Beckman Coulter AU 640, Beckman Coulter, Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland) užitím setu NGAL Test BioPorto (BioPorto Diagnostics A/S, Hellerup, Dánsko), koncentrace galektinu-3 pak ELISA testem pomocí kitu firmy MyBiosource (MyBiosource.com, San Diego, USA) za užití Nexgen ELISA 4 readeru (Adaltis, Rome, Italy). Všechny vzorky byly analyzovány v jedné analytické sérii.

3.1.5 Statistická analýza

Není-li uvedeno jinak, popis dat je vyjádřen jako medián (min–max). Vzhledem k nenormálnímu rozložení dat a relativně malému souboru jedinců bylo použito neparametrických testů. Změny v koncentracích hsTnI, galektinu-3, cystatinu C, NGAL, celkové bílkoviny, CRP a myoglobinu před během a po něm byly posouzeny pomocí Wilcoxonova párového testu. Spearmanův korelační koeficient byl užit k posouzení vztahů mezi změnami ve vybraných parametrech. K posouzení zastoupení vzorků nad 99. percentilem referenční populace bylo pro muže a ženy u hsTnI použito hodnot 27,0 a 11,4 ng/L (27). Za statisticky významnou byla považována hladina významnosti při $p < 0,05$. Ke statistické analýze byly použity MedCalc software (MedCalc Software, verze 16.4.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie) a R software (verze 3.1.3, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko).

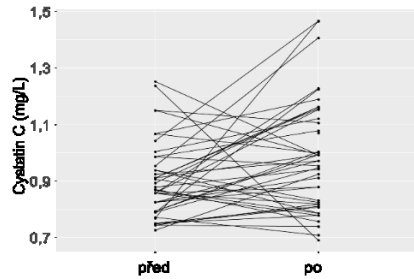
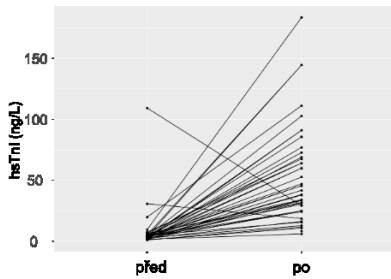
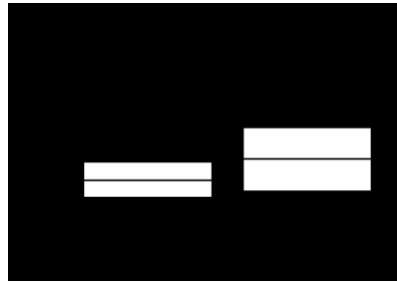
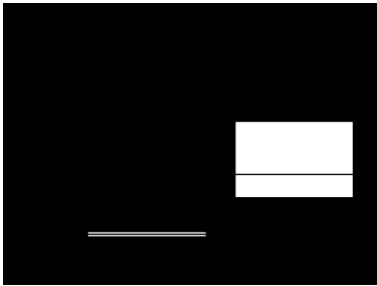
3.1.6 Výsledky

Přehled změn v koncentracích u sledovaných parametrů uvádí **Tabulka 1**.

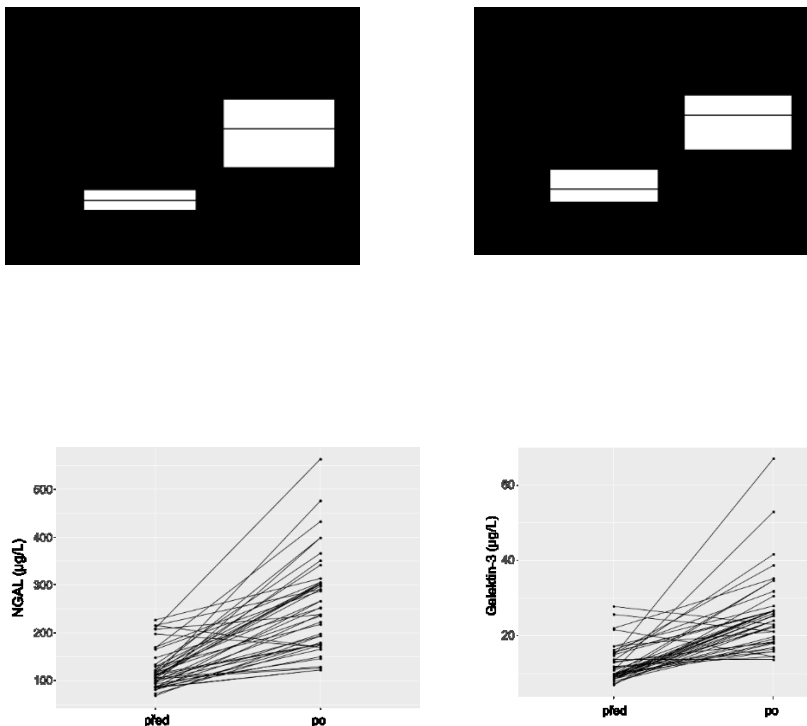
	Náběr „před“	Náběr „po“	p (CI)
hsTnI (ng/L)	3,8 (2,1–5,38)	41,7 (25,2–73,1)	<0,0001 (31,7–61,1)
galektin-3 (μg/L)	10,9 (9,3–15)	24 (18,2–26,7)	<0,0001 (8,8–14,9)
NGAL (μg/L)	111 (95–134)	252 (176–302)	<0,0001 (99,9–161,0)
cystatin C (mg/L)	0,86 (0,79–0,96)	0,97 (0,83–1,12)	0,009 (0,02–0,18)
CB (g/L)	83,6 (79,6–88,55)	83,0 (78,9–88,1)	0,48 (-1,5–3,25)
CRP (mg/L)	0,48 (0,32–1,01)	2,56 (1,49–4,67)	<0,0001 (9–15)
myoglobin (μg/L)	55,5 (48,75–68,5)	2385 (966–3545)	<0,0001 (1787–3477)

Tabulka 1 Přehled změn v koncentracích u sledovaných parametrů. **CI** – 95% interval spolehlivosti. **CB** – celková bílkovina, **CRP** – ultrasenzitivní C-reaktivní protein. Data uvedena jako medián (interkvartilové rozpětí).

Došlo ke statisticky významné změně v koncentracích hsTnI ($p < 0,0001$), NGAL ($p < 0,0001$), cystatinu C ($p = 0,009$), galektinu-3 ($p < 0,0001$), myoglobinu ($p < 0,0001$) a CRP ($p < 0,0001$). Nedošlo ke statisticky významné změně v koncentraci celkové bílkoviny ($p = 0,48$) (**Tabulka 1**). Krabicové grafy a individuální průběhy hladin sledovaných parametrů přehledně zobrazují níže uvedené grafy (**Obrázek 1**, **Obrázek 2**).



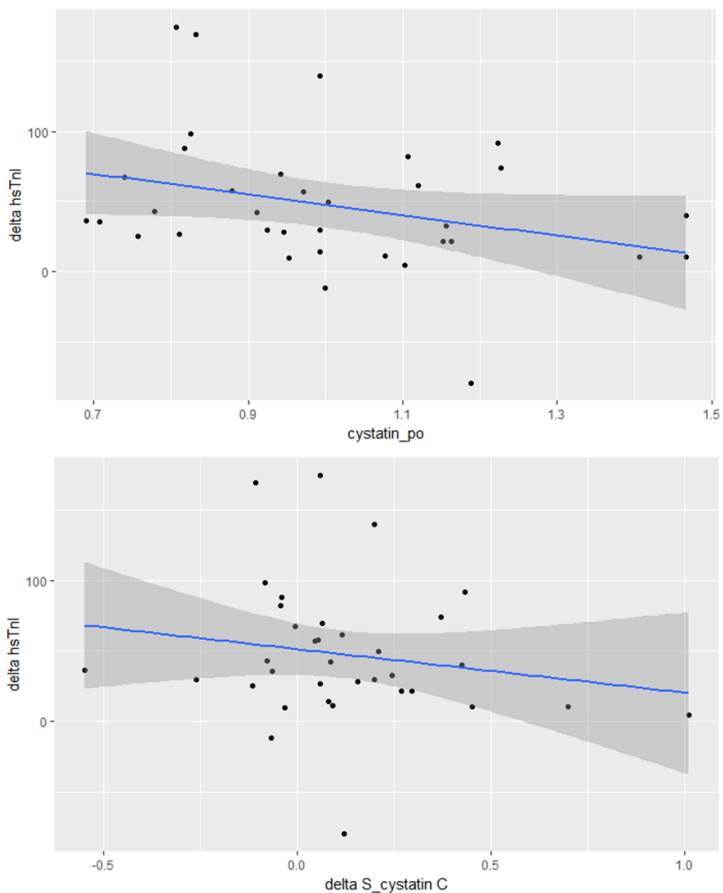
Obrázek 1 Boxploty (nahore) a individuální průběhy hladin (dole) hsTnI ($p < 0,0001$) a cystatinu C ($p = 0,009$). Z individuálních průběhů hodnot je patrné, že vzestup hsTnI je pravidlem, ale průběhy cystatinu C jsou variabilnější.



Obrázek 2 Boxploty (nahore) a průběhy hladin (dole) NGAL ($p < 0,0001$) a galektinu-3 ($p = 0,009$) v séru.

Před vyběhnutím byla koncentrace hsTnI nad cut-off hodnotu zvýšena u 4 (11 %) běžců, z toho u 2 žen. Po doběhnutí byla koncentrace hsTnI nad cut-off hodnotu zvýšena u 30 (79 %) závodníků včetně všech žen. Ve dvou případech (u mužů) byla zjištěna vyšší koncentrace hsTnI před závodem než po doběhnutí (v prvním případě byla koncentrace u náběru „před“ 30,7 ng/L, u odběru „po“ pak 18,7 ng/L, v druhém případě „před“ 109,2 ng/L a „po“ 29,4 ng/L).

Korelační analýzou (**Tabulka 2**) byla zjištěna překvapivá hraniční negativní korelace mezi změnou v koncentraci hsTnI a cystatinu C po doběhnutí (**Obrázek 3**), avšak nebyla zjištěna korelace mezi koncentrací hsTnI po doběhnutí a koncentrací či změně v koncentraci NGAL, galektinu-3, cystatinu C nebo CRP (**Tabulka 2**). Pouze CRP (změna i hodnota po) silně korelovala s délkou a dobou běhu (**Tabulka 3**).



Obrázek 3 Korelační grafy změny koncentrace hsTnI (delta hsTnI) a koncentrace cystatinu v náběru "po" ($p = 0,047$) a změny v koncentraci cystatinu (delta S_cystatin C, $p = 0,12$).

hsTnl (Δ)	NGAL („po“) $r = -0,27$ $p = 0,09$	NGAL (Δ) $r = -0,25$ $p < 0,12$
hsTnl (Δ)	galektin-3 („po“) $r = 0,1$ $p = 0,54$	galektin-3 (Δ) <u>$r = 0,43$ $p = 0,009$</u>
hsTnl (Δ)	cystatin C („po“) <u>$r = -0,323$ $p = 0,047$</u>	cystatin C (Δ) $r = -0,25$ $p = 0,12$
hsTnl (Δ)	CRP („po“) $r = 0,06$ $p = 0,74$	CRP (Δ) $r = -0,04$ $p = 0,80$

Tabulka 2 Výsledky korelační analýzy změny v koncentracích hsTnl před během a po doběhnutí – hsTnl (Δ) s vybranými parametry. Δ – změna příslušného parametru.

	Doba běhu	Uběhnutá vzdálenost
hsTnl (po)	$r = -0,04$ $p = 0,78$	$r = 0,17$, $p = 0,31$
hsTnl (Δ)	$r = -0,05$ $p = 0,77$	$r = 0,11$ $p = 0,50$
NGAL (po)	$r = -0,26$ $p = 0,12$	$r = -0,3$ $p = 0,23$
NGAL (Δ)	$r = -0,28$ $p = 0,09$	$r = -0,2$ $p = 0,07$
Cystatin C (po)	$r = -0,17$ $p = 0,30$	$r = -0,18$ $p = 0,28$
Cystatin C (Δ)	$r = -0,11$ $p = 0,50$	$r = -0,14$ $p = 0,42$
Galektin-3 (po)	$r = -0,13$ $p = 0,42$	$r = -0,14$ $p = 0,42$
Galektin-3 (Δ)	$r = -0,08$ $p = 0,65$	$r = -0,11$ $p = 0,54$
CRP (po)	<u>$r = 0,68$ $p < 0,0001$</u>	<u>$r = 0,71$ $p < 0,0001$</u>
CRP (Δ)	<u>$r = 0,59$ $p < 0,0001$</u>	<u>$r = 0,68$ $p < 0,0001$</u>

Tabulka 3 Tabulka korelací sledovaných parametrů s uběhnutou vzdáleností a dobou běhu. Korelační koeficienty spočteny pro hodnotu po doběhnutí (po) a změnu v koncentracích sledovaných markerů (Δ).

3.2 Studie normalizované zátěže na běhacím ergometru

3.2.1 Cíle práce

Cílem práce bylo v rámci studie založené na sledování hladin hsTnT a hsTnI během a po dvouhodinové standardizované zátěži v laboratorních podmínkách popsat průběhy a najít možnou souvislost koncentrací hsTn s echokardiografickými a dalšími klinickými a laboratorními parametry zjištěnými během dvouhodinové zátěže a před ní. Sekundárním cílem bylo simulovat vliv standardizované zátěže na rozhodování o přítomnosti NSTEMI v případě hospitalizace. Tohoto cíle jsme dosáhli porovnáním zjištěné koncentrace hsTnT a hsTnI s jednohodinovým rule-out a rule-in algoritmem pro diagnostiku akutního IM bez elevace ST úseku.

3.2.2 Studovaná populace

Do studie bylo zařazeno 19 mužů, nekuřáků. Dalšími podmínkami pro zařazení do studie byly dokončení maratonu pod 3 hodiny a 30 minut během posledního roku, absence anamnézy diabetu mellitu, kardiovaskulárního, renálního nebo nádorového onemocnění, popř. užívání chronické medikace. Antropometrické údaje, tréninková historie a vybrané výkonnostní parametry všech účastníků studie jsou shrnuty níže (**Tabulka 4**).

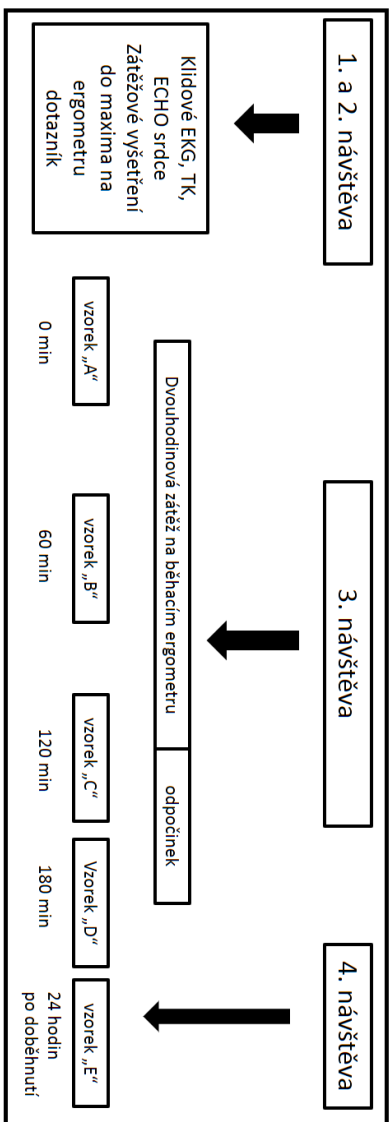
Věk [roky]	37 (24–48)
BMI [kg.m⁻²]	22,8 (20,6–27,2)
Tréninkový objem (běh) [km za měsíc]	160 (100–350)
Tréninkový objem (všechny sporty) [hodiny za týden]	14 (10–22)
VO₂max [ml.kg⁻¹.min⁻¹]	59,7 (36,9–75,3)
TF (klidová) [tepů za minutu]	51 (40–65)
VC [mL]	5370 (4560–6950)

Tabulka 4 Tréninková historie, vybrané výkonnostní parametry a antropometrické údaje běžců zařazených do studie ($n = 19$).

