

Il dosaggio delle troponine cardiache con metodi ad alta sensibilità: caratteristiche analitiche e rilevanza clinica (Rassegna)

Aldo Clerico, Concetta Prontera, Stefania Giovannini, Michele Emdin

Dipartimenti di Medicina di Laboratorio e di Medicina Cardiovascolare, Fondazione Gabriele Monasterio, CNR-Regione Toscana e Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

INTRODUZIONE

Nell'ultima decade i biomarcatori umorali cardiaci, ed in particolar modo le troponine I (cTnI) e T (cTnT) ed i peptidi natriuretici di tipo B, hanno assunto un ruolo crescente ed insostituibile nella valutazione del paziente con cardiopatia acuta e cronica, ritagliandosi uno spazio preciso nel processo decisionale medico¹. Ciò è avvenuto a fronte di una crescente offerta di metodiche di *imaging* (in particolare ultrasuoni, tomografia e risonanza magnetica) capaci di garantire un'informazione ricca ed assai raffinata sulla morfologia e funzionalità cardiaca, anche se più costosa e relativamente impegnativa per il paziente rispetto ad un test di laboratorio².

L'utilizzo di biomarcatori umorali presenta, infatti, alcuni vantaggi peculiari: a) la specificità d'organo (cardiospecificità) e "biologica" dell'informazione, legata a determinati processi fisiopatologici (apoptosi e necrosi cellulare per le troponine, attivazione neuro-ormonale e funzione endocrina cardiaca per i peptidi di tipo B); b) la disponibilità, grazie agli enormi progressi, di strumentazioni e metodologie automatizzate di dosaggio, che permettono di ottenere risultati analitici in tempi adeguati alle necessità della clinica; c) la validata utilità clinica e un positivo rapporto costo/efficacia in confronto ad altri approcci diagnostici^{1,2}. Tali caratteristiche, riconosciute da numerosi gruppi di ricerca americani ed europei, hanno consentito l'inserimento nelle linee guida per molteplici patologie cardiovascolari, dei dosaggi di questi biomarcatori per la diagnosi, la stratificazione prognostica, o il complemento di strategie multi-marcatore, dosaggi da integrare con le informazioni derivanti dalla diagnostica strumentale¹.

In particolare, lo sviluppo del test ultrasensibile per il dosaggio delle troponine apre nuovi orizzonti per il laboratorio in cardiologia, con luci certe, ed alcune ombre da dissipare attraverso la messa a punto di protocolli d'uso standardizzati e validati dalla medicina basata sulle prove (*Evidence-Based Laboratory Medicine*, EBLM).

IMPIEGO DEL DOSAGGIO DI cTnI E cTnT AD ALTA SENSIBILITÀ NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA: ASPETTI DIAGNOSTICI E PROGNOSTICI

Fino a trent'anni fa, secondo le raccomandazioni internazionali³, la diagnosi di infarto miocardico si basava sulla presenza di almeno due fra i tre seguenti tipi di indicatori diagnostici: indicatore clinico (sintomo anginoso), indicatore bioumorale [aumento della concentrazione degli "enzimi di necrosi" allora utilizzati (CK, ALT, AST, LDH) ma caratterizzati da scarsa accuratezza diagnostica e specificità] (Fig. 1) e indicatore strumentale (ECG). L'avvento

della metodica ecocardiografica, nonché l'impiego di biomarcatori più accurati (CK-MB massa, mioglobina) ha consentito una migliore definizione diagnostica, essenziale per sfruttare le opportunità offerte, inizialmente, dal trattamento fibrinolitico, ed in seguito, dal diffondersi della rivascolarizzazione coronarica percutanea con l'espansione delle Unità di Emodinamica, accanto alle Unità di Terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) e all'organizzazione delle reti diagnostiche territoriali.

