

## RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

# Sono necessari 99° percentili di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) specifici per etnia, età e sesso?

## Parte II: La colpa del sesso

### Do we need ethnicity-, age-, and sex-specific high-sensitivity troponin (hs-cTn) 99th percentiles? Part II: The guilt of sex

Maria A. BURGIO <sup>1</sup> \*, Piero CAPPELLETTI <sup>2</sup>, Giulio MARINO <sup>3</sup>, Jessica VIOLA <sup>4</sup>,  
Margherita MORANDINI <sup>5</sup>, Marco MORETTI <sup>6</sup>, Massimiliano MANNO <sup>7</sup>, Elisabetta STENNER <sup>8</sup>,  
Lucia MALLOGGI <sup>9</sup>, Francesca VENEZIANI <sup>10</sup>, Martina DI PIETRO <sup>11</sup>, Maria L. BIONDI <sup>12</sup>,  
Daniela RUBIN <sup>13</sup>, Dina DI MARIA <sup>14</sup>, Deborah MAZZEI <sup>9</sup>, Alessio GAMBONI <sup>15</sup>, Dario FINA <sup>16, 17</sup>,  
Antonella PROIETTI <sup>18</sup>, Gianni A. GALLI <sup>19</sup> a nome del GdS-MM SIPMeL

<sup>1</sup>Patologia Clinica, Ospedale Barone Lombardo, Canicattì, Agrigento, Italia; <sup>2</sup>SIPMeL, Castelfranco Veneto, Treviso, Italia; <sup>3</sup>Dipartimento di Citopatologia Diagnostica, Azienda Sanitaria Territoriale Ancona, Senigallia, Ancona, Italia; <sup>4</sup>Dipartimento di Patologia Clinica, ASP Enna, Enna, Italia; <sup>5</sup>Dipartimento di Patologia Clinica, ASFO, Pordenone, Italia; <sup>6</sup>Dipartimento di Medicina di Laboratorio, AOU delle Marche, Ancona, Italia; <sup>7</sup>Dipartimento di Patologia Clinica, P.O. S. Caterina Novella, Galatina, Lecce, Italia; <sup>8</sup>Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Ambito Territoriale Livorno, Azienda USL Toscana Nordovest, Livorno, Italia; <sup>9</sup>Laboratorio Analisi, AOU, Pisa, Italia; <sup>10</sup>Laboratorio Analisi, Ospedale S. Maria Nuova, USL Centro Toscana, Firenze, Italia; <sup>11</sup>SSD Biochimica ad Elevata Automazione, Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma, Italia; <sup>12</sup>Laboratorio Clinico, Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italia; <sup>13</sup>Laboratorio Analisi, ULSS 2 Marca Trevigiana, Conegliano Veneto, Treviso, Italia; <sup>14</sup>Dipartimento di Patologia Clinica, ASP Sant'Elia, Caltanissetta, Italia; <sup>15</sup>Dipartimento di Medicina d'Urgenza, ASL2 Foligno, Italia; <sup>16</sup>Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Paesi Bassi; <sup>17</sup>Istituto Clinico Città Studi, Milano, Italia; <sup>18</sup>Laboratori Analisi Area Nord, USL Umbria2, Foligno, Italia; <sup>19</sup>Fondazione Estote Misericordes, Borgo San Lorenzo, Firenze, Italia

\*Autore di contatto: Maria A. Burgio, Patologia Clinica Ospedale Barone Lombardo, Canicattì, Agrigento, Italia.  
E-mail: [burgioaurora@hotmail.it](mailto:burgioaurora@hotmail.it)

## RIASSUNTO

**Premesse:** Il Gruppo di studio sui Marcatori Miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-MM SIPMeL) ha emesso Raccomandazioni sull'uso di hs-cTn (*high-sensitivity troponin*) in NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*), in cui il tema del 99° percentile specifico per etnia, età e sesso non è stato affrontato compiutamente. Lo scopo della presente ricerca è di stabilire se esista una solida base di evidenze a sostegno di Raccomandazioni da parte del GdS-MM SIPMeL per l'uso di 99° percentili specifici per etnia, età e sesso nella Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Questa Parte II è dedicata al tema del sesso.

**Metodi:** La ricerca delle evidenze è stata attuata attraverso una revisione sistematica (RS) condotta su PubMed [1/1/2010 - 31/10/2023]. Ai risultati della ricerca bibliografica è stato applicato il metodo di selezione PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*).

**Risultati:** La ricerca in PubMed per definire l'impatto clinico di 99° percentili sesso-specifici di hs-cTn nell'età adulta in SCA (obiettivo della ricerca e criteri d'inclusione) ha fornito 159 articoli. Sono stati aggiunti da altre fonti 4 articoli. Dopo lo screening e la valutazione di eleggibilità sono stati inclusi nella RS 20 lavori focalizzati alla valutazione dell'efficacia del 99° percentile sesso-specifico nella diagnostica di SCA/IMA/NSTEMI.

**Conclusioni:** I dati derivanti dalla RS sull'utilità di 99° percentili differenziati in base al sesso nella diagnosi e prognosi di SCA/IMA/NSTEMI sono per lo più incerti o negativi. Al momento non ci sono evidenze che possano supportare raccomandazioni del GdS-MM SIPMeL per l'adozione di 99° percentili di hs-cTn specifici per sesso.

(Per citare questo articolo: Burgio MA, Cappelletti P, Marino G, Viola J, Morandini M, Moretti M, *et al.*; GdS-MM SIPMeL. Sono necessari 99° percentili di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) specifici per etnia, età e sesso? Parte II: la colpa del sesso. Riv Ital Med Lab 2024;20:129-39. DOI: 10.23736/S1825-859X.24.00229-9)

## ABSTRACT

**Background:** The Myocardial Markers Working Group of the Italian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine (GdS-MM SIPMeL) issued Recommendations on the use of hs-cTn in NSTEMI, in which the topic of ethnicity-, age-, and sex-specific 99th percentiles was not fully addressed. The aim of the present research is to determine whether a solid evidence base exists to support Recommendations by the GdS MM SIPMeL for the use of ethnicity-, age-, and sex-specific 99th percentiles in Acute Coronary Syndrome (ACS). This Part Two is focused on sex (gender).

**Methods:** The evidence search was implemented through systematic review(SR) conducted on PubMed [1/1/2010 - 31/10/2023]. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) selection method was applied to the literature search results.

**Results:** The PubMed search for the clinical impact of hs-cTn 99th sex-specific percentiles in adulthood for the diagnostic of ACS (search objective and inclusion criteria) provided 159 articles. Four articles were added from other sources. After screening and evaluation of eligibility, 20 papers focused on evaluating the effectiveness of the sex-specific 99th percentile of hs-cTn in diagnosing ACS/AMI/NSTEMI were included in the SR.