Data jsou prezentována jako medián (min – max). **BMI** – body mass index, **VO₂ max** – maximální transportní kapacita O₂, **TF** – tepová frekvence, **VC** – vitální kapacita plic

3.2.3 Design studie

Všichni účastníci obdrželi dotazník obsahující otázky ohledně zdravotního stavu, anamnézy a tréninkové historie. 1–3 měsíce před hlavním experimentem všichni účastníci absolvovali 2 návštěvy. Během první bylo provedeno transtorakální echokardiografické vyšetření srdce a změřen klidový TK. Během druhé návštěvy bylo natočeno klidové 12svodové EKG k identifikaci případných patologických změn, popř. k odhalení známek hypertrofie myokardu užitím Cornellových kritérií (39,157). Součástí druhé návštěvy bylo provedení stupňovaného zátěžového testu do maxima na běhacím ergometru k určení kardiorespirační kapacity a AP každého účastníka. Dvouhodinová normalizovaná zátěž byla podstoupena v průběhu třetí návštěvy, během které byly odebrány 4 vzorky krve a 2 vzorky moče. Během čtvrté návštěvy 24 hodin po skončení zátěže byl proveden odběr jednoho vzorku krve a jednoho vzorku moče (**Obrázek 4**). Den před třetí návštěvou museli všichni účastníci studie dodržovat klidový režim. Během posledního týdne před dvouhodinovou zátěží nebyla povolena účast v soutěži nebo jiná intenzivní zátěž. K transportu do laboratoře během třetí a čtvrté návštěvy bylo možno užití pouze auta nebo veřejné hromadné dopravy. Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas, který byl schválen lokální etickou komisí.



Obrázek 4 Design studie.

3.2.4 Echokardiografické vyšetření, měření TK, hodnocení EKG

Echokardiografické vyšetření jsme prováděli na echokardiografickém přístroji Vivid 7, GE Medical Systems, Horton, Norsko.

Hodnocení LK zahrnovalo změření diastolického a systolického rozměru, tloušťky mezikomorového septa a zadní stěny. Byla provedena kalkulace hmotnosti LK. Systolická funkce LK byla stanovena podle metody Simpson ve dvou na sebe kolmých řezech ve čtyřdutinové a dvoudutinové apikální projekci.

Posouzením rozměru a respirační variace dolní duté žíly (DDŽ) při vyšetření ze subkostální projekce jsme odhadovali výši centrálního žilního tlaku (CŽT). Místo měření rozměru DDŽ bylo těsně před ústím jaterní žíly. Respirační variaci jsme hodnotili při klidném dýchání a poté při usilovném nádechu nosem.

K odhadu plnicího tlaku LK jsme použili parametry popisující její diastolickou funkci. Jedná se o vrcholovou rychlost plnění LK v časně diastole (vlna E), decelerační čas časného diastolického plnění a vrcholovou rychlost plnění LK při síňovém stahu (vlna A), které získáme umístěním vzorkovacího objemu do oblasti mezi vrcholy mitrálních cípů v apikální čtyřdutinové projekci.

Měření TK bylo u každého účastníka provedeno vsedě, na levé ruce po 5 minutách klidu (Omron M6 Comfort, Omron Healthcare Co, Kyoto Japan).

Natočení 12svodové EKG křivky bylo provedeno v klidu vleže. Hodnocení bylo provedeno s cílem vyloučení přítomnosti postischemických změn, popř. z hlediska posouzení možné hypertrofie dle Cornellových kritérií (157). Pro případné hodnocení v průběhu vlastní fyzické zátěže nelze zajistit dostatečnou kvalitu záznamu.

3.2.5 Zátěžové vyšetření do maxima

Pro stanovení $VO_2\max$, $TF\max$ a anaerobního prahu byl proveden stupňovaný zátěžový test do maxima na běhacím ergometru (LODE, Groningen, Holandsko). Nejprve byla absolvována vždy 3 minuty dlouhá zátěž při rychlostech 7, 9 a nakonec 11 $km \cdot h^{-1}$. Po úvodní zátěži byla dále postupně zvyšována rychlost o 1 $km \cdot h^{-1}$ každých 30 sekund až do vyčerpání. Po dobu celého testu byly měřeny koncentrace O_2 a CO_2 ve vydechaném vzduchu pomocí analyzátoru Junkalor (Saxon Junkalor, Dessau, Německo) s využitím senzorů Pawatron (Pawatron, Züriich, Švýcarsko). TF byla monitorována systémem Polar (Polar, Kempele, Finsko). TF , spotřeba O_2 , výdej CO_2 , ventilační ekvivalent pro O_2 a pro CO_2 , DF , RER byly zaznamenávány v 30 s intervalech.

3.2.6 Dvouhodinová normalizovaná zátěž

Po 10 minutách běhu při rychlosti 8 km.h⁻¹ byla postupně zvyšována rychlost, dokud nebylo dosaženo cílové rychlosti, která byla nastavena na 90 % TF anaerobního prahu. Během dvouhodinové zátěže bylo umožněno běžcům pít tekutiny dle potřeby. Každých 15 minut byla zjišťována míra subjektivního vnímání zátěže a výsledek byl zaznamenán pomocí Borgovy škály (32). Hodnoty VO₂, VCO₂ a TF byly monitorovány a zaznamenávány během celé zátěže po 30 sekundách. Jakmile sledované parametry začínaly indikovat možnost dosažení AP, rychlost běhu byla snížena o 1 km.h⁻¹. V polovině dvouhodinové zátěže byl běh za účelem odběru krve přerušeno na cca 5 minut. Ihned po doběhnutí byla změněna *per rectum* tělesná teplota všem účastníkům studie. Jako parametr vhodný pro sledování míry dehydratace v průběhu dvouhodinové zátěže byli všichni běžci zvázeni těsně před doběhnutím a ihned po doběhnutí.

3.2.7 Sběr vzorků, analýza materiálu

Všechny odběry krve byly provedeny z loketní jamky v poloze vsedě. První vzorek byl odebrán vždy 10 minut před dvouhodinovou zátěží – vzorek “A”, 1 hodinu po vyběhnutí – vzorek “B”, na konci běhu (2 hodiny po startu) – vzorek “C”, 1 hodinu po doběhnutí (3 hodiny po startu) – vzorek “D” a 24 hodin po konci běhu – vzorek “E” (**Obrázek 4**). V případě vzorku “A” byly odebrány 3 zkumavky (1x VACUETTE® TUBE 4 ml K₃EDTA a 2x VACUETTE® TUBE 4 ml Lithium Heparin (LiHep) Separator, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Rakousko). V případě dalších náběrů byly odebrány 2 zkumavky (LiHep). Současně se vzorky “A”, “D” a “E” byl odebrán vzorek moče (1x VACUETTE® Urine tube). Vzorky odebrané do zkumavek s K₃EDTA byly zpracovány do hodiny po odběru. Všechny vzorky odebrané do zkumavek s LiHep byly cca 15 minut po odběru centrifugovány při 2000 g po dobu 10 minut. Vzorky plazmy a moče byly skladovány při -70 °C, dokud nebyla provedena analýza.

V případě všech běžců byla ze vzorku “A” (K₃EDTA) provedena rutinní analýza krevního obrazu (stanovení počtu erytrocytů, leukocytů, trombocytů, hemoglobinu). Ze vzorků s LiHep byly stanoveny koncentrace bilirubinu, kreatininu, urey, celkové bílkoviny, albuminu, cystatinu C, myoglobinu, laktátu a aktivita aspartátaminotransferázy (AST) a alaninaminotransferázy (ALT), hsTnT a hsTnI. Ze vzorků moče byly stanoveny koncentrace albuminu, NGAL a kreatininu. Stanovení počtu erytrocytů, leukocytů, trombocytů a koncentrace hemoglobinu bylo provedeno na hematologickém analyzátoru (Beckman Coulter, DxH 800 Beckman Coulter, Krefeld, Německo). Koncentrace bilirubinu, kreatininu, urey, cystatinu C, celkové bílkoviny, albuminu, myoglobinu, laktátu, hsTnT a aktivita ALT, AST byly stanoveny na systému Cobas pomocí originálních setů Roche (Cobas 8000 Analyzer, Cobas c702 and e602 modules, Roche Diagnostics, Basilej,

Švýcarsko). Koncentrace albuminu v moči byla stanovena pomocí systému Cobas (Cobas 6000, Cobas c501, Roche Diagnostics, Basilej, Switzerland), koncentrace hsTnI byla stanovena pomocí systému Abbott (STAT High Sensitive Troponin-I, Abbott Architect i2000SR, Abbott Diagnostics, Düsseldorf, Německo), koncentrace NGAL byla stanovena na analyzátoru Beckman Coulter (Beckman Coulter AU 640, Beckman Coulter, Lismeehan, O'Callaghan's Mills, Co. Clare, Ireland) užitím setu NGAL Test BioPorto (BioPorto Diagnostics A/S, Hellerup, Dánsko). eGFR bylo vypočítáno podle kombinované (sérový cystatin C a kreatinin) rovnice CKD-EPI dle doporučení KDIGO z roku 2012 (158). Všechny vzorky byly analyzovány v jedné analytické sérii. Limit detekce pro hsTnI byl 2 ng/L a pro hsTnT 5 ng/L.

3.2.8 Statistická analýza

Není-li uvedeno jinak, popis dat je vyjádřen jako medián (min–max). Vzhledem k relativně malému souboru jedinců a nenormálnímu rozdělení dat bylo užito neparametrických testů. Trendy v hladinách hsTnT a hsTnI byly testovány neparametrickou variantou ANOVA s opakovanými měřeními (Friedmanův test). Trendy v mediánech měřených hodnot v čase byly detekovány pomocí testu Jonckheere–Terpstra. Byly vypočítány relativní změny v koncentracích hsTnT a hsTnI (relativní rozdíl mezi hodnotou naměřenou ve vzorku „A“ a nejvyšší hodnotou) a použity pro porovnání s ostatními parametry. Spearmanův korelační koeficient byl užít k nalezení vztahů mezi relativními změnami hsTnT, resp. hsTnI s tréninkovou historií, vybranými echokardiografickými, antropometrickými a dalšími biochemickými parametry zjištěnými během dvouhodinového běhu. Za zvýšení hodnot hsTnI a hsTnT jsme považovali jakoukoli pozitivní změnu vůči hodnotě ve vzorku „A“. Při posouzení zastoupení vzorků nad 99. percentilem referenční populace bylo pro mužskou/celou populaci v případě hsTnT užito hodnot 15,5/14,0 ng/L a v případě hsTnI 27,0/19,3 ng/L (27,32). Za statisticky významnou byla považována hladina významnosti při $p < 0,05$. Mnohonásobná lineární regrese byla užita k nalezení parametrů vysvětlujících relativní změny v koncentracích hsTnT, resp. hsTnI během zátěže. Parametry zavzaté do regresního modelu na základě výsledků publikovaných studií a našich pracovních hypotéz byly věk, BMI, tělesná teplota po doběhnutí, relativní síla stěny LK, relativní rozměr LK v diastole, medián laktátu během zátěže, fyzická aktivita za týden, změny v koncentracích cystatinu C, kreatininu a myoglobinu. Vysvětlující (nezávislé) parametry výsledného regresního modelu byly vybrány krokovou (backward and forward) metodou. Splnění podmínek adekvátního použití regresní analýzy bylo provedeno grafickou analýzou reziduí. Ke statistické analýze byly užity MedCalc software (MedCalc Software, verze 16.4.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgie) a R software (verze 3.1.3, R Development Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko). Vzorky „C“ a „D“ byly rozděleny podle jednohodinového algoritmu do skupin „pozitivní“, „negativní“, „observace“ (vzorek

„C“ na konci běhu reprezentoval „čas 0“ a vzorek „D“ hodinu po doběhnutí reprezentoval „čas 1“) dle jednohodinového algoritmu ESC doporučení z roku 2015.

3.2.9 Výsledky

3.2.9.1 Změny sledovaných parametrů během zátěže a po ní

EKG vyšetření neodhalilo u žádného z účastníků přítomnost ischemických ani převodních poruch, současně užitím voltážových Cornellových kritérií nebyly ani v jednom případě zjištěny EKG známky hypertrofie myokardu (39,160). U žádného z účastníků nebyl zjištěn patologický nálezní při echokardiografickém vyšetření. Vybrané echokardiografické parametry a data zjištěná během dvouhodinové zátěže jsou shrnuty níže (**Tabulka 5**, **Tabulka 6**).

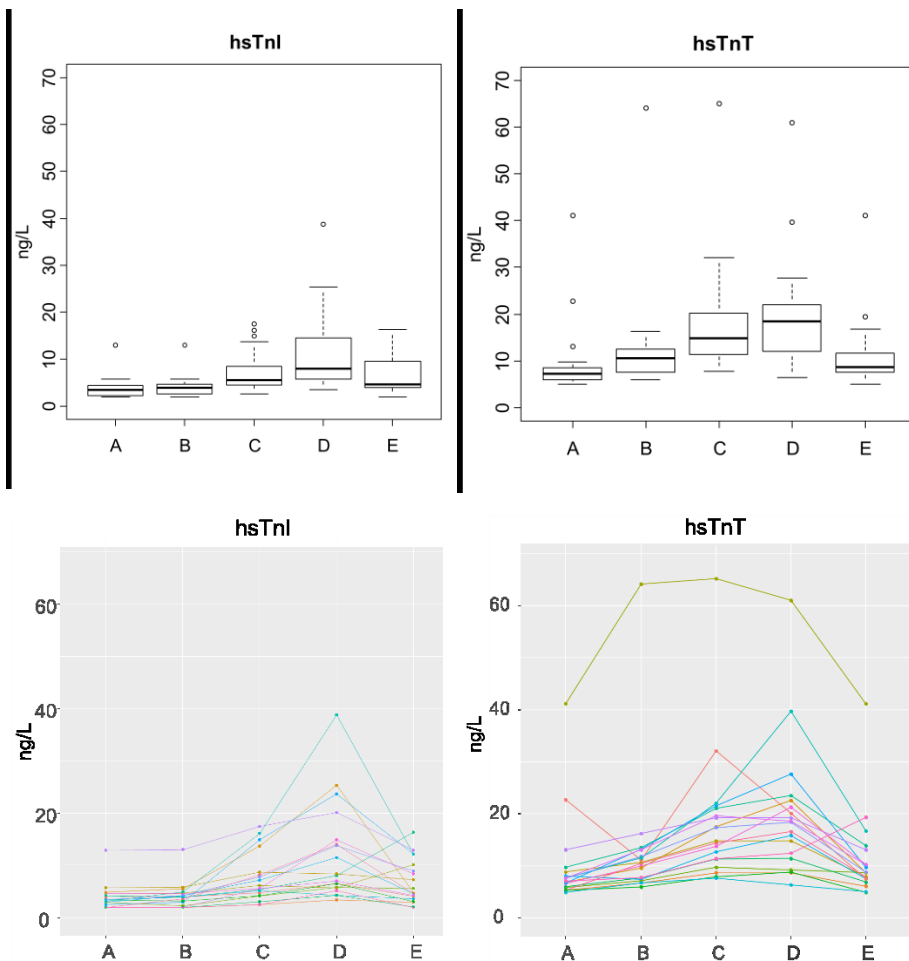
LK hmotnost [g]	169,0 (125,0–247,0)
LK hmotnost/BSA [g.m⁻²]	85,1 (66,2–119,3)
Síla stěny LK [rel]	0,36 (0,27–0,47)
Rozměr LK v diastole [mm²]	50,0 (46,0–60,0)
Rozměr LK v diastole/BSA [mm.m⁻²]	26,0 (21,4–28,7)

Tabulka 5 Vybrané echokardiografické parametry naměřené před dvouhodinovou zátěží. **LK** – levá komora, **BSA** – body surface area, tělesný povrch. Hodnoty uvedeny jako medián (min – max).