Nelle ultime due decadi la disponibilità del dosaggio delle troponine cardiache specifiche (cTnI e cTnT) ha drasticamente cambiato lo stesso approccio classificativo della sindrome coronarica acuta^{1,4,5} (Fig. 1). Infatti, le recenti raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia (ESC)^{6,7}, insieme alle linee guida dell'*American Heart Association* (AHA)⁸ per differenziare l'infarto acuto del miocardio (IMA) e l'angina instabile, hanno codificato il ruolo della troponina cardiaca, affermando che la diagnosi di IMA e la stratificazione del rischio si basano su un aumento delle troponine cardiache I o T, in un appropriato quadro clinico. Tale approccio è stato anche confermato nella recente definizione universale dell'infarto del miocardio⁵. In particolare, questo documento di consenso tra cardiologi e biochimici clinici, indica come livello decisionale per la diagnosi di infarto miocardico, un valore di troponina superiore al 99° percentile dei valori determinati in una popolazione normale di riferimento ed inoltre fissa in un coefficiente di variazione uguale od inferiore al 10%, la precisione ottimale dei metodi di dosaggio da utilizzare. È ben noto che tale caratteristica non era soddisfatta da tutti i metodi presenti in commercio fino a pochi mesi fa^{4,9}. Inoltre, a causa della mancanza di una standardizzazione, i risultati di cTnI, forniti dai differenti metodi commerciali, possono variare fino a oltre 20 volte fra loro⁹.

Per ovviare a questi inconvenienti, negli ultimi anni le ditte produttrici si sono impegnate a sviluppare nuovi metodi che potessero soddisfare le specifiche di qualità e le linee guida internazionali per la diagnosi di infarto del miocardio⁴⁻⁹. Una nuova generazione di test ad alta sensibilità sono stati introdotti in commercio, o lo saranno tra breve¹⁰⁻¹⁹. Come dimostrato dai dati riportati in Tabella 1, l'ultima generazione dei metodi per la misura della cTnI e cTnT ad alta sensibilità mostrano una sensibilità analitica (limite di misura) uguale o perfino inferiore a 6 pg/mL ed un rapporto inferiore all'unità fra la sensibilità analitica (cioè la concentrazione di troponina misurata con un errore $\leq 10\%$ CV) e il 99° percentile delle popolazioni di riferimento, come richiesto dalle specifiche di qualità e dalle linee guida internazionali⁴⁻⁹. Considerando che la troponina I è presente nel tessuto miocardico umano in concentrazioni dell'ordine di 70 $\mu\text{g/g}$ di tessuto e la troponina T di

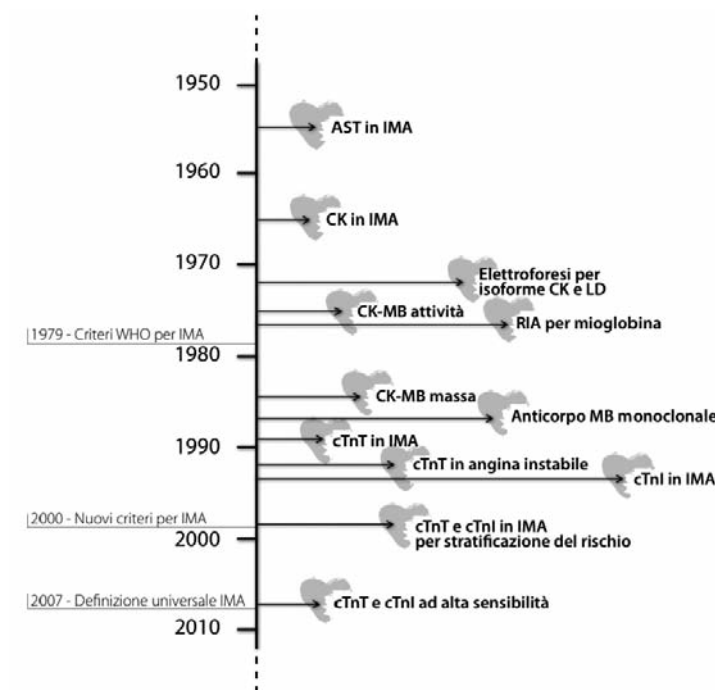


Figura 1
Breve storia dei biomarcatori di necrosi cardiaca.

