



HIPONATREMIJA I RABDOMIOLIZA ZA VRIJEME I NAKON TJELESNE AKTIVNOSTI: POSTOJI LI POVEZANOST?

HYPONATREMIA AND RHABDOMYOLYSIS DURING AND AFTER PHYSICAL ACTIVITY: IS THERE A CONNECTION?

Marina Milaković¹ i Marta Pezić²

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo

²Specijalna bolnica Naftalan

SAŽETAK

Cilj je istraživanja bio pregledati postojeću znanstvenu literaturu povezanosti hiponatremije i rabdomiolize koje se javljaju za vrijeme ili nakon tjelesne aktivnosti. U tu je svrhu učinjena sustavna pretraga literature u PubMed znanstvenoj bazi podataka kojom su izdvojene studije i prikazi slučajeva istovremene pojave hiponatremije i rabdomiolize nakon dugotrajnog i/ili intenzivnog vježbanja. Nakon pregleda dostupnih sažetaka, u pregledni je rad bilo moguće uključiti svega 8 znanstvenih radova. U najvećem je broju prikazanih slučajeva porastu serumske kreatin kinaze i/ili nastanku rabdomiolize vremenski prethodio nastup hiponatremije što potencijalno može upućivati na hiponatremiju kao predisponirajući ili pogoršavajući čimbenik mišićnog oštećenja i rabdomiolize. Patofiziološki mehanizam koji bi se mogao nalaziti u podlozi mišićnog oštećenja uključuje hiponatremijom uzrokovano hipoosmolarno bubrenje stanice te promjene u transmembranskom ionskom prijenosu. Međutim, samo je jedno originalno znanstveno istraživanje pokazalo kako su sportaši s hiponatremijom skloniji razvitku rabdomiolize u odnosu na one s urednim vrijednostima serumske koncentracije natrija.

Mali broj dostupnih znanstvenih publikacija, različita metodologija istraživanja i prikaza slučaja, različite definicije slučajeva kada se govori o rabdomiolizi, kao i prisutnost jednog ili više čimbenika koji su i samostalno mogli dovesti do nastanka hiponatremije i rabdomiolize za sada onemogućavaju donošenje definitivnih zaključaka o povezanosti navedenih stanja.

Ključne riječi: Hiponatremija, Rabdomioliza, Tjelesna aktivnost, Natrij, Kreatin kinaza

SUMMARY

The aim of the study was to review the current evidence on association of exercise-associated hyponatremia and rhabdomyolysis that may occur after prolonged or intensive exercise. In order to retrieve relevant research articles comprehensive PubMed literature search was undertaken. After reviewing available abstracts, eight relevant research studies regarding exercise associated hyponatremia and rhabdomyolysis were included in the present review: four original research articles and four case reports. In most case reports, hyponatremia preceded an increase in serum CK levels which could potentially indicate predisposing or augmentative role of hyponatremia on muscle damage and rhabdomyolysis. The pathophysiological mechanisms that may underlie muscle damage in hyponatremia include hypoosmolar swelling of the cell and disruptions of transmembrane ion transport. Only one original scientific study showed that athletes with hyponatremia were more likely to develop rhabdomyolysis than those with normal serum sodium levels.

Only a small number of available scientific publications, different research methodologies and rhabdomyolysis case definitions, as well as the presence of one or more factors that could independently lead to hyponatremia and rhabdomyolysis, make currently prevent definitive conclusions about the relationship of these conditions.

Key words: Hyponatremia, Rhabdomyolysis, Physical activity, Sodium, Creatin kinase

UVOD

Hiponatremija povezana s vježbanjem se definira kao smanjenje serumske koncentracije natrija ispod 135 mmol/L ili ispod referentnih vrijednosti laboratorija koji vrši mjerenje, a koja se javlja tijekom ili nakon bavljenja tjelesnom aktivnosti (9). Rabdomioliza uzrokovana vježbanjem definira se kao povećanje serumske koncentracije kreatin kinaze (CK) iznad referentnih vrijednosti koje nastaje za vrijeme ili nakon tjelesne aktivnosti, a može biti praćeno poremećajem bubrežne funkcije i mišićnom boli i osjetljivosti u jednoj ili više mišićnih skupina (29). Iako je točna incidencija navedenih poremećaja u sportskoj populaciji još uvijek u velikoj mjeri nepoznata, prvenstveno zbog velikog broja blagih i asimptomatskih slučajeva koji prolaze klinički i laboratorijski nezabilježeno, istraživanja pokazuju kako čak 50% sportaša zadovoljava kriterije za postavljanje dijagnoze barem jednog od navedenih poremećaja (20, 23). Unatoč tome što najveći broj sportaša neće iskusiti značajnije simptome, u manjeg je dijela sportaša moguć razvoj teške hiponatremije s moždanim i plućnim edemom i/ili opsežne rabdomiolize praćene bubrežnim zatajenjem i poremećajem ravnoteže elektrolita koji predstavljaju životnougrožavajuća stanja visokog mortaliteta (11, 22).

O međusobnoj se povezanosti hiponatremije i rabdomiolize koje nastaju kao posljedica bavljenja intenzivnom

ili dugotrajnom tjelesnom aktivnosti zna vrlo malo. Dosadašnja su istraživanja ostavila otvorenima obje opcije; da su navedeni poremećaji povezani i to na način da je hiponatremija uzrokovana vježbanjem uzrok nastanku rabdomiolize (6), da je rabdomioliza uzrokovana vježbanjem uzrok nastanka hiponatremije (5), ali i mogućnost da navedeni poremećaji nisu međusobno povezani (14). Cilj je stoga ovog istraživanja bio pregledati dostupnu znanstvenu literaturu povezanosti hiponatremije i rabdomiolize koje se javljaju za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti te prikazati rezultate do sada provedenih istraživanja.

