

Hjärtmarkörer ökar efter intensiv motion – oklar klinisk betydelse

DATA FRÅN FÖRSTUDIE AV KALMAR IRONWOMAN-STUDIEN VISAR PÅ TROPONIN T-VÄRDEN SOM VID HJÄRTINFARKT

Regelbunden motion är bra för människans hälsa [1, 2]. Däremot är det omdiskuterat hur mycket fysisk aktivitet som är optimal för hälsan och välbefinnandet och om det finns en gräns där negativa effekter av för mycket motion börjar överväga [3-14].

Misstankarna om en gräns mellan nyttig och skadlig motion baseras på bl a förändringar av biokemiska markörer efter exempelvis maratonlöpning [15-31], epidemiologiska data om förhöjd risk för förmaksflimmer [32-35], magnetkameraundersökningar av hjärtat som visar hjärtmuskelfibros [36], djurförsök [37], dilatation och dysfunktion av höger kammare [38-40] och inflammatoriska processer initierade av intensiv träning [29, 41, 42].

Diskussionen kring skadeeffekterna av uthållighetsidrott är av särskild betydelse, eftersom antalet människor som engagerar sig i t ex maratonlöpning har ökat markant under de senaste åren, och debatten har därför nått även dagstidningar [43, 44].

Speciell uppmärksamhet har idrottsrelaterade förhöjningar av hjärtmarkörer fått. Det är fortfarande omdebatterat om fenomenet står för en hjärtmuskelskada eller om det är resultat av en godartad och tillfällig permeabilitetsändring av hjärtmuskulcellmembranen [45].

Det kan emellanåt uppstå beslutsvårigheter när en atlet söker för bröstsmärtor efter en tävling. Kombinationen av bröstsmärtor och tidig repolarisation på EKG samt troponinläckage kan i sådana situationer vara svårbedömbart även för en erfaren läkare. Många icke-professionella triatleter är dessutom i en ålder då koronarsjukdom blir vanligare, och det har rapporte-

Jörg Carlsson, överläkare, hjärtsektionen, Länssjukhuset i Kalmar; adjungerad professor; apl professor, Justus-Liebig Universität Giessen, Tyskland
 ● jorg.carlsson@ltkalmar.se

Thony Ragnarsson, universitetsadjunkt

Tom Danielsson, universitetsadjunkt; de båda sistnämnda institutionen för idrottsvetenskap; samtliga tre Linnéuniversitetet, Kalmar

Therése Johansson, leg sjuksköterska

Hendrik Schreyer, läkare; de båda sistnämnda hjartsektionen, Länssjukhuset, Kalmar

Antonia Breyne, läkarstudent, Justus-Liebig Universität Giessen, Tyskland

Patrick Bergman, med dr, leg sjukgymnast, universitetslektor, institutionen för idrottsvetenskap, Linnéuniversitetet, Kalmar

TABELL 1. Bakgrundskarakteristik.

Variabel	Kvinnor (n = 15)	Man (n = 15)
●  Alder, r ^a	40,1 ± 7,6	45,1 ± 3,5
● Längd, cm ^b	167,8 ± 5,7	181,7 ± 7,2
● Vikt, kg ^b	62,9 ± 7,2	78,4 ± 12,6
● BMI	22,1 ± 2,2	23,7 ± 2,7
● Tavlingstid, min ^a	795,4 ± 79,9 (n = 14)	712,1 ± 85,1
● Blodtryck, mm Hg		
Systoliskt	124 ± 8,4	130 ± 14,9
Diastoliskt	76 ± 8,4	78 ± 8,9

^a Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,05.

^b Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,001.

rats högre koronar kalcium-poäng hos maratonlöpare än kontrollpersoner [46].

Vi presenterar data från ett studentarbete (Tony Ragnarsson) som en förstudie av Kalmar IronWoMan-studien, där kvinnliga och manliga deltagare i tävlingen Kalmar Ironman 2015 har undersökts.