100-240 µg/g di tessuto²⁰, risulta quindi verosimile che i metodi ad alta sensibilità possano misurare la quantità di proteine corrispondente a circa 1 mg di tessuto miocardico, ben al di sotto della sensibilità dei metodi di *imaging*^{1,2}.

Questa più elevata sensibilità analitica dei metodi di nuova generazione si accompagna anche ad una aumentata sensibilità diagnostica. La ri-analisi con un dosaggio cTnI ultrasensibile di una serie di campioni provenienti da pazienti con danno miocardico certo, ma effettuato con un metodo di vecchia generazione con risultato negativo, ha rilevato una positività nel 64% dei casi¹². Un recente studio clinico¹⁷, che includeva un campione randomizzato di 1251 pazienti con sindrome coronaria acuta senza elevazione del tratto ST all'ECG, provenienti da un più largo studio denominato GUSTO IV (totale di 7800 pazienti), ha confrontato l'accuratezza prognostica di due nuovi metodi ad alta sensibilità per la cTnI (vedi anche Tabella 1). Il metodo con la migliore sensibilità analitica [per il metodo Ultra AccuTnI (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA), test ancora sotto forma di prototipo al momento della prepara-

zione di questo articolo] ha anche mostrato una migliore discriminazione prognostica rispetto all'altro metodo (ADVIA Centaur, Siemens HealthCare, Milano), già attualmente in commercio, identificando un numero significativamente maggiore di pazienti a rischio e con una peggiore prognosi¹⁷.

Le troponine ad alta sensibilità potranno quindi superare gli attuali limiti nella diagnosi di sindrome coronaria acuta, anche se sia i clinici che i laboratoristi nutrono timori riguardo all'impatto di percentuali più elevate di positività, legate alla maggiore sensibilità dei test e a più bassi livelli decisionali. Sebbene ogni concentrazione superiore al 99° percentile del limite di riferimento sia indicativa di danno miocardico, potrebbe risultare difficile determinare la causa e il significato clinico di aumenti di concentrazioni così basse. E' infatti ben noto che moltissime possono essere le cause di un aumento dei livelli circolanti di troponine cardiache sopra il 99° percentile della popolazione di riferimento (Tab. 2) e quindi un'elevazione dei livelli di troponina non indica di per sé la presenza di infarto cardiaco^{4,9,21}.

Tabella 1
Sensibilità analitica, sensibilità funzionale (10% CV) e 99° percentile di alcuni metodi ad alta sensibilità per il dosaggio della cTnI e cTnT.

METODI	DL (pg/mL)	10% CV (pg/mL)	99° percentile (pg/mL)	Rapporto	Riferimenti
<i>cTnI</i>					
Ultra ADVIA Centaur Siemens	6	57	72	0,8	13, 14
Singulex Erenna System	0,2	0,91	9	0,1	10, 18
Ultra AccuTnI Beckman Coulter	2	8,7	9,2	0,9	11, 17,19
<i>cTnT</i>					
Elecsys Roche hs TnT	2	12	13.3	0,9	15

DL: sensibilità analitica (*detection limit*)

Tabella 2

Più frequenti condizioni cliniche in cui i livelli circolanti di troponina possono essere aumentati senza riscontri obiettivi di ischemia coronarica.

Miocardite/pericardite
Insufficienza cardiaca congestizia
Ipertensione arteriosa sistemica
Ipotensione sistemica (specialmente se associata ad aritmie)
Stati di malattia molto gravi
Ipotiroidismo
Traumi cardiaci di qualsiasi origine
Tossicità miocardica da farmaci (soprattutto in ambito oncologico)
Embolia polmonare
Rigetto di trapianto cardiaco
Interventi chirurgici extra-cardiaci
Insufficienza renale cronica
Amiloidosi
Sepsi