**Conclusions:** The data from the SR on the usefulness of using hs-cTn sex-specific 99th percentiles in the diagnosis of ACS/AMI/NSTEMI are largely unsure or clearly negative. At present, there is no evidence to support Recommendations of the GdS-MM SIPMeL for the adoption of sex-specific 99th percentiles of hs-cTn.

**Key words:** Acute coronary syndrome; Troponin; Statistics; Sex.

## Introduzione e scopo del lavoro

Nella prima parte di questa ricerca abbiamo affrontato *il peso dell'etnia e dell'età* sulla determinazione del 99° percentile di hs-cTn, come valore soglia (*cutoff, cut point*) nella diagnostica di SCA/IMA/NSTEMI,<sup>1</sup> e abbiamo discusso la possibilità di utilizzare limiti decisionali clinici (LDC) specifici per etnia ed età, in relazione alla disparità nella popolazione sia nella diagnosi sia nella gestione sia negli esiti della Sindrome Coronarica Acuta (SCA).<sup>2-4</sup> Poiché etnia, sesso ed età influenzano la determinazione del 99° percentile di hs-cTn<sup>5</sup> e, quindi, la diagnosi e il trattamento di SCA, si è molto discusso sulla necessità o opportunità di utilizzare 99°percentili specifici per ciascuna di queste variabili biologiche.<sup>6</sup>

I dati recenti sottolineano che persistono disuguaglianze nell'assistenza e nel trattamento della Malattia Cardiovascolare (MCV) delle donne. Il mancato riconoscimento delle differenze di sesso/genere (*la "colpa" di essere donne*) nella presentazione degli eventi cardiovascolari può

spiegare perché, nelle donne in tutto il mondo, la MCV è in aumento ed è la principale causa di morte.<sup>7, 8</sup> Molteplici studi hanno dimostrato che le donne con SCA sono di solito più anziane di 5-10 anni, presentano caratteristiche cliniche di base più rischiose e hanno esiti peggiori. Tuttavia, sono trattate in modo meno aggressivo sia nella fase acuta sia in quella cronica, con una minore tendenza a essere sottoposte ad angiografia coronarica e una minore aderenza alle linee guida di prevenzione secondaria.<sup>8, 9</sup>

Le differenze cardiache sesso-specifiche dipendono fondamentalmente dall'anatomia cardiaca (nelle donne la massa muscolare striata pesa 245±52 g mentre 331±56,7 g nei maschi)<sup>9, 10</sup> e dall'emodinamica, legata all'anatomia delle arterie coronariche più strette e tortuose nelle donne, ma anche alla viscosità ematica e agli ormoni sessuali.<sup>9</sup> Questi ultimi possono svolgere un ruolo protettivo sia direttamente contrastando il danno ossidativo,<sup>11</sup> sia indirettamente aumentando l'espressione dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale e così contribuendo alla resistenza del sistema cardiovascolare agli spasmi dei vasi coronari-

ci sia in patologia che fisiologicamente come nello stress psico-emotivo.<sup>12</sup> Anche le differenze nella distribuzione del grasso corporeo tra donne e uomini, che determinano un diverso profilo di rischio cardio-metabolico,<sup>13</sup> potrebbero influenzare le concentrazioni di troponina cardiaca. Nella popolazione sana, i valori del 99° percentile per hs-cTn possono essere tra 1,2 e 2,4 volte più alti negli uomini che nelle donne e questa differenza si mantiene in tutte le età.<sup>14</sup>

Inoltre, nelle differenze di genere ha un ruolo importante la fisiopatologia, caratterizzata nelle donne dalla prevalenza di malattia micro-vascolare e dalla diversa tipologia delle SCA.<sup>15, 16</sup> Nelle donne sono maggiori l'incidenza di NSTEMI (*Non-ST-segment-elevation myocardial infarction*) e UA (*unstable angina*) e le co-morbidità ma minore è la compromissione angiografica; in particolare la patologia MINOCA (*myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) ha una prevalenza del 10.5% nelle donne contro il 3,4% negli uomini, ma con aumentati MACE (*major adverse cardiac events*). Anche la sintomatologia differisce (maggiore incidenza di sintomi "equivalenti") e i dati dimostrano che le donne hanno minor accesso ai trattamenti *evidence-based*.<sup>9</sup>

Con l'introduzione di hs-cTn, alla metà della seconda decade del secolo, è stato possibile rilevare in modo affidabile le differenze sesso-specifiche nei livelli di troponina in popolazioni sane<sup>17</sup> e in pazienti affetti o sospetti SCA.<sup>18</sup> Sulla base di alcune evidenze,<sup>19, 20</sup> nel 2018 la Quarta Definizione Universale di Infarto del Miocardio (FUDMI), riprendendo Raccomandazioni precedenti,<sup>21</sup> suggerisce che l'uso di LDC specifici per sesso per hs-cTn possa avere vantaggi clinici.<sup>22</sup> Anche IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*), attraverso la sua *Task Force on Cardiac Biomarkers*, nelle Raccomandazioni per l'uso delle troponine cardiache nelle SCA del 2018<sup>23</sup> suggerisce l'utilizzo di LDC sesso-specifici per hs-cTn nei referti (*Recommendation 4. Use a defined reference population to report 99th percentile concentrations according to sex-specific cutoffs for hs-cTn assays. This recommendation is not relevant for contemporary cTn assays.*). Tuttavia precisa che, sebbene non vi siano dubbi sul fatto che esistano differenze di sesso negli intervalli di riferimento sia per hs-cTnT sia per hs-cTnI, l'utilità clinica dell'utilizzo del 99° percentile sesso-specifico non è stata definitivamente dimostrata. Inoltre, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) nel 2020,<sup>24</sup> sulla base dello studio RCT *High-STEACS*<sup>25</sup> raccomanda di usare il 99° percentile sesso-specifico per ridurre l'ineguaglianza di trattamento di NSTEMI nelle donne. Per contro, le linee

guida europee ESC 2015,<sup>26</sup> ESC 2020<sup>27</sup> ed ESC 2023<sup>28</sup> non raccomandano l'utilizzo di LDC sesso-specifici. E anche le Linee Guida americane più recenti AHA/ACC del 2021, pur citando i 99° percentili differenziati per sesso, non ne approfondiscono natura e impatto e non ne raccomandano l'uso.<sup>29</sup>

Il Gruppo di studio sui Marcatori Miocardici della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (GdS-MM SIPMeL) ha emesso Raccomandazioni sull'uso di hs-cTn in NSTEMI,<sup>30-32</sup> in cui quest'aspetto non è stato affrontato compiutamente. Lo scopo della presente ricerca, quindi, è di stabilire se esista una solida base di evidenze a sostegno di Raccomandazioni da parte del GdS MM SIPMeL per l'uso di LDC specifici per sesso nella diagnostica di SCA/IMA/NSTEMI.