METOD

30 tävlande (15 kvinnor och 15 män) i Kalmar Ironman deltog i föreliggande förstudie som omfattade en enkät kring träningsvanor, ett EKG före tävlingen samt 5-8 dagar efter tävlingen och ekokardiografiundersokning inom 2 månader före tävlingen samt venös blodprovtagning 1 vecka före, direkt efter och 5-8 dagar efter tävlingen. Provtagningen inkluderade bl a följande parametrar: kreatinkinas, myoglobin, kreatinin, P-NT-proBNP och troponin T. EKG bedömdes enligt de europeiska rekommendationerna [47], och avvikelserna delades in i vanliga och träningsrelaterade respektive ovanliga och icke-träningsrelaterade fynd. Transtorakal ekokardiografiundersokning gjordes enligt klinisk standard 6-12 veckor före tävlingen.

Tävlingen omfattade 3 860 m simning i Kalmar-sund, 180 km cykling på fastlandet och på Öland samt 42,2 km löpning.

Män och kvinnor jämfördes med t-test och Mann-Whitneys test för kontinuerliga variabler samt χ^2 för kategoriska variabler. De statistiska analyserna gjordes med Statistica, version 12.

RESULTAT

Deltagarnas bakgrundskarakteristik visas i Tabell 1. Alla utom en kvinna som avbröt tävlingen under sim-

HUVUDBUDSKAP

- Intensiv uthållighetsidrott som maratonlöpning och triathlon påverkar alla organsystem, och akuta förändringar har visats inte minst för hjärt- och njurfunktion.
- Vi rapporterar data från 30 deltagare i Kalmar Ironman (15 män, 15 kvinnor) som undersökts med EKG, ekokardiografi och blodprov.
- Akuta stegringar av hjärt-, muskel- och njurvarden var mycket vanliga. Samtliga deltagare förutom en uppvisade direkt efter tävlingen troponin T-värden som skulle vara förenliga med diagnosen hjärtinfarkt.
- Det är oklart om troponinlackaget står för en hjärtmuskelskada eller om det är en godartad konsekvens av en tillfällig ändring av permeabiliteten av hjartmuskulcellerna.

TABELL 2. EKG-fynd presenterade enligt europeiska rekommendationer [47].

EKG-fynd	Kvinnor (n=15)	Män (n=15)
● Normalt EKG, antal (%)	4 (26,7)	1 (6,7)
Vanliga, träningsrelaterade fynd:		
● Sinusbradykardi	8	6
● AV-block I/II, Wenckebachs block	0	2
● Inkomplett högergrenblock	2	3
● Tidig repolarisation	2	7
● Tecken på vänsterkammahypertrofi ^a	0	7
Ovanliga, icke-träningsrelaterade fynd:		
● T-vågsinversion i minst två intilliggande avledningar	1	3
● Kriterier för förstoring av vänster förmak	3	5
● Kort PQ-intervall	3	0

^a Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,01

TABELL 3. Fynd vid ekokardiografiundersökning.

Ekokardiografifynd	Kvinnor (n=15)	Män (n = 15)
● Vänster kammares slutdiastoliska diameter, mm ^a	48,1 ± 3,9	52,5 ± 5,0
● Vänster kammares slutdiastoliska diameter, mm/m ^{2a}	28,4 ± 2,4	26,4 ± 2,6
● Tjocklek septum, mm ^b	9,5 ± 1,6	11,2 ± 1,5
● Tjocklek bakvägg, mm ^c	9,1 ± 1,2	10,7 ± 1,0
● Ejektionsfraktion, %	68,2 ± 3,7	68,0 ± 4,9
● Vänster förmak parasternalt, mm ^a	35,4 ± 4,2	38,5 ± 2,9
● Vänster förmak, mm/m	20,8 ± 2,5	19,4 ± 1,5
● Höger kammare parasternalt, mm	31,6 ± 3,7	33,3 ± 3,7
● Höger kammare, mm/m	20,1 ± 1,7	21,8 ± 2,5
● Höger förmak, fyrrkammarsbild, yta, cm	18,2 ± 2,9	19,2 ± 3,1

^a Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,05.