MATERIJALI I METODE

Učinjena je sveobuhvatna pretraga literature pretraživanjem znanstvene bibliografske baze PubMed korištenjem MESH ključnih riječi „Rhabdomyolysis“ i „Hyponatremia“. Zbog ograničenog broja dostupnih studija razmatrane su sve dostupne publikacije bez obzira na godinu objavljivanja, ali samo one dostupne na engleskom jeziku. Oba su autora nezavisno pregledala dostupne sažetke te zajednički odlučila o uključivanju relevantnih studija u literaturni pregled. Literatura izabranih radova je također pregledana kako bi se osiguralo potpuno uključivanje relevantnih studija.

Tablica 1. Prikazi slučaja sportaša i grupe sportaša s manifestnom hiponatremijom i rabdomiolizom

Autori Naslov studije Godina objavljivanja studije	Ispitanici	Najniža izmjerena serumska koncentracija Na ⁺ Vrijeme mjerenja	Najviša izmjerena serumska koncentracija CK Vrijeme mjerenja	Potencijalni zbunjujući faktori
Glance B, Murphy C. Severe hyponatremia develops in a runner following a half-marathon. 2008.	Sudionica 21 kilometar dugog polumaratonu u dobi od 34. g.	119 mmol/L 2 sata nakon utrke	22830 U/L 96 sati nakon utrke	Topao okoliš Virusna bolest Grand-mal
Putterman C, Levy L, Rubinger D. Transient exercise-induced water intoxication and rhabdomyolysis. 1993.	Muškarac u dobi od 19 g. nakon višesatnog intenzivnog planinarenja	115 mmol/L 2 sata nakon aktivnosti	10300 U/L 72 sata nakon aktivnosti	Topao okoliš
Ellis C, Cuthill J, Hew-Butler T, George SM i Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia with rhabdomyolysis during endurance exercise. 2009.	4 sudionika 153 kilometara dugog ultramaratona: 1. muškarac u dobi od 32.g. 2. žena u dobi od 47 g. 3. muškarac u dobi od 35 g. 4. muškarac u dobi od 41 g.	1. 120 mmol/L 0,5 sata nakon utrke 2. 127 mmol/L 0,5 sata nakon utrke 3. 134 mmol/L 9 sata nakon utrke 4. 128 mmol/L 24 sata nakon utrke	1. >100000 µ/l 0,5 sata nakon utrke 2. 15636 µ/l 1,5 sata nakon utrke 3. >100000 µ/l 11,5 sati nakon utrke 4. 122347 µ/l 24 sata nakon utrke	1. Grand-mal 2. Grand-mal
Kaskavage J, Sklansky D. Hyponatremia-associated rhabdomyolysis following exercise in an adolescent with cystic fibrosis. 2012.	Dječak u dobi od 14 g. nakon nogometnog treninga s dominantnim treningom sprinta	129 mmol/L Nekoliko sati nakon treninga	2562 U/L 6 sati od prijema u bolnicu	Cistična fibroza Dehidracija

Tablica 2. Originalna istraživanja povezanosti hiponatremije i rabdomiolize nakon tjelesne aktivnosti

Autori Naslov studije Godina objavljivanja studije	Cilj istraživanja	Ispitanici Metode istraživanja	Mjerene varijable	Glavni rezultati
Hoffman MD, Ingwerson JL, Rogers IR, Hew-Butler T, Stuempfle, K.J. Increasing creatine kinase concentrations at the 161-km Western States Endurance Run. 2012.	Utvrđiti povezanost serumskih vrijednosti CK i natrija.	328 trkača koja su uspjela završiti 161 km dug ultramaraton u predviđenom vremenu od 30 sati. Podaci o ispitanicima i uzorci krvi prikupili su na kraju utrke.	Dob, spol, vrijeme završetka utrke, serumske koncentracije natrija i CK nakon utrke.	Nije utvrđena povezanost između serumskih koncentracija natrija i porasta CK nakon utrke. Vrijednosti CK nakon utrke nisu povezane s dobi, spolom, vremenom završetka utrke kao niti prethodnim trkačkim iskustvom.
Cairns RS, Hew-Butler T. Proof of concept: hypovolemic hyponatremia may precede and augment creatine kinase elevations during an ultramarathon. 2016.	Utvrđiti povezanost serumskih vrijednosti CK i natrija. Utvrđiti povezanost serumskih vrijednosti elektrolita s markerima bubrežne funkcije.	15 trkača koji su završili ≥ 104 km dugu utrku. Uzorci krvi uzeti su na početku, nakon 53. km, nakon 104. km te 24 sata nakon utrke.	Serumske koncentracije natrija i CK, uree i kreatinina.	Hiponatremiju je razvilo 67% trkača od čega 7 blagu i 3 umjerenu. Trkači s najnižim vrijednostima natrija su na konačnom vadenju krvi pokazivali najveće povećanje CK.
Chlíbková D, Knechtle B, Rosemann T, Tomášková I, Novotný J, Žáková A, Uher T. Rhabdomyolysis and exercise-associated hyponatremia in ultra-bikers and ultra-runners. 2015.	Utvrđiti incidenciju istovremene hiponatremije i rabdomiolize u različitim sportovima izdržljivosti.	Sudionici 7 različitih utrka ultramaratona i brdskog biciklizma koji su uspjeli završiti utrke u predviđeno vrijeme. Uzorci krvi i urina uzeti su dan prije utrke te po završetku utrke.	Serumske koncentracije natrija, kalija, CK i kreatinina prije i po završetku utrke te koncentracije kreatinina u urinu prije i nakon utrke.	Sportaši s hiponatremijom su češće razvijali rabdomiolizu u odnosu na sportaše s urednom koncentracijom serumskog natrija. Nema povezanosti između serumskih vrijednosti natrija i CK ni u sportaša s hiponatremijom ni u sportaša s normonatremijom.
Bruso JR, Hoffman MD, Rogers IR, Lee L, Towle G, Hew-Butler T. Rhabdomyolysis and hyponatremia: a cluster of five cases at the 161-km 2009 Western States Endurance Run. 2010.	Utvrđiti razlike između trkača s manifestnom hiponatremijom i rabdomiolizom nakon ultramaratona i ostalih sudionika ultramaratona koji nisu razvili navedene poremećaje.	Ispitanici su trkači ultramaratona od kojih je 5 razvilo hiponatremiju s rabdomiolizom.	Serumske koncentracije natrija, kalija, kreatinina i CK	Trkači koji su razvili hiponatremiju i rabdomiolizu bili su mlađi, brži, skloniji uzimanju lijekova za vrijeme utrke te je vjerojatnije da su zadobili ozljedu u posljednjih godinu dana u odnosu na one koji nisu razvili navedene poremećaje.

