

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

Hs-cTn nella prognosi di malattie
diverse dalle sindromi coronariche acute
e il caso della popolazione generale:
raccomandazioni del GdS MM SIPMeLHs-cTn in the prognosis of diseases other than acute
coronary syndromes and the case of the general population:
recommendations by the GdS MM SIPMeL

Piero CAPPELLETTI ¹ *, Marco MORETTI ², Massimiliano MANNO ³, Maria A. BURGIO ⁴,
Elisabetta STENNER ⁵, Francesca VENEZIANI ⁶, Lucia MALLOGGI ⁷, Matteo CASSIN ⁸, Alessio GAMBONI ⁹,
Margherita MORANDINI ¹⁰, Martina DI PIETRO ¹¹, Jessica VIOLA ¹², Giulio MARINO ¹³, Dina DI MARIA ¹⁴,
Deborah MAZZEI ⁷, Daniela RUBIN ¹⁵, Gianni A. GALLI ¹⁶; Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici
(GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL)

¹SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italy; ²Medicina di Laboratorio, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Ancona, Italy;
³Laboratorio Analisi, Città di Lecce Hospital-GVM Care and Research, Lecce, Italy; ⁴Patologia Clinica, Ospedale Barone
Lombardo, Canicattì, Agrigento, Italy; ⁵Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ambito Territoriale Livorno, Azienda USL
Toscana Nordovest, Livorno, Italy; ⁶SOS Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze,
Italy; ⁷Laboratorio Analisi, AOU di Pisa, Pisa, Italy; ⁸Unità di Cardiologia, Casa di Cura San Giorgio, Pordenone, Italy;
⁹Medicina d'Urgenza ASL2, Foligno, Perugia, Italy; ¹⁰Laboratorio Analisi, ASFO, Pordenone, Italy; ¹¹Laboratorio Unico
Metropolitano, AUSL di Bologna, Bologna, Italy; ¹²Patologia Clinica, Asp 4, Enna, Italy; ¹³Laboratorio Analisi, AUSL
Bologna, Vergato, Bologna, Italy; ¹⁴Laboratorio Analisi Polimedica, Ravanusa, Agrigento, Italy; ¹⁵Laboratorio Analisi
AULSS2, Conegliano Veneto, Treviso, Italy; ¹⁶Fondazione Estote Misericordes, Borgo San Lorenzo, Firenze, Italy

*Autore di contatto: Piero Cappelletti, SIPMeL, via Vespucci 4, 33170 Pordenone, Italia. E-mail: pie.cappelletti@gmail.com

RIASSUNTO

Premesse: Negli ultimi tempi si sono raccolte numerose ricerche sull'utilizzo di hs-cTn nella prognosi in altre condizioni patologiche oltre le SCA e, in particolare, nella stratificazione del rischio nella popolazione generale per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e la morte.

Metodi: Sono state condotte ricerche bibliografiche quasi-sistematiche sui lavori per la stratificazione del rischio nella popolazione generale per hs-cTnT e hs-cTnI, separatamente, e per le metanalisi rivolte ai principali *endpoint* (malattia aterosclerotica, malattia coronarica, morte cardiovascolare, morte per tutte le cause, scompenso di cuore, ictus).

Risultati: Secondo le ricerche bibliografiche e le metanalisi, nella popolazione generale, la troponina ad alta sensibilità rappresenta una variabile continua di rischio incrementale per morte cardiovascolare e, inoltre, per insorgenza di malattia cardiovascolare, ischemia cardiaca, scompenso e mortalità per tutte le cause. In tutte le metanalisi, hs-cTn è un predittore indipendente e, aggiunto

agli altri fattori di rischio, ne aumenta la predittività. Hs-cTn può essere suggerita per la prevenzione cardiovascolare, rispettando per lo più i criteri per uno *screening*. Il punto debole sono le ricerche di costo-efficacia.

Conclusioni: Raccomandazione 1 – hs-cTn fattore di rischio non tradizionale: la misurazione di hs-cTn dovrebbe essere considerata dalle linee guida per la prevenzione cardiovascolare e dovrebbe essere già entrata nella routine dei pazienti a rischio cardiovascolare conosciuto (ipertensione, diabete, obesità, malattie renali, malattie polmonari croniche). Raccomandazione 2 – hs-cTn fattore di rischio preferenziale: molti biomarcatori sono stati proposti per la prognosi cardiovascolare nella popolazione generale: ad oggi, solo troponina ad alta sensibilità e peptidi natriuretici cardiaci hanno solide basi e quindi sono richiesti appropriatamente. Raccomandazione 3 – utilizzo pratico di hs-cTn: nella valutazione del rischio cardiovascolare della popolazione generale, una singola misura di troponina ad alta sensibilità potrebbe essere sufficiente per la predizione, anche se il *reference change value* (RCV) ha migliori performance personalizzate. Si ricorda, inoltre, che i valori soglia devono essere pesati per sesso ed età e che essi, così come RCV, sono metodo-dipendenti.

(Per citare questo articolo: Cappelletti P, Moretti M, Manno M, Burgio MA, Stenner E, Veneziani F, *et al.* Hs-cTn nella prognosi di malattie diverse dalle sindromi coronariche acute e il caso della popolazione generale: raccomandazioni del GdS MM SIPMeL. Riv Ital Med Lab 2021;17:190-9. DOI: 10.23736/S1825-859X.21.00111-0)

ABSTRACT

Background: Using hs-cTn as a prognostic factor for pathological conditions other than Acute Coronary Syndrome (ACS) has extensively been investigated, in particular, in the stratification of risk in the general population for the prevention of cardiovascular diseases. The aim of this study was to evaluate the evidence for the use of hs-cTn in the cardiovascular prevention of the general population.

Methods: Quasi-systematic reviews were carried out on literature about the risk stratification in the general population for hs-cTnT and hs-cTnI, separately, and for meta-analyses targeting the main endpoints (atherosclerotic disease, coronary heart disease, cardiovascular death, death for all causes, heart failure, stroke).

Results: In general population, high sensitivity troponin represents a continuous variable of incremental risk for cardiovascular death and, furthermore, for the onset of cardiovascular disease, ischemic heart disease, heart failure and mortality from all causes. In all meta-analyses, hs-cTn is an independent predictor and, added to the other risk factors, increases their prediction. Hs-cTn may be suggested for cardiovascular prevention, mostly meeting criteria for screening. However, the cost-effectiveness of this method needs to be investigated.