Per definire una lesione cardiaca come infarto del miocardio ne deve quindi essere accertata la natura ischemica, come del resto tutte le linee guida internazionali ben specificano^{4,5,9,21}. Inoltre, per confermare la diagnosi di infarto non è possibile basarsi sul valore di un solo campione, ma è necessario l'analisi di due o più campioni a tempi diversi durante il primo/secondo giorno dall'inizio della sintomatologia (dolore anginoso), in modo da accertare il classico andamento crescendo/decrescendo dei valori di troponina^{4,5,9,21} (Fig. 2). In particolare, la definizione universale di infarto del miocardio⁵ stabilisce che la troponina deve essere misurata all'ingresso in unità di cura (pronto soccorso, dipartimento di emergenza, UTIC, ecc.) e dopo 6-9 ore. Occasionalmente, un paziente potrebbe richiedere un campione aggiuntivo fra le 12 e le 24 ore susseguenti alla prima determinazione, nel caso che i

campioni precedenti non fossero elevati al di sopra del 99° percentile: infatti, è assolutamente necessario per la diagnosi di infarto del miocardio, che almeno uno dei valori misurati di cTnI o cTnT sia al di sopra del limite di riferimento (99° percentile della popolazione di riferimento)⁵.

A questo riguardo, con i nuovi metodi ad alta sensibilità per le troponine cardiache, è verosimile attendersi una positività più precocemente, già entro le prime 3 ore dopo il dolore toracico (quindi anticipata rispetto all'intervallo attuale, da 4 a 6 ore), con un picco entro le 24-48 ore e un successivo decremento nel livello della troponina^{12,19}. Quindi con i nuovi metodi ad alta sensibilità dovrebbe essere assai difficile non riscontrare una positività entro le prime 12-24 ore, a meno che l'estensione delle lesioni miocardica sia estremamente piccola (necrosi focale). Come schematicamente illustrato nella Figura 2, una

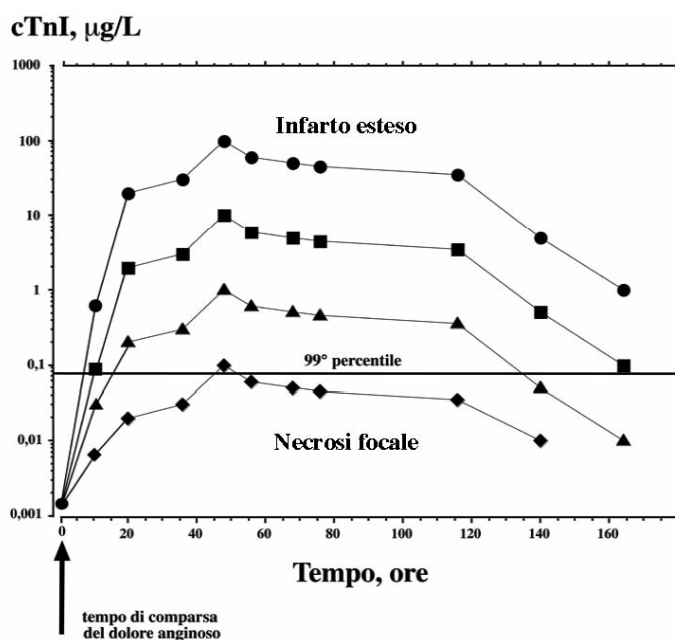
**Figura 2**

Figura schematica che illustra come l'estensione dell'area di necrosi miocardica influenzi i livelli circolanti di cTnI ed il tempo di rilevazioni in funzione dei livelli decisionali (99° percentile della popolazione normale di riferimento) del metodo ad alta sensibilità utilizzato per la misura della proteina.

necrosi miocardica è tanto più precocemente individuata quando la lesione è più estesa e/o il livello decisionale (99° percentile della popolazione di riferimento) è posizionato ad un livello inferiore, come in effetti si verifica nel caso del dosaggio ad alta sensibilità della cTnI o cTnT. In linea con quanto appena esposto, il dosaggio ad alta sensibilità dovrebbe ulteriormente incrementare la percentuale di necrosi miocardiche diagnosticate. Un recente studio¹⁶, relativo all'implementazione di un test della cTnI ad alta sensibilità, ha infatti evidenziato un incremento del 44% delle risposte positive all'interno di un ospedale statunitense e del 114% nel Dipartimento di Emergenza. In una porzione di questi pazienti le "nuove" positività erano parte integrante di un profilo tipicamente crescendo/decrescendo, in accordo a necrosi miocardica, mentre per altri pazienti deboli ma costanti positività, si osservavano soprattutto nei casi di compromissione della funzione renale, suggerendo la necessità di ulteriori indagini volte ad individuare il significato clinico di un danno miocardico in patologie non dipendenti da necrosi ischemica miocardica¹⁶.