TF [tepů za minutu]*	160,0 (126,0–180,0)
Uběhnutá vzdálenost [km]	25,0 (18,0–28,0)
Příjem tekutin [L]	0,5 (0,1–1,65)
Tělesná teplota po doběhnutí [°C]	39,5 (38,4–40,6)
Borgova škála	13,0 (10,5–14,8)
Úbytek hmotnosti [kg]**	2,4 (0,3–4,9)

Tabulka 6 Vybrané hodnoty naměřené během dvouhodinové zátěže. Hodnoty uvedeny jako medián (min – max), *TF – průměrná tepová frekvence v průběhu dvouhodinové zátěže. **Úbytek hmotnosti zaznamenán jako parametr zohledňující změnu v hydrataci v průběhu zátěže, vypočítán jako rozdíl hmotnosti po dvouhodinové zátěži a před ní.

Změny v koncentracích hsTnT a hsTnI vykazovaly statisticky signifikantní změny ($p < 0,0001$ a $p < 0,0001$ resp., **Obrázek 5, Tabulka 7**). Hodinu po startu byly koncentrace hsTnT a hsTnI ve vzorku "B" v porovnání se vzorkem "A" zvýšeny v 17 (90 %) a 16 (84 %) případech, resp. V případě hsTnI však změna v koncentraci nebyla statisticky významná na rozdíl od hsTnT ($p < 0,05$). Na konci běhu byly koncentrace obou troponinů (vzorek „C“) v porovnání se vzorkem „A“ zvýšeny u obou troponinů u všech běžců. 24 hodin po doběhnutí (vzorek „E“) byly koncentrace hsTnT v 18 (95 %) případech a koncentrace hsTnI v 17 (90 %) případech nižší než na konci běhu. Individuální trendy a boxploty koncentrací hsTnT a hsTnI níže (**Obrázek 5**). **Tabulka 7** shrnuje i počty (%) případů, kde koncentrace hsTnT a hsTnI dosáhly nad hodnoty 99. percentilu (27,32).



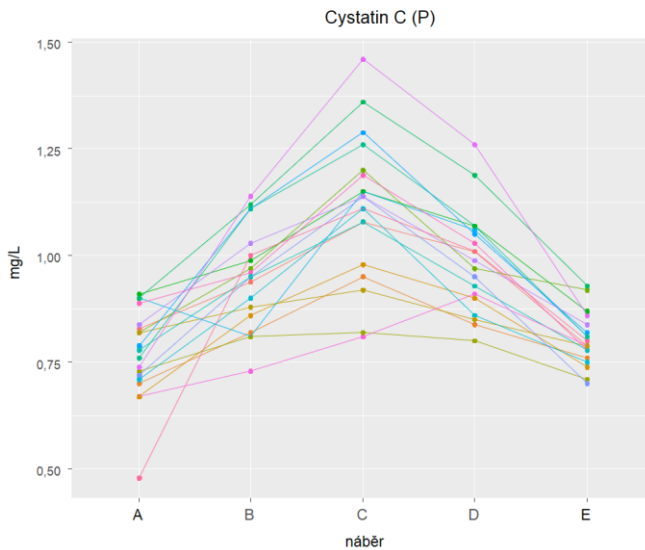
Obrázek 5 Nahoře – boxploty koncentrací hsTnI a hsTnT. Dole – trendy koncentrací hsTnI a hsTnT u jednotlivých běžců ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ resp.). **A** – před dvouhodinovou zátěží, **B** – 1 hodinu po počátku dvouhodinové zátěže, **C** – na konci dvouhodinové zátěže, **D** – 1 hodinu po konci běhu (3 hodiny po počátku zátěže), **E** – 24 hodin po skončení zátěže.

	Vzorek A	Vzorek B	Vzorek C	Vzorek D	Vzorek E
hsTnT*	2 (11 %) / 2 (11 %)	2 (11 %) / 2 (11 %)	9 (47 %) / 11 (58 %)	12 (63 %) / 13 (68 %)	3 (16 %) / 3 (16 %)
Medián 1.–3. kvartil (min – max) [ng/L]	7,2 5,6–8,5 (5,0–41,1)	10,6 7,6–12,5 (6,0–64,1)	14,8 11,4–20,3 (7,7–65,1)	18,5 12,0–22,0 (6,4–61,0)	8,7 7,4–11,8 (5,0–41,2)
Změny mezi jednotlivými vzorky (hsTnT)	–	A–B p < 0,05	A–C p < 0,05	A–D p < 0,05	A–E p = NS
hsTnI*	0 (0 %) / 0 (0 %)	0 (0 %) / 0 (0 %)	0 (0 %) / 0 (0 %)	1 (5,3 %) / 4 (21 %)	0 (0 %) / 0 (0 %)
Medián 1.–3. kvartil (min – max) [ng/L]	3,4 2,3–4,4 (2,0–12,9)	3,9 2,2–4,7 (2,0–13,0)	5,6 4,5–8,5 (2,5–17,5)	8,0 5,8–14,5 (3,4–38,8)	4,7 3,9–9,5 (2,0–16,3)
Změny mezi jednotlivými vzorky (hsTnI)	–	A–B p = NS	A–C p < 0,05	A–D p < 0,05	A–E p < 0,05

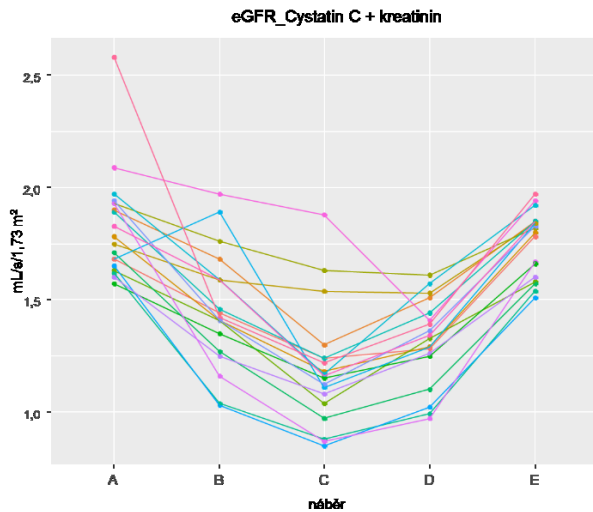
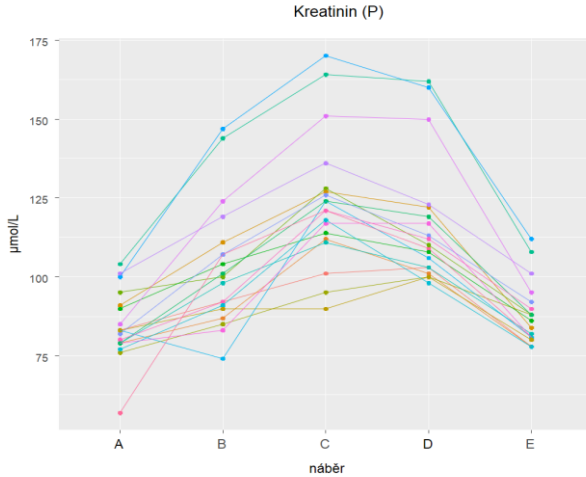
Tabulka 7 Průběhy hodnot hsTnT a hsTnI, včetně počtů případů (%), kdy jednotlivé vzorky v případě hsTnI a hsTnT překročily hodnotu 99. percentilu zdravé populace. * Jako hodnotu 99. percentilu pro mužskou/celou populaci jsme použili 15,5/14 ng/L v případě hsTnT a 27/19,3 ng/L v případě hsTnI (27,32).

Při posouzení hodnot vzhledem k jednodinovému algoritmu diagnostiky IM bez elevací ST úseků nebyl žádný z běžců zařazen do skupiny „negativní“. Vzorek „C“ (po doběhnutí) jsme považovali za hodnotu při přijetí do nemocnice a vzorek „D“ za vzorek jednu hodinu poté. V případě hsTnT bylo 5 (26 %) běžců zařazeno do skupiny „pozitivní“ a zbylých 14 (74 %) bylo zařazeno do skupiny vhodné k observaci. V případě hsTnI nebyl rovněž nikdo vyloučen, 4 (21 %) běžci bylo zařazeno do skupiny „pozitivní“ a zbylých 15 (79 %) bylo zařazeno do skupiny vhodné k observaci. Žádný z běžců po celou dobu experimentu neměl příznaky ischemie myokardu, avšak v jednom případě musela být zátěž na cca 5 minut přerušena z důvodu subjektivního nedostatku vzduchu v důsledku dýchání polomaskou pro měření RER při zátěži.

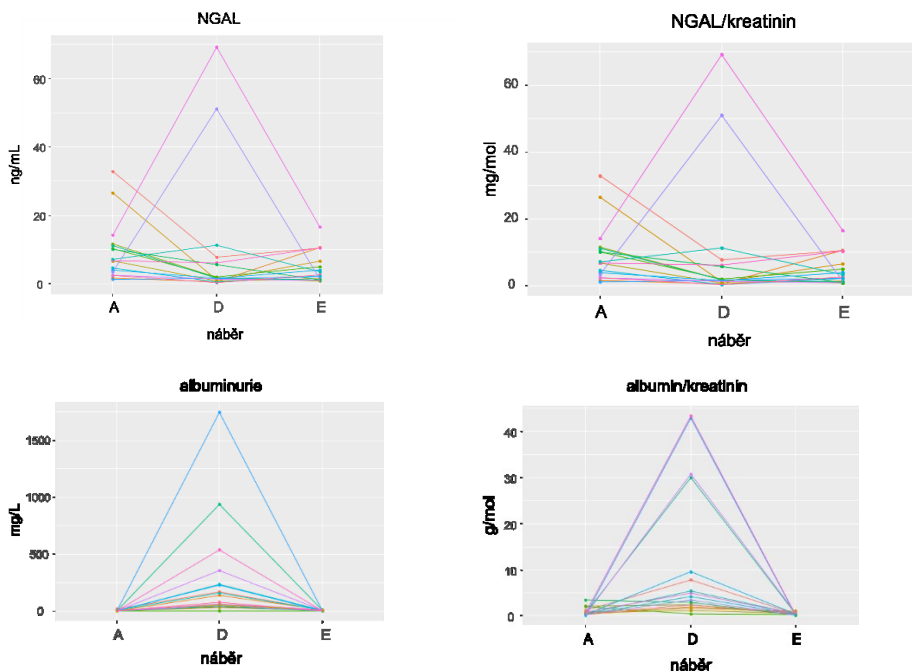
Hodnocení renálních parametrů bylo založeno na měření změn koncentrací kreatininu a cystatinu C v plazmě a NGAL a albuminu v moči. Výsledky jsou shrnuty a ilustrovány níže (**Tabulka 8, Obrázek 15-18**).



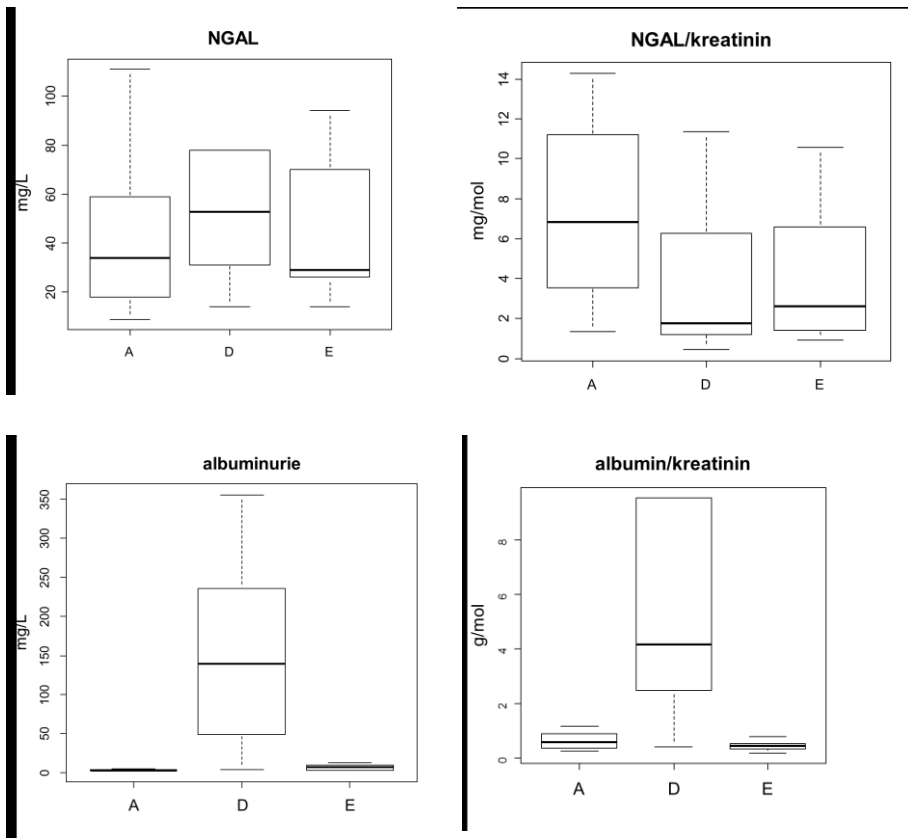
Obrázek 6 Trendy plazmatických koncentrací plazmatického (P) cystatinu C v průběhu experimentu ($p < 0,0001$). **A** – před dvouhodinovou zátěží, **B** – 1 hodinu po počátku dvouhodinové zátěže, **C** – na konci dvouhodinové zátěže, **D** – 1 hodinu po konci běhu (3 hodiny po počátku zátěže), **E** – 24 hodin po skončení zátěže.



Obrázek 7 Nahoře trendy plazmatických koncentrací kreatininu ($p < 0,0001$) a dole trendy odhadu glomerulární filtrace ($p < 0,0001$) v průběhu experimentu. **A** – před dvouhodinovou zátěží, **B** – 1 hodinu po počátku dvouhodinové zátěže, **C** – na konci dvouhodinové zátěže, **D** – 1 hodinu po konci běhu (3 hodiny po počátku zátěže), **E** – 24 hodin po skončení zátěže, eGFR – estimated glomerular filtration rate.



Obrazek 8 Nahoře trendy močových koncentrací NGAL ($p = 0,2$) a poměru NGAL/kreatinin ($p = 0,047$). Dole trendy koncentrací albuminu ($p < 0,0001$) a poměru albumin/kreatinin ($p < 0,0001$) v moči. **A** – před dvouhodinovou zátěží, **D** – 1 hodinu po konci běhu (3 hodiny po počátku zátěže), **E** – 24 hodin po skončení zátěže.



Obrázek 9 Nahoře boxploty močových koncentrací NGAL ($p = 0,2$) a poměru NGAL/kreatinin ($p = 0,047$). Dole boxploty koncentrací albuminu ($p < 0,0001$) a poměru albumin/kreatinin ($p < 0,0001$). A – před dvouhodinovou zátěží, D – 1 hodinu po konci běhu (3 hodiny po počátku zátěže), E – 24 hodin po skončení zátěže. V případě NGAL a NGAL/kreatinin grafy vyobrazeny bez odlehlých hodnot.