Conclusions: Recommendation 1 – hs-cTn as non-traditional risk factor: the guidelines for cardiovascular prevention should consider the measurement of hs-cTn. It should already be part of patients' routine with known cardiovascular risk (hypertension, diabetes, obesity, kidney disease, chronic lung disease). Recommendation 2 – hs-cTn as preferred risk factor: many biomarkers have been proposed for cardiovascular prognosis in the general population. To date, only high-sensitivity troponin and cardiac natriuretic peptides have a solid basis and are therefore appropriately requested. Recommendation 3 – practical use of hs-cTn: for the cardiovascular risk assessment in the general population, a single high-sensitivity troponin measurement may be sufficient for prediction, even if the reference change values (RCV) has better-personalized performance. The threshold values must be weighted by gender and age and they, as well as the RCV, are method dependent.

Key words: Troponin; Prognosis; Population.

Introduzione

I test ad alta sensibilità per la troponina cardiaca (hs-cTn) sono in grado di rilevare concentrazioni 10/100 volte inferiori rispetto alle precedenti generazioni del test e, quindi, di misurare i livelli di troponina ben al di sotto del 99° percentile in percentuali elevatissime di soggetti sani (per definizione in più del 50% ma spesso fino al 95%), con precisione <10%CV sempre più vicina al LOD (*limit of detection*).¹ In questo modo, si è aperta la via a una rivoluzione nella diagnosi di sindrome coronarica acuta (SCA) con gli algoritmi rapidi ma anche a problemi clinici di riconoscimento della causa ischemica del danno miocardico e di positività del marcatore in malattie non cardiache,

problemi che in realtà sono opportunità diagnostiche per molte altre malattie cardiache e non.² Così è successo anche per quanto riguarda la prognosi.³ Una prima segnalazione della potenzialità di hs-cTn vs cTn era già del 2013. In una revisione sistematica, infatti, Alazzoni *et al.*⁴ hanno raccolto 9 lavori per 9646 pazienti con sospetta SCA, comprendenti una considerevole quota di STEMI (*ST elevation myocardial infarction*). Hs-cTnT mostra per l'*outcome* primario "morte per tutte le cause" un HR (*hazard ratio*) pari a 2.59-8.26 contro 1.13-1.48 di cTn in un *follow-up* fino di 4 anni; analoga *performance* si evidenzia per l'*outcome* composito morte cardiovascolare, reinfarto, rivascolarizzazione. Nella revisione della letteratura antecedente il 2013, la maggior parte dei lavori selezionati riguardava hs-

cTnT (8 su 9), ma successive valutazioni hanno dimostrato analoghe prestazioni anche per hs-cTnI, come per esempio nella ricerca di Sorensen *et al.*⁵ In una coorte di 2332 pazienti con sospetta SCA, HR fu di 1.16 e 1.17 per Singulex (Singulex Inc., Alameda, CA, USA) e Abbott (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), rispettivamente, per morte per tutte le cause. Nel dettaglio, la morte cardiovascolare è predetta meglio nei pazienti senza infarto acuto del miocardio (IMA), con entrambe i test. Nel 2019 Lippi *et al.*⁶ hanno potuto raccogliere un numero veramente cospicuo di metanalisi – il livello più alto di prove di efficacia – sul contributo della troponina per la previsione del rischio di morte. La revisione sistematica mostra che aumentati valori di cTn sono fattore di rischio indipendente per tutte le cause di morte in pazienti con SCA (IMA; NSTEMI *non-ST elevation myocardial infarction*), in quelli sottoposti a procedure di rivascularizzazione (PCI, *percutaneous coronary intervention*, ma anche CABG, *coronary artery bypass grafting*), con malattia coronarica stabile (CAD, *coronary artery disease*) e con altre malattie cardiache quali l'insufficienza cardiaca (HF, *heart failure*) sia acuta (AHF, *acute heart failure*) che cronica (CHF, *chronic heart failure*) o la fibrillazione atriale (AF, *atrial fibrillation*). La hs-cTn è però divenuta anche uno strumento importante per la valutazione della prognosi di mortalità nelle malattie non cardiache: nei pazienti ospedalizzati in generale, in quelli con condizioni critiche, nelle sepsi, sincope, ictus, dissezione aortica acuta, malattie polmonari, lesioni cerebrali, insufficienza renale, chirurgia vascolare e, in generale, chirurgia non cardiaca con un rischio attribuibile sempre significativo e, anzi, per la maggior parte delle situazioni particolarmente elevato.⁶ La capacità prognostica nelle malattie non cardiache si arricchisce continuamente di nuove evidenze. Nel 2020 è comparsa una metanalisi⁷ sulla capacità prognostica della troponina in COVID-19, comprendente 23 studi per 4631 pazienti cinesi, in cui una troponina elevata (definita come >99° percentile) presenta un *relative risk* (RR) di 5.64 per l'*outcome* mortalità. Inoltre, vi è un RR 6.02 per il ricovero in ICU (Terapie Intensive) e 5.57 per la predizione di malattia grave. *En passant*, la CK-MB predice l'aggravarsi della malattia e il ricovero in ICU (non la morte) con un RR metà di quello della cTn. Nella categoria dei pazienti critici rientrano quelli in terapia oncologica per i quali è importante stratificare il rischio della cardio-tossicità delle diverse terapie. La metanalisi di Michel *et al.*⁸ del 2020 su 61 studi per 5691 pazienti (fino a novembre 2018) ha dimostrato che, in generale, le terapie oncologiche si associano a una elevazione di cTn (OR, *odd ratio*, 14.3) in particolare nella chemioterapia, non nella

radioterapia e in quella con inibitori di HER2. I pazienti con elevazione della cTn, prima/dopo il trattamento, hanno un rischio elevato di andare incontro alla disfunzione del ventricolo sinistro (OR 11.9 95%CI 4.4-32.1). L'utilizzo di beta-bloccanti e ACE inibitori può mitigare la compromissione ventricolare (OR 4.1). È interessante notare che i PNC (Peptidi Natriuretici Cardiaci) hanno OR assai minori (1.7) e che l'eterogeneità della metanalisi, piuttosto elevata ($I^2 > 80\%$) si azzera se si utilizzano gli studi che impiegano cTn ad alta sensibilità.