Una stretta collaborazione tra clinici e laboratoristi sarà necessaria prima e durante l'implementazione dei nuovi test ad alta sensibilità, come sarà necessario stabilire limiti di riferimento specifici per età e sesso, dato che nei saggi ad alta sensibilità il 99° percentile incrementa in relazione all'età e risulta più elevato nei maschi rispetto alle femmine, sia per la cTnI^{13,14} che per la cTnT¹⁵ (Fig. 3).

Saranno necessari anche studi finalizzati a valutare il significato clinico di un basso rilascio di troponina e la sua relazione con la vitalità miocardica. Recenti studi^{18,22} hanno confermato che il rischio cardiovascolare (inteso come aumento di mortalità o di eventi cardiaci, come l'infarto miocardico) aumenta progressivamente con i livelli di troponina, anche se ancora al di sotto del limite decisionale, cioè per valori di cTnI o cTnT al di sotto del 99° percen-

tile. Infatti, all'interno del gruppo di pazienti con sospetto di coronaropatia sottoposti ad un test da sforzo, il gruppo di coloro che presentano basalmente, prima del test, valori più elevati, anche se inferiori alla soglia decisionale, mostra anche valori significativamente aumentati rispetto al gruppo dei pazienti giudicati non affetti da coronaropatia (in base ai risultati del test da sforzo) ed hanno altresì un rischio più elevato per futuri eventi ischemici acuti anche mortali¹⁸.

Infine, studi appropriati dovranno fornire una risposta al valore additivo dell'impiego dei test per le troponine ad elevata sensibilità nella stratificazione del rischio nell'ambito di una strategia multimarcatore, verosimilmente in aggiunta alle misure di due o più biomarcatori (peptide natriuretico di tipo B e marcatori di infiammazione come la proteina C reattiva, in particolare) e nella valutazione dei benefici di una terapia basata su questo tipo di strategia.

Troponine ultrasensibili nella patologia cardiaca cronica non coronarica: fattori di confondimento, utilità diagnostica e prognostica

Da un punto di vista fisiopatologico, la possibilità di avere a disposizione metodi di misura ad alta sensibilità delle troponine permette di dimostrare che concentrazioni misurabili del biomarcatore sono presenti nella maggioranza dei soggetti apparentemente sani. L'opinione prevalente, riportata anche in recenti linee guida internazionali, è che ogni aumento significativo della concentrazione delle troponine cardiache sopra il livello decisionale meriti attenzione clinica e debba essere sottoposto ad un accurato algoritmo diagnostico⁴. Tuttavia, cellule in apoptosi sono state descritte anche in cuori di soggetti sani, suggerendo che il rimodellamento cardiaco sia un fenomeno fisiologico presente anche nel ventricolo di soggetti adulti sani²³.