REZULTATI

Pretragom PubMed znanstvene baze prema navedenim MESH terminima pronađeno je ukupno 90 radova koji su istraživali povezanost hiponatremije i rabdomiolize različite etiologije. Istraživanja u kojima se hiponatremija i rabdomioliza povezuju s etiologijom i čimbenicima koji nisu u uskoj povezanosti s tjelesnom aktivnosti i sportom, kao što su intoksikacija lijekovima i alkoholom, endokrine i nasljedne bolesti, isključena su iz daljnjeg razmatranja. Nakon pregleda dostupnih sažetaka u pregled literature je u konačnici uključeno svega 8 istraživanja i prikaza slučajeva hiponatremije i rabdomiolize koje su se razvile za vrijeme ili nakon bavljenja intenzivnom i/ili dugotrajnom tjelesnom aktivnosti. Od navedenih 8 istraživanja, 4 čine prikazi pojedinačnih ili „cluster“ slučajeva hiponatremije

i rabdomiolize za vrijeme ili nakon intenzivne tjelesne aktivnosti te 4 originalna znanstvena rada. Dostupni su prikazi slučaja sažeti u Tablici 1. Ciljevi istraživanja, korištena metodologija i rezultati dostupnih originalnih znanstvenih radova prikazani su u Tablici 2.

RASPRAVA

Hiponatremija povezana s vježbanjem (eng. *Exercise Associated Hyponatremia*) se definira kao smanjenje serumske koncentracije natrija ispod 135 mmol/L ili ispod referentnih vrijednosti laboratorija koji vrši mjerenje, a koje se javlja za vrijeme ili unutar 24 sata od intenzivne i/ili produljene tjelesne aktivnosti (9). Iako je hiponatremija najčešći poremećaj sastava tjelesnih tekućina koji se susreće u kliničkoj praksi, a čija je prevalencija u općoj populaciji

1,72% (26), točna se incidencija hiponatremije povezane s vježbanjem ne može sa sigurnošću utvrditi zbog velikog broja slučajeva s blagim i nespecifičnim simptomima zbog kojih sportaši često ni ne traže liječničku pomoć pa se klinički i laboratorijski ni ne detektiraju. Istraživanja govore kako je u sportovima izdržljivosti kao što su trčanje na duge staze, biciklizam ili triatlon udio sportaša koji potencijalno razviju hiponatremiju i do 51% (20), od čega i do 3% razvije tešku hiponatremiju (<120 mmol/L) (2).

Prema dogovoru postignutom na Prvoj međunarodnoj konferenciji o razvoju konsenzusa o hiponatremiji povezanoj s vježbanjem (13) riječ je o hipoosmolarnoj hiponatremiji u čijem nastanku značajnu ulogu imaju dva patofiziološka mehanizma koja se međusobno nadopunjuju; deplecijski i dilucijski (Tablica 3.) (33). Deplecijski mehanizmi pretpostavljaju pojačan gubitak natrija znojenjem za vrijeme tjelesne aktivnosti što u kombinaciji s povećanim uzimanjem tekućine dovodi do retencije tekućine i razvoja hiponatremije (12, 14). Istraživanja pokazuju kako bi navedeni mehanizam mogao biti od osobitog značaja prilikom vježbanja u uvjetima visoke temperature okoliša kada dolazi do dodatnog gubitka natrija znojenjem (42, 14). U jednom je od prikazanih slučajeva (17) opisan nastanak hiponatremijske dehidracije, a kasnije i rabdomiolize u adolescenta s cističnom fibrozom i to nakon intenzivnog nogometnog treninga prije i tijekom kojeg je sportaš izbjegavao uzimanje tekućine. Nastanak se hiponatremije kod sportaša s cističnom fibrozom, kod kojih je i bazično prisutno pojačano izlučivanje natrija znojenjem, barem djelomično može objasniti ovim mehanizmom. Dodatno, nemogućnost mobilizacije osmotski neaktivnog natrija iz tjelesnih zaliha mogla bi, uz povećano gubljenje natrija tijekom tjelesne aktivnosti (27), biti od značaja u patofiziologiji nastanka hiponatremije ovim mehanizmom.