^b Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,01.

^c Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,001.

TABELL 4. Biokemiska parametrar före, direkt efter och 5–8 dagar efter tävlingen.

Laboratorieanalys	Före tävlingen	Direkt efter tävlingen	5–8 dagar efter tävlingen
Kreatinkinas, µkat/l (referensintervall <3,6)			
● Män	3,7 ± 2,1 ^a	48,1 ± 44,1	4,5 ± 4,0
● Kvinnor	1,5 ± 0,7	30,5 ± 41,5	3,1 ± 3,6
Myoglobin, µg/l (referensintervall <72)			
● Män	58,3 ± 35,9	2 449 ± 1 923	51,3 ± 38,5
● Kvinnor	30,6 ± 11,0	1 134 ± 756 ^b	50,4 ± 67,7
Kreatinin, µmol/l (referensintervall 60–100)			
● Män	87,4 ± 11,4	119,9 ± 23,4	85,1 ± 12,1
● Kvinnor	73,0 ± 13,4	84,1 ± 14,1 ^c	69,6 ± 6,3
P-NT-proBNP, ng/l (referensintervall <300)			
● Män	60,1 ± 25,2	658,7 ± 354,9	61,9 ± 22,7
● Kvinnor	95,5 ± 69,5	907,9 ± 433,1	76,9 ± 26,9
Troponin T, ng/l (referensintervall <15)			
● Män	8,5 ± 4,3	68,1 ± 41,1	7,4 ± 4,4
● Kvinnor	7,1 ± 4,9	54,3 ± 49,5	5,8 ± 1,7

^a Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,01.

^b Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,05.

^c Signifikant skillnad mellan män och kvinnor, P < 0,001.

TABELL 5. Variationsvidd av laboratorievärden direkt efter tävlingen – män och kvinnor – och procentandel patologiska värden.

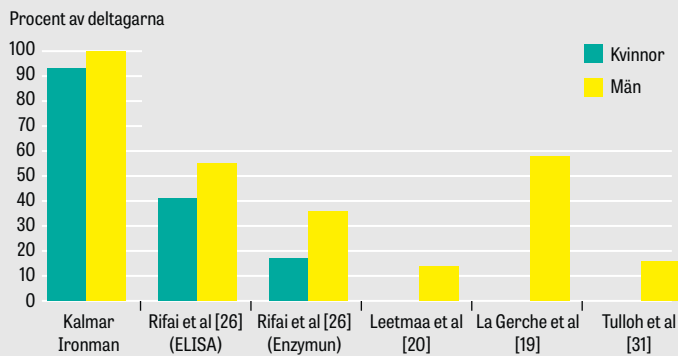
Laboratorieanalys	Kvinnor (n = 14)	Män (n = 15)
Kreatinkinas, µkat/l	6,7–170	9,4–180
● Patologiska värden, n (%)	14 (100)	15 (100)
Myoglobin, µg/l	140–2900	540–7500
● Patologiska värden, n (%)	13 (93)	15 (100)
P-NT-proBNP, ng/l	340–1900	220–1200
● Patologiska värden, n (%)	14 (100)	12 (80)
Kreatinin, µmol/l	62–121	90–191
● Patologiska värden, n (%)	2 (14)	14 (93)
Troponin T, ng/l	7–150	25–170
● Patologiska värden, n (%)	13 (93)	15 (100)

ningen kom i mål med en tidspridning mellan 10 timmar 7 minuter och 15 timmar 24 minuter.

Hos 7 män (47 procent) visade EKG före tävlingen tecken på vänsterkammahypertrofi (Tabell 2); dock bekräftade ekokardiografiundersökningen inte detta i något fall. Några ekokardiografifynd presenteras i Tabell 3. 5 av männen och 10 av kvinnorna hade lätt förstörd vänster kammare (slutdiastolisk diameter >27 mm/m² kroppsytta). Vänster förmaksstorlek översteg inte 25 mm/m² kroppsytta hos någon av deltagarna, medan höger kammars storlek var förstörd (>24 mm/m² kroppsytta) hos bara 1 kvinna.