### Sesso o genere?

Si è posta la questione se usare la terminologia "sesso" o "genere" nella nostra trattazione, sia per la sensibilità generale intorno al tema sia perché, mentre gli autori americani utilizzano il termine "sex", quelli europei adoperano prevalentemente il termine "gender". È piuttosto difficile, in generale, dividere chiaramente il sesso dal genere, a causa delle numerose interazioni esistenti tra il sesso (aspetto biologico della femminilità e della mascolinità) e il genere (costrutto sociale che generalmente trasforma una donna in una donna e un uomo in un uomo, dando accesso diverso all'istruzione e all'occupazione), tanto che si tende a usare sesso e genere in modo intercambiabile oppure a introdurre un termine che comprenda queste due definizioni (la terminologia "sex-gender").<sup>33</sup> Tuttavia, al fine del nostro tema specifico (la presenza della molecola troponina nel torrente circolatorio; la sua determinazione con metodi analitici cosiddetti ad alta sensibilità; l'individuazione del 99° percentile della distribuzione della stessa nei soggetti sani di sesso maschile o femminile) ci pare essere corretto l'uso del termine "sesso" giacché in questo caso la diversità tra uomini e donne dipende dalle caratteristiche organiche (principalmente massa muscolare cardiaca) e non dalla condizione del costrutto sociale.<sup>9</sup> Una conferma indiretta a tale scelta proviene dagli studi sulla concentrazione troponinica di soggetti *transgender*. Infatti, con l'aumento del numero di persone trans (comprese quelle con identificazione binaria e/o non binaria) che richiedono una terapia ormonale di conferma del genere scelto, i clinici si trovano alle prese con l'interpretazione degli esami di laboratorio. Cheung *et al.*<sup>34</sup> del *Trans Health Research Group* di Melbourne sostengono che l'intervallo di riferimento degli esami di laboratorio riportato sul referto deve

essere quello del genere “scelto” dal soggetto trans (e dipendente dalle terapie ormonali), eccetto che per il PSA e la troponina cardiaca perché dipendono dalle dimensioni dell’organo determinate dal sesso genetico.

## Materiali e metodi

La ricerca delle evidenze è stata attuata attraverso una revisione sistematica (RS) condotta su PubMed [1/1/2010 - 31/10/2023]. Ai risultati della ricerca bibliografica è stato applicato il metodo di selezione PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*).<sup>35</sup> Nel dettaglio, la ricerca per l’influenza del sesso è stata condotta con i termini (*high sensitivity troponin 99th percentile*) AND (*sex OR gender*). La ricerca si è estesa all’utilizzo dei *similar articles*, alla bibliografia degli articoli selezionati e alla conoscenza diretta. Sono stati esclusi articoli non originali, articoli su patologia non-SCA, articoli riguardanti “cTn non-hs” o POCT (*Point-of-care testing*). Poiché la differenza di hs-cTn tra i sessi è ben nota,<sup>36, 37</sup> la RS si è focalizzata all’utilità di LDC sesso-specifici nel *rule in/rule out* di SCA/IMA/NSTEMI.

## Risultati

La ricerca in PubMed, per definire se l’influenza del sesso debba condurre a LDC di hs-cTn nell’età adulta per la diagnostica di SCA (obiettivo della ricerca e criteri d’inclusione), ha fornito 159 articoli. Criteri di esclusione sono stati articoli duplicati, lavori riguardanti “cTn non-hs” oppure POCT (*Point-of-care testing*), articoli su hs-cTn in patologia non-SCA o su età <18 anni, valutazioni analitiche dei metodi/strumenti hs-cTn e articoli sulla differenza tra sessi del 99° percentile URL di hs-cTn. I 45 articoli così identificati dallo screening, sono stati sottoposti alla valutazione di eleggibilità che ha portato all’esclusione di 22 lavori che si occupavano di revisioni generiche della hs-cTn o della sua applicazione clinica ma non coinvolgenti il 99° percentile, nonché di linee guida/raccomandazioni e 3 revisioni sistematiche o narrative. Sono stati, quindi, inclusi 20 lavori focalizzati all’utilità clinica di 99° percentili sesso-specifici di hs-cTn.

Nella Figura 1 è rappresentata la flow-chart secondo il PRISMA Statement.

Nella Tabella I sono sintetizzati gli autori, l’anno di pubblicazione e la rivista dell’articolo per la hs-cTnI Abbott; il numero e la composizione dei pazienti esaminati; le differenze di sesso in ambito clinico e l’indicazione all’utilizzo o meno di LDC sesso-specifici (esplicita o dedotta dai risultati), per i lavori con hs-cTnI (N.=7); nella Tabella II

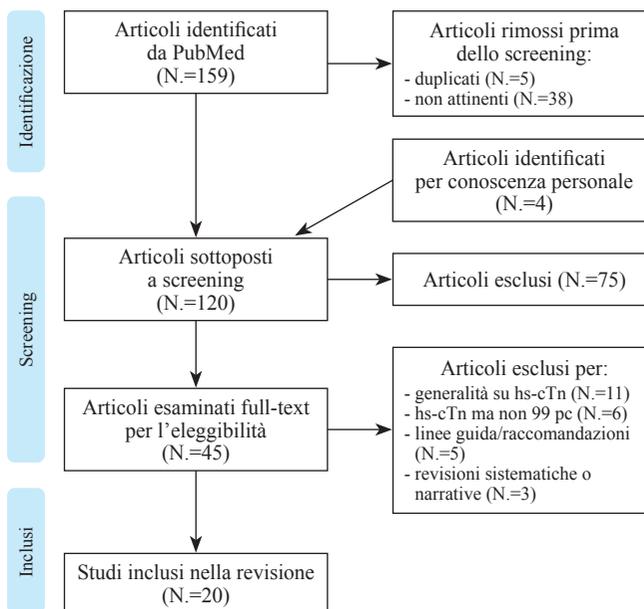


Figura 1.—Flow-chart PRISMA utilità clinica di 99° percentile sesso-dipendenti.

per i con hs-cTnT Roche (N.=9) e nella Tabella III per i lavori con entrambe le troponine ad alta sensibilità (hs-cTnT e hs-cTnI) (N.=4).