Primi studi di hs-cTn nella popolazione generale

Lippi *et al.*⁶ hanno raccolto anche due metanalisi riguardanti la predizione della mortalità nella popolazione generale con l'utilizzo di cTn/hs-cTn. La storia è lunga e si arricchisce sempre più di ricerche ed evidenze. Alla metà della prima decade del secolo comparvero le prime segnalazioni⁹ della possibilità di dosare cTn nella popolazione generale e del fatto che essa era correlata con rischi di malattie cardiache (scompenso di cuore) e non cardiache (diabete, CKD) con *Odds Ratio* (OR) assai significativi. Tuttavia, la prevalenza nella popolazione generale di cTnT dosabile era solo dello 0.7%. Ma con l'introduzione della hs-cTn le cose sono cambiate. Nel 2010, sono comparsi tre studi¹⁰⁻¹² multicentrici prospettici molto ampi (complessivamente circa 18.000 pazienti) che coprivano, presi insieme, tutte le età della vita con *follow-up* medio intorno ai 10 anni e in cui la nuova troponina T ad alta sensibilità poteva essere dosata fino al 66.5% della popolazione sana. Il rischio, espresso più comunemente come *Hazard Ratio aggiustato* (*adjusted Hazard Ratio* [aHR]), della presenza di troponina ad alta sensibilità T dosabile era elevato sia per la mortalità per tutte le cause (aHR da 2.8 a 2.96), sia per la mortalità cardiovascolare (aHR 7.59), ma anche per malattia coronarica (CHD) (aHR 2.29) e per lo scompenso di cuore (aHR da 2.48 a 5.95) (Tabella I). Commentavano Hoff *et al.*¹³ nel 2016, che questi studi complementari mostrano che la troponina ad alta sensibilità T non è solo un marcatore di necrosi miocardica nell'ambito delle SCA ma anche un marcatore di danno cardiaco in corso ("un cuore che grida aiuto", dicono gli autori) e un predittore di prognosi e, in uno di essi,¹² vi è una prima notizia sul possibile effetto dei trattamenti: se un incremento maggiore del 50% di troponina ad alta sensibilità T ha un rischio di scompenso di 1.61 (aHR) e di morte cardiovascolare di 1.65, un decremento di più del 50% di troponina ad alta sensibilità T diminuisce il rischio di scompenso (aHR 0.73) e di morte cardiovascolare (aHR 0.7). La predittività della hs-cTnT

nella popolazione generale per diversi *outcome* (malattia aterosclerotica, malattia coronarica, morte cardiovascolare, morte per tutte le cause, scompenso di cuore, ictus) è stata confermata da numerosi studi negli anni successivi: in Tabella II vi è una ricerca quasi-sistematica dei principali contributi di letteratura.^{10-12, 14-24} Con la disponibilità di troponina ad alta sensibilità I (hs-cTnI), ben presto si accumularono moltissimi studi nella popolazione generale anche con questa troponina. Lo studio più vasto – il *Biomarkers for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (BiomarCaRE)*²⁵ – raccoglie quasi 75.000 partecipanti da 10 studi popolazionistici prospettici, seguiti per 20 anni, ed esaminati per gli *endpoint* morte cardiovascolare, primo evento di malattia cardiovascolare, morte per ogni causa. Divisa la popolazione in quintili sulla base della troponina ad alta sensibilità I, il quintile superiore presenta un rischio rispetto all'inferiore, espresso in *Hazard Ratio*, di 2.60 per morte cardiovascolare, 1.92 per malattia cardiovascolare, 1.63 per morte per tutte le cause. Inoltre, l'aggiunta di troponina ad alta sensibilità I ai classici fattori di rischio (ESC SCORE: genere, età, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale, fumo) migliora la predizione della morte cardiovascolare, ma anche di malattia cardiovascolare e di mortalità totale, mostrata come cambiamento nella *C-statistic* e come *Net Reclassification Index* (NRI). Il miglioramento cresce con l'età ed è massimo nei soggetti sopra i 65 anni. Infine, nella coorte JUPITER con circa 13.000 soggetti²⁶ è stato valutato l'effetto di una statina. Innanzitutto, si è visto che un valore superiore a 6 ng/L di troponina ad alta sensibilità I ha un HR di 1.93 per la malattia cardiovascolare e di 2.25 per la mortalità totale. Inoltre, in questi soggetti, la somministrazione di rosuvastatina determina la

riduzione del rischio assoluto di 0.74 per malattia cardiovascolare e 0.62 per morte per tutte le cause. Il messaggio degli studi dell'ultimo lustro con hs-cTnI, quindi, è che la troponina ad alta sensibilità I è un predittore indipendente e, se aggiunto ai convenzionali fattori di rischio, migliora la capacità di stratificazione del rischio in particolare per la mortalità cardiovascolare ma anche per la morte per tutte le cause e per il primo evento di malattia cardiovascolare; inoltre, nella popolazione generale può essere individuato un *cutoff* che è superiore all'imprecisione analitica (stabilita in questo lavoro in 5.2 ng/L) utilizzabile per strategie preventive terapeutiche con statina. La predittività della hs-cTnI nella popolazione generale per diversi *outcome* (malattia aterosclerotica, malattia coronarica, morte cardiovascolare, morte per tutte le cause, scompenso di cuore, ictus) è stata confermata da numerosi studi negli anni successivi; in Tabella III vi è una ricerca quasi-sistematica dei principali contributi di letteratura.²⁵⁻⁴² La cTnI si dimostra sempre più sensibile al danno aterosclerotico, anche nella fase preclinica. In 1745 donne e 1666 uomini partecipanti allo studio osservazionale prospettico *Akershus Cardiac Examination 1950*, le concentrazioni di hs-cTnI con Singulex (Singulex Inc. Alameda, CA, USA) erano misurabili nel 99,8% dei partecipanti allo studio ed erano significativamente associate a un aumento del *carotid plaque score* e *carotid intima media thickness* (cIMT), ma non con la presenza di placche ipocogene. Le concentrazioni di hs-cTnI, in aggiunta ai classici fattori di rischio cardiovascolare, hanno migliorato significativamente i modelli di riclassificazione e discriminazione nella previsione del *burden* di placche carotidee ma non nella previsione della cIMT o delle placche ipocogene.⁴³

Le metanalisi sulla prognosi con hs-cTn nella popolazione generale

I dati sulla capacità prognostica delle troponine hs sia I che T si sono accumulati rapidamente negli ultimi anni così che si sono potute operare revisioni sistematiche e metanalisi su molte coorti e molti pazienti.^{23, 44-46} La metanalisi di Willeit *et al.*,²³ ad esempio, ne raccoglie oltre 152.000. L'eterogeneità di queste meta-analisi è molto pronunciata (50-80%) dipendendo dal disegno dello studio (*prospettico/retrospettivo*), dalla tipologia dei partecipanti (*età, sesso*), dal diverso follow-up (*46-240 mesi*), dagli *endpoint*, dalla statistica utilizzata per la sintesi dell'effetto (*Odds Ratio, Relative Risk; adjusted Hazard Ratio, ecc.*) ma anche dal marcatore studiato (*cTn/hs; T/I*) e dalla soglia del biomarcatore prescelta (*URL, LOD, detectable value, doubling value, ecc.*). Tuttavia, il rischio legato all'incremento

TABELLA I.—Primi studi multicentrici prospettici per la predizione di Malattia Cardiovascolare e Morte nella popolazione generale con hs-cTnT.¹⁰⁻¹²

	DHS ¹⁰	ARIC ¹¹	CHS ¹²
Dimensioni (N. pz)	3546	9698	4221
Età (anni)	30-65	54-74	>65
Follow-up (anni)	6.4 (Me)	9.9 (x)	11.8 (Me)
cTn misurabile nella popolazione	25%	66.5%	66.2%
Endpoint			
Morte "all causes"	2.8 aHR	3.96 aHR	2.9 aHR
Morte CV	15.6 vs. 2.0%	7.59 aHR	-
CHD	32.8 vs. 4.8%	2.29 aHR	-
HF	18.9 vs. 2.2%	5.95 aHR	2.48 aHR

DHS: Dallas Heart Study; CHS: Cardiovascular Heart Study; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study. aHR: adjusted Hazard Ratio. Pz: pazienti; Me: mediana; x: media. CV: cardiovascolare; CHD: malattia coronarica; HF: scompenso di cuore.