Blodprovresultaten presenteras i Tabell 4 och 5. Alla parametrar steg signifikant från före tävlingen till direkt efter tävlingen (P < 0,001) hos såväl kvinnorna som männen, även om kvinnorna hade signifikant lägre värden för myoglobin och kreatinin efter tävlingen än männen (Tabell 4). Myoglobin- och kreatinin-

»Misstankarna om en gräns mellan nyttig och skadlig motion baseras på bl a förändringar av biokemiska markörer efter exempelvis maratonlöpning ...«

FIGUR 1. Troponinstegring över hjärtinfarktgränsvärdet efter triathlon

► Alla data kommer från triathlon med ironman-distans utom Leetmaa et al [20] där distanserna var 4 km simning, 120 km cykling och 30 km löpning. Rifai et al [26] rapporterade två olika metoder (ELISA och Enzymun) för att bestämma troponin T. Leetmaa et al [20] rapporterade bara om 14 manliga atleter. La Gerche et al [19] respektive Tulloh et al [31] hade 20 manliga och 7 kvinnliga respektive 36 manliga och 2 kvinnliga deltagare, men resultaten rapporterades för hela gruppen utan hänsyn till kön.

stegringarna var signifikant korrelerade med varandra liksom myoglobin och kreatinkinas direkt efter tävlingen (alla $P < 0,001$). Det fanns en signifikant korrelation mellan troponin och P-NT-proBNP direkt efter tävlingen ($P < 0,001$).

DISKUSSION

Bara 26,7 procent av kvinnorna och 6,7 procent av männen hade helt normalt EKG. Fördelningen av avvikande fynd var olika för män och kvinnor (Tabell 2). Jämfört med uthållighetsidrottare på elitnivå hade Kalmartriathlonerna något lägre frekvens av avvikelser [47-50]. Värdet av EKG har diskuterats i litteraturen, framför allt som ett enkelt instrument för att identifiera riskpersoner som behöver utvidgad diagnostik inför träning och tävling [47, 48]. I vårt material fanns det inga patologiska fynd som skulle ha föranlett vidare kardiologisk diagnostik.

Det fanns en rad icke-träningsrelaterade ekokardiografiska fynd men inga avgränsningsproblem gentemot högerkammarmarkdiomyopati. Ingen av deltagarna hade ekokardiografiverifierad hypertrofi av vänsterkammaren, trots att 2 av kvinnorna och 7 av männen hade EKG-kriterier för det. Tidig repolarisation [51] sågs hos endast 2 (13 procent) av de kvinnliga och 3 (20 procent) av de manliga deltagarna, vilket var betydligt lägre än publicerade siffror för elitidrottare [47].

Omdiskuterat vad troponinstegringen står för

Av våra deltagare hade 93 procent av kvinnorna och samtliga män fått troponinstegring över det diagnostiska gränsvärdet för hjärtinfarkt (Tabell 5). En nyligen publicerad metaanalys beskriver en uttalad heterogenitet i studieresultaten med mellan 0 procent och 100 procent förhöjda troponinvärden beroende på analystyp och idrott [28]. Medan en äldre metaanalys har beskrivit troponinstegringar hos 51 procent av maratonlöpare [25], har andra undersökningar inte

kunnat visa troponinförhöjningar, inte heller en undersökning där 18 manliga atleter hade sprungit ett ultramaratonlopp på 308 km inom ca 60 timmar [17]. Även troponinmätningar efter triathlon [19, 20, 24, 26, 31] har gjorts med varierande resultat (Figur 1).

Det är omdiskuterat vad troponinstegringen i detta sammanhang står för. Är den ett fysiologiskt och godartat fenomen där förändrad metabolism av hjärtmuskelcellerna och högre cellmembranpermeabilitet leder till troponinläckage, eller är den tecken på irreversibel hjärtmuskelcellsöd [10, 30, 45, 46]? Frågan kan i nuläget inte slutgiltigt besvaras [28, 45, 52]. Troponin har tidigare visat sig vara en prognostisk markör oavsett klinisk bakgrund [53, 54].