## Discussione

I dati derivanti dalle diverse ricerche sull’influenza del sesso sui livelli di troponina e quindi sul 99° percentile dei soggetti sani, determinato con metodi ad alta sensibilità, sono univoci nelle diverse popolazioni americane,<sup>17, 56-58</sup> europee (nordiche,<sup>59</sup> anglosassoni,<sup>60</sup> tedesche,<sup>61</sup> italiane<sup>62, 63</sup>), asiatiche (giapponesi,<sup>64</sup> cinesi,<sup>65, 66</sup> coreane,<sup>67</sup> pachistane<sup>68</sup>) e australiane,<sup>69</sup> nel senso che entrambe le troponine T e I hanno concentrazioni ematiche inferiori nelle donne rispetto agli uomini. Secondo la revisione sistematica di Kimenai *et al.*<sup>36</sup> che include 28 studi dal 2009 al 2017 (16 per hs-cTnI e 18 per hs-cTnT), rispettivamente l’87,5% e il 61,1% degli studi per hs-cTnI e hs-cTnT, hanno riportato *cutoff* specifici per le donne inferiori rispetto ai livelli decisionali clinici suggeriti dal produttore. Al contrario, le soglie specifiche per i maschi sia di hs-cTnI che di hs-cTnT erano in linea con i LDC commercialmente suggeriti, in particolare per hs-cTnT (90% di concordanza). Gli autori concludono che ciò potrebbe implicare una sotto-diagnosi di IMA nel sesso femminile con conseguente peggiore prognosi. La più recente revisione narrativa di Lee e Aw,<sup>37</sup> inoltre, seppur focalizzata sulle differenze populazionistiche, esamina i risultati dell’incidenza del

TABELLA I.—Revisione sistematica dell'impatto clinico del 99° percentile sesso-specifico di hs-cTn. Studi con hs-cTn Abbott, 19, 20, 38-42

Studio	Popolazione	Risultati	Impatto clinico
Egger <i>et al.</i> <sup>19</sup>	1.677 pz M e 1.073 F con NSTEMI-ACS (studio GUSTO IV)	Gli OR aggiustati per la cTnI simili in Me F. Gli OR aggiustati per la cTnI >99° pc 2 volte più alti nelle F rispetto ai M.	I <i>cut-off</i> specifici per genere non hanno migliorato la previsione del rischio.
Shah <i>et al.</i> <sup>20</sup>	1126 pz consecutivi in DE con sospetta SCA	Soglie diagnostiche sesso-specifiche (16 ng/l) raddoppiano la diagnosi di IMA nelle F (da 11% a 22%) e identificano quelle ad alto rischio	Reinfarto o morte per qualsiasi causa a 1 a. 6 volte più alta (24% vs. 4%) nelle F riclassificate
Pickering <i>et al.</i> <sup>38</sup>	368 pz DE (63 IMA)	La sensibilità di hs-cTnI alla presentazione e a 4 ore utilizzando il 99° pc complessivo è stata del 92,1% (95% CI 82,4-97,4%) e NPV del 95,4% (92,3-97,4%) con il 78,3% di basso rischio.	L'applicazione del 99° pc sesso-specifico non modifica la sensibilità.
Cullen <i>et al.</i> <sup>39</sup>	Studio osservazionale multicentrico su 2841 pz in DE	Riclassificazione con LD sesso-specifici: +2% SCA in F e - 2% in M. ≈30% delle F riclassificate: MACE entro 1 a. Tuttavia, ≈40% dei M riclassificati come non SCA: MACE entro 1 a.	LD sesso-specifici migliorano riconoscimento SCA e predizione MACE in F ma non in M.
Trambas <i>et al.</i> <sup>40</sup>	Confronto tra cTnI e hs-cTnI su 6 mesi in 2 siti australiani: Alfred Health (7154 pz con cTnI vs. 7096 pz con hs-cTnI); Christchurch (4297 pz con cTnI vs. 5029 pz con hs-cTnI)	Incremento del numero di pz F con troponina I aumentata in entrambi i siti (dal 29,7% al 34,9% e dal 22,4% al 30,8%; P<0,001)	Non aumento significativo di diagnosi di IMA in F dopo il passaggio da un singolo LD con cTnI convenzionale a LD sesso-specifico con hs-cTnI.
Lee <i>et al.</i> <sup>41</sup>	Prospettico 48282 pazienti consecutivi con sospetta SCA di cui 22562 (47%) F in 10 ospedali di Scozia (High-STEAC Trial)	Con LD sesso-specifici hs-cTnI (34 ng/l per maschi e 16 ng/l per femmine), rispetto a cTnI contemporanea con unico LD, aumento di IMA in F (+25%) ma anche in M (+6%) con aumento IMA tipo 2 (+ 39% F e +9% M) e di danno miocardico non ischemico (+67% F e +12% M)	Aumento di diagnostica angiografica e rivascularizzazione, ma non negli esiti primari: no differenza negli esiti a 1 a. tra i pz riclassificati. Ma non diminuita sens. in M.
Kimenai <i>et al.</i> <sup>42</sup>	Database svedese SWEDEHEART (F N.=4819; M N.=7670)	Aumento di IMA sia per F (+24.3>99° pc, +11.5% IMA) che per M (+14.3>99° pc, +9.8% IMA)	No impatto sulla gestione clinica e sulla prognosi.

a.: anni; DE: Dipartimento di Emergenza; F: femmine; High-STEAC trial: *High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome*; IMA: infarto acuto del miocardio; LD: limite decisionale; M: maschi; MACE: *major acute cardiac events*; NPV: valore predittivo negativo; OR: *Odd ratio*; pc: percentile; pz: pazienti; SCA: sindrome coronarica acuta; sens.: sensibilità.

sesso sui 99° percentili in 19 lavori (9 con hs-cTnT e 15 con hs-cTnI) confermando le differenze nelle diverse popolazioni con minori concentrazioni nel sesso femminile che in quello maschile, anche se queste differenze sono più evidenti con i metodi hs-cTnI e più attenuate con il metodo hs-cTnT, quando si confrontano ricerche dal disegno simile. La determinazione dei valori di hs-cTn nelle popolazioni, nei sessi e nelle età è piuttosto complicata, fondamentalmente perché l'individuazione dei soggetti cosiddetti sani (criteri di inclusione/esclusione) e il trattamento degli *outlier* è critico.