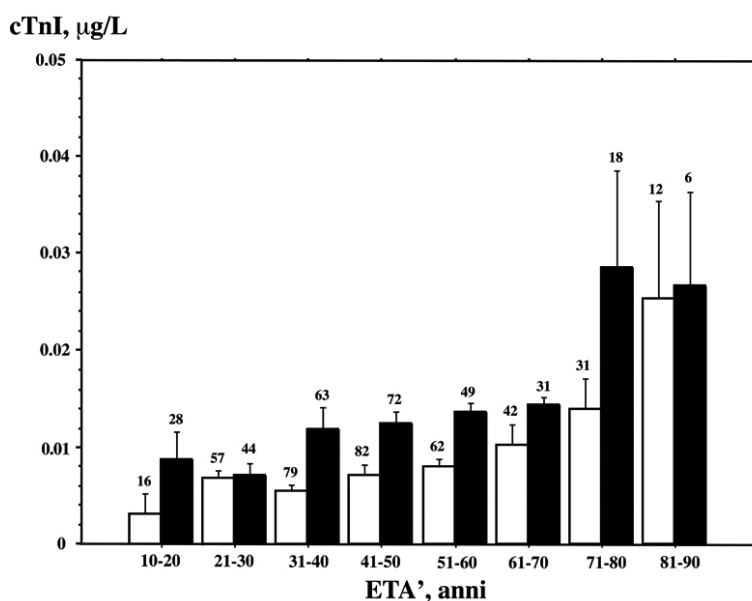


Figura 3
Valori di cTnI (media±es) misurati con un metodo ad alta sensibilità (13,14), distribuiti secondo il sesso e l'età, in 692 soggetti normali in apparente buona salute (311 maschi, barre nere, e 381 femmine, barre bianche). Per ogni decade il numero, inserito al di sopra delle barre, indica il numero di soggetti studiati. Figura modificata secondo dati precedentemente descritti nel Rif. 14.

I dati ottenuti nel nostro laboratorio¹⁴, che evidenziano una dipendenza significativa dei valori di troponina dal sesso e dall'età, supportano l'ipotesi che quantità misurabili di troponina vengano rilasciate dai cardiomiociti anche in soggetti adulti senza compromissione cardiaca, questo probabilmente a causa di un processo fisiologico di rimodellamento che avviene a carico di tutti gli organi dell'organismo, compreso quindi anche il cuore. Poiché i livelli circolanti di troponina dipendono dalla massa di tessuto miocardico distrutto per apoptosi o necrosi, i metodi di dosaggio delle troponine ad alta sensibilità potranno fornire importanti informazioni riguardanti i termini di confine tra "rimodellamento" cardiaco fisiologico o patologico, e quindi fra processi attivi come l'apoptosi o passivi e sempre legati a meccanismi patologici, come la necrosi^{1,14}.

Con la riduzione dei limiti decisionali tipici della nuova generazione di test della troponina, sarà altresì necessario rivalutare le potenziali cause di variazione dei livelli di troponina che, numerose, sono rimaste in gran parte orfane di significato con gli attuali test in commercio (Tab. 2). D'altra parte, i nuovi metodi ad alta sensibilità potrebbero inoltre dimostrare una sostanziale e continua progressione fra il singolo attacco anginoso e l'infarto del miocardio (come indicato recentemente dall'evidenza di un incremento dei livelli di troponina in seguito ad insulto ischemico transitorio), come indicato schematicamente dai dati riportati nella Figure 2 ed i risultati di un recente lavoro¹⁸. È inoltre atteso che l'utilità diagnostica dei test della troponina, al di fuori della cardiopatia ischemica, sia rafforzata con l'impiego dei metodi ad alta sensibilità in particolare in ambito di diagnosi precoce e stratificazione prognostica della cardiotoxicità dopo chemioterapia (dato il suo impatto, significativo, anche sul piano terapeutico)^{24, 25} e nell'amiloidosi cardiaca, una patologia misconosciuta e sottovalutata²⁶. Uno studio di comunità, condotto su una popolazione di soggetti anziani asintomatici, utilizzando metodi di dosaggio della cTnI non ad alta sensibilità, ha suggerito che concentrazioni di troponina all'intorno dei livelli decisionali, ma misurabili, sono associate sia con diagnosi di cardiopatia ischemica che con eventi coronarici²⁷. Inoltre in una popolazione generale, caratterizzata da rischio per cardiopatia ischemica, livelli dosabili di cTnT erano associati a fattori di rischio consolidati ed evidenza di danno strutturale miocardico²⁸. Infine, pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile e basse concentrazioni di cTnT sono apparsi a maggior rischio per mortalità ed ospedalizzazione²⁸. Insieme questi studi, che hanno utilizzato metodi di cTnI e cTnT di vecchia generazione, indicano che l'evidenza di danno cardiomiocitario subclinico può rivestire importanti implicazioni cliniche, il che suggerisce che l'avvento dei test ad elevata sensibilità potrà apportare ulteriori vantaggi.