Dilucijski mehanizmi počivaju na prekomjernom unosu i/ili zadržavanju tekućine koje nastaje zbog prekomjernog uzimanja hipotonične tekućine i promjena u hormonalnoj regulaciji diureze za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti (33). Prekomjerno uzimanje tekućine za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti posljedica je poremećene osmotske regulacije žeđi (38) ili psihogeno uvjetovane polidipsije (19). Psihogeno se polidipsija opisuje kao bihevioralno pijenje značajne količine tekućine u odsutnosti fiziološkog

stimulusa žeđi ili druge organske bolesti koja bi uvjetovala prekomjerno pijenje (38), a inicijalno je opisana u kroničnih psihijatrijskih bolesnika (19, 36, 39, 40) u kojih predstavlja značajan uzrok hiponatremije. Istraživanja pokazuju kako 17% kroničnih psihijatrijskih bolesnika pokazuje karakteristike psihogene polidipsije, od čega četvrtina povremeno razvije i tešku hiponatremiju (natrij u serumu <120mmol/L) (32). Međutim, izolirano prekomjerno uzimanje tekućine u fiziološkim uvjetima ne dovodi do zadržavanja tekućine i pojave hiponatremije, prvenstveno zbog izvanredne sposobnosti bubrega da izlučuje maksimalno razrijeđen urin s minimalnom koncentracijom natrija. U fiziološkim uvjetima hipoosmolalnost seruma uvjetuje supresiju lučenja antidiuretskog hormona (ADH) pri čemu se zaustavlja reapsorpcija vode iz distalnih tubula te se ona izlučuje urinom uz minimalnu količinu natrija sve do uspostave normalnih osmolalnih vrijednosti seruma. Istraživanja pokazuju kako tijekom tjelesne aktivnosti može izostati inhibicija ADH u uvjetima hipoosmolalitetu i/ili dolazi do preosjetljivosti bubrega na primjereno niske razine ADH (27) pri čemu dolazi do zadržavanja vode i izlučivanja natrija urinom što uzrokuje ili pogoršava već nastalu hiponatremiju. Navedeno je stanje slično već poznatom sindromu neprimjerenog lučenja ADH (eng. *Syndrome of Inappropriate ADH Secretion*, SIADH) koji se javlja sekundarno brojnim neurološkim i psihijatrijskim bolestima i kod kojih je i značajan uzrok hiponatremije. Osmolalnost urina u dostupnim je prikazima slučajeva određena tek u dva slučaja (12, 30) pri čemu izmjerene vrijednosti osmolalnosti od 400 mOsm/l (30) i 918 mOsm/l (12) uz hiponatremiju i retenciju tekućine upućuju na neprimjerenu hormonalnu regulaciju diureze antidiuretskim hormonom kao potencijalni uzrok nastale hiponatremije za vrijeme tjelesne aktivnosti.

Iako je koncentracija ADH dominantno regulirana osmolalitetom seruma, pretpostavlja se kako u inhibiciji supresije ADH koja se javlja tijekom tjelesne aktivnosti ulogu imaju i ne-osmotski mehanizmi. Istraživanja pokazuju kako mučnina koja se može javiti za vrijeme dugotrajne i napore tjelesne aktivnosti (ali i u samoj hiponatremiji) djeluje kao ne-osmotski stimulator sekrecije ADH (16) te tako potiče razvoj ili pogoršanje hiponatremije. Iako su u dostupnim prikazima slučajeva hiponatremije

Tablica 3. Interpretacija nalaza krvi i urina (preuzeto u izmijenjenom obliku iz 33.)

Hiponatremija povezana s vježbanjem	Osmolalitet urina (mOsm/kg)	Natrij u urinu (mmol/l)	ADH (ng/l)
Deplecijska Pojačan gubitak natrija Nemogućnost mobilizacije zaliha natrija	> 300	< 30	> 1,0
Dilucijska Polidipsija Neprijmjereno lučenje ADH Preosjetljivost na ADH	< 100 > 100 > 100	Različito > 30 > 30	< 1,0 > 1,0 < 1,0

i rbdomiolize u pojedinih sportaša opisane mučnina i povraćanje kao inicijalni, a u nekih i jedini simptomi hiponatremije, određivanje serumske vrijednosti ADH nije provedeno ni u jednom od prikazanih slučajeva.

Povećano zadržavanje tekućine dovodi do povećanja tjelesne težine. Istraživanja pokazuju kako dobitak na težini za vrijeme dugotrajne tjelesne aktivnosti od 4%, a koji se ne može objasniti drugim mehanizmom osim uzimanjem tekućine, upućuje na značajno zadržavanje tekućine te povećava vjerojatnost nastanka hiponatremije za 45% (27). U sportovima izdržljivosti udio je sportaša koji značajno dobiju na težini zbog prekomjernog uzimanja tekućine 11–34% od kojih 24–30% razvije i značajnu hiponatremiju (14, 27). Dobivanju na težini zbog zadržavanja tekućine skloniji bi mogli biti sporiji sportaši s lošijim završnim vremenima utrke za koje istraživanja pokazuju kako su skloniji razvoju hiponatremije zbog više prilika za uzimanje tekućine za vrijeme dugotrajnih sportskih događanja, pri čemu se posebno rizičnim smatraju sportaši slabije osteomuskularne građe koji zbog inicijalno manje tjelesne mase lakše razvijaju hiponatremiju i pri manjim količinama uzete tekućine (43). Međutim, kada se govori o završnim vremenima utrke zanimljivo je kako sporiji sportaši zbog opisane dozne povezanosti ukupnog opterećenja i vrijednosti CK, imaju niže vrijednosti serumske CK u odnosu na brže (5) pa bi se moglo reći kako u sportovima izdržljivosti brzina štiti od nastanka hiponatremije, ali istovremeno predisponira nastanku mišićnog oštećenja.