La nostra RS, viceversa, è focalizzata sull'impatto clinico di 99° percentili sesso-specifici e raccoglie sette lavori che esaminano le prestazioni della hs-cTnI Abbott (Tabella I),<sup>19, 20, 38-42</sup> nove della hs-cTnT Roche (Tabella II),<sup>43-51</sup> e quattro che comparano i due tipi di troponina ad alta sensibilità (Tabella III).<sup>52-55</sup>

I 20 lavori inclusi nella RS sono molto eterogenei per

dimensione e caratteristiche della popolazione studiata (da 368 a 48.250 pazienti; la maggior parte sono pazienti con sospetta SCA ma talvolta prendono in esame pazienti con SCA accertata<sup>19, 52</sup>); età dei partecipanti (da 18 a 97 anni); tipologia dello studio prospettico (11 studi)<sup>20, 38, 39, 41, 44-46, 48, 49, 52, 55</sup> o retrospettivo (9 studi);<sup>19, 40, 42, 43, 47, 50, 51, 53, 54</sup> obiettivo primario della ricerca (più spesso sono focalizzati sulla diagnosi alla presentazione o secondo algoritmi<sup>38, 48, 51</sup> ma talora sulla prognosi;<sup>19, 39, 44, 52, 55</sup> per lo più studiano l'efficacia di LDC sesso-specifici per hs-cTn ma talora associano la valutazione dell'efficacia di LDC età-specifici<sup>44, 46, 49, 51, 53</sup>) e approccio all'analisi statistica (*Odd Ratio*;<sup>19</sup> MACE o sopravvivenza;<sup>39, 41, 42, 44, 52</sup> sensibilità e NPV<sup>38, 48, 50, 51</sup> o specificità e PPV;<sup>54, 55</sup> riclassificazione di pazienti con LDC sesso-specifici<sup>20, 39, 40, 43, 45-47, 49</sup>).

I pazienti presi in esame da questi lavori ammontano complessivamente a 163.741, studiati con hs-cTnT 69.176,

TABELLA II.—Revisione sistematica dell'impatto clinico del 99° percentile sesso-specifico di hs-cTn. Studi con hs-cTnT Roche.<sup>43-51</sup>

Studi	Popolazione	Risultati	Impatto clinico
Eggers <i>et al.</i> <sup>43</sup>	48.250 pz in un registro retrospettivo di pz consecutivi con sospetta SCA (escluso STEMI) in H svedesi	LD sesso-specifici riclassifica il 3,0% M da troponina+a troponina - e l'8,4% F viceversa da troponina - a troponina +	In 68% F riclassificate risultati angiografici nella norma e differenze di outcome prob. legate alla differenza di trattamento
Yang <i>et al.</i> <sup>44</sup>	1725 sani per cut-off differenziati sesso ed età; 812 pz cinesi al DE con dolore toracico	Con LD sesso-specifici la spec. e il PPV della diagnosi di IMA aumentati dal 53,9% al 72,2% e dal 48,6% al 60,8%,	Il tasso di sopravvivenza a 2 a. simile con il cut-off standard (14 ng/l) e quelli sesso-specifici
Rubini Giménez M <i>et al.</i> <sup>45</sup>	Studio prospettico, multicentrico in 9 DE: 2734 adulti con sospetto IMA. La durata del follow-up è stata di 2 a.	LD sesso-specifici per IMA aumentano la sens. in F (dal 91,3% con LD singolo al 98,5% con LD sesso-specifico) con una spec. inferiore; in M sens. diminuisce (da 90,7% con LD singolo a 88,4% con LD sesso-specifico) con una spec. più elevata	Cut-off sesso-specifico riclassifica solo 3 dei 2734 soggetti: 2 F da UA a IMA, 1 M da IMA a UA. Nessuno dei 3 casi MACE a 30 g. Riclassificazione con i cut-off sesso-specifici non migliora previsione di morte per tutte le cause a 1 a.
Mueller-Hennessen M <i>et al.</i> <sup>46</sup>	Studio TRAPID-AMI: 1282 pz consecutivi DE con sospetta SCA.	Riclassificazione con LD sesso-specifici: diagnosi di danno miocardico +6% in F e -2% in M.	No differenza in esiti tra M e F classificati con LD sesso-specifici rispetto a LD comune
Rubini Giménez M <i>et al.</i> <sup>47</sup>	Retrospettivamente 4048 pz (1316 F, 2732 M)	Riclassificazione con LD sesso-specifici nello 0.3% dei pz: 4 F da UA a NSTEMI e 7 M da NSTEMI a UA.	Non valutabile l'effetto sull'outcome della riclassificazione perché lo studio era retrospettivo.
Peacock <i>et al.</i> <sup>48</sup>	1.679 pz con sospetta SCA, con cutoff globale 19 ng/l e cutoff sesso-specifico di 14 ng/l per F e 22 ng/l per M.	LD sesso-specifici alla presentazione in DE aumenta sens. per la diagnosi di IMA (82,5%) con NPV 98,3%.	Differenze si attenuano con misurazioni seriali: 3 ore dopo, sens. 91,8% e NPV 99,3%.
Burgio <i>et al.</i> <sup>49</sup>	Prospettico, 3970 pz consecutivi DE (105 IMA)	Cut-off per sesso e età (15,5 ng/l per M; 9 ng/l per F); +4,2% rule in per F; +4,5% rule out per M	Il dato più importante è l'età: Il rule in nei pazienti ≥65 anni cala da 42% a 22%.
Widera <i>et al.</i> <sup>50</sup>	Retrospettivo, 1146 pazienti con NSTEMI	Cutpoint sesso-specifici = 15,5 ng/l M e 9,0 ng/l F; cutpoint specifici per sesso/età=17 ng/l M 50-64 a. e F≥65 a., 31 ng/l M≥65 anni e 14 ng/l per gli altri	Con cutpoint sesso-dipendenti aumento della sens. diagnostica per F a scapito della spec.
Bellini <i>et al.</i> <sup>51</sup>	5177 richieste seriali; valutazione dell'algoritmo 0/3h	NPV (97%) e AUC per il primo prelievo di troponina (0,712), per il prelievo di troponina a 3 ore (0,789), e per il delta (0,744)	I dati non supportano un'utilità di cut-off sesso-specifici perché non avrebbe influenzato la gestione dei pazienti.

a.: anni; AUC: area sotto la curva ROC; DE: Dipartimento di Emergenza; F: femmine; H: ospedali; IMA: infarto acuto del miocardio; LD: limite decisionale; M: maschi; MACE: major acute cardiac events; NSTEMI: non-ST-elevation myocardial infarction; NPV: valore predittivo negativo; pc: percentile; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti; SCA: sindrome coronarica acuta; sens.: sensibilità; spec.: specificità; TRAPID-AMI: high sensitivity cardiac troponin t assay for rapid rule-out of acute myocardial infarction.

con hs-cTnI 79.733 e con entrambe 14.832. Solo tre studi (2 per hs-cTnI<sup>19, 20</sup> e 1 con entrambe le hs-cTn<sup>54</sup>) per un totale di 7.140 pazienti sostengono l'adozione clinica di 99° percentili di hs-cTn nella diagnostica di SCA/IMA/NSTEMI. Mentre gli studi con hs-cTnT tradizionalmente hanno sostenuto un cut-off singolo, solo i primi lavori con hs-cTnI, in particolare quelli che portarono alla scelta di FUDMI,<sup>22</sup> sono a favore di LDC sesso-specifici.<sup>19, 20, 39</sup> Tutti i lavori con hs-cTnI sono rilevati con metodo Abbott e questo potrebbe essere un limite dell'indagine.