In conclusione, laboratoristi e clinici grazie ai nuovi test ultrasensibili avranno a disposizione un potente strumento per porre diagnosi di danno miocardico sia nel *setting* del dolore toracico che nello *screening* di patologie cardiache ed extracardiache, dove comunque il coinvolgimento del miocardio fa la differenza in termini di prognosi e di "decision-making" terapeutico. Essi dovranno ovviamente consolidare l'impiego di questo nuovo strumento, che contribuirà certamente all'allargamento delle nostre conoscenze sulla fisiopatologia cardiovascolare e a una cura migliore

dei nostri pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. **Vittorini S, Clerico A.** Cardiovascular biomarkers: increasing impact of laboratory medicine in cardiology practice. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:748-63.
2. **Andreassi MG, Gastaldelli A, Clerico A, et al.** Imaging and laboratory biomarkers in cardiovascular disease. *Curr Pharm Design* 2009; (accepted for publication).
3. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979;59:607-9.
4. **Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, et al.** National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:356-75.
5. **Thygesen K, Alpert JSA.** White HD on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the definition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-95.
6. **Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al.** The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
7. **Van de Werk F, Bax J, Betriu A et al.** The task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008;29:2909-45.
8. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al.** A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction). ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:148-304.
9. **Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al.** Committee on standardization of markers of cardiac damage of the IFCC. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem*. 2004;50:327-32.
10. **Wu AH, Fukushima N, Puskas R, et al.** Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem* 2006;52:2157-9.

11. **Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al.** Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation* 2007;116:1907-14.
12. **Melanson SE, Morrow DA, Jarolim P.** Earlier detection of myocardial injury in a preliminary evaluation using a new troponin I assay with improved sensitivity. *Am J Clin Pathol* 2007;128:282-6.
13. **Prontera C, Fortunato A, Storti S, et al.** Evaluation of Analytical Performance of the Siemens ADVIA TnI Ultra Immunoassay. *Clin Chem* 2007;53:1722-3.
14. **Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, et al.** Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:804-8.
15. **Jaraush J, Braun S, Dolci A, et al.** Evaluation of a development version of the Elecsys high sensitive troponin T assay. *Clin Chem* 2008;54 (Suppl 6):B133.
16. **Melanson SE, Conrad MJ, Mosammamaparast N, et al.** Implementation of a highly sensitive cardiac troponin I assay: test volumes, positivity rates and interpretation of results. *Clin Chim Acta.* 2008;395:57-61.
17. **Venge P, James S, Jansson L, et al.** Clinical performance of two highly sensitive cardiac troponin I assays. *Clin Chem* 2009;55:109-16.
18. **Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al.** Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30:162-9.
19. **Kavsak PA, MacRae AR, Yerna MJ, et al.** Analytic and clinical utility of a next-generation, highly sensitive cardiac troponin I assay for early detection of myocardial injury. *Clin Chem* 2009;55:573-7.
20. **Swaanenburg JC, Visser-VanBrummen PJ, De Jongste MJ, et al.** The content and distribution of troponin I, troponin T, myoglobin, and alpha-hydroxybutyric acid dehydrogenase in the human heart. *Am J Clin Pathol.* 2001;115:770-7.
21. **Panteghini M.** The new definition of myocardial infarction and the impact of troponin determination on clinical practice. *Int J Cardiol* 2006;106:298-306.
22. **Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, et al.** Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007;100:764-9.
23. **Anversa P, Leri A, Kajstura J, et al.** Myocyte growth and cardiac repair. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:91-105.
24. **Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al.** Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474-81.
25. **Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al.** Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749-54.
26. **Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al.** Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2004 15;104:1881-7.
27. **Zethelius B, Johnston N, Venge P.** Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation* 2006;113:1071-8.
28. **Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, et al.** Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958-65.
29. **Latini R, Masson S, Anand IS, et al.** Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-9.

Per corrispondenza:

Prof. Aldo Clerico
Laboratorio di endocrinologia cardiovascolare
e biologia cellulare
Fondazione G. Monasterio, CNR-Regione Toscana
Via Trieste 41 - 56126 Pisa
Tel.: 0585-493569 - Fax: 0585-493601
e-mail: clerico@ifc.cnr.it