Rbdomioliza je akutni poremećaj integriteta skeletnih mišićnih stanica definiran narušavanjem integriteta stanične membrane s oslobađanjem intracelularnog sadržaja u izvanstaničnu tekućinu i potencijalnim razvojem elektrolitskog disbalansa i akutnog bubrežnog oštećenja. Iako je najčešći uzrok rbdomiolize traumatsko oštećenje mišića, potencijalni su uzroci brojni, pa se rbdomioliza može razviti i u cijelom nizu atraumatskih bolesti i stanja (41). Kao potencijalni uzročni čimbenik rbdomiolize navodi se i neprimjerena tjelesna aktivnost ili trenažni proces kada se koristi i izraz rbdomiolize uzrokovane vježbanjem (eng. *Exertional Rhabdomyolysis*). Istraživanja pokazuju kako tjelesna aktivnost ovisno o intenzitetu, trajanju i vrsti (28), stanju treniranosti sportaša (8, 24) i okolišnim uvjetima vježbanja (15, 23, 28, 31) može dovesti do oštećenja sarkoleme i razvoja rbdomiolize i to izravnim mehaničkim oštećenjem sarkoleme te oslobađanjem endotoksina i razvojem sustavne upale (15, 31). Opisani su slučajevi rbdomiolize pri dugotrajnoj tjelesnoj aktivnosti visokog intenziteta kao što su vojnički trening (3) ili ultramaraton (9, 12), a kojima dominiraju aktivnosti ekscentričnog opterećenja, te aktivnosti koje dovode do cjelokupnog mišićnog zamora koje se smatraju rizičnim čimbenicima za pojavu rbdomiolize (31). Točnu je incidenciju rbdomiolize koja nastaje za vrijeme i nakon tjelesne aktivnosti teško procijeniti jer veliki dio slučajeva prolazi s blagim i nespecifičnim simptomima koji se uglavnom ne detektiraju. Najveći broj sportaša

iskusi tek blago asimptomatsko povećanje serumskih koncentracija CK uz slabost i mišićnu osjetljivost jedne ili više mišićnih skupina sa ili bez prisutnosti tamnije obojenog urina. Međutim, unatoč blagim simptomima, istraživanje provedeno na populaciji srednjoškolskih učenika pokazalo je kako čak 43,3% ispitanika nakon provedbe testa opterećenja zadovoljava kriterije za dijagnozu rbdomiolize uzrokovane vježbanjem (23). Procjenu točne incidencije, osim blagih simptoma u većini slučajeva, onemogućava i nedostatak dogovora oko kriterija za jasnu definiciju slučaja rbdomiolize, a koji se prvenstveno tiču graničnih vrijednosti CK u serumu koje bi upućivale na značajno oštećenje mišića. Prema pojedinim su autorima kriteriji za postavljanje dijagnoze nedavno sudjelovanje u tjelesnoj aktivnosti uz porast serumskih koncentracija CK iznad 1000 U/L ili peterostruko povećanje njene „normalne“ vrijednosti za sportaša (23). Drugi autori smatraju kako se tek jedanaesterostruko povećanje „normalne“ vrijednosti CK (29) ili vrijednosti veće od 10000 U/L (6) mogu smatrati relevantnima. „Normalne“ se vrijednosti serumske CK rijetko određuju u odsustvu bolesti ili ozljede sportaša, stoga se kriterij povećanja serumske CK u odnosu na fiziološke ili normalne vrijednosti za sportaša rijetko može primijeniti. Razlike u navedenim vrijednostima, a osobito uzimanje viših graničnih vrijednosti, zasigurno vode manjem broju prijavljenih slučajeva rbdomiolize nakon tjelesne aktivnosti. Primjerice, uzimajući kriterij od 10000 U/L za postavljanje dijagnoze rbdomiolize, kod jednog se od prikazanih slučajeva (17) ne bi moglo govoriti o rbdomiolizi obzirom na najvišu izmjerenu vrijednost CK od 2562 U/L. Pojedini autori (29) stoga smatraju kako za je za postavljanje dijagnoze rbdomiolize potrebno u obzir uzeti i prisutnost kliničkih pokazatelja i simptoma i to prvenstveno tamno obojenog urina i pojave mišićne boli i osjetljivosti. Iako su sportaši prikazani u 3 od ukupno 4 dostupna prikaza slučaja, nakon inicijalnih simptoma hiponatremije pokazivali i znakove i simptome rbdomiolize (12, 17, 30), u prikazu skupine sportaša s hiponatremijom opaženo je tek asimptomatsko povećanje serumskih vrijednosti CK (10). Može li se obzirom na manjak simptoma i kliničkih manifestacija rbdomiolize u navedenom slučaju zaista i govoriti o njenom postojanju uzimajući u obzir izmjerene vrijednosti serumske CK preko 10000 U/L, ostaje za diskusiju.

Do sada provedena istraživanja sugeriraju kako potencijalno postoji povezanost između hiponatremije povezane s vježbanjem, povećanja serumske razine CK i/ili nastanka rbdomiolize. Međutim, ona ne daju jasan odgovor o tome jesu li navedena stanja i na koji način povezana. Istovremeno postojanje hiponatremije i rbdomiolize u sportaša predstavlja svojevrsni patofiziološki i terapijski paradoks. Naime, prisutnost je oba poremećaja usko povezana s ravnotežom vode u organizmu pri čemu je jedan prisutan uz dehidraciju, a drugi uz pretjeranu hidraciju. Hiponatremija povezana s vježbanjem je, kao što je već navedeno, uglavnom praćena pojačanim zadržavanjem

vode zbog prekomjernog uzimanja tekućine ili poremećaja u hormonalnoj regulaciji diureze dok je rabdomioliza, suprotno navedenom, dominantno praćena dehidracijom (6) što dovodi u pitanje njihovu međusobnu povezanost. Do sada provedena i prikazana istraživanja sugeriraju međusobnu povezanost hiponatremije i rabdomiolize i to na način da je hiponatremija povezana s vježbanjem uzrok nastanku rabdomiolize (6) te da je rabdomioliza uzrokovana vježbanjem uzrok nastanka hiponatremije (5), ali i mogućnost da navedena stanja nisu međusobno povezana (7, 14).