TABELLA II.—Studi di predittività di morte o malattie cardiovascolari e cerebrovascolari nella popolazione generale con hs-cTnT.

Studio/autori	Location/anno	N. soggetti	Follow-up (x anni)	Età (x anni)
DHS – De Lemos <i>et al.</i> ¹⁰	USA/2010	3546	6,4	44,8
CHS – deFilippi <i>et al.</i> ¹²	USA/2010, 2013	4221	11,8	72,7
ARIC – Saunders <i>et al.</i> , ¹¹ Ouleye <i>et al.</i> , ¹⁴ Folsom <i>et al.</i> ¹⁵	USA/2011, 2013 a e b, 2016		12,1	62,7
WHS – Everett <i>et al.</i> ¹⁶	USA/2011	1517	12,3	56,5
PREVEND – Scheven <i>et al.</i> , ¹⁷ Browsers <i>et al.</i> ¹⁸	NL/2012, 2014	8121	12,0	49,3
ULSAM – Egger <i>et al.</i> ¹⁹	S/2013	561	10,0	71,0
PREDICTOR – Masson <i>et al.</i> ²⁰	I/2015	1835	3,8	73
CIRCS – Imano <i>et al.</i> ²¹	J/2016	360	2,0	38,0-86,0
BRHS – Welsh <i>et al.</i> ²²	UK/2016	2715	13,0	68,6
MSF – Welsh <i>et al.</i> ²²	UK/2016	1721	17,3	45,1
PROSPER – Willeit <i>et al.</i> ²³	Multi/2017	4402	8,2	75,3
MESA – Seliger <i>et al.</i> ²⁴	USA/2017	4986	12	62

DHS: Dallas Heart Study; CHS: Cardiovascular Heart Study; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; WHS: Women's Health Study; PREVEND: Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease Study; ULSAM: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men; PREDICTOR: Valutazione delle Prevalenze di Disfunzione Cardiaca asintomatica e di scompenso cardiaco conclamato in un campione di popolazione di età ≥65 anni nel Lazio; CIRCS: Circulatory Risk in Communities

TABELLA III.—Studi di predittività di morte o malattie cardiovascolari e cerebrovascolari nella popolazione generale con hs-cTnI.

Studio/autori	Location/anno	N. soggetti	Follow-up (x anni)	Età (x anni)	Sesso (M)
MHS – Apple <i>et al.</i> ²⁷	USA/2012	464	15	67,9	62,1
FHS – Wang <i>et al.</i> ²⁸	USA/2012	3265	11,3	59,0	46,9
PIVUS – Eggers <i>et al.</i> ²⁹	S/2013	1004	8	70,0	50,0
REP Study – McKie <i>et al.</i> ³⁰	USA/2014	1843	11	62	48
SHHEC – Zeller <i>et al.</i> ³¹	Scotland/2014	16000	20,0	48,9	50,4
FINRISK – Neuman <i>et al.</i> ³²	FIN/2014	7899	14,0	47,8	49,7
HUNT – Omland <i>et al.</i> , ³³ Lyngbakken <i>et al.</i> ³⁴	N/ 2015, 2016	9712	13,9	50,0	45,6
JUPITER – Everett <i>et al.</i> ²⁶	USA/2015	12956	2,0	65	64
AGES-R – Thorsteinsdottir <i>et al.</i> ³⁵	Iceland/ 2016	5691	8,2	77,0	42,5
ADVANCE – Iribarren <i>et al.</i> ³⁶	USA/ 2016	1135	11,3	62,1	50,8
BiomarCaRE Consortium – Blomberg <i>et al.</i> ²⁵ , Yan <i>et al.</i> ³⁷	Multi/2016, 2020	74738	13,8	52,2	51,28
		48455	6,6	50,1	48,1
WOSCOPS – Ford <i>et al.</i> ³⁸	UK/2016	3318	15,0	55,1	100,0
HUNT 2 – Sigurdardottir <i>et al.</i> ³⁹	N/2018	9005	13,9	48,5	44,5
BHS – Zhu <i>et al.</i> ⁴⁰	AUS/2018	9393	20		42,8
GS:SFHS – Welsh <i>et al.</i> ⁴¹	Scotland/2019	19501	7,8	46	40
ARIC – Jia <i>et al.</i> ⁴²	USA/2019	8121	15	65	33

Il BiomarCaRE Consortium comprende 10 coorti: MONICA Brianza, Caerphilly Prospective, FINRISK, Gutenberg Health Study (GHS), DanMONICA, Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA), Moli-Sani Project, Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction from Belfast (PRIME), Scottish Heart Health Extended Cohort Study (SHHEC), Study of Health in Pomerania (SHIP).

MHS: Minnesota Heart Study; FHS: Framingham Heart Study; PIVUS: Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study; REP Study: Rochester Epidemiology Project; SHHEC: Scottish Heart Health Study and Scottish MONICA; FINRISK: FINRISK 1997 Survey; HUNT: Nord-Trøndelag Health Study;

dei valori di troponina ad alta sensibilità nella popolazione generale è chiaro ed elevato per tutti gli endpoint studiati (morte, morte cardiovascolare, eventi cardiovascolari, malattia coronarica, scompenso di cuore, ictus) (Tabella IV).^{23, 44-46} Queste metanalisi dicono che, nella popolazione generale, la troponina ad alta sensibilità rappresenta una variabile continua di rischio incrementale per morte cardiovascolare (in modo più evidente) e per insorgenza di malattia cardiovascolare, ischemia cardiaca e scompenso e mortalità per tutte le cause (in modo meno evidente ma sempre significativo). In tutte le metanalisi, hs-cTn è un predittore indipendente e, aggiunto agli altri fattori di

rischio, ne aumenta la predittività; secondo la meta-analisi di Willeit *et al.*²³ soprattutto per anziani e sesso femminile. I meccanismi biologici sottostanti possono essere, ovviamente, il turnover troponinico ma anche anomalie anatomico-funzionali (danno senza necrosi, ad es. nella Fibrillazione Atriale), aterosclerosi coronarica subclinica con rotture di placca silenti e micro-embolizzazioni e stress cardiaco con attivazione dell'asse adrenergico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Le differenze tra T/I (migliore correlazione con morte cardiovascolare di hs-cTnI e con morte non cardiovascolare per hs-cTnT) possono dipendere, speculativamente, da fattori analitici (anticorpi