Även troponinförhöjningar efter supraventrikulära takykardier, spontana [55] eller inducerade [56], har prognostisk betydelse för framtida händelser som död, hjärtinfarkt och kardiologisk sjukhusvård [55]. Därmed borde man vara försiktig med att avfärda troponinförhöjningarnas prognostiska betydelse efter uthållighetsidrott [46].

Volym- eller tryckbelastning ger utsläpp av NT-proBNP

NT-proBNP efter triathlon har tidigare undersökts av endast en forskargrupp [20], som fann en signifikant stegring direkt efter tävlingen, men inget värde hos de 14 männen i studien översteg gränsen för hjärtsviktsdiagnos. I motsats till denna rapport kan vi konstatera att alla kvinnor och 80 procent av männen hade värden som översteg 300 ng/l, vilket är (för åldern) gränsen för hjärtsviktsdiagnos.

Det fanns inga signifikanta korrelationer mellan NT-proBNP och ålder, BMI och njurfunktion [57, 58] i vårt material, som dock inte hade någon större spridning vad gäller vare sig BMI eller ålder. Utsläpp av NT-proBNP från hjärtmuskelceller sker som följd av volym- eller tryckbelastning. Flera studier har med ekokardiografi- [19, 39, 40] och magnetkameraundersökning [23] visat att det är framför allt höger kammare som är påverkad av uthållighetsidrott: höger kammare dilaterar akut under ansträngningen och ejektionsfraktionen i höger kammare minskar [19, 39, 40].

Några av de beskrivna förändringarna i höger kammars pumpfunktion kan hålla i sig under 1 vecka efter tävlingen [23]. Signifikanta korrelationer mellan förändringar i höger kammars ejektionsfraktion och såväl troponin som NT-proBNP har rapporterats [40]. Troponin- och NT-proBNP-stegringen var signifikant korrelerad i vårt material ($r = 0,54$; $P < 0,001$).

Myoglobin och kreatinkinas visar skelettmuskelskada

Myoglobin- och kreatinkinasstegringar som representerar skelettmuskelskada har rapporterats efter såväl maraton [59] som triathlon [24, 26, 42]. De stegring-

»Därmed borde man vara försiktig med att avfärda troponinförhöjningarnas prognostiska betydelse efter uthållighetsidrott ...«

är som observerades efter Kalmar Ironman var dock signifikant högre än tidigare publicerade resultat [24, 26].

Det finns inte så många uppgifter om kreatininstegring efter triathlon i litteraturen, och en så uttalad stegring som hos de manliga deltagarna i Kalmar Ironman har tidigare rapporterats endast hos äldre deltagare i Lidingöloppet [60]. Att upprepade njurfunktionsskador efter uthållighetsidrott skulle medföra långsiktiga följder är dock osannolikt och har, i motsats till hjärtmuskelskada, inte diskuterats i litteraturen.

Fortsatt studie av troponinförhöjningens betydelse

God kännedom om ovan nämnda biokemiska förändringar efter extrema ansträngningar kan hjälpa till att undvika onödiga undersökningar och behandlingar när atleter söker akutsjukvård efter tävlingar.

Den fortsatta Kalmar IronWoMan-studien kommer att försöka ta reda på vad troponinförhöjningen står för genom mätning av hjärtmarkörer med större molekylstorlek, där passage genom intakta cellmembran är mycket osannolikt. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2016;113:D3CR*

SUMMARY

Biochemical changes after strenuous exercise – data from the Kalmar Ironman

Strenuous and prolonged exercise like marathon, ultra running and triathlon can lead to changes in biomarkers of cardiac, muscle and kidney functional damage. We present the data of 30 (15 men, 15 women) participants of the Kalmar Ironman 2015. Pre-race electrocardiograms and echocardiograms showed a high frequency of abnormalities. Post race elevations of troponin T, creatine kinase, myoglobin, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, and creatinine returned to normal in almost all cases within 5–8 days. In all but one participant the troponin T pattern was compatible with the diagnosis of myocardial infarction. It is an up-to-date unanswered question whether the increase of troponin represents myocardial damage or just is a benign consequence of an intermittent change of the permeability of myocardial cell membranes.