	Vzorek A	Vzorek B	Vzorek C	Vzorek D	Vzorek E	**p
Kreatinin (S) 1.–3. kvartil (min – max) [mmol/L ⁻¹]	83,0 79,0–90,0 (57,0–104) B,C,D†	100,0 90,0–109,0 (74,0–147)	121,0 113–128 (90,0–170)	110,0 103,0– 120,0 (98,0–162)	86,0 81,0–91,0 (78,0–112)	<0,0001
Cystatin C (S) 1.–3. kvartil (min – max) [mg/L ⁻¹]	0,78 0,71–0,83 (0,48–0,91) B,C,D†	0,95 0,87–1,01 (0,73–1,14)	1,14 1,03–1,19 (0,48–1,5)	0,99 0,91–1,06 (0,80–1,26)	0,79 0,77–0,83 (0,70–0,93)	<0,0001
eGFR (CKD-EPI) 1.–3. kvartil (min – max) Krea+Cys [mL/s/1,73m ²]	1,78 1,66–1,93 (1,57–2,58) B,C,D†	1,42 1,31–1,59 (1,03–1,97)	1,16 1,06–1,24 (0,85–1,9)	1,33 1,25–1,43 (0,97–1,61)	1,82 1,63–1,85 (1,51–1,9)	<0,0001
Albumin (U) 1.–3. kvartil (min – max) [mg/L ⁻¹]	3,0 3,0–5,0 (3,0–16,0) D,E†	–	–	108,0 45,2–234,0 (4,0– 1746,0)	7,0 3,0–10,0 (3,0–13,0)	<0,0001
Albumin/ kreatinin (U) 1.–3. kvartil (min – max) [mg/mmol ⁻¹]	0,57 0,36–0,83 (0,24–3,41) D†	–	–	3,79 2,32–9,11 (0,40– 43,41)	0,47 0,33–0,59 (0,18–1,04)	<0,0001
NGAL (U) 1.–3. kvartil (min – max) [ng/L ⁻¹]	34,0 19,0–55,0 (9,0–451,0)	–	–	48,0 31,8–77,3 (14,0– 929,0)	34,0 26,0–82,0 (14,0–447)	0,20
NGAL/kreatinin (U) 1.–3. kvartil (min – max) [ng/mmol ⁻¹]	6,74 3,49–10,76 (1,36–32,9) D†	–	–	1,80 1,24–6,14 (0,45–69,2)	3,46 1,47–8,55 (0,9–20,6)	0,047

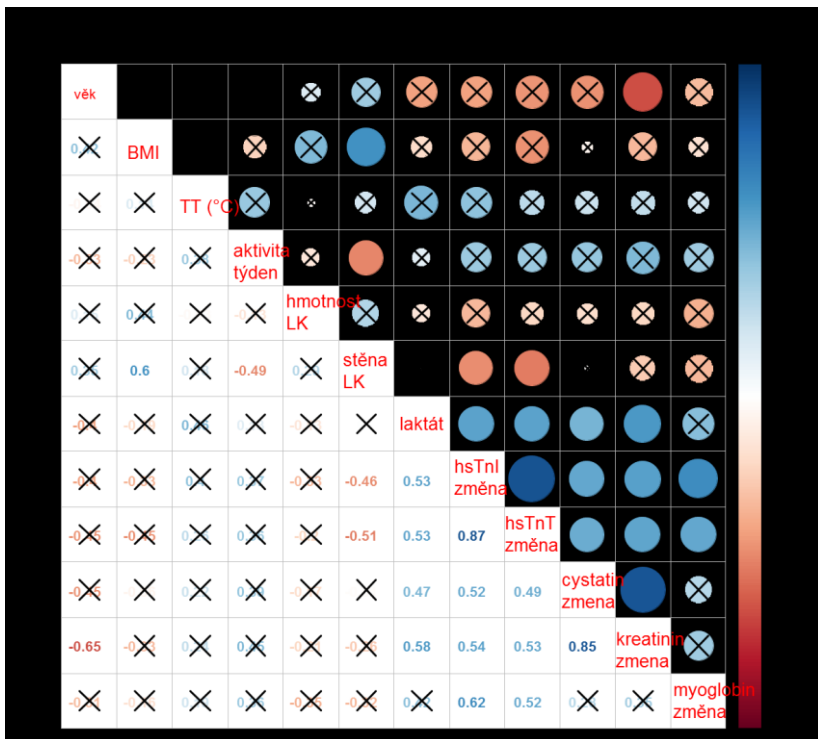
Tabulka 8 Souhrn změn renálních parametrů zahrnující sérové koncentrace kreatininu a cystatinu C, odhad eGFR a močové koncentrace NGAL a albuminu. Běžci byli klasifikováni s ohledem na recentní doporučení pro diagnostiku akutní renální insuficience (AKI) (35). Počet (%) běžců s AKI je uvedeno v tabulce. *Klasifikace AKI je na základě absolutní změny koncentrace kreatininu $\geq 26,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ **p–hodnoty zjištěny na základě ANOVA analýzy (Friedmanův test), † – Vzorky statisticky významně odlišné od vzorku “A” (p < 0,05). **S** – sérum, **U** – moč, **NGAL** – lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů, **eGFR** (CKD-EPI) – glomerulární filtrace vypočtena na základě hodnot cystatinu C a kreatininu užitím kombinované CKD-EPI rovnice (31). **AKI** – acute kidney injury.

3.2.9.2 Korelace a regresní analýza

Detaily korelační analýzy relativních změn hsTnT a hsTnI s antropometrickými, biochemickými a echokardiografickými parametry a dalšími parametry zjištěnými během dvouhodinové zátěže detailně rozebírá **Tabulka 9** a přehledně shrnuje **Obrázek 10**.

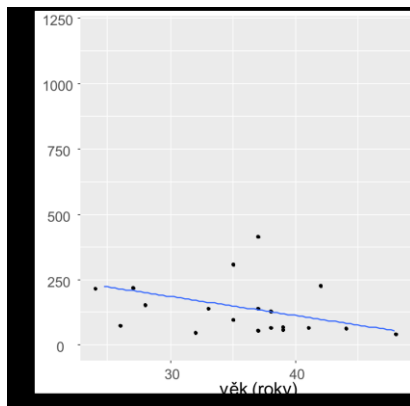
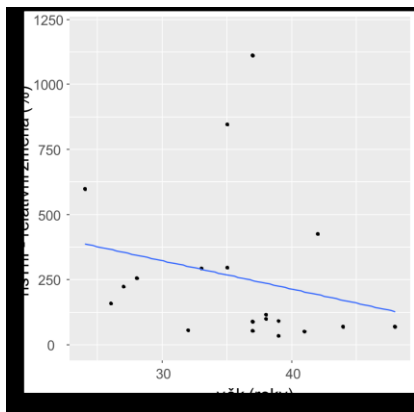
Tabulka 9 na další straně shrnuje detaily korelační analýzy. Uveden Spearmanův korelační koeficient relativních změn hsTnT a hsTnI s vybranými parametry, zahrnutý p-hodnoty. Medián laktátu byl vypočten ze vzorků A – D. V případě kreatininu, myoglobinu, cystatinu C a eGFR byly změny vypočteny jako relativní změna mezi vzorkem A a maximální hodnotou. **BMI** – body mass index, **NGAL** – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, **eGFR** – estimated glomerular filtration rate vypočtená pomocí CKD-EPI kreatinin-cystatin C kombinované rovnice (31), **TF** – tepová frekvence, **LK** – levá komora, **BSA** – body surface area, **U** – urine.

	hsTnI	hsTnT
<i>Antropometrické parametry</i>		
Věk [roky]	$r = -0,40 \text{ p} = 0,08$	$r = -0,45 \text{ p} = 0,05$
BMI [kg.m ⁻²]	$r = -0,33 \text{ p} = 0,16$	$r = -0,45 \text{ p} = 0,051$
Trénink – celková fyzická aktivita [hodiny/týden]	$r = 0,37 \text{ p} = 0,12$	$r = 0,36 \text{ p} = 0,13$
Trénink – uběhnutá vzdálenost [km/měsíc]	$r = -0,02 \text{ p} = 0,94$	$r = 0,03 \text{ p} = 0,90$
VO ₂ max. kg [ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹]	$r = 0,27 \text{ p} = 0,26$	$r = 0,24 \text{ p} = 0,33$
<i>Dvouhodinová zátěž</i>		
Uběhnutá vzdálenost [km]	$r = 0,23 \text{ p} = 0,35$	$r = 0,18 \text{ p} = 0,47$
TF (medián)	$r = 0,28 \text{ p} = 0,24$	$r = 0,41 \text{ p} = 0,08$
TF/TF _{max}	$r = 0,12 \text{ p} = 0,63$	$r = 0,27 \text{ p} = 0,27$
Borgova škála (medián)	$r = 0,09 \text{ p} = 0,73$	$r = 0,10 \text{ p} = 0,68$
VO ₂ /VO ₂ max	$r = 0,10 \text{ p} = 0,69$	$r = 0,09 \text{ p} = 0,73$
Tělesná teplota po doběhnutí	$r = 0,40 \text{ p} = 0,09$	$r = 0,26 \text{ p} = 0,30$
Pokles hmotnosti	$r = -0,19 \text{ p} = 0,45$	$r = 0,12 \text{ p} = 0,62$
Laktát (medián)*	$r = 0,53 \text{ p} = 0,02$	$r = 0,53 \text{ p} = 0,02$
Kreatinin (rel. změna)	$r = 0,54 \text{ p} = 0,02$	$r = 0,53 \text{ p} = 0,02$
Myoglobin (rel. změna)	$r = 0,62 \text{ p} = 0,005$	$r = 0,52 \text{ p} = 0,02$
Cystatin C (rel. změna)	$r = 0,52 \text{ p} = 0,02$	$r = 0,49 \text{ p} = 0,03$
Cystatin C (náběr „C“)	$r = 0,16 \text{ p} = 0,50$	$r = 0,29 \text{ p} = 0,23$
eGFR (rel. změna)	$r = 0,57 \text{ p} = 0,01$	$r = 0,54 \text{ p} = 0,02$
Albumin/kreatinin (U) (rel. změna)	$r = 0,44 \text{ p} = 0,07$	$r = 0,48 \text{ p} = 0,045$
NGAL/kreatinin (U) (rel. změna)	$r = 0,63 \text{ p} = 0,006$	$r = 0,55 \text{ p} = 0,02$
<i>Echokardiografické parametry</i>		
Hmotnost LK [g]	$r = -0,33 \text{ p} = 0,17$	$r = -0,20 \text{ p} = 0,41$
Hmotnost LK/BSA [g.m ⁻²]	$r = -0,24 \text{ p} = 0,33$	$r = -0,37 \text{ p} = 0,12$
Síla stěny LK [rel]	$r = -0,46 \text{ p} = 0,047$	$r = -0,51 \text{ p} = 0,02$
Rozměr LK v diastole [mm ²]	$r = 0,18 \text{ p} = 0,47$	$r = 0,12 \text{ p} = 0,62$
Rozměr LK v diastole [mm.m ⁻²]	$r = 0,42 \text{ p} = 0,07$	$r = 0,37 \text{ p} = 0,12$

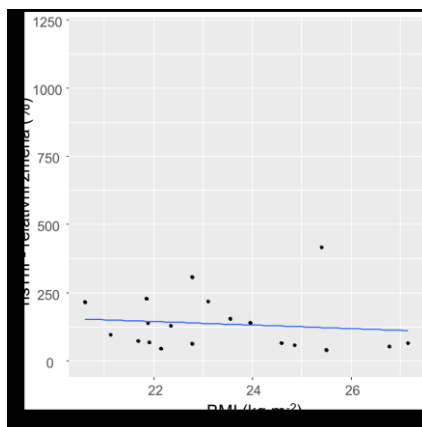
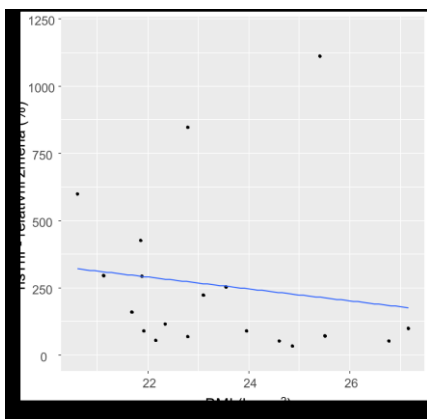


Obrázek 10 Přehledné znázornění korelačních koeficientů vybraných parametrů. Velikost kolečka odpovídá velikosti korelačního koeficientu, číselný údaj udává Spearmanův korelační koeficient. Černým křížkem jsou přeškrtnuty statisticky nevýznamné korelace, kde $p > 0,05$.

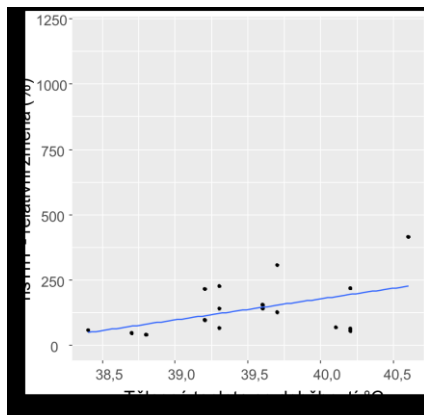
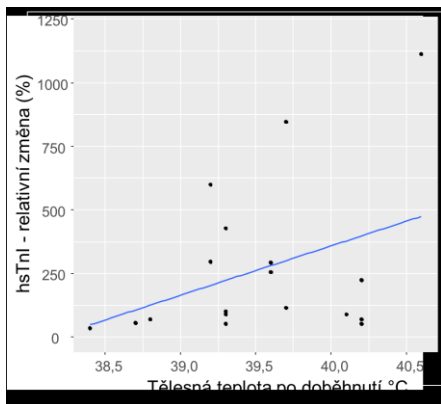
Níže jsou uvedeny grafy závislostí relativních změn koncentrací hsTnI, resp. hsTnT na vybraných parametrech vstupujících do regresního modelu, které detailně informují o síle a kvalitě vztahu na úrovni jednotlivých měření (**Obrázek 20-28**).



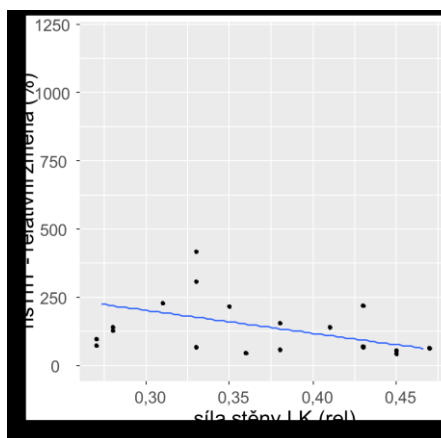
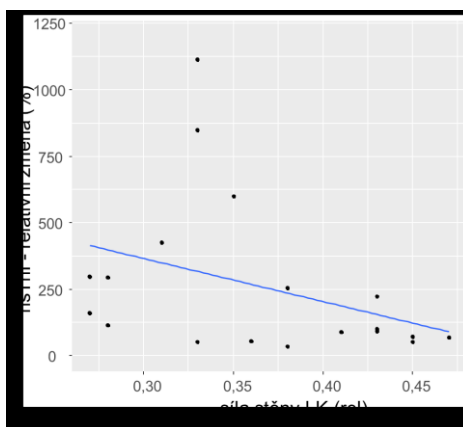
Obrázek 11 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a věku ($r = -0,40$ $p = 0,08$; $r = -0,45$ $p = 0,05$).