In generale, secondo la maggior parte degli Autori, l'uso di cutoff sesso-specifici aumenta la sensibilità e il NPV per le donne e consente di riclassificare le pazienti aumentando l'inquadramento in SCA/IMA/NSTEMI.

MI.<sup>20, 39, 41, 43, 45, 46, 48, 49, 54</sup> Il miglioramento della riclassificazione è però, spesso, statisticamente non significativo.<sup>39</sup> Inoltre, l'applicazione di cut-off sesso-specifici rischia talora di sotto-diagnosticare NSTEMI nei pazienti maschi.<sup>46</sup> Inoltre, tra le donne alla presentazione al Dipartimento di Emergenza o Pronto Soccorso (DE) con una sospetta SCA, i livelli di hs-cTn possono essere simili a quelli degli uomini, probabilmente in rapporto all'età avanzata in cui le donne tendono a presentare SCA (in media 5-10 anni in più) e alla maggiore prevalenza di co-morbilità.<sup>47</sup> Un reale impatto clinico, a prescindere dall'aumento della sensibilità per IMA e alla riclassificazione di pochi casi tra le donne, è negato dalla maggior parte degli Autori.<sup>38, 40, 42, 46-48, 51-53, 55</sup> Tuttavia, l'impatto sul lavoro del DE

TABELLA III.—Revisione sistematica dell’impatto clinico del 99° percentile sesso-specifico di hs-cTn. Studi con entrambe i metodi hs-cTnI e hs-cTnT.<sup>52-55</sup>

Studi	Popolazione	Risultati	Impatto clinico
Bohula May <i>et al.</i> <sup>52</sup>	Prognosi in 4695 pz (31% F) con NSTEMI	1 pz con cTnT di quarta generazione negativa (<10 ng/l) ma hs-cTnI≥26 ng/l un rischio maggiore di morte cardiovascolare/IMA rispetto a quelli con hs-cTnI<26 ng/l (9,2% vs. 2,9%, P=0,002).	L’uso di <i>cutpoint</i> sesso-specifici non migliora la performance prognostica.
Barakett-Hamadé <i>et al.</i> <sup>53</sup>	4856 pz retrospettivi (58,3% maschi, età mediana 69 a.)	53,5% con hs-cTnT>99° pc rispetto al 19,9% per hs-cTnI: discordanza 34%.	<i>Cut-off</i> sesso-specifico non corregge discordanza; <i>cut-off</i> sesso-specifico aggiustati per età riducono la discrepanza al 15,8%.
Eidizadeh <i>et al.</i> <sup>54</sup>	5667 campioni retrospettivi da 3264 pz	Discordanza cTnT +/cTnI>14%; minore tra cTnI+/cTnT-; bilanciata con dosaggi ripetuti.	<i>Cut-off</i> sesso-specifici migliorano sens. e spec. della cTnI.
Lehmacher <i>et al.</i> <sup>55</sup>	2017 pz consecutivi DE con sospetta SCA (368 NSTEMI)	Con 99° pc unisex, hs-cTnT ha il più alto NPV di 99,7 e un PPV di 75,9. hs-cTnI mostrano NPV leggermente inferiori e PPV comparabili (Architect [NPV 98,0, PPV 71,4]; Atellica [NPV 97,7, PPV 76,1]; Pathfast [NPV 97,7, PPV 66,6]).	99° pc sesso-specifici non influenzano significativamente né le prestazioni diagnostiche né il valore prognostico.

a.: anni; DE: Dipartimento di Emergenza; F: femmine; IMA: infarto acuto del miocardio; LD: limite decisionale; M: maschi; NSTEMI: *non-ST-elevation myocardial infarction*; NPV: valore predittivo negativo; pc: percentile; PPV: valore predittivo positivo; pz: pazienti; SCA: sindrome coronarica acuta; sens.: sensibilità; spec.: specificità.

è minimo da un punto di vista organizzativo.<sup>39, 49</sup> In conclusione, le perplessità o la contrarietà su LDC sesso-dipendenti, quindi, sono sostenute dalla gran maggior parte dei lavori della RS (N.=17) che rappresentano oltre il 95% dei pazienti esaminati.

A simili conclusioni sono giunte, nel tempo, diverse rassegne,<sup>70-73</sup> dopo che le troponine ad alta sensibilità avevano dimostrato di determinare valori differenti tra uomini e donne.<sup>14</sup> In particolare nel 2017 su *Clinical Chemistry* comparivano un *Point*<sup>74</sup> e un *Counter point*<sup>75</sup> che cristallizzano i pro e i contro riguardo all’uso di LDC sesso-specifici per la diagnosi di SCA/IMA/NSTEMI. Da un lato, Cullen e Mills<sup>74</sup> sottolineano il fatto che le donne sono meno frequentemente diagnosticate per IMA, con conseguenze negative nei trattamenti. Le ragioni sono multifattoriali ma l’uso di LDC sesso-specifici migliora la diagnosi di MC nelle donne con conseguente migliore prognosi, senza diminuire l’efficienza diagnostica nei maschi e con relativamente trascurabile effetto sull’impegno organizzativo del DE. D’altro canto, Giannitsis<sup>75</sup> sostiene che mancano solide prove di efficacia riguardo l’impatto clinico ed è necessaria una validazione dei diversi metodi hs-cTn, data anche la grande variabilità del 99° percentile dei metodi hs-cTnI. Inoltre, LDC sesso-dipendenti complicano le regole per il clinico alle prese con *URL*, *LoD* e *delta* differenziati mentre le determinazioni seriali, anche nella versione degli algoritmi rapidi, sono in grado di identificare adeguatamente le donne con IMA.