REFERENSER

1. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ, et al. Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:472-81.
2. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1244-53.
3. Armstrong MEG, Green J, Reeves GK, et al. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity. Large prospective study of women in the United Kingdom. *Circulation*. 2015;131:721-9.
4. Arem H, Moore SC, Patel A, et al. Leisure time physical activity and mortality. A detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med*. 2015;175:959-67.
5. Huxley RR. Physical activity. Can there be too much of a good thing? *Circulation*. 2015;131:692-4.
6. La Gerche A, Heidbuchel H. Can intensive exercise harm the heart? You can get too much of a good thing. *Circulation*. 2014;130:992-1002.
7. Lee DC, Lavie CJ, Vedanthan R. Optimal dose of running for longevity. Is more better or worse? *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:420-2.
8. Levine BD. Can intensive exercise harm the heart? The benefits of competitive endurance training for cardiovascular structure and function. *Circulation*. 2014;130:987-91.
9. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac mortality. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(3):232-40.
10. O'Keefe JH, Patil HR, Lavie CJ, et al. Potential adverse effects from excessive endurance exercise. *Mayo Clin Proc*. 2012;87:587-95.
11. Predel HG. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2014;35:3091-6.
12. Scharhag J, Löllgen H, Kindermann W. Competitive sports and the heart: benefit or risk. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:14-24.
13. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, et al. Dose of jogging and long-term mortality. The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:411-9.
14. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2015;36:1445-53.
15. Eijssvogels TMH, Hoogerwerf MD, Oudegeest-Sander MH, et al. The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. *Int J Cardiol*. 2014;171:e3-4.
16. Eijssvogels TMH, Hoogerwerf MD, Maessen MFH, et al. Predictors of cardiac troponin release after a marathon. *J Sci Med Sport*. 2015;18:88-92.
17. Kim YJ, Shin YO, Lee JB, et al. The effects of running a 308 km ultra-marathon on cardiac markers. *Eur J Sport Sci*. 2014;14:S92-7.
18. Kim YJ, Ahn JK, Shin KA, et al. Correlation of cardiac markers and biomarkers with blood pressure of middle-aged marathon runners. *J Clin Hypertens*. 2015;17:868-73.
19. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, et al. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart*. 2008;94:860-6.
20. Leetmaa TH, Dam A, Glinborg D, et al. Myocardial response to a triathlon in male athletes evaluated by doppler tissue imaging and biochemical parameters. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18:698-705.
21. Legaz-Arrese A, López-Laval I, George K, et al. Individual variability of high-sensitivity cardiac troponin levels after aerobic exercise is not mediated by exercise mode. *Biomarkers*. 2015;20:219-24.
22. Middleton N, George K, Whyte G, et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1813-6.
23. Mousavi N, Czarniecki A, Kumar K, et al. Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. *Am J Cardiol*. 2009;103:1467-72.
24. Park CH, Kim KB, Han J, et al. Cardiac damage biomarkers following a triathlon in elite and non-elite triathletes. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2014;18:419-23.
25. Regwan S, Hulten EA, Martinho S, et al. Marathon running as a cause of troponin elevation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Cardiol*. 2010;23:443-50.
26. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, et al. Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii ironman triathlon. *Am J Cardiol*. 1999;83:1085-9.
27. Savukoski T, Mehtälä L, Lindahl B, et al. Elevation of cardiac troponins measured after recreational resistance training. *Clin Biochem*. 2015;48:803-6.
28. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frankenstein L, et al. Biomarker changes after strenuous exercise can mimic pulmonary embolism and cardiac injury - a metaanalysis of 45 studies. *Clin Chem*. 2015;61:1246-55.
29. Scherr J, Braun S, Schuster T, et al. 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43:1819-27.
30. Shave R, Baggish A, George K, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation. Evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:169-76.
31. Tulloh L, Robinson D, Patel A, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise - the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med*. 2006;40:605-9.
32. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. *Eur Heart J*. 2013;34:3624-31.
33. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, et al. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. *Heart*. 2014;100:1037-42.
34. Myrstad M, Nystad W, Graff-Iversen S, et al. Effect of years of endurance exercise on risk of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2014;114:1229-33.
35. Hällmarker U, Åsberg S, Michaëlsson K, et al. Risk of recurrent stroke and death after first stroke in long-distance ski race participants. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002469.
36. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, et al. Myocardial late gadolinium enhancement; prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. *Radiology*. 2009;251:50-7.
37. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, et al. Cardiac arrhythmic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011;123:13-22.
38. Hewing B, Schattke S, Spethmann S, et al. Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:13.
39. La Gerche A, Claessens G, Dymarkowski S, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction is associated with ventricular arrhythmias in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2015;36:1998-2010.
40. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33:998-1006.
41. Kim H, Lee Y, Kim C. Changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), plasma CPK and plasma hs-CRP in relation to running distance in a marathon (42.195 km) and an ultra-marathon (200 km) race. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105:765-70.
42. Susuki K, Peake J, Kazunori N, et al. Changes in markers of muscle damage, inflammation and HSP70 after an Ironman triathlon race. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98:525-34.
43. Helliker K. One running shoe in the grave. New studies on older endurance athletes suggest the fittest reap few health benefits. *The Wall Street Journal*. 27 nov 2012. <http://www.wsj.com/articles/SB1000142412788732330604578145462264024472>
44. Rosenbaum L. Extreme exercise and the heart. *The New Yorker*. 15 jul 2014. <http://www.newyorker.com/tech/elements/extreme-exercise-and-the-heart>
45. White HD. Pathobiology of troponin elevations. Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2406-8.
46. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, et al; Marathon Study Investigators, Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29:1903-10.
47. Corrado D, Pelliccia A, Heidbuchel H, et al. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete. *Eur Heart J*. 2010;31:243-59.
48. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. The Seattle criteria increase the specificity of preparticipation ECG screening among elite athletes. *Br J Sports Med*. 2014;48:1144-50.
49. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J, et al. Comparison of frequency of significant electrocardiographic abnormalities in endurance versus nonendurance athletes. *Am J Cardiol*. 2014;113:1567-73.
50. Brosnan M, La Gerche A, Kumar S, et al. Modest agreement in ECG interpretation limits the application of ECG screening in young athletes. *Heart Rhythm*. 2015;12:130-6.
51. Aagaard P, Sydow J, Börjesson M, et al. Tidig repolarisation på EKG. Definition, prevalens och prognostisk betydelse. *Läkartidningen*. 2015;112:DLUT.
52. Agewall S, Giannitsis E. Troponin elevation in coronary ischemia and necrosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:396.
53. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61:646-56.
54. Waxman DA, Hecht S, Schappert J, et al. A model for troponin I as a quantitative predictor of in-hospital mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1755-62.
55. Chow GV, Hirsch GA, Spragg DD, et al. Prognostic significance of cardiac troponin I levels in hospitalized patients presenting with supraventricular tachycardia. *Medicine*. 2010;89:141-8.
56. Turer AT, Addo TA, Martin JL, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay. Insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2398-405.
57. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2014;19:421-38.
58. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, et al. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev*. 2014;19:413-9.
59. Smith JE, Garbutt G, Lopes P, et al. Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and hematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *Br J Sports Med*. 2004;38:292-4.
60. Sahlén A, Gustafsson TP, Svensson JE, et al. Predisposing factors and consequences of elevated biomarker levels in long-distance runners aged ≥ 55 years. *Am J Cardiol*. 2009;104:1434-40.