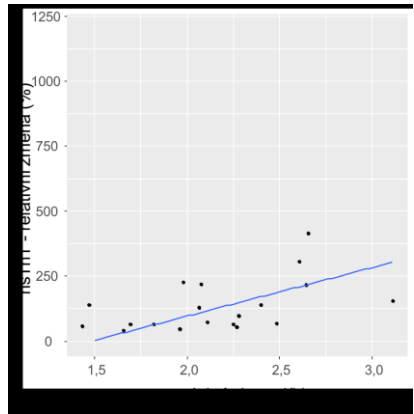
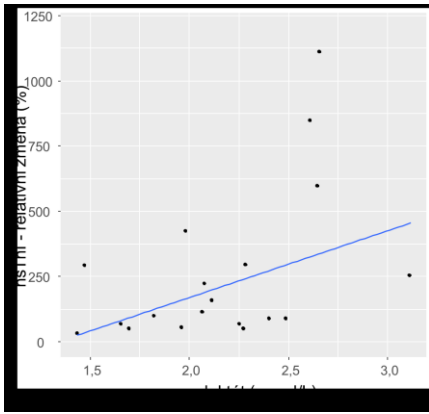
Obrázek 12 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a BMI ($r = -0,33$ $p = 0,16$; $r = -0,45$ $p = 0,051$).



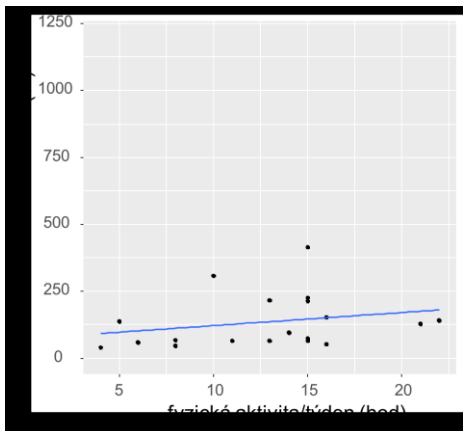
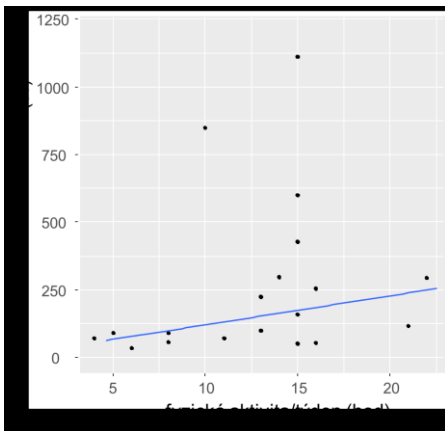
Obrázek 13 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a tělesné teploty po doběhnutí ($r = 0,40$ $p = 0,1$; $r = 0,26$ $p = 0,29$).



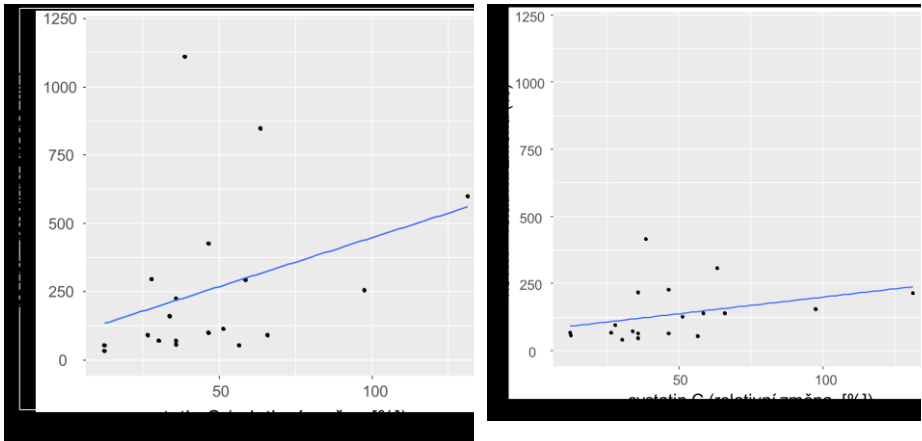
Obrázek 14 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a relativní síly stěny LK ($r = -0,46$ $p = 0,047$; $r = -0,51$ $p = 0,02$).



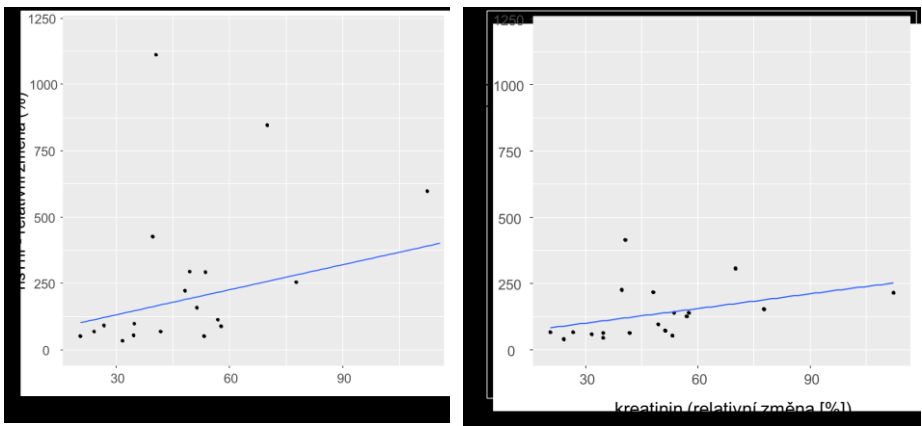
Obrázek 15 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a mediánu koncentrace laktátu (užito hodnot zjištěných při náběru A, B, C a D) ($r = 0,53$ $p = 0,02$; $r = 0,53$ $p = 0,02$).



Obrázek 16 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a fyzické aktivity absolvované za týden ($r = 0,37$ $p = 0,12$; $r = 0,36$ $p = 0,13$).



Obrázek 17 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a relativní změny koncentrace cystatinu C ($r = 0,52$ $p = 0,02$; $r = 0,49$ $p = 0,03$).



Obrázek 18 Graf závislosti relativní změny koncentrace hsTnI (vlevo), hsTnT (vpravo) a relativní změny koncentrace kreatininu ($r = 0,54$ $p = 0,02$, $r = 0,53$ $p = 0,02$).

	TF	laktát	ztráta tekutin	věk
cystatin C				
náběr C	<u>r = 0,5 p = 0,029</u>	r = 0,41 p = 0,08	r = -0,06 p = 0,80	r = -0,32 p = 0,17
změna koncentrace	r = 0,46 p = 0,052	<u>r = 0,47 p = 0,04</u>	r = 0,02 p = 0,93	r = -0,45 p = 0,051
kreatinin				
náběr C	<u>r = 0,63 p = 0,004</u>	r = 0,29 p = 0,23	r = -0,15 p = 0,54	r = -0,43 p = 0,06
změna koncentrace	<u>r = 0,57 p = 0,01</u>	<u>r = 0,58 p = 0,009</u>	r = -0,01 p = 0,99	<u>r = -0,65 p = 0,003</u>
NGAL				
po doběhnutí	r = 0,14 p = 0,57	r = -0,30 p = 0,21	r = 0,25 p = 0,33	r = -0,04 p = 0,87
změna koncentrace	r = -0,04 p = 0,88	r = -0,2 p = 0,42	r = 0,01 p = 0,99	r = 0,07 p = 0,77
albuminurie				
po doběhnutí	<u>r = 0,48 p = 0,046</u>	<u>r = 0,56 p = 0,015</u>	r = 0,31 p = 0,22	r = -0,30 p = 0,23
změna koncentrace	<u>r = 0,51 p = 0,029</u>	<u>r = 0,54 p = 0,019</u>	r = 0,04 p = 0,87	r = -0,43 p = 0,07

Tabulka 10 Tabulka korelací renálních parametrů s průměrnou tepovou frekvencí během zátěže (TF), mediánem koncentrace laktátu (náběry A-D) a ztrátou tekutin.

Podle výsledného modelu mnohonásobné lineární regrese relativní změny v koncentracích obou troponinů během normalizované zátěže jsou významně determinovány relativní silou stěny LK, časem stráveným sportovní aktivitou během týdne, relativní změnou v koncentracích kreatininu a tělesnou teplotou po doběhnutí. Detaily viz **Tabulka 11**.

	hsTnT			hsTnI		
	Estimate	Std. Error	P	Estimate	Std. Error	P
Intercept	-5356,94	1312,7	0,001	-14738,5	3880,5	0,003
BMI [kg.m⁻²]	20,022	10,922	0,09	65,692	32,285	0,06
Tělesná teplota [°C]	144,378	34,654	0,001	395,559	102,439	0,002
Fyzická aktivita [hodiny/týden]	-14,867	5,068	0,01	-47,265	14,982	0,008
Kreatinin (rel. změna)	2,199	0,792	0,02	6,913	2,341	0,01
Síla stěny LK [rel]	-1609,30	402,89	0,002	-5130,47	1190,96	0,008

Tabulka 11 Konečný model mnohonásobné regresní analýzy, kde relativní změny hsTnT a hsTnI jsou uvažovány jako závislé proměnné a BMI, tělesná teplota po doběhnutí, počet strávených hodin sportovní aktivitou týdně, relativní změna v koncentraci kreatininu a relativní síla stěny LK jako vysvětlující proměnné (Adjustované R^2 : 0,60, $p = 0,005$ pro hsTnT, adjustované R^2 : 0,60, $p = 0,005$ pro hsTnI).

3.3 Diskuze

První uvedená studie založená na extrémní zátěži v soutěžním prostředí je navržena jako většina studií zejména dříve publikovaných. Hlavním přínosem naší první práce je popis změn koncentrací a jejich vztahů u galectinu-3, hsTnI, CRP a cystatinu C po extrémní sportovní zátěži soutěžního charakteru. Patrné jsou silné i slabé stránky provedené studie. Mezi silné stránky patří nemalý vzorek jedinců elitní úrovně účastníků se závodu extrémního charakteru, resp. Mistrovství České republiky. Mezi slabé stránky patří absence kontrolního náběru např. 24 hodin po dokončení závodu, absence sledování příjmu a výdeje tekutin, zajištění normalizované zátěže a vyšší uniformity sledované populace. Negativem všech podobně koncipovaných studií je i absence možnosti jakkoli vyloučit případnou fyzickou zátěž v období před samotným závodem, kdy zejména u elitních běžců je v rámci tréninkových programů doporučováno absolvovat zátěž, byť lehčího charakteru, i den před závodem.

Ve druhé studii jsme detailně popsali dynamiku kardiálních troponinů, kreatininu, cystatinu C v séru a NGAL a poměru albuminu ke kreatininu (ACR) v moči. V této studii je cenný zejména design studie, který umožnil aplikovat standardizovanou zátěž u všech probandů a hledat vztahy mezi laboratorními, echokardiografickými parametry a údaji o trénovanosti, výkonnosti a známkách dehydratace a přetížení organismu. Toto uspořádání je v publikované literatuře vzácné a umožňuje lépe charakterizovat změny obou klinicky používaných kardiálních troponinů a dalších vyšetřovaných parametrů v kontextu standardizované zátěže a dalších vyšetřovacích metod (EKG, echokardiografie) (6,16,21,36). Nemalou výhodou je sledování změn zmíněných renálních parametrů v laboratorním prostředí včetně sledování bilance tekutin. Druhá práce se zabývá též interpretací naměřených hodnot cTn při využití jednohodinového algoritmu diagnostiky IM bez elevací ST úseku. Studie normalizované zátěže zahrnovala poměrně homogenní skupinu trénovaných jedinců mužského pohlaví. Relativně malý vzorek sledovaných jedinců vyvažuje malá variabilita některých parametrů (zejména cTn), kde jsou změny prakticky uniformní a významně odlišné závěry nelze při vyšetření více probandů očekávat. Podobně designované studie jsou organizačně výrazně náročnější než běžně publikované práce zaměřené na hodnocení cTn v souvislosti se zátěží. Design studií založený na častějších odběrech napomáhá lépe sledovat dynamiku hladin cTn na rozdíl od studií s méně častými odběry krve (6,11).

V naší první studii je patrné zvýšení hodnot hsTnI před závodem nad zvolenou cut-off hodnotu v případech 4 běžců, z toho u 2 žen. Ve dvou z těchto případů (u mužů) došlo v průběhu závodu k poklesu hodnot hsTnI (z 30,7 ng/L na 18,7 ng/L a ze 109,2 ng/L na 29,4 ng/L) na rozdíl od žen, u kterých došlo k dalšímu zvýšení hodnot (z 19,3 ng/L na 111,3 ng/L a v druhém případě z 20,1 ng/L na 60,2 ng/L). V publikovaných pracích zejména staršího data není v řadě případů

elevace hodnot cTn nad určenou cut-off hodnotu před zátěží zmíněna (21,37), často právě v důsledku užití starších generací analytických souprav na stanovení cTn (38). V některých případech je elevace hodnot nad cut-off hodnotu před zátěží publikována (39). V metodice studií v mimosoutěžním prostředí je ve většině případů zmíněna nutnost nepodstupovat fyzickou zátěž v určitém časovém období před zátěží např. v práci, kterou publikoval Li, kde rovněž nebyla popsána elevace před závodem u žádného z účastníků (40). Přítomnost elevace v předzávodním období je pravděpodobnější, není-li vysloven požadavek na absenci fyzické zátěže před závodem, stejně jako v případě naší první práce. Ačkoli nebyl prokázán kumulativní vliv na změnu cTn po dvou po sobě následujících bězích (6), vliv zátěže 24 hodin před vlastním experimentem nelze vyloučit (11).

Navzdory očekávanému závěru na základě dříve publikovaných prací jsme v naší první studii neprokázali, že by byly změny v koncentracích cTn ovlivněny dobou zátěže nebo uběhnutou vzdáleností (13). Příčinou může být, že se v určitých ohledech nejednalo o uniformní populaci a některé další faktory, u kterých byl rovněž prokázán vliv na vyplavení cTn, nebyly známy, např. tréninková historie, anamnéza jednotlivých účastníků nebo echokardiograficky zjištěná změna v morfologii srdce závodníků. Souvislost změn hsTnI a hsTnT s uběhnutou vzdáleností jsme neprokázali ani v naší druhé studii. Díky kontrolovanému průběhu druhé studie je však možno vyslovit závěr, že při konstantní individualizované zátěži na 90 % AP nemá uběhnutá vzdálenost během 2hodinového běhu vliv na nárůst kardiálních troponinů.

Studie problematiky změn laboratorních parametrů zaměřené na ženskou populaci jsou mnohem méně časté (41), avšak v poslední době dochází k nárůstu žen účastnicích se závody vytrvalostního charakteru (42). V naší první studii je patrná markantnější elevace cTn ve skupině žen v porovnání se skupinou mužů – 173,9 (60,2–736,9) ng/L vs 37,9 (3,7–144,6) ng/L, data prezentována jako medián (min–max). Ve studii založené na sledování účastníků bostonského maratonu bylo ženské pohlaví popsáno jako faktor predisponující ke zvýšené elevaci cTn (43), což je ve shodě s naší prací, avšak tento závěr byl publikován ojedinele. Mezi častější závěry patří, že pohlaví nemá vliv na vyplavení cTn (13). Očekávanou limitací naší studie je však malý vzorek ženské populace.

Věk jako často uvažovaný faktor, který má vliv na množství vyplaveného cTn, jsme v naší první studii detailněji neanalyzovali, protože ne všichni účastníci závodu uběhli stejnou vzdálenost a současně nebyla ani zajištěna standardizace absolvované zátěže. V druhé studii jsme prokázali, že změna v koncentraci hsTnT i hsTnI negativně korelovala s věkem, byť s hraniční statistickou významností. Většina studií věk jako faktor ovlivňující změnu v koncentracích cTn v souvislosti s fyzickou zátěží nezmiňuje (13), avšak existují práce, které vyšší věk jako prediktor menšího množství uvolněného cTn do krevního oběhu udávají (39,43,44). Jedná se však o studie založené

na sledování uvolnění cTn v soutěžním prostředí a diskutován je zejména vliv tréninku, zkušeností a možnosti vyvinout vyšší fyzické úsilí u mladším věku než ve starším věku. V této souvislosti je zvažován vliv různé míry zátěže u jednotlivých jedinců účastnících se soutěží, avšak v případě naší druhé studie je míra zátěže standardizována. Existují rovněž práce udávající korelaci vyššího věku s větším uvolněním cTn, avšak ne vždy jsou ze sledované populace vyloučeni jedinci s kardiovaskulárním onemocněním (45).