Successivamente alla presa di posizione di FUDMI<sup>22</sup> nel 2018, due revisioni narrative riprendono le argomentazioni sostanzialmente contrarie a LDC hs-cTn sesso-

specifici. Nel 2019 Romiti *et al.*<sup>76</sup> passano in rassegna 37 studi fino al 2018 che definiscono dei 99° percentili sesso-specifici per hs-cTnT (N.=14) e hs-cTnI (N.=11 per il metodo Abbott; N.=1 per Beckman, N.=1 per Singulex e N.=2 per Siemens). Fra questi, 6 studi che utilizzano hs-cTnT e 6 con hs-cTnI valutano l’impatto clinico dei LDC sesso-specifici. Sebbene alcune evidenze indichino potenziali benefici nella riclassificazione delle donne ad alto rischio, questi studi non dimostrano un vantaggio in termini di prognosi e gestione clinica. D’altra parte, gli studi analizzano per lo più un singolo set di LDC legati al sesso non consentendo confronti e i tassi di riclassificazione sono generalmente bassi, in parte a causa della limitata differenza tra il LDC standard e LDC sesso-specifico, con conseguente scarso impatto sulla prognosi complessiva. Conclusioni definitive potrebbero essere tratte sulla base di studi più ampi con una percentuale più rappresentativa di donne, che oggi rappresentano solo circa il 35-40% nella maggior parte degli studi. Nel 2020, Bathia e Daniels<sup>77</sup> raccolgono, fino al 2019, 31 studi diagnostici con LDC sesso-specifici per hs-cTnT (N.=10) e per hs-cTnI (N.=12). Gli studi che valutano l’utilità clinica (N.=9) non depongono positivamente per l’adozione di LDC sesso-specifici perché possono portare all’identificazione di un maggior numero di IMA tra le donne ma non dimostrano un miglioramento degli esiti quando le pazienti con sospetta SCA vengono seguite per un periodo fino a 1 anno.

Tuttavia questi lavori raccolti da Bathia e Daniels<sup>77</sup> hanno importanti limitazioni, che possono valere anche per la nostra RS. In primo luogo, buona parte degli studi condotti finora sono retrospettivi o osservazionali. La riclassifica-

zione retrospettiva non può tradursi in cambiamenti nella pratica clinica e gli esiti misurati nel *follow-up* non riflette le potenziali decisioni cliniche guidate dalla determinazione di hs-cTn. Negli studi prospettici, che includono una coorte di pazienti diagnosticati e trattati sulla base dei LDC hs-cTnI sesso-specifici, un maggior numero di uomini e donne con lesioni miocardiche è identificato ma le donne hanno comunque una probabilità inferiore, rispetto agli uomini con una diagnosi simile, di essere sottoposte ad angiografia coronarica, rivascolarizzazione e prescrizione di una terapia medica orientata dalle linee guida. Evidentemente i medici considerano i modesti innalzamenti della hs-cTn nelle donne, legati ai LDC sesso-specifici, ancora come non significativi per influenzare le decisioni cliniche. In secondo luogo, la maggior parte degli studi ha arruolato pazienti con sintomi tipici di SCA. Le donne con sintomi tipici di SCA tendono a essere più anziane e ad avere più co-morbidità rispetto ai loro colleghi maschi. Sebbene questa coorte rappresenti il tipo più comune di pazienti con sospetto IMA, è possibile che vi siano altre popolazioni sottorappresentate nella letteratura esistente, come le donne più giovani o affette da malattie diverse da IMA di tipo I, che potrebbero beneficiare di LDC sesso-specifici. D'altra parte, il monitoraggio seriale di hs-cTn, che valuta i cambiamenti dinamici, può attenuare l'effetto d'identificazione di SCA/IMA/NSTEMI da parte del LDC sesso-specifico più basso di quello standard<sup>48</sup> ed è dimostrato che delta sesso-specifici migliorano identificazione e specificità nella diagnosi di IMA anche per i maschi. L'ultimo lavoro del 2022 di Liu *et al.*<sup>78</sup> dimostra su 19.193 pazienti l'utilità di delta sesso-specifici di hs-cTnT sia per i maschi sia per le femmine.

Tuttavia, in sintesi, è chiaro che l'utilizzo di un unico LDC per hs-cTn per entrambi i sessi potrebbe comportare una sistematica sotto-diagnosi di IMA nelle donne ma le evidenze sull'impatto clinico terapeutico e prognostico sono ancora del tutto incerte. In effetti, come sopra ricordato, le Linee Guida per SCA/IMA/NSTEMI più recenti, europee e americane, non prevedono LDC per hs-cTn distinti per sesso.<sup>28, 29</sup>

Dare una definitiva risposta al quesito se esista nelle donne un impatto positivo sugli esiti del trattamento clinico basato su concentrazioni di hs-cTn al di sopra di LDC sesso-specifici è l'obiettivo dello studio clinico randomizzato in corso *hs-cTn Optimizing the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction/Injury in Women* (CODE-MI; NCT03819894).<sup>79, 80</sup> CODE-MI è uno studio multicentrico, a fasi, randomizzato a cluster, che coinvolge 30 ospedali di assistenza secondaria e terziaria in 8 province

canadesi. Possono essere inclusi nello studio tutti gli adulti  $\geq 20$  anni di età che si presentano al pronto soccorso con sintomi suggestivi di ischemia miocardica e almeno 1 test hs-cTn. A intervalli di cinque mesi, gli ospedali sono randomizzati per implementare soglie di hs-cTn femminili più basse in base al test utilizzato in ciascun sito. Gli uomini continuano a essere valutati utilizzando le soglie generali per tutto il periodo. Le donne con un valore di picco di hs-cTn compreso tra la soglia specifica femminile e quella generale costituiscono la coorte primaria. L'esito primario (mortalità a 1 anno per tutte le cause o riammissione per infarto miocardico non fatale, insufficienza cardiaca subentrante o rivascolarizzazione coronarica emergente/urgente) è confrontato prima e dopo l'implementazione delle soglie femminili utilizzando modelli di regressione logistica *mixed-effect*. La coorte e gli esiti sono ottenuti da dati amministrativi raccolti di routine. Lo studio è progettato per rilevare una differenza di rischio relativo del 20% nell'esito primario, o una differenza assoluta del 2,2%, con una potenza dell'82%. Il 31 marzo 2023 ha segnato una tappa importante per CODE-MI, con la conclusione della fase di arruolamento del progetto con 24 siti e 17 *cluster* in 8 province. Lo studio entra ora nella fase di *follow-up* di due anni e terminerà il 31 marzo 2025.<sup>81</sup>

### Limiti dello studio

Le presenti RS hanno diversi limiti. Innanzitutto, sono state condotte solo su PubMed e non su altre banche dati di letteratura medico-scientifica. Ciò può aver limitato il ritrovamento di articoli essenziali per la ricerca; l'integrazione con dati provenienti dall'esperienza personale degli Autori non può compensare questa limitazione. In secondo luogo, non è stata condotta una verifica della qualità degli articoli selezionati con strumenti tipo QUADAS. Tuttavia, a nostra conoscenza, queste RS, attuate secondo i dettami del PRISMA Statement e focalizzate sull'impatto clinico del 99° percentile della troponina ad alta sensibilità, sono le prime nel loro genere.