Sesso (M)	Etnia (cauc.)	LOD ng/L	%	CVD	CHD	Ictus	HF	Morte CV	Morte "all"
44,1	29,4	3,0	2					62	151
40,5	83,8	3,0	66				1279	1103	2872
43,8	78,3	3,0	68		610	527	665	507	1909
0,0	90,8	3,0	35	516	176	272		119	
49,8	94,9	3,0	ND		583		374		
100,0	100,0	3,0	93	148	86	62		46	265
53	100	-	-						135
68,0	0,0	3,0	ND		120				
100,0	99,0	3,0	99	475					
44,5	100,0	3,0	95	135					
44,8	100,0	3,0	88	519	405	269		694	
43	39	-	-				177		

Study; BRHS: British Regional Heart Study; MSF: MIDSPAN Family Study; MHS: Minnesota Heart Study; PROSPER: Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease Study; MESA: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; CVD: malattia cardiovascolare; CHD: malattia coronarica; HF: scompenso di cuore; Morte CV: morte cardiovascolare; Morte "all": morte per tutte le cause. Cauc: caucasici; x: media; ND: dato non riportato; %: percentuale di soggetti con hs-cTnT misurabile.

Etnia cauc.)	Metodo	LOD ng/L	%	CVD	CHD	Ictus	HF	Morte CV	Morte "all"
97,0	Singulex	ND	100					211	
100	Singulex	0,2	81	334	173				
100	Abbott	1,5	96	163			67		265
-	Siemens	1,5	93				193		300
ND	Abbott	1,9	75	2953	1980	797		1786	
100	Singulex	1,0	94	770	363	299	505		810
97,0	Abbott	1,2	96		292		209	708	1689
-	Abbott	1,9	92	117	224	70		46	272
100	Abbott	1,2	100	957	716				2371
62,1	Abbott	1,2	100		164				
ND	Abbot	1,9	75	6357			1990	3626	10284
									4648
ND	Abbott	1,2	99		413	213	61	251	
97	Abbott	1,2	96		292			708	
90	Abbott	1,2	66,1		990			361	886
ND	Abbott	1,2	74,8	1177	812	205	216	266	640
72	Abbott	1,3	85		653	389		1983	

JUPITER: Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin Trial; AGES-R: Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study; ADVANCE: Atherosclerotic Disease, Vascular Function and Genetic Epidemiology Study; WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study; BHS: Busselton Health Study; GS:SFHS: Generation Scotland Scottish Family Health Study; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; Singulex: Singulex Inc., Alameda, CA, USA; Abbott: Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA; Siemens: Siemens Healthineers, Erlangen, Germany; CVD: malattia cardiovascolare; CHD: malattia coronarica; HF: scompenso di cuore; Morte CV: morte cardiovascolare; Morte "all": morte per tutte le cause. Cauc: caucasici; x: media; M: mediana; ND: dato non riportato; %: percentuale di soggetti con hs-cTnT misurabile.

utilizzati dal test); dal *release* e catabolismo nelle malattie croniche; dalle modificazioni post-*release* (frammentazione, complessi, fosforilazione per I) e dall'escrezione.

Evidenze e punti critici

Vi è quindi, al momento, una forte tendenza in letteratura a proporre la troponina ad alta sensibilità nella popolazione generale come uno screening ad alta efficienza e a relativamente basso costo, quasi un "nuovo" colesterolo di più globale e specifica potenzialità. Ad esempio, Farmakis *et al.*⁴⁷ sintetizzano le ragioni per questa proposta, unendo

i criteri del biomarcatore ideale (affidabile; di facile uso; aggiuntivo; efficace nel *decision-making*) ai criteri per lo *screening* (malattia importante; rilevazione precoce migliora la prognosi; individua una popolazione a rischio; il test di *screening* è affidabile; esiste un efficace trattamento; il trattamento è *cost-effective* per il singolo paziente). I criteri sono ampiamente rispettati. I punti deboli possono essere gli ultimi due: quanto è efficace il trattamento? e, soprattutto, esistono prove di *cost-effectiveness*? Sul primo punto, oltre alla citazione precedente dello studio JUPITER,²⁶ una sub-analisi di uno dei più ampi studi sulla prevenzione primaria del rischio, il WOSCOPS (*West of Scot-*

TABELLA IV.—Recenti meta-analisi per la stratificazione del rischio nella popolazione generale.^{23, 44-46}

	Van der Linden <i>et al.</i> 2016 ⁴⁴	Sze <i>et al.</i> 2016 ⁴⁵	Willeit <i>et al.</i> 2016 ²³	Ewans <i>et al.</i> 2018 ⁴⁶
N. studi	12	21	28	16 (10)
N. pazienti/età (anni)	65.019/30-77	58.378/44-77	152.052/56.1 (M)	67.063/57 (M)
Follow-up (mesi)	46-240	60-240	141 (M)	132 (M)
Troponina	hs T/I	hs + cTn T/I	hs T/I	hs T/I
Misurabile	27-96%	58%	80%	--
Endpoint				
Morte "all-causes"	HR 1.18	RR 3.07		
Morte CV	HR 1.29	RR 3.30	RR 1.67	
CVD			RR 1.45	
CHD			RR 1.59	
HF		RR 3.34		HR 2.09
Ictus			RR 1.35	
Eterogeneità	I ² =70.4/75.7%	I ² =51.9%	I ² =75% (ictus 0%)	I ² =80%

CV: cardiovascolare; CVD: malattia cardiovascolare; CHD: malattia coronarica; HF: scompenso di cuore. HR: Hazard Ratio; RR: rischio relativo.

land Coronary Prevention Study),³⁸ ha esaminato l'impatto della pravastatina: il trattamento, mirato alla diminuzione di LDL colesterolo, ha ridotto altresì del 13% troponina ad alta sensibilità I e la diminuzione di troponina ad alta sensibilità I si è associata ad una diminuzione dei futuri eventi cardiaci (CAD o IMA), anche indipendentemente dalla terapia statinica. Tuttavia, altri riscontri non sono così positivi: in un altro importante studio di prevenzione scandinavo HUNT⁴⁸ l'aumento di troponina ad alta sensibilità I $\geq 50\%$ è associato sì a un incremento del rischio del 68% ma la sua diminuzione, anche $\geq 50\%$, non si associa a un decremento significativo del rischio. Le analisi di *cost-effectiveness*, in effetti, mancano. Di solito si cita una sub-analisi del *BiomarCaRE*,⁴⁹ in cui si dimostra il vantaggio di associare troponina ad alta sensibilità I a ESC-SCORE in termini di riduzione di eventi e di morti con un guadagno di 107 anni liberi di eventi per 1000 persone scrinate e un costo in termini di QUALY (anni di qualità di vita guadagnati) molto basso (~200€). Da questo punto di vista, anche Clerico *et al.*, nelle Linee Guida italiane di ELAS, SIBioC, ANMCO e SNAMI,⁵⁰ sostengono che "[servono] analisi costi-benefici, per identificare meglio gli individui a più alto rischio di progressione dell'insufficienza cardiaca con metodi troponina ad alta sensibilità". Farmakis *et al.*⁴⁷ ribadiscono, in modo più dettagliato e specifico, che "[servono] ulteriori indagini per definire le popolazioni target ottimali, i tempi di misurazione e gli interventi preventivi specifici".