Při posuzování změn v koncentracích hsTnI v případech první studie je patrné, že u většiny účastníků po absolvovaném běhu došlo k elevaci hodnot hsTnI a ke zvýšení zastoupení jedinců, kteří měli koncentraci hsTnI nad cut-off hodnotu, což je ve shodě s publikovanými pracemi (41). Hlavní limitací je zde absence kontrolního náběru např. za 24 hodin a posouzení možné přítomnosti další elevace cTn. Při posuzování změn cTn ve studii založené na dvouhodinové normalizované zátěži došlo u většiny účastníků k významnému poklesu hodnot hsTnI i hsTnT v náběru 24 hodin po zátěži. Výjimku tvořil jeden běžec v případě hsTnT a 2 rozdílní běžci v případě hsTnI, kde přetrvávaly vyšší hladiny nebo došlo dokonce k dalšímu vzestupu. Middletonová publikovala u 9 běžců, kteří absolvovali maraton na běhacím ergometru, vzestup v hodnotách cTnT přibližně hodinu po vyběhnutí a následně pokles koncentrací již před koncem běhu u všech běžců. Následně však byl přítomen druhý pik v koncentraci cTnT a tendence k návratu k původním hodnotám byla přítomna u většiny z 9 běžců po cca 24 hodinách. Přítomnost druhého piků v hodnotách cTn jako reakce na fyzickou zátěž a pokles hodnot troponinu již během zátěže je poměrně ojediněle publikovaný závěr (11). Studie Middletonové je nicméně pěkným příkladem, jak ignorování analytických vlastností metody může vést ke zkresleným závěrům. V publikaci není metoda stanovení podrobněji popsána, ale použitá 3. generace souprav na stanovení TnT nepatří k vysoce senzitivním metodám a pozorovaná „normalizace“ a „bifazický průběh“ jsou vzhledem k hodnotám okolo 10 ng/L spíše na hranici nebo pod limitem detekce metody. Většina naměřených hodnot uvedených v této studii je z pohledu analytických vlastností metody „nulových“ a je tedy pravděpodobné, že spíše než o „normalizaci“ a „bifazický průběh“ šlo o oscilaci hodnot na hranici měřitelnosti, kde lze předpokládat velkou nepreciznost. Naproti tomu naše druhá studie má srovnatelný design studie, ale používá moderní vysoce senzitivní metody stanovení kardiálních troponinů s přijatelným variačním koeficientem kolem 30 % na limitu detekce (2 ng/L pro TnI, 5 ng/L pro TnT). Pod limitem detekce bylo před zátěží v případě hsTnI 5 (26 %) hodnot a v případě hsTnT 0 (0 %) hodnot. Ihned po zátěži i hodinu po zátěži bylo v případě hsTnI i hsTnT pod limitem detekce 0 (0 %) hodnot. Je tedy zřejmé, že k úplné normalizaci hladin cTnT nemusí dojít ani 24 hodin po zátěži a vliv na interpretaci 1h algoritmu (umístění pacienta do větve pro „vyřazení“) by byl patrný i po relativně dlouhé době po absolvování zátěže. Můžeme jen spekulovat, zda pomalý pokles nebo i vzestup hodnot troponinů

24 hodin po zátěži lze přičíst na vrub např. nedodržení klidového režimu či větší pohotovosti ke zvýšení troponinů v pozátěžovém období i při minimální zátěži. Pro zodpovězení této otázky bude třeba navrhnut studie se standardizovanou zátěží v různých časových intervalech po první zátěži. V literatuře popisovaná rozdílná dynamika uvolnění cTn po zátěži v porovnání s dynamikou vyplavení cTn při IM (46) není dle našich výsledků mnohdy jednoznačně odlišitelná a v klinické praxi nelze na rozdílnou dynamiku při obou stavech spoléhat.

V naší studii normalizované zátěže jsme prokázali, že změny cTn mohou souviset s relativní silou stěny LK. Čím silnější je stěna LK, tím je následně menší změna v koncentraci obou cTn. Silnější stěna LK byla popsána jako jedna ze součástí adaptace na dlouhotrvající fyzickou zátěž u atletů. Možné vysvětlení uvolnění většího množství cTn u srdce se slabší srdeční stěnou lze nalézt v její předpokládané větší distenzi. Silnější stěna bude během zátěže pravděpodobně méně namáhána. Studie zabývající se změnami v koncentracích cTn a echokardiografickými parametry nevedly vždy ke shodným závěrům (19,41,47–50). Zjištění korelace změn koncentrací cTn a echokardiografických parametrů či parametrů zjištěných pomocí jiných zobrazovacích metod však bylo zjištěno pouze v některých pracích, jednalo se zejména o diastolickou dysfunkci, zvýšený tlak v plicnici a dysfunkci pravé komory. Navzdory zjištěné dysfunkci levého srdce v souvislosti se zátěží korelace se změnami v koncentracích cTn zjištěna nebyla (20). Dojde-li v souvislosti se zátěží ke změnám echokardiografických parametrů, bývají přechodné. Současně se nabízí možnost uplatnění mechanismu uvolnění cTn formou ovlivnění metabolismu integrinů (51). V souvislosti s echokardiografickými parametry vnímáme jako největší limitaci naší studie absenci echokardiografického vyšetření po zátěži. Na druhou stranu nelze po zátěži očekávat změnu strukturálního parametru jako je síla stěny LK. Provedení pozátěžové TTE by tedy pravděpodobně na našem závěru nic nezměnilo.

V naší práci jsme v regresním modelu prokázali, že množství uvolněného cTn může být ovlivněno tréninkovým objemem. U osob s absolvovaným větším tréninkovým objemem nedochází k tak výraznému uvolnění cTn jako u jedinců méně trénujících. Tento faktor již byl studován v řadě prací, avšak námi popsaný vztah byl prokázán pouze v některých případech (13). V naší studii bylo cílem, aby všichni účastníci byli zatíženi stejnou mírou vzhledem ke své kardiopulsační kapacitě, která byla zjištěna během zátěžového testu do maxima. V úvodním dotazníku každý ze sportovců poskytl údaje ohledně počtu naběhaných km za měsíc a tréninkovém objemu celkově, tedy dobou strávenou během a dalšími sportovními aktivitami, nejčastěji tréninkem absolvovaným na kole, při tenisu, squashi, badmintonu, plavání a při běžeckém lyžování. Vzhledem k tomu, že se nejednalo o skupinu jedinců specializovanou pouze na běh a nebylo možno všechny účastníky sledovat při tréninku, dokonalá standardizace tréninkových jednotek je z tohoto pohledu relativně obtížná. Někteří z vyšetřovaných se určitou

část sezony připravují na rozdílné soutěže, ne pouze v běhu, což může výpovědní hodnotu též částečně ovlivnit. Ve všech případech se jednalo zejména o aerobní formu zátěže. Námi nalezený protektivní efekt objemu tréninku vzhledem k vzestupu kardiálních troponinů je tedy nutné interpretovat velmi opatrně. K potvrzení či vyvrácení našeho zjištění by bylo třeba uspořádat studii s probandy s jasně definovanou a kontrolovanou tréninkovou zátěží.

Vliv tělesné teploty po zátěži jako faktoru ovlivňujícího vyplavení cTn nebyl dosud publikován, ovšem měření rektální teploty po zátěži není časté. Známy je významný vliv zátěže na kardiiovaskulární aparát v souvislosti s termoregulací, resp. že v průběhu fyzické zátěže je v případech zvyšující se tělesné teploty nutné adekvátně zvýšit průtok kůží a tím zvýšit výdej tepla. To vede k významnému zvýšení nároků na kardiiovaskulární aparát (52). Zvýšení termoregulace může postupně vést k dehydrataci, což dále zvyšuje nároky na kardiiovaskulární aparát. Dochází k redukcii plnění srdce vedoucí ke snížení srdečního výdeje. V případech, kdy v průběhu fyzické zátěže není zajištěna adekvátní termoregulace, může dojít poměrně rychle k vyčerpání rezerv organismu (53,54). Souvislost zvýšeného vyplavení cTn u jedinců s vyšší tělesnou teplotou tedy vnímáme jako do jisté míry očekávanou odpověď v důsledku zvýšených nároků na kardiiovaskulární systém.

Z grafů průběhů hladin jednotlivých troponinů u konkrétních běžců lze pozorovat, že byť naměřené hodnoty hsTnI a hsTnT silně korelují, existují určité odlišnosti. Navzdory publikovaným pracím zabývajícím se srovnáním obou troponinů v klinické praxi (55,56) jsou práce studující elevaci cTn v souvislosti s fyzickou zátěží v drtivé většině případů zaměřené na stanovení koncentrace pouze jednoho z troponinů (41), podobně jako v případě naší první studie. Zmiňován je mírný rozdíl v dynamice během zátěže mezi hsTnI a hsTnT ve prospěch hsTnT, u kterého již 30 minut po zátěži dochází ke statisticky signifikantní změně na rozdíl od hsTnI (57). Jev je vysvětlován právě zvýšeným zastoupením fragmentů hsTnT (6-8 %) v porovnání s hsTnI (3 %) v cytoplasmě. Tento výsledek je ve shodě s naší druhou studií, kde je patrná statisticky signifikantní změna po hodině běhu pouze u hsTnT, ale u hsTnI jsme ji nepozorovali (**Tabulka 7**). Zmíněný rozdíl v dynamice je dobře patrný též na průbězích a boxplorech popisujících změny v koncentracích jednotlivých troponinů (**Obrázek 5**). Je třeba zdůraznit, že zmiňovaná Lippiho práce své závěry odvozuje ze změn troponinů na úrovni desetin ng/L (jedinou významnou změnou je zde vzestup hsTnT z 5,1 na 5,8 ng/L po 30 minutách od počátku zátěže) – změny jsou tedy při absolvované zátěži prakticky zanedbatelné a o vzestupech či trendech lze mluvit jen s určitou nadsázkou. Překvapivá je zde i absence korelace mezi naměřenými hodnotami TnT a TnI ($r = 0,128$). Naproti tomu námi popsané dynamiky obou kardiálních troponinů jsou robustně vyjádřené a korelace mezi změnami obou troponinů vysoké ($r = 0,87$).

Z pohledu stanovení koncentrace cTn je poměrně aktuální problém možnost ovlivnění analýzy tzv. makrotroponiny, což jsou komplexy fragmentů troponinu a imunoglobulinů, resp. IgG, které mohou vést ke vzniku falešně pozitivního výsledku (58). Tato alternativa byla publikována zejména s ohledem na stanovení hsTnI (59). Na průběžích koncentracích jednotlivých troponinů v průběhu druhého experimentu je v jednom případě patrná elevace hsTnT nad hodnotu 99. percentilu ve všech náběrech v porovnání s hodnotami hsTnI (**Tabulka 12**). Možná přítomnost makrotroponinu T byla publikována ojediněle (60). Konfirmaci přítomnosti makrotroponinu T jsme neprováděli, avšak jeho přítomnost je v tomto případě velmi suspektní.

	Vzorek A	Vzorek B	Vzorek C	Vzorek D	Vzorek E
hsTnI (ng/L)	4,6	4,7	6,2	5,7	10,10
hsTnT (ng/L)	41,1	64,1	65,1	61,0	41,2

Tabulka 12 Hodnoty hsTnI a hsTnT u běžce č. 5.

Při interpretaci zjištěných hodnot hsTnT a hsTnI v důsledku dvouhodinové zátěže s ohledem na jednohodinový algoritmus diagnostiky IM bez ST elevace je zřejmé, že podobné algoritmy ve srovnatelné situaci nejsou použitelné. Jak zmiňuje Shave, vyšetření koncentrací cTn by mělo být prováděno pouze v indikovaných případech (12). Je však známa řada případů, kdy dochází ke kolapsu v průběhu fyzické zátěže a diferencially diagnosticky není možné přítomnost poškození myokardu okamžitě vyloučit. Anamnéza bývá často neznámá a na EKG mohou být zachyceny změny, které nejsou jasně interpretovatelné či jsou staršího data. Současně bolest na hrudi nemusí být přítomna. V těchto případech se nelze vyšetření koncentrací cTn vyhnout a je třeba počítat s možným vlivem fyzické zátěže na hodnoty cTn. Interpretace výsledku se v těchto případech stává velmi obtížnou a není možné vyloučit další nutné vyšetřování, které generuje náklady, může zvyšovat délku hospitalizace a pravděpodobnost vzniku dalších komplikací. V důsledku lepších analytických vlastností moderních analytických souprav lze očekávat vyšší procento jedinců se zvýšenými hodnotami cTn po fyzické zátěži než dříve. Populace sledovaná v naší práci se skládala z jedinců dobře adaptovaných na zátěž podobného charakteru, kterou průměrný jedinec běžně nepodstupuje. Pro netrénovaného jedince se sedavým způsobem života může být míra zátěže, která způsobí vyplavení cTn, posunuta do nižších hodnot absolvované zátěže. Např. Savukoski publikovala ve studii zaměřené na hodinové cvičení pro začátečníky s kettlebellem elevaci cTn nad cut-off hodnotu u 18 % jedinců v případě hsTnI a 36 % jedinců v případě hsTnT (5). Toto tvrzení je ve shodě s našimi závěry, že k elevaci cTn není nutná dlouhotrvající či extrémní zátěž. Zejména v době algoritmicizace vyšetřovacích postupů založených na využití dostupných diagnostických možností však může docházet ke zbytečnému provádění nejen laboratorních testů. Je třeba pátrat po dalších možnostech, jakým způsobem by se mělo v podobných případech postupovat.

Vyšetření hladin galektinu-3 v souvislosti s fyzickou zátěží bylo studováno v kontextu se zátěží aerobního charakteru (61), popř. 30 a 60 kilometrového běhu (62,63). V animálním modelu byla však příčinou vzestupu galektinu-3 exprese v kosterních svalech, nikoliv v myokardu. Rovněž absence korelace se známkami fibrózy při zobrazení magnetickou rezonancí u sportovců podporují tuto hypotézu (63). U pacientů indikovaných k dipyridamolové zátěžové echokardiografii

došlo k významnému zvýšení galektinu-3 častěji ve skupině s pozitivním výsledkem zátěžového testu (64). Zařazení galektinu-3 do naší práce bylo provedeno vzhledem k možnosti nahlédnout na další patogenetický mechanismus ovlivnění myokardu v souvislosti se zátěží. V naší první studii je patrné zvýšení galektinu-3 v souvislosti s absolvovanou extrémní zátěží. Byla zjištěna korelace změn v koncentracích galektinu-3 se změnou koncentrace hsTnI. Zda mají jedinci s větším vzestupem koncentrace galektinu-3 v souvislosti s fyzickou zátěží vyšší riziko srdečního selhání či jiných kardiovaskulárních příhod, však vyžaduje provedení dalších studií.

Z pohledu renálních parametrů jsou námi provedené studie založené na stanovení koncentrace cystatinu C a NGAL v plazmě v první studii a kreatininu, cystatinu C v plazmě a NGAL a albuminu v moči ve studii s normalizovanou zátěží. Cystatin C a kreatinin v séru shodně stoupaly v obou studiích. Podobně reagoval i sérový NGAL v první studii. Výhodou druhé studie je, že sleduje rovněž příjem tekutin a úbytek hmotnosti v průběhu absolvované zátěže jako spolehlivý ukazatel vodní bilance. Souvislost mezi tekutinovým úbytkem a zmíněnými parametry jsme však neprokázali. Zejména na základě druhé námi provedené kontrolované studie lze tedy zpochybnit možný prerenální vliv jako faktor ovlivňující míru změny uvedených parametrů. Takový mechanismus je však v řadě prací zmiňován (24) jako významný faktor ovlivňující parametry renálních funkcí při zátěži nejen omezením průtoku ledvinami, ale i cestou „zahuštění“ vnitřního prostředí a „zvýšením koncentrace“ vyšetřovaných markerů. Vlivem redistribuce tekutin nemusí být tento faktor tak významný, jak je často zmiňováno, za předpokladu současného udržení určitého stupně prokrvení renálního parenchymu. Předpokladem je absence ovlivnění renálních funkcí dalším mechanismem, např. excesivní rabdomyolýzou (65).