Pretragom literature pronađena su ukupno 4 prikaza slučaja sportaša ili skupina sportaša s hiponatremijom nakon bavljenja intenzivnom i dugotrajnom tjelesnom aktivnosti (maraton, planinarenje, nogometni trening), a koji su u periodu od 0,5 do 24 sata nakon bavljenja tjelesnom aktivnosti zatražili liječničku pomoć. Većina je sportaša iskusila jedan ili više simptoma akutne hiponatremijske encefalopatije: slabost (10), nemir (12), smetenost i dezorijentaciju (12), toničko-kloničke konvulzije (10, 12, 30), mučninu (12, 30) i povraćanje (10) kao posljedice moždanog edema uzrokovanog pomakom tekućine u moždano tkivo zbog smanjene osmolalnosti seruma (11). Brzina nastupa i težina hiponatremije determiniraju nastup i težinu simptoma (11). Najozbiljnije evidentirane manifestacije encefalopatije u dostupnim slučajevima – toničko-kloničke konvulzije, razvile su se kod sportaša s umjerenom (125-129 mmol/L) i teškom hiponatremijom (<125 mmol/L) s izmjerenim vrijednostima serumskog natrija od 115 do 127 mmol/L. Samo jedna osoba u dostupnim pregledima slučajeva nije razvila simptome hiponatremijske encefalopatije, a riječ je o adolescentu s cističnom fibrozom kod kojeg se razvila umjereni hiponatremija (129 mmol/L) nakon intenzivnog nogometnog treninga (17). Iako bi se očekivalo kako su oboljeli od cistične fibroze zbog pojačanog izlučivanja soli skloniji razvoju hiponatremije zbog izraženijeg gubitka soli, istraživanja pokazuju kako mutacije CFTR gena ne doprinose značajno nastanku hiponatremije za vrijeme sportske aktivnosti u oboljelih te da dodatno uzimanje natrija kao preventivne mjere u nastanku hiponatremije nije potrebno (21).

U 3 su prikazana slučaja najniže izmjerene vrijednosti serumske razine natrija prethodile najvišim izmjerenim serumskim vrijednostima CK (12, 17, 30). U slučaju sportaša koji je razvio tešku hiponatremiju (115 mmol/L) zbog povećanog konzumiranja tekućine nakon intenzivnog višesatnog planinarenja najviša je izmjerena vrijednost kreatin kinaze (10330 U/L) izmjerena 3 dana od prijema kada je zabilježena najniža vrijednost natrija. U slučaju sportašice koja je razvila tešku hiponatremiju (119 mmol/L) nakon sudjelovanja u ultramaratonu (12) najviše su vrijednosti serumske CK (22830 U/L) izmjerene 4 dana od razvoja hiponatremije, dok je u slučaju sportaša s cističnom fibrozom najviša vrijednost (2562 U/L) izmjerena već 6 sati nakon razvoja umjerene hiponatremije (129 mmol/L) (17). Obzirom da su maksimalne vrijednosti

kreatin kinaze izmjerene nekoliko sati do nekoliko dana nakon sniženih vrijednosti natrija može se pretpostaviti kako je u navedenim slučajevima hiponatremija prethodila povećanju vrijednosti serumske CK i razvoju simptoma rabdomiolize što bi potencijalno govorilo u prilog hiponetremije kao uzroku ili pogoršavajućem čimbeniku rabdomiolize. Istraživanja pokazuju kako je takav odgođeni nastup povećanja CK i nastupa rabdomiolize posljedica tromosti patofiziološkog procesa za kojeg se smatra da bi mogao biti u podlozi povezanosti navedenih poremećaja. Osnovni mehanizam oštećenja stanične membrane u hiponatremiji je hipoosmolarno oticanje stanice pri čemu dolazi do mehaničkog oštećenja sarkoleme rastezanjem i do aktivacije unutarstaničnih puteva koji dovode do pojačanog oslobađanja unutarstaničnog kalcija (25). Osmolalna se ravnoteža uspostavlja nakon nekoliko sati pojačanim izlaženjem kalija iz stanice. Korekcijom hiponatremije dolazi do smanjenja volumena stanice i ponovnog sakupljanja stanične membrane što ponovno dovodi do mehaničkog opterećenja sarkoleme i pojačanog oslobađanja unutarstaničnog kalcija (25). Koncentracija se kalcija unutar stanice održava u uskim granicama (18) te svako povećano oslobađanje iz unutarstaničnih spremnika može dovesti do aktivacije proteaza ovisnih o kalciju koje dovode do daljnjeg oštećenja stanice (1). Povećanju koncentracije kalcijevih iona pogoduje i hiponatremijom uzrokovana smanjena funkcija Na/Ca pumpe pri čemu u manjku izvanstaničnog natrija dolazi do nemogućnosti izbacivanja unutarstaničnog kalcija izvan stanice. Terapijski uzrokovana prebrza korekcija hiponatremije i deplecija unutarstaničnog kalija dodatni su patofiziološki mehanizmi koji se povezuju s nastankom rabdomiolize u hiponatremiji (32). Istraživanja su pokazala kako je brzina korekcije hiponatremije značajno povezana s nastankom rabdomiolize (21) te se stoga u liječenju hiponatremije savjetuje provesti sporu korekciju s porastom serumskog natrija za 1-2 mmol/L tijekom prvih 4-6 sati, potom 8-12 mmol/L unutar prva 24 sata, a zatim 18-24 mmol/L unutar prvih 48 sati (11).

Iako su istraživanja pokazala kako hiponatremični sportaši pokazuju veće povećanje serumske CK u odnosu na normonatremične (7) te da sportaši s nižim vrijednostima serumskog natrija nakon završetka utrke pokazuju veće povećanje CK (6, 7), usporedbom se dostupnih prikaza slučajeva ne može dati takav zaključak. Iako je sportaš s umjerenom hiponatremijom razvio blaže povećanje CK, usporedbom se preostala dva slučaja izrazite hiponatremije ne pronalazi takve pravilnosti. Nadalje, istraživanja povezanost između serumske razine natrija i vrijednosti CK nakon utrke (14, 23) pri čemu ta povezanost izostaje kako u normonatremijskih tako i u sportaša s hiponatremijom (7).