Raccomandazioni e linee guida

Da molte parti si va suggerendo e raccomandando l'uso della troponina ad alta sensibilità, talora insieme con i peptidi natriuretici cardiaci, nella stratificazione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale,^{13, 47, 50} e in particola-

re come e quali soglie utilizzare. Lippi *et al.*,⁶ d'altra parte, hanno raccolto le obiezioni a un uso di hs-cTn in questo *setting*: l'alto costo, la mancanza di analisi costo-efficacia, la mancanza di definizioni standardizzate di soglie predittive, la mancanza di approcci terapeutici standardizzati e la debolezza di evidenze che gli interventi attenuino il rischio di morte per tutte le cause. Tuttavia, secondo gli autori delle linee guida ELAS, SIBioC, ANMCO, SNAMI⁵⁰ la hs-cTnI dovrebbe essere utilizzata nella stratificazione del rischio cardiovascolare, identificato dall'ESC SCORE, non nel basso rischio, dove è raccomandato solo uno stile di vita salutare, né nell'alto rischio dove sono indicati trattamenti farmacologici aggressivi, ma nel rischio intermedio e cioè nello SCORE compreso tra $>1\%$ e $<5\%$. All'interno del rischio intermedio le soglie critiche identificano, a loro volta, i soggetti che richiedono solo un cambiamento di stile di vita (<6 o 4 ng/L per maschi e femmine rispettivamente), interventi similari ma più aggressivi (da $6/4$ a $12/10$ ng/L per maschi e femmine rispettivamente) o, viceversa, l'avvio di terapie farmacologiche (>12 o 10 ng/L per maschi e femmine rispettivamente). Queste soglie sesso-dipendenti sono metodo-dipendenti: al momento sono disponibili in letteratura solo informazioni solide sul metodo troponina ad alta sensibilità I ARCHITECT Abbott. Queste soglie e in particolare la differenziazione M/F sono state dimostrate dallo studio HUNT che ha evidenziato la differente distribuzione di troponina ad alta sensibilità I nei maschi e nelle femmine e i livelli di concentrazione con la migliore ROC nella prognosi della popolazione esaminata di circa 10.000 individui.³³ Oltre al sesso, un fattore fondamentale nell'interpretazione dei valori della popolazione generale per la stratificazione del rischio cardiovascolare è l'età. Nel 2020 Clerico *et al.*⁵¹ hanno valutato hs-cTnI con i metodi

disponibili in Italia (ADVIA Siemens, Access Beckman, Architect Abbott) su circa 1500 soggetti: dai 55 anni vi è un progressivo innalzamento dei valori di hs-cTnI sia per maschi che per femmine da valori mediani inferiori a 2 ng/L a valori mediani di poco inferiori a 6 ng/L a 80-90 anni, con un incremento del 30% circa. Considerazioni analoghe vengono dallo studio europeo MORGAM/BiomarCaRE.⁵² Mentre i dati per hs-cTnI nella stratificazione del rischio nella popolazione generale sono molteplici e convergenti, quelli su troponina ad alta sensibilità T per lo stesso obiettivo sono meno precisi. Secondo Welsh *et al.*,⁴⁰ un basso rischio è individuato da un livello inferiore a 3 ng/L, un rischio moderato tra 3 e 5.7 ng/L, e un alto rischio da un livello di troponina ad alta sensibilità T superiore 5.7 ng/L. Le soglie vengono riportate anche dalle raccomandazioni italiane sopra ricordate.⁵⁰ Per hs-cTnT, non si distinguono livelli decisionali in base al sesso e questi non sono inseriti in una strategia globale di stratificazione di rischio cardiovascolare. Infine, un punto importante di discussione è se sia sufficiente una singola misurazione di troponina ad alta sensibilità per determinare il rischio cardiovascolare nella popolazione generale o se sia più opportuna una valutazione seriale con la misura del *Reference Change Value* (RCV). Una recente analisi collegata allo studio *BiomarCaRE*,⁵² ha mostrato nell'arco di 10 anni un incremento nelle concentrazioni di troponina ad alta sensibilità I da 2.6 a 3.4 ng/L con un peggioramento della prognosi del 30% (aHR 1.31). La valutazione seriale a 5 anni predice meglio la modifica del rischio. Tuttavia, una sola misura più recente è altrettanto predittiva e ciò, concludono gli autori, semplifica l'uso di troponina ad alta sensibilità I come marcatore prognostico di malattia cardiovascolare nella prevenzione primaria per la popolazione generale. Anche le raccomandazioni italiane⁵⁰ concludono che, nella pratica, un singolo dosaggio di troponina ad alta sensibilità I dovrebbe fornire un'adeguata predizione del rischio cardiovascolare nella popolazione generale, ma sottolineano come misure seriali migliorino significativamente l'accuratezza prognostica, anche perché le troponine ad alta sensibilità sono caratterizzate da una bassa variabilità biologica intra-individuale (4-12%) e da una alta variabilità biologica inter-individuale (superiore al 50%), per cui intervalli di riferimento popolazionistici sono meno efficienti di RCV personalizzati nel cogliere il valore di predizione di morte e malattia cardiovascolare. Poiché la formula di RCV contiene la variabilità biologica intra-individuale e quella analitica, un valore significativo di RCV è metodo-dipendente: per il metodo più studiato che è quello hs-cTnI Abbott il valore significativo di RCV può essere considerato quello superiore al 30%.⁵⁰

Conclusioni: raccomandazioni del GdS MM SIPMeL su hs-cTn nella popolazione generale

Molti dati di letteratura convergono sull'opportunità di utilizzare troponina ad alta sensibilità nella stratificazione del rischio nella popolazione generale, anche se mancano ancora solidi studi di *cost-effectiveness*. Tuttavia, le linee guida per la prevenzione della malattia cardiovascolare non ne tengono (ancora?) conto. Le linee guida americane,⁵³ tra i fattori di rischio non tradizionali, annoverano come biomarcatore circolante la proteina C reattiva ad alta sensibilità, che ricerche contemporanee mostrano di minor significato di hs-cTn.^{14, 39} Le più recenti linee guida europee si pongono la questione dell'utilizzo dei marcatori miocardici, peptidi natriuretici cardiaci e troponina (non hs-cTn!) nella stratificazione del rischio ma nel novero dei *gap* non risolti.⁵⁴ È opportuno, dunque, che le Società Scientifiche di Laboratorio facciano la loro parte per l'introduzione di hs-cTn nella operatività della prevenzione cardiovascolare.