Studie založené na sledování renálních parametrů v souvislosti se zátěží jsou založeny nejčastěji na sledování koncentrace kreatininu v séru (23–25), cystatin C byl v této souvislosti méně zkoumán (22). Provedené studie jsou obvykle ve shodě, že dochází k laboratorním známkám renální insuficience. McCullough ve své publikaci předpokládá, že tyto změny jsou v souvislosti se zátěží zapříčiněny uvolněním kreatininu jako produktu metabolismu kreatinu a zmiňuje možné ovlivnění přítomnou dehydratací (24). Lippi publikoval práci založenou na sledování laboratorních parametrů u 13 mužů po absolvování ultramaratonu. Hypotetizuje, že na základě významného omezení průtoku krve některými systémy v důsledku fyzické zátěže, např. gastrointestinálním traktem a ledvinami, může dojít k jejich poškození. Studie Lippiho a McCullougha se shodují, že v důsledku fyzické zátěže dochází k laboratorním známkám renální insuficience. Nicméně ve studii Wolyniece byl prováděn pravidelný sběr moče a odběry krve každých 25 km v průběhu 100 km dlouhého ultramaratonu a následně vypočtena clearance kreatininu. Bylo zjištěno, že navzdory změnám zjištěných na základě sérových koncentrací

kreatininu, při posuzování renálních funkcí pomocí clearance kreatininu nebyl pokles ve funkci ledvin zaznamenán (26).

Jsou k dispozici některé starší práce založené na clearance exogenních látek a je sledována jejich clearance v souvislosti s fyzickou zátěží. Např. Neviackas nezjistil žádné změny v clearance kyseliny paraaminohipurové a inulinu u běžců v chladném prostředí, avšak zjistil pokles inulinové clearance u běžců v teplém prostředí (66). Toto tvrzení podporuje teorii redistribuce krve při zátěži v chladném prostředí a možné překročení míry regulačního efektu redistribuce tekutin v teplém prostředí. Dále např. studie Irvinga prokázala, že clearance kreatininu je normální během závodu a až po skončení závodu dochází dokonce k jejímu zvýšení (67). Z právě uvedeného je zřejmé, že z pohledu vyšetřování renálních funkcí v souvislosti se zátěží je důležitý nejen zvolený marker hodnocení funkce ledvin, ale i postup při určení ovlivnění renálních funkcí, a v neposlední řadě též samotný design studie. V případě některých markerů, endogenních produktů metabolismu, je patrná hlavní limitace vyplývající z jejich zvýšeného obratu při zátěži (sérový kreatinin), u jiných zase zapojení např. do kaskády pochodů při zánětlivé reakci (sérový cystatin), která byla jako součást reakce na fyzickou zátěž publikována (68). Situaci mohou komplikovat dalších známé limitace uvedených markerů endogenní povahy, jak je známe z běžné klinické a laboratorní praxe, např. objem svalové hmoty. I z našeho pozorování absence vztahu mezi vodní bilancí a změnami sérového kreatininu a cystatinu C je zřejmé, že výpovědní hodnota těchto sérových markerů a odhadů GF na nich založených je během zátěže velmi omezená. Navzdory známým limitacím se proto jeví výhodné hodnocení renálních funkcí pomocí exogenně podávaných markerů, např. inulinu. Varianta s ustálenou koncentrací inulinu a sběrem moče je však zřejmě během zátěže málo reálná. V úvahu přicházejí postupy po jednorázovém podání exogenní látky, popřípadě opakované dynamické určení GF pomocí zobrazovacích metod.

Ve studiích založené na normalizované zátěži jsme na rozdíl od ostatních sledovaných markerů renálního poškození neprokázali statisticky signifikantní zvýšení v koncentraci močového NGAL a v případě poměru NGAL/kreatinin bylo zjištěno zvýšení s pouze hraniční statistickou významností. Z průběhu jednotlivých trendů je však patrné, že je v případě koncentrace NGAL i poměru NGAL/kreatinin přítomen výraznější vzestup zejména u dvou probandů. Ve zmíněných případech nebyl však zjištěn např. extrémnější vliv úbytku tekutin než u ostatních jedinců. U některých běžců je patrný dokonce i pokles po doběhnutí a je tedy zřejmé, že v případě NGAL v moči není průběh hladin u všech jedinců uniformní a nelze vyvodit obecně platné závěry **(Obrázek 8)**.

Lippi pozoroval u běžců ultramaratonu podobné změny sérového i močového NGAL jako my. Vysvětlení autoři hledali v kombinaci snížené perfuze ledvin, působení volných radikálů a indukci zánětlivých změn zátěží. K dispozici však měli pouze náběry před a po běhu, kdežto my u

močového NGAL vycházíme ze 3 časových bodů (před, po a 24 h po normalizované zátěži), které nám umožňují komplexnější zhodnocení dynamiky a trendu k normalizaci. Vzhledem k velmi variabilnímu individuálnímu průběhu močového NGAL při porovnání s dynamikou močového albuminu však nenacházíme odůvodnění, proč NGAL v moči uvádět jako marker poškození ledvin při fyzické zátěži.

U albuminurie v naší druhé studii je průběh změn poměrně uniformní u všech účastníků: vzestup po zátěži a návrat k bazálním hodnotám 24 hodin po zátěži (**Obrázek 8**). Individuálně jsou však změny vyjádřeny v různé míře. Při hledání možných faktorů, které ovlivňují míru zvýšení albuminurie jsme našli významnou pozitivní korelaci změny albuminurie s průměrnou tepovou frekvencí ($r = 0,51$; **Obrázek 20**, **Tabulka 10**). Nabízí se tak vysvětlení, že zkrácením diastoly při vyšší tepové frekvenci setrvávají glomerulární kapiláry delší dobu pod vlivem systolického tlaku a podobně jako u hypertenzních pacientů propustí více albuminu. Podobně silná korelace změny močového albuminu s průměrným laktátem během zátěže může naznačovat, že změny jsou vázány spíše na intenzitu metabolismu, než že by odrážely poškození ledvin. Obdobně lze uvažovat i o vzájemných korelacích změny albuminu, průměrného laktátu a změn sérového cystatinu C a kreatininu a jejich vazbě na průměrnou tepovou frekvenci během zátěže: zvýšení těchto parametrů může být pouze odrazem zvýšených metabolických nároků během zátěže. Poškození ledvin se nám vzhledem k přechodnému zvýšení markerů, absenci vazby na bilanci tekutin v naší studii a k literárním údajům naznačujícím zachování GF během zátěže jeví jako méně pravděpodobné vysvětlení. Přítomnost pozátěžové albuminurie či proteinurie je běžně publikována, avšak souvislost s případnými pozdějšími komplikacemi na úrovni poškození kardiovaskulárního systému či renálních funkcí prokázána nebyla (69,70).

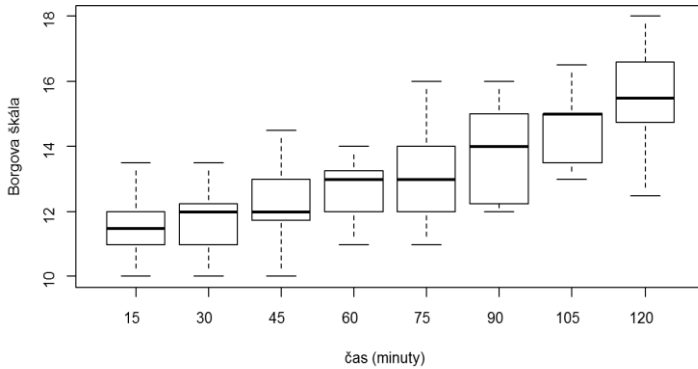
Jsou publikovány práce zabývající se souvislostí zvýšené koncentrace cystatinu C a neschopností adekvátně zvýšit tepovou frekvenci při zátěži u pacientů s metabolickým syndromem (71). V této studii, na rozdíl od našeho pozorování u zdravých sportovců při normalizované zátěži, měli pacienti s nízkou (neadekvátně zvýšenou) TF při zátěži vyšší cystatin C. Může jít o rozdíl mezi fyziologickou a patologickou adaptací – fyziologicky zajistí organismus dostatečnou glomerulární filtraci i přes snížený průtok ledvinami zvýšením TF a zvýšením cystatinu C a kreatininu v séru je způsobeno nerenálními vlivy. Patologicky chybí adekvátní zvýšení TF při zátěži a zvýšení cystatinu C je odrazem nedostatečné perfuze ledvin a poklesu glomerulární filtrace.

Zajímavý a velmi kontroverzní je námi pozorovaný vztah mezi změnami hsTnI a koncentrací cystatinu C v první studii. Čím nižší byly hodnoty cystatinu C po extrémní zátěži v soutěžním uspořádání, tím vyšší byl vzestup hsTnI po zátěži. V druhé studii jsme tuto souvislost neprokázali. Ačkoliv je za rizikový faktor kardiovaskulárních chorob a celkové mortality většinou

považována vysoká hodnota cystatinu C, některé práce našly poměrně přesvědčivý vztah mezi nízkými hodnotami cystatinu C a rizikem abdominálního aneurysmatu aorty nebo onemocněním věnčitých tepen (72). Vysvětlení autoři hledají ve snížení antiproteolytické kapacity, aktivaci metaloproteináz účastnících se v patofyziologii rozvoje aterosklerotického plátu a nastartování zánětlivých změn. Po zátěži je tento vztah popisován vzácně, nicméně Bjornstad v mnohočetné regresi našel hraničně významnou negativní korelaci eGFR odhadnuté pomocí cystatinu C s vrcholovou VO_2 u adolescentních diabetiků I. typu (73). Naše druhá studie však obdobný vztah neprokázala, resp. nebyla zjištěna statisticky signifikantní korelace.

Zvláštní problematikou je sledování míry hrazení energie pomocí jednotlivých energetických substrátů a s tím související nastavení zvolené zátěže, případně sledování příjmu energetických doplňků v průběhu zátěže. Bylo publikováno, že obsah svalového glykogenu v průběhu zátěže může souviset s poklesem výkonu. Např. Costill publikoval úbytek svalového glykogenu v druhé polovině tříhodinového běhu a s ním související úbytek výkonu při zvýšení subjektivně vnímaného pocitu únavy (74). Běžně doporučovaný tréninkový program je založen na prevenci vyčerpání svalového glykogenu, pokud možno co nejdelší dobu od startu ve formě adekvátně volené zátěže. Současně např. Americká společnost sportovní medicíny doporučuje v průběhu zátěže doplnění 30-60 g glycidů každou hodinu (75). Z uvedeného vyplývá, že při studiích koncipovaných obdobně jako v případě naší studie normalizované zátěže dochází v rozdílných časech od počátku zátěže v závislosti na řadě faktorů (míra trénovanosti, hrazení energie a další) k vyčerpání svalového glykogenu, což vede k ovlivnění RER a s tím související zvýšení subjektivní míry zátěže. Při přetrvávající stejné zátěži pak může dojít k vzestupu laktátu. Na grafu níže (**Obrázek 21**) je patrné, že při hodnocení subjektivní míry vnímání zátěže dle Borga byla ve vyšetřované populaci patrná tendence k vzestupu pocitu zátěže. Ta je běžně po prvních 60-90 minutách i přes konstantní zátěž pociťována více intenzivněji než v první hodině zátěže právě v důsledku zmíněných pochodů (74). Jako přínosný parametr sledování nastavení zvolené zátěže je proto vhodné volit nejen TF, ale rovněž sledovat spotřebu O_2 a výdej CO_2 . Jak je uvedeno v tabulce (**Tabulka 9**), změna v koncentracích hsTnT ani hsTnI nekorelovala s průměrnou TF během zátěže, poměru TF vůči maximální TF (TF/TF_{max}), ani průměrnou hodnotou ze sledovaného poměru VO_2/VO_{2max} . Některé práce se zabývaly možnou korelací změn v koncentracích cTn a TF, např. variability TF v časovém období od 2 dnů před závodem do 4 dnů po závodě. Studie Aagaarda uvádí, že u jedinců s delší dobou nutnou k návratu TF k normálu a u jedinců s větším poklesem TF po závodě byla zjištěna statisticky signifikantní korelace s koncentrací hsTnT (76). Naše studie byla koncipována odlišně a spíše jsme neočekávali zjištění souvislosti TF a změn v hodnotách cTn v průběhu dvouhodinového běhu

vzhledem k normalizované zátěži u všech jedinců. Absenci monitorace hodnot TF v pozátěžovém období však vnímáme jako limitaci naší práce.



Obrázek 21 Stupeň subjektivního vnímání zátěže hodnocený dle škály podle Borga každých 15 minut u všech účastníků studie normalizované dvouhodinové zátěže.

3.4 Závěr

Hlavním přínosem naší první práce je popis změn koncentrací a vztahů galectinu-3, hsTnI, CRP, NGAL a cystatinu C po extrémní sportovní zátěži soutěžního charakteru. Ve druhé studii jsme detailně popsali dynamiku kardiálních troponinů, kreatininu, cystatinu C v séru a NGAL a ACR v moči. V druhé studii je cenný zejména design studie, který umožnil aplikovat standardizovanou zátěž u všech probandů a hledat vztahy mezi laboratorními a echokardiografickými parametry a údaji o trénovanosti, výkonnosti a známkách dehydratace a přetížení organismu.

V naší studii zaměřené na stanovení hladin hsTnT a hsTnI u běžců během normalizované zátěže na běhacím ergometru v souvislosti s echokardiografickými a dalšími parametry bylo prokázáno, že síla stěny LK, relativní změna koncentrace kreatininu, tréninkový objem a tělesná teplota po doběhnutí mohou z části predikovat změnu v koncentraci hsTnT a hsTnI. Současně naše studie potvrdila, že elevace hsTn nad hodnoty před zátěží může být přítomna i v situacích, kdy není přítomna extrémní či dlouhotrvající zátěž. To vede k závěru, že i u netréovaných jedinců po zátěži, která pro trénovaného jedince nemusí být zdaleka zatěžující, např. po chůzi, se může tento jev v určitém procentu vyskytnout. Fyzicky zdatní jedinci s elevovanými hladinami troponinů po dvouhodinových a delších závodech tak tvoří jen pomyslnou špičku ledovce. Současně se nabízí možnost provedení dalších studií zaměřených na normalizovanou zátěž u netréované populace.

Problematika ovlivnění renálních parametrů v souvislosti se zátěží naráží na řadu úskalí. Například naše data podporují hypotézu, že zvýšení cystatinu C a kreatininu je spíše odrazem zvýšených metabolických nároků organismu během zátěže a souvisí se zvýšením tepové frekvence. Jako vhodnější se proto jeví zaměřit se více nejen na výběr markeru jako takového, např. některého z markerů exogenní povahy, ale i na možnost testování renálních parametrů v laboratorních podmínkách se snahou o provedení sběru moče.

Jak je zřejmé z naší druhé studie, hodnoty cTn souvisí se zatížením kardiovaskulárního aparátu, s renálními parametry, mírou tréninkové zátěže a tělesnou teplotou. Nabízí se tedy možnost využití kardiálních troponinů ve sportovní medicíně jako parametru odrážejícího míru trénovanosti a adaptace na zátěž, hypoteticky i jako screeningového markeru pro selekci sportujících jedinců s vyšším rizikem kardiovaskulárních komplikací. Otázkou zůstává, do jaké míry by bylo možno využít hodnoty cTn pro posouzení míry „overtrainingu“ či míry adaptace u jedinců, kteří podstupují fyzickou zátěž prakticky denně v rámci zavedeného tréninkového programu.