U prikazu slučaja skupine sportaša koji su sudjelovali u 153 kilometara dugačkom ultramaratonu pojavnost se najniže izmjerenih vrijednosti CK vremenski podudara s najniže izmjerenim vrijednostima natrija u serumu što upućuje na istovremeno postojanje oba poremećaja. Pojedini

su autori sugerirali kako postoji mogućnost da hiponatremija i rabdomioliza postoje istovremeno, ali neovisno jedan o drugome (10), međutim, druge znanstvenih studija koje bi navedeno i potvrdile nisu pronađene pretragom literature .

Pregledom literature nisu pronađena ni istraživanja koja bi govorila u prilog nastanka hiponatremije u sklopu rabdomiolize bilo koje etiologije. Pojedina istraživanja (5, 33) sugeriraju kako bi opsežno oštećenje mišića bilo koje etiologije, pa tako i ono uzrokovano intenzivnom tjelesnom aktivnosti, moglo dovesti do pomaka tekućine u treći prostor, stimulacije lučenja ADH i razvoja hiponatremije i to osobito ukoliko se tjelesna aktivnost provodi u toplom okolišu. Istraživanja pokazuju kako važnu ulogu u ne-osmotskoj stimulaciji sekrecije ADH i potencijalnom razvoju hiponatremije ima interleukin 6 (IL-6) (37) čije su povišene koncentracije nađene u sudionika ultramaratona pri čemu je pokazana značajna povezanost s povišenim vrijednostima CK (33). Kako bi se utvrdilo mogu li opisani mehanizmi biti u podlozi nastanka hiponatremije kao posljedice rabdomiolize potrebna su dodatna istraživanja.

Donošenje valjanih zaključaka o povezanosti hiponatremije i rabdomiolize otežava prisutnost jednog ili više faktora koji mogu utjecati na razvoj rabdomiolize, a koji su, kao što je vidljivo u Tablici 1. prisutni u gotovo svih opisanih slučajeva hiponatremije i rabdomiolize. Primjerice, troje je sportaša za vrijeme hiponatremije razvilo toničko-kloničke konvulzije kao manifestaciju hiponatremijske encefalopatije za koje istraživanja pokazuju kako i izolirano mogu dovesti do povećanja serumske razine CK (4). Jedna je od prikazanih sportašica trčala polumaraton tjedan dana nakon virusne gastrointestinalne bolesti koja je također prema provedenim istraživanjima mogla dovesti do prolaznog povećanja vrijednosti CK (34). Navedena je sportašica navela i kako prije nije nikada istrčala duljinu polumaratona

u kojem je odlučila sudjelovati te da je trenirala uglavnom u zatvorenim i dobro klimatiziranim prostorijama. Neadekvatna je pripremljenost i aklimatizacija na toplinske uvjete mogla potencirati razvoj rabdomiolize pa je učinak i doprinos nastale hiponatremije u navedenom slučaju teško procijeniti.

ZAKLJUČAK

Postoji li povezanost između hiponatremije i rabdomiolize koje se javljaju za vrijeme i/ili nakon intenzivne tjelesne aktivnost te kakva je navedena povezanost, na temelju dostupnih znanstvenih radova se ne može sa sigurnošću utvrditi. Mali broj dostupnih znanstvenih publikacija, različita metodologija istraživanja i prikaza slučajeva, različite definicije slučajeva kada se govori o rabdomiolizi, kao i prisutnost jednog ili više čimbenika koji su i samostalno mogli dovesti do nastanka hiponatremije i rabdomiolize (dehidracija, neadekvatna aklimatizacija, konvulzije, virusna bolest, itd.) za sada onemogućavaju donošenje definitivnih zaključaka o povezanosti navedenih stanja. Iako je u najvećem je broju slučajeva porastu serumske CK ili nastanku rabdomiolize vremenski prethodio nastup hiponatremije što potencijalno može sugerirati hiponatremiju kao predisponirajući ili pogoršavajući čimbenik rabdomiolize, samo je jedno istraživanje pokazalo kako su sportaši s hiponatremijom češće razvijali rabdomiolizu u odnosu na one s urednim vrijednostima serumske koncentracije natrija. Patofiziološki mehanizam koji bi se mogao nalaziti u podlozi povezanosti navedenih stanja hiponatremije i rabdomiolize uključuje hiponatremijom uzrokovano hipoosmolarno bubrenje stanice i promjene u transmembranskom ionskom prijenosu.