### Conclusioni

I dati derivanti dalla RS sull'utilità di LDC diversificati in base al sesso sono per la maggior parte incerti o chiaramente negativi. Ci si attende dall'imponente lavoro CODE-MI nel 2025<sup>79-81</sup> la soluzione del problema. Al momento, dunque, non ci sono evidenze che possano supportare raccomandazioni del GdS MM SIPMeL riguardo all'adozione di LDC di hs-cTn specifici per sesso.

## Bibliografia

- Burgio MA, Cappelletti P, Marino G, Viola J, Morandini M, Moretti M, *et al.* Gruppo di Studio sui Marcatori Miocardici (GdS MM) della Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio (SIPMeL). Sono necessari 99° percentili di troponina ad alta sensibilità (hs-cTn) specifici per etnia, età e sesso? Parte I: Il peso dell'etnia e dell'età. *Riv Ital Med Lab* 2024;20:116–28.
- Wenger NK. Women and coronary heart disease: a century after Herrick: understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation* 2012;126:604–11.
- Lowry MT, Doudesis D, Wereski R, Kimenai DM, Tuck C, Ferry AV, *et al.* Influence of Age on the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation* 2022;146:1135–48.
- Hackler E, Lew J, Gore MO, *et al.* Racial differences in cardiovascular biomarkers in the general population. *J Am Heart Assoc* 2019;8:012729.
- Aakre KM, Saenger AK, Body R, Collinson P, Hammarsten O, Jaffe AS, *et al.* Analytical Considerations in Deriving 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays: Educational Recommendations from the IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers. *Clin Chem* 2022;68:1022–30.
- Agirbasli M. Universal definition of MI: Above 99 percentile of upper reference limit (URL) for hs-cTn: Yes, but which URL? *Am J Emerg Med* 2019;37:510.
- Lopez AD, Adair T. Is the long-term decline in cardiovascular-disease mortality in high-income countries over? Evidence from national vital statistics. *Int J Epidemiol* 2019;48:1815–23.
- Geraghty L, Figtree GA, Schutte AE, Patel S, Woodward M, Arnott C. Cardiovascular disease in women: from pathophysiology to novel and emerging risk factors. *Heart Lung Circ* 2021;30:9–17.
- Prajapati C, Koivumäki J, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Sex differences in heart: from basics to clinics. *Eur J Med Res* 2022;27:241.
- Natori S, Lai S, Finn JP, Gomes AS, Hundley WG, Jerosch-Herold M, *et al.* Cardiovascular function in multi-ethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:S357–65.
- Subramanya V, Zhao D, Ouyang P, Lima JA, Vaidya D, Ndumele CE, *et al.* Sex hormone levels and change in left ventricular structure among men and post-menopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas* 2018;108:37–44.
- Donaldson C, Eder S, Baker C, Aronovitz MJ, Weiss AD, Hall-Porter M, *et al.* Estrogen attenuates left ventricular and cardiomyocyte hypertrophy by an estrogen receptor-dependent pathway that increases calcineurin degradation. *Circ Res* 2009;104:265–75.
- Lawlor DA, Ebrahim S, Whincup P, Sterne J, Papacosta O, Wannamethee G, *et al.* Sex differences in body fat distribution and carotid intima media thickness: cross sectional survey using data from the British regional heart study. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:700–4.
- Apple FS, Ler R, Murakami MM. Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. *Clin Chem* 2012;58:1574–81.
- Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichel N, *et al.* Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–41.
- Gore MO, Seliger SL, Defilippi CR, Nambi V, Christenson RH, Hashim IA, *et al.* Age- and sex-dependent upper reference limits for the high-sensitivity cardiac troponin T assay. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1441–8.
- Kimenai DM, Henry RM, van der Kallen CJ, Dagnelie PC, Schram MR, Stehouwer C, *et al.* Direct comparison of clinical decision limits for cardiac troponin T and I. *Heart* 2016;102:610–6.
- Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: the importance of gender. *Am Heart J* 2014;168:317.
- Shah AS, Griffiths M, Lee KK, McAllister DA, Hunter AL, Ferry AV, *et al.* High sensitivity cardiac troponin and the underdiagnosis of myocardial infarction in women: prospective cohort study. *BMJ* 2015;350:7873.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38.
- 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. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
- Wu AH, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordóñez-Llanos J, *et al.* Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem* 2018;64:645–55.
- NICE. High-sensitivity troponin tests for the early rule out of NSTEMI. Diagnostic Guidance 40; 2020 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg40/chapter/1-Recommendations> [citato il 20 novembre 2023].
- Shah AS, Anand A, Strachan FE, Ferry AV, Lee KK, Chapman AR, *et al.*; High-STEACS Investigators. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2018;392:919–28.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, *et al.*; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–826.
- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, *et al.* 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2021;144:368–454.
- Malloggi L, Cappelletti P, Cassin M, Gamboni A, Manno M, Stenner E, *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 biomarcatori cardiaci in NSTEMI. Parte terza: prognosi e stratificazione del rischio. *Riv Ital Med Lab* 2020;16:289–304.
- Marino M, Masella R, Bulzomi P, Campesi I, Malorni W, Franconi F. Nutrition and human health from a sex-gender perspective. *Mol Aspects Med* 2011;32:1–70.

34. Cheung AS, Lim HY, Cook T, Zwickl S, Ginger A, Chiang C, *et al.* Approach to Interpreting Common Laboratory Pathology Tests in Transgender Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:893–901.
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ* 2021;372:71.
36. Kimenai DM, Janssen EB, Eggers KM, Lindahl B, den Ruijter HM, Bekers O, *et al.* Sex-Specific Versus Overall Clinical Decision Limits for Cardiac Troponin I and T for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Clin Chem* 2018;64:1034–43.
37. Lee DJ, Aw TC. Population differences and high-sensitivity troponin values: a narrative review. *J Lab Precis Med* 2023;8:14.
38. Pickering JW, Young JM, George P, Aldous S, Cullen L, Greenslade JH, *et al.* The utility of presentation and 4-hour high sensitivity troponin I to rule-out acute myocardial infarction in the emergency department. *Clin Biochem* 2015;48:1219–24.
39. Cullen L, Greenslade JH, Carlton EW, Than M, Pickering JW, Ho A, *et al.* Sex-specific versus overall cut points for a high sensitivity troponin I assay in predicting 1-year outcomes in emergency patients presenting with chest pain. *Heart