4 Seznam literatury

1. Lippi G, Cervellin G. Do we really need high-sensitivity troponin immunoassays in the emergency department? Maybe not. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 Jun 13];52(2). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2014.52.issue-2/cclm-2013-0524/cclm-2013-0524.xml>
2. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA*. 2010 Dec 8;304(22):2494–502.
3. Lavie CJ, Lee D, Sui X, Arena R, O’Keefe JH, Church TS, et al. Effects of Running on Chronic Diseases and Cardiovascular and All-Cause Mortality. *Mayo Clin Proc*. 2015 Nov;90(11):1541–52.
4. Maron BJ, Pelliccia A. The Heart of Trained Athletes. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1633–44.
5. Savukoski T, Mehtälä L, Lindahl B, Venge P, Pettersson K. Elevation of cardiac troponins measured after recreational resistance training. *Clinical Biochemistry*. 2015 srpen;48(12):803–6.
6. Nie J, George KP, Tong TK, Tian Y, Shi Q. Effect of Repeated Endurance Runs on Cardiac Biomarkers and Function in Adolescents: *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011 Nov;43(11):2081–8.
7. Vilela EM, Bastos JCC, Rodrigues RP, Nunes JPL. High-sensitivity troponin after running—a systematic review. *Neth J Med*. 2014 Jan;72(1):5–9.
8. Lippi G, Plebani M. High-Sensitive Troponin Testing and the “Runner’s Syndrome.” *The Journal of Emergency Medicine*. 2011 ervenec;41(1):85–7.
9. Michieisen ECHJ, Wodzic WKWH, Van Dieijen-Visser MP. Cardiac Troponin T Release after Prolonged Strenuous Exercise. *Sports Medicine*. 2008 květen;38(5):425–35.
10. 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.
11. 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 Listopad;52(22):1813–4.
12. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation: Evidence, Mechanisms, and Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 ervenec;56(3):169–76.
13. Gresslien T, Agewall S. Troponin and exercise. *International Journal of Cardiology*. 2016 Oct 15;221:609–21.
14. Bodor GS. Biochemical Markers of Myocardial Damage. *EJIFCC*. 2016 Apr 20;27(2):95–111.
15. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, et al. Exercise-Induced Cardiac Troponin T Release: A Meta-Analysis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007 Dec;39(12):2099–106.
16. Shave R, Röss P, Low D, George K, Gaze D. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *International Journal of Cardiology*. 2010 listopad;145(2):337–9.
17. Taggart P, Boyett MR, Logantha SJRJ, Lambiase PD. Anger, Emotion, and Arrhythmias: from Brain to Heart. *Front Physiol* [Internet]. 2011 Oct 19 [cited 2016 Jan 18];2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196868/>
18. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, et al. 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 Jun;13(3):388–97.
19. 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.

20. George K, Shave R, Oxborough D, Cable T, Dawson E, Artis N, et al. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Mar;10(2):238–43.
21. 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. *Journal of Applied Physiology.* 2012 Aug 1;113(3):418–25.
22. Mingels A, Jacobs L, Kleijnen V, Wodzig W, Dieijen-Visser M van. Cystatin C a marker for renal function after exercise. *Int J Sports Med.* 2009 Sep;30(9):668–71.
23. Lipman GS, Krabak BJ, Rundell SD, Shea KM, Badowski N, Little C. Incidence and Prevalence of Acute Kidney Injury During Multistage Ultramarathons. *Clin J Sport Med.* 2016 Jul;26(4):314–9.
24. Mccullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, Colar JM, Geddes T, Gold JM, et al. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. *Nephrology.* 2011 nov;16(2):194–9.
25. Lippi G, Banfi G. Exercise-related increase of cardiac troponin release in sports: An apparent paradox finally elucidated? *Clinica Chimica Acta.* 2010 duben;411(7–8):610–1.
26. Wolyniec W, Ratkowski W, Kasprowick K, Jastrzębski Z, Małgorzewicz S, Wittek K, et al. Glomerular Filtration Rate is Unchanged By Ultramarathon. *J Strength Cond Res.* 2017 Dec 27;
27. Krintus M, Kozinski M, Boudry P, Capell NE, Köller U, Lackner K, et al. European multicenter analytical evaluation of the Abbott ARCHITECT STAT high sensitive troponin I immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Nov;52(11):1657–65.
28. Chatard J-C, Mujika I, Goirienea JJ, Carré F. Screening young athletes for prevention of sudden cardiac death: Practical recommendations for sports physicians. *Scand J Med Sci Sports.* 2016 duben;26(4):362–74.
29. Casale PNMD, Devereux RBMD, Alonso DRMD, Campo E, Kligfield PMD. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation.* 1987 Mar;75(3):565–72.
30. Borg GAV. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Exercise in Sports & Exercise* 1982. 1982;14(5):377–81.
31. The New International Recommendations for Chronic Kidney Disease - AACC.org [Internet]. [cited 2017 Mar 8]. Available from: <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2014/october/kidney-disease>
32. Giménez MR, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, et al. Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol.* 2016 Nov 1;1(8):912–20.
33. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Jan 14;37(3):267–315.
34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015 leden;28(1):1–39.e14.
35. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Work group membership. *Kidney Int.* 2012;2:1.
36. Fu F, Nie J, Tong TK. Serum cardiac troponin T in adolescent runners: Effects of exercise intensity and duration. *International Journal of Sports Medicine.* 2009;30(3):168–72.
37. Kłapcińska B, Wańkiewicz Z, Chrapusta SJ, Sadowska-Krępa E, Czuba M, Langfort J. Metabolic responses to a 48-h ultra-marathon run in middle-aged male amateur runners. *European Journal of Applied Physiology.* 2013;113(11):2781–93.
38. Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ, Neilan TG, Siegel AJ, Januzzi JL, et al. Measurement of a Plasma Stroke Biomarker Panel and Cardiac Troponin T in Marathon Runners Before and After the 2005 Boston Marathon. *Am J Clin Pathol.* 2006 Aug 1;126(2):185–9.
39. Eijssvogels TMH, Hoogerwerf MD, Maessen MFH, Seeger JPH, George KP, Hopman MTE, et al. Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2015 Jan 1;18(1):88–92.

40. Li F, Yi L, Yan H, Wang X, Nie J, Zhang H, et al. High-sensitivity cardiac troponin T release after a single bout of high-intensity interval exercise in experienced marathon runners. *J Exerc Sci Fit.* 2017 Dec;15(2):49–54.
41. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, Mereles D, Amr A, Buss S, et al. Biomarker Changes after Strenuous Exercise Can Mimic Pulmonary Embolism and Cardiac Injury—A Metaanalysis of 45 Studies. *Clinical Chemistry.* 2015 Oct 1;61(10):1246–55.
42. Knechtle B, Nikolaidis PT. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun 1;9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992463/>
43. Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, et al. Cardiac Troponin Increases Among Runners in the Boston Marathon. *Annals of Emergency Medicine.* 2007;49(2):137–143.e1.
44. Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, Sturm W, Schwarzacher SP, Eibl G, et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *The American Journal of Cardiology.* 2001 Feb 1;87(3):369–71.
45. 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. *American Journal of Cardiology.* 2009;104(10):1434–40.
46. Cardiac Biomarker Changes After Endurance Sports [Internet]. American College of Cardiology. [cited 2018 Aug 2]. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/04/21/09-258-cardiac-biomarker-changes-after-endurance-sports>
47. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *The American Journal of Cardiology.* 1999 Duben;83(7):1085–9.
48. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schermund A, et al. Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology.* 2009 Apr;251(1):50–7.
49. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(8):998–1006.
50. 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. *Int J Sports Med.* 2005 Oct;26(8):645–50.
51. 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.
52. Máček M. Fyziologie a klinické aspekty pohybové aktivity. 2011.
53. Kenefick RW, Sawka MN. Heat Exhaustion and Dehydration as Causes of Marathon Collapse. *Sports Medicine.* 2007 Nov;37(4/5):378–81.
54. Tipton M, Bradford C. Moving in extreme environments: open water swimming in cold and warm water. *Extrem Physiol Med.* 2014 Jun 11;3:12.
55. Gimenez MR, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2014 Sep 7;35(34):2303–11.
56. Kimenai DM, Henry RMA, van der Kallen CJH, Dagnelie PC, Schram MT, Stehouwer CDA, et al. Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart.* 2016 Apr;102(8):610–6.
57. Lippi G, Impellizzeri F, Salvagno GL, Mion M, Zaninotto M, Cervellin G, et al. Kinetics of highly sensitive troponin I and T after eccentric exercise. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2010 Nov;48(11):1677–9.
58. Wong SL, Isserow S, Pudek M. Macro-troponin Causing Elevation in Cardiac Troponin I. *Canadian Journal of Cardiology.* 2014 Aug 1;30(8):956.e5-956.e6.
59. Warner JV, Marshall GA. High incidence of macro-troponin I with a high-sensitivity troponin I assay. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2016;54(11):1821–1829.

60. Franeková J, Bláha M, Bělohoubek J, Kotrbatá M, Sečník P, Kubíček Z, et al. A clinical and laboratory approach used to elucidate discordant results of high-sensitivity troponin T and troponin I. *Clinica Chimica Acta*. 2015 Jun 15;446:128–31.
61. Khajeian N, Moghadasi M. Effect of 8 weeks regular endurance training on galectin-3 changes after a strenuous aerobic exercise. *Journal of Physical Activity and Hormones*. 2017 Sep 1;1(3):29–38.
62. Salvagno GL, Schena F, Gelati M, Danese E, Cervellini 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.
63. Haettasch R, Spethmann S, De Boer RA, Ruifrok WPT, Schattke S, Wagner M, et al. Galectin-3 increase in endurance athletes. *Eur Heart J [Internet]*. 2013 Aug 1 [cited 2018 Jul 21];34(suppl_1). Available from: https://academic-oup-com.ezproxy.is.cuni.cz/eurheartj/article/34/suppl_1/P5765/2863502
64. Lippi G, Salvagno GL, Robuschi F, Scioscioli F, Ruffini L, Cervellini G. Influence of dipyridamole stress echocardiography on galectin-3, amino-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and high-sensitivity troponin T. *Acta Cardiol*. 2014 Aug;69(4):377–83.
65. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Med*. 2007;37(4–5):361–3.
66. Neviackas JA, Bauer JH. Renal function abnormalities induced by marathon running. *South Med J*. 1981 Dec;74(12):1457–60.
67. Irving RA, Noakes TD, Irving GA, Van Zyl-Smit R. The Immediate and Delayed Effects of Marathon Running on Renal function. *The Journal of Urology*. 1986 Dec 1;136(6):1176–80.
68. The effect of physical activity on mediators of inflammation - Nimmo - 2013 - Diabetes, Obesity and Metabolism - Wiley Online Library. [cited 2018 Aug 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.12156>
69. Bellinghieri G, Savica V, Santoro D. Renal alterations during exercise. *J Ren Nutr*. 2008 Jan;18(1):158–64.
70. Robinson ES, Fisher ND, Forman JP, Curhan GC. Physical Activity and Albuminuria. *Am J Epidemiol*. 2010 Mar 1;171(5):515–21.
71. Tanindi A, Olgun H, Tuncel A, Celik B, Pasaoglu H, Boyaci B. Exercise electrocardiographic responses and serum cystatin C levels among metabolic syndrome patients without overt diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:59–65.
72. Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *Journal of Cardiology*. 2013 Dec 1;62(6):331–5.
73. Bjornstad P, Cree-Green M, Baumgartner A, Maahs DM, Cherney DZ, Pyle L, et al. Renal Function Is Associated With Peak Exercise Capacity in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Jan;38(1):126–31.
74. Costill DL, Hargreaves M. Carbohydrate nutrition and fatigue. *Sports Med*. 1992 Feb;13(2):86–92.
75. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Mar;41(3):709–31.
76. Aagaard P, Sahlén A, Bergfeldt L, Braunschweig F. Heart rate and its variability in response to running-associations with troponin. *Med Sci Sports Exerc*. 2014 Aug;46(8):1624–30.

5 Seznam zkratk

ALT – alaninaminotransferáza
AST – aspartátaminotransferáza
BMI – body mass index
BSA – body surface area
cTn – kardiální troponiny
CW – continuous wave
CŽT – centrální žilní tlak
DDŽ – dolní dutá žíla
DF – dechová frekvence
EF – ejekční frakce
EKG – elektrokardiogram
GF – glomerulární filtrace
hsTn – vysoce senzitivní troponiny (high sensitivity troponins)
hsTnI – vysoce senzitivní troponin I
hsTnT – vysoce senzitivní troponin T
LiHep – Lithium Heparin
LK – levá komora srdeční
LoD – limit detekce (Limit of detection)
MET – metabolický ekvivalent
MR – magnetická rezonance
NGAL – lipokalin asociovaný s gelatinázou neutrofilů
NSTEMI – infarkt myokardu bez elevací ST úseku
PAPs – systolický tlak v plicnici
PW-TDI – pulzní dopplerovská tkáňová echokardiografie
RER – respiratory Exchange ratio
RQ – respirační kvocient
SV – systolický objem
STEMI – infarkt myokardu s elevací ST úseku
TF – tepová frekvence
TFmax – maximální tepová frekvence
TK – tlak krevní
U – urine
VC – vitální kapacita plic
VO₂ – spotřeba kyslíku
VO₂max – maximální spotřeba kyslíku

6 Seznam publikací autora

Brož P, Rajdl D, Novak J, Hromadka M, Racek J, Trefil L, et al. High-Sensitivity Troponins after a Standardized 2-Hour Treadmill Run. 2018. *Journal of Medical Biochemistry*. Article in Press.

Accepted December 5, 2017.

Brož P, Rajdl D, Racek J, Zeman V, Novák J, Trefil L. Relationship between cold water swimming and increased cardiac markers: A pilot study. *Klinicka Biochemie a Metabolismus*. 2017;25(1):27–31.

Jehlicka P, Matas M, Rajdl D, Huml M, Mocková A, Dort J, Brož P, Sýkora J. How to assess high-sensitive troponin T in newborns? *Cesko-Slovenska Pediatrie*. 2016;71(4):212–5.

Mrázová K, Zeman D, Božecká K, Ženková J, Brož P, Mareš J, et al. Doporučení k vyšetřování mozkomíšního moku. Dostupné z:

http://www.cskb.cz/res/file/doporuceni/Dop_likvor_20161201.pdf

Brož P, Rajdl D, Racek J, Zenkova J, Petrikova V. Cerebrospinal fluid spectrophotometry. Do we need to hurry? *Klinicka Biochemie a Metabolismus*. 2017;25(4):186–8.

Brož P, Rajdl D, Racek J, Zenkova J, Petrikova V. Influence of pneumatic tube system transport on routinely assessed and spectrophotometric cerebrospinal fluid parameters. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017,55(1),pp 47–52. Dostupné z:

<http://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2016-0143/cclm-2016-0143.xml>

Brož P, Rajdl D, Racek J, Petr T, Vitek L. Two cases of spuriously elevated cerebrospinal glucose concentration. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015;52(1):161–4.

Tomešová J, Gruberová J, Brož P, Lacigová S, Krčma M, Rušavý Z. Methods of skin microcirculation assessment. *Vnitřní Lekarství*. 2013;59(10):895–902.

Brož P, Ženková J, Řezáčová K. Cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Klinicka Biochemie a Metabolismus*. 2013;21(4):220–5.

Lacigová S, Čechurová D, Brož P, Gruberová J, Jankovec Z, Žourek M, et al. Glycated haemoglobin - Is it its exclusive position in diabetology under threat? *Vnitřní Lekarství*. 2008;54(3):251–6.