Raccomandazione 1: hs-cTn fattore di rischio non tradizionale

La misurazione di hs-cTn dovrebbe essere considerata dalle linee guida per la prevenzione cardiovascolare al pari dei tradizionali fattori di rischio e con un ruolo di punta nei cosiddetti fattori di rischio non tradizionali. Per il suo ruolo riconosciuto nel riconoscimento del danno miocardico,⁵⁵ hs-cTn dovrebbe essere già entrata nella routine dei pazienti a rischio cardiovascolare conosciuto (ipertensione, diabete, obesità, malattie renali, malattie polmonari croniche).

Raccomandazione 2: hs-cTn fattore di rischio preferenziale

Molti biomarcatori sono stati proposti per la prognosi cardiovascolare nella popolazione generale: ad oggi, solo troponina ad alta sensibilità e peptidi natriuretici cardiaci (PNC)^{14, 15, 17, 26, 28, 30, 50} hanno solide basi e quindi sono richiesti appropriatamente. I due marcatori forniscono informazioni complementari, l'una rivolta al danno miocardico per necrosi o danno di membrana, gli altri rivolti all'emodinamica e alle pressioni intracardiache e allo *stretching* parietale. La preferenza per l'hs-cTn nel caso della stratificazione del rischio nella popolazione generale riposa su basi analitiche e fisiologiche. Hs-cTn possiede una maggiore precisione (per definizione CV<10% vicino al LOD) mentre i PNC sono interferiti dal precursore pro-BNP e sono una molecola meno stabile nel torrente circolatorio, in particolare BNP.⁵⁰ Inoltre, BNP e NT-proBNP forniscono informazioni diverse sotto il profilo fisiopatologico e la loro variabilità biologica è molto elevata (40-60% sia intra

che interindividuale) rendendo più incerta la valutazione di RCV.⁵⁰ Infine, sotto il profilo della pratica di laboratorio, spesso necessitano di piattaforme analitiche diverse.

Raccomandazione 3: utilizzo pratico di hs-cTn

Nella valutazione del rischio cardiovascolare della popolazione generale, una singola misura di troponina ad alta sensibilità potrebbe essere sufficiente per la predizione, anche se RCV ha migliori performance personalizzate e ha senso in determinazioni ripetute data l'evoluzione del rischio con l'età. Si ricorda, inoltre, che i valori soglia devono essere pesati per sesso ed età e che essi, così come i *reference change values*, sono metodo-dipendenti e non applicabili indiscriminatamente.

Bibliografia

- Malloggi L, Cappelletti P, Cassin M, Gamboni A, Manno M, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei marcatori miocardici nella diagnostica di NSTEMI. Parte prima: cosa dicono le Linee Guida. *Riv Ital Med Lab* 2020;16:250–62.
- Malloggi L, Cappelletti P, Moretti M, Veneziani F, Manno M, Burgio MA, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei biomarcatori cardiaci in NSTEMI. Parte seconda: evidenze nella diagnosi. *Riv Ital Med Lab* 2020;16:263–88.
- Malloggi L, Cappelletti P, Burgio Ma, Di Pietro M, Moretti M, Veneziani F, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Raccomandazioni del GdS MM SIPMeL per l'uso dei marcatori miocardici nella diagnostica di NSTEMI. Parte terza: prognosi e stratificazione del rischio. *Riv Ital Med Lab* 2020;16:289–304.
- Alazzoni A, Al-Saleh A, Qudura M. Role of high sensitivity troponin as a prognostic tool: a systematic review. *Syst Rev* 2013;1:10–4.
- Sørensen NA, Ludwig S, Makarova N, Neumann JT, Lehman J, Hartikainen TS, *et al.* Prognostic Value of a Novel and Established High-Sensitivity Troponin I Assay in Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction. *Biomolecules* 2019;9:469.
- Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Predicting mortality with cardiac troponins: recent insights from meta-analyses. *Diagnosis (Berl)* 2019;8:37–49.
- Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F, *et al.* Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care* 2020;24:468.
- Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Sattelmeyer S, Al-Rashid F, Ras-saf T, *et al.* Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2020;22:350–61.
- Wallace TW, Abdullah SM, Drazner MH, Das SR, Khera A, McGuire DK, *et al.* Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. *Circulation* 2006;113:1958–65.
- de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, *et al.* Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503–12.
- Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Bo-erwinkle E, *et al.* Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011;123:1367–76.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, *et al.* Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494–502.
- Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in Cardiovascular Disease Prevention: Updates and Future Direction. *Curr Atheroscler Rep* 2016;18:12.
- Oluleye OW, Folsom AR, Nambi V, Lutsey PL, Ballantyne CM, Troponin T; ARIC Study Investigators. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality. *Ann Epidemiol* 2013;23:66–73.
- Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Lutsey PL, *et al.* Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2013;44:961–7.
- Everett BM, Cook NR, Magnone MC, Bobadilla M, Kim E, Rifai N, *et al.* Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation* 2011;123:2811–8.
- Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE, *et al.*; PREVENT study group. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J* 2012;33:2272–81.
- Brouwers FP, van Gilst WH, Damman K, van den Berg MP, Gansevoort RT, Bakker SJ, *et al.* Clinical risk stratification optimizes value of biomarkers to predict new-onset heart failure in a community-based cohort. *Circ Heart Fail* 2014;7:723–31.
- Eggers KM, Al-Shakarchi J, Berglund L, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, *et al.* High-sensitive cardiac troponin T and its relations to cardiovascular risk factors, morbidity, and mortality in elderly men. *Am Heart J* 2013;166:541–8.
- Masson S, Agabiti N, Vago T, Miceli M, Mayer F, Letizia T, *et al.*; Investigators of the PREDICTOR study. The fibroblast growth factor-23 and Vitamin D emerge as nontraditional risk factors and may affect cardiovascular risk. *J Intern Med* 2015;277:318–30.
- Imano H, Yamagishi K, Okada T, Kitamura A, Iso H. High-sensitivity cardiac troponin T is an independent predictor for coronary artery disease in Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study. *Circulation* 2016;133:AP020.
- Welsh P, Hart C, Papacosta O, Preiss D, McConnachie A, Murray H, *et al.* Prediction of cardiovascular disease risk by cardiac biomarkers in 2 United Kingdom cohort studies: does utility depend on risk thresholds for treatment? *Hypertension* 2016;67:309–15.
- Willeit P, Welsh P, Evans JD, Tschiderer L, Boachie C, Jukema JW, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes in 154,052 participants. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:558–68.
- Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, Kronmal R, Daniels LB, Lima JA, *et al.* High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2017;135:1494–505.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N, Ojeda F, Wild P, Lackner KJ, *et al.*; BiomarcCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarcCaRE consortium. *Eur Heart J* 2016;37:2428–37.
- Everett BM, Zeller T, Glynn RJ, Ridker PM, Blankenberg S. High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy. *Circulation* 2015;131:1851–60.
- Apple FS, Steffen LM, Pearce LA, Murakami MM, Luepker RV. Increased cardiac troponin I as measured by a high-sensitivity assay is associated with high odds of cardiovascular death: the Minnesota Heart Survey. *Clin Chem* 2012;58:930–5.

28. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianesi E, McCabe EL, Cheng S, *et al.* Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012;126:1596–604.
29. Eggers KM, Venge P, Lindahl B, Lind L. Cardiac troponin I levels measured with a high-sensitive assay increase over time and are strong predictors of mortality in an elderly population. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1906–13.
30. McKie PM, AbouEzzeddine OF, Scott CG, Mehta R, Rodeheffer RJ, Redfield MM, *et al.* High-sensitivity troponin I and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict heart failure and mortality in the general population. *Clin Chem* 2014;60:1225–33.
31. Zeller T, Tunstall-Pedoe H, Saarela O, Ojeda F, Schnabel RB, Tuovinen T, *et al.*; MORGAM Investigators. High population prevalence of cardiac troponin I measured by a high-sensitivity assay and cardiovascular risk estimation: the MORGAM Biomarker Project Scottish Cohort. *Eur Heart J* 2014;35:271–81.
32. Neumann JT, Havulinna AS, Zeller T, Appelbaum S, Kunas T, Nikkari S, *et al.* Comparison of three troponins as predictors of future cardiovascular events—prospective results from the FINRISK and BiomaCaRE studies. *PLoS One* 2014;9:e90063.
33. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Benth JS, Nygård S, *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.
34. Lyngbakken MN, Røsjø H, Holmen OL, Nygård S, Dalen H, Hveem K, *et al.* Gender, High-Sensitivity Troponin I, and the Risk of Cardiovascular Events (from the Nord-Trøndelag Health Study). *Am J Cardiol* 2016;118:816–21.
35. Thorsteinsdottir I, Aspelund T, Gudmundsson E, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer LJ, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin I is a strong predictor of cardiovascular events and mortality in the AGES-Reykjavik community-based cohort of older individuals. *Clin Chem* 2016;62:623–30.
36. Iribarren C, Chandra M, Rana JS, Hlatky MA, Fortmann SP, Quertermous T, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin I and incident coronary heart disease among asymptomatic older adults. *Heart* 2016;102:1177–82.
37. Yan I, Börschel CS, Neumann JT, Sprünker NA, Makarova N, Kontto J, *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin I Levels and Prediction of Heart Failure: Results From the BiomarcCaRE Consortium. *JACC Heart Fail* 2020;8:401–11.
38. Ford I, Shah AS, Zhang R, McAllister DA, Strachan FE, Caslake M, *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2719–28.
39. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, *et al.* Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *Am J Cardiol* 2018;121:949–55.
40. Zhu K, Knuiman M, Divitini M, Murray K, Lim EM, St John A, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin I and risk of cardiovascular disease in an Australian population-based cohort. *Heart* 2018;104:895–903.
41. Welsh P, Preiss D, Hayward C, Shah AS, McAllister D, Briggs A, *et al.* Cardiac Troponin T and Troponin I in the General Population. *Circulation* 2019;139:2754–64.
42. Jia X, Sun W, Hoogeveen RC, Nambi V, Matsushita K, Folsom AR, *et al.* High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study. *Circulation* 2019;139:2642–53.
43. Lyngbakken MN, Vigen T, Ihle-Hansen H, Brynildsen J, Berge T, Rønning OM, *et al.* Cardiac troponin I measured with a very high sensitivity assay predicts subclinical carotid atherosclerosis: The Akershus Cardiac Examination 1950 Study. *Clin Biochem* 2021;93:59–65.
44. van der Linden N, Klinkenberg LJ, Bekers O, Loon LJ, Dieijen-Visser MP, Zeegers MP, *et al.* Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5703.
45. Sze J, Mooney J, Barzi F, Hillis GS, Chow CK. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations - a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;25:217–28.
46. Evans JD, Dobbin SJ, Pettit SJ, Di Angelantonio E, Willeit P. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail* 2018;6:187–97.
47. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J* 2020;41:4050–6.
48. Lyngbakken MN, Røsjø H, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Omland T. Temporal Changes in Cardiac Troponin I Are Associated with Risk of Cardiovascular Events in the General Population: The Nord-Trøndelag Health Study. *Clin Chem* 2019;65:871–81.
49. Makarova N. Health economic evaluation of using high sensitivity troponin I for cardiovascular risk prediction in the BiomarcCaRE cohort. *Clin Chim Acta* 2019;493:S768–9.
50. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, Aspromonte N, Piepoli MF, Migliardi M, *et al.* Evidence on clinical relevance of cardiovascular risk evaluation in the general population using cardio-specific biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 2020;59:79–90.
51. Clerico A, Zaninotto M, Masotti S, Musetti V, Ripoli A, Padoan A, *et al.* Calcolo e valutazione dei valori di riferimento della troponina cardiaca I (cTnI) misurata in un gruppo di volontari sani italiani con metodi immunometrici ad alta sensibilità: uno studio multicentrico. *Biochim Clin* 2020;SS1:S32–47.
52. Hughes MF, Ojeda F, Saarela O, Jørgensen T, Zeller T, Palosaari T, *et al.* Association of Repeatedly Measured High-Sensitivity-Assayed Troponin I with Cardiovascular Disease Events in a General Population from the MORGAM/BiomarcCaRE Study. *Clin Chem* 2017;63:334–42.
53. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, *et al.* 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–646.
54. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, *et al.* Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:181–205.
55. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.*; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.

Conflitti di interesse.—Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interesse.

Studi condotti su esseri umani e animali.—Per questo tipo di studio non è richiesto l'inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Consenso informato.—Per questo tipo di studio non è richiesto il consenso informato.

Publicato online: 2 settembre 2021. - Accettato: 31 agosto 2021. - Ricevuto: 24 agosto 2021.