Literatura

1. Aguayo PL, de la Fuente Martos C, Fernández EM, Rodríguez FS, Amezcua MR, Alonso EA. Rhabdomyolysis secondary to hyponatraemia. *Nefrologia*. 2011; 31(4): 500-2.
2. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med*. 2005; 352(15): 1550–6.
3. Atias-Varon D, Sherman H, Yanovich R, Heled Y. Rhabdomyolysis after crawling military training. *Mil Med*. 2017; 182(7): 1948-52.
4. Brigo F, Igwe SC, Erro R, Bongiovanni LG, Marangi A, Nardone R, Trinka E. Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *J Neurol*. 2015; 262(2): 251-7.
5. Brusco J R, Hoffman MD, Rogers IR, Lee L, Towle G, Hew-Butler T. Rhabdomyolysis and hyponatremia: a cluster of five cases at the 161-km 2009 Western States Endurance Run. *J Wilderness Environ Med*. 2010; 21(4): 303-8.
6. Cairns RS, Hew-Butler T. Proof of concept: hypovolemic hyponatremia may precede and augment creatine kinase elevations during an ultramarathon. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 116(3): 647-55.
7. Chlábková D, Knechtle B, Rosemann T, Tomášková I, Novotný J, Žáková A, Uher T. Rhabdomyolysis and exercise-associated hyponatremia in ultra-bikers and ultra-runners. *J Int Soc Sports Nutr*. 2015; 12(1): 1-12.
8. Cleary MA, Sadowski KA, Lee SY. Exertional rhabdomyolysis in an adolescent athlete during preseason conditioning: a perfect storm. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(12): 3506-13.
9. Cuthill JA, Ellis C, Inglis A. Hazards of ultra-marathon running in the Scottish Highlands: exercise-associated hyponatraemia. *Emerg Med J*. 2009; 26(12): 906-7.
10. Ellis C, Cuthill J, Hew-Butler T, George SM, Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia with rhabdomyolysis during endurance exercise. *Phys Sportsmed*. 2009; 37(1): 126-32.
11. Giuliani C, Peri A. Effects of hyponatremia on the brain. *J Clin Med*. 2014; 3(4): 1163-77.
12. Glace B, Murphy C. Severe hyponatremia develops in a runner following a half-marathon. *J Am Acad Pas*. 2008; 21(6): 27-9.
13. Hew-Butler T, Almond C, Ayus JC, Dugas J, Meeuwisse W, Noakes T, Panel E.A.H.E.C. Consensus statement of the 1st international exercise-associated hyponatremia consensus development conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sports Med*. 2005; 15(4): 208-13.
14. Hoffman MD, Ingwerson JL, Rogers IR, Hew-Butler T, Stuempfle KJ. Increasing creatine kinase concentrations at the 161-km Western States Endurance Run. *J Wilderness Environ Med*. 2012; 23(1): 56-60.
15. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE. Bench-to bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005; 9: 158–69.
16. Kamoi K, Ishibashi M, Yamaji T. Interaction of osmotic and nonosmotic stimuli in regulation of vasopressin secretion in hypoosmolar state of man. *Endocrine J*. 1997; 44(2): 311-7.
17. Kaskavage J, Sklansky D. Hyponatremia-associated rhabdomyolysis following exercise in an adolescent with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2012; 130(1): 220-3.
18. Kim J, Lee J, Kim S, Ryu HY, Cha KS, Sung DJ. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. *J Sport Health Sci*. 2016; 5(3): 324-33.
19. Korzets A, Ori Y, Floro S, Ish-Tov E, Chagnac A, Weinstein T, Gruzman C. Severe hyponatremia after water intoxication: a potential cause of rhabdomyolysis. *The Am J Med Sci*. 1996; 312(2): 92-4.
20. Lebus DK, Casazza GA, Hoffman MD, Van Loan MD. Can changes in body mass and total body water accurately predict hyponatremia after a 161-km running race? *Clin J Sports Med* 2010; 20: 193–9.
21. Lewis DP, Hoffman MD, Stuempfle KJ, Owen BE, Rogers IR, Verbalis JG, Hew-Butler TD. The need for salt: does a relationship exist between cystic fibrosis and exercise-associated hyponatremia? *J Strength Cond Res* 2014; 28(3): 807-13.
22. Lima RSA, da Silva Junior GB, Liborio AB, Daher EDF. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008; 19(5): 721.
23. Lin H, Chie W, Lien H. Epidemiological analysis of factors influencing an episode of exertional rhabdomyolysis in high school students. *Am J Sports Med*. 2006; 34(3): 481-6.
24. Line RL, Rust GS. Acute exertional rhabdomyolysis. *Am Fam Physician*. 1995; 52(2): 502-506.
25. Martins AS, Shkryl VM, Nowycky MC, Shirokova N. Reactive oxygen species contribute to Ca²⁺ signals produced by osmotic stress in mouse skeletal muscle fibres. *J Physiol*. 2008; 586(1): 197-210.
26. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med*. 2013; 126(12): 1127-37.
27. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, Hew T, Reid S, Dugas J, Weschler L. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005; 102(51): 18550-5.
28. Oh JY, Laidler M, Fiala SC, Hedberg K. Acute exertional rhabdomyolysis and triceps compartment syndrome during a high school football camp. *Sports Health* 2012; 4(1): 57-62.

29. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33(9): 2337-2341.
30. Putterman C, Levy L, Rubinger D. Transient exercise-induced water intoxication and rhabdomyolysis. *Am J Kid Dis.* 1993; 21(2): 206-9.
31. Rawson ES, Clarkson PM, Tarnopolsky MA. Perspectives on exertional rhabdomyolysis. *Sports Med.* 2017; 47(1): 33-49.
32. Rizzieri DA. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia. In *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier 1995; 70(5): 473-476.
33. Siegel AJ. Exercise-associated hyponatremia: role of cytokines. *The American journal of medicine* 2006; 119(7): 74-S78.
34. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis.* 1996; 22(4): 642-9.
35. Skenderi KP, Kavouras SA, Anastasiou CA, Yiannakouris N, Matalas A. Exertional rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38(6): 1054.
36. Strachan P, Prisco D, Multz AS. Recurrent rhabdomyolysis associated with polydipsia-induced hyponatremia—a case report and review of the literature. *Gen Hosp Psych.* 2007; 29(2): 172-4.
37. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011; 118: 45–51.
38. Thompson CJ, Edwards CRW, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrin.* 1991; 35(3): 221-8.
39. Ting JYS. Rhabdomyolysis and polydipsic hyponatraemia. *Emerg Med J.* 2001; 18(6): 520.
40. Tolan P, O'Loughlin D, Botha J. Can seizures and rhabdomyolysis be a potentially serious complication of hyponatremia due to polydipsia?. *Aust N Z J Psychiatry.* 2001; 35(3): 386.
41. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner Journal* 2015; 15(1): 58-69.
42. Vrijens DMJ, Rehrer NJ. Sodium-free fluid ingestion decreases plasma sodium during exercise in the heat. *J App Phys.* 1999; 86(6): 1847-51.
43. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JM, Reid SA, Holtzhausen LM. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38(4): 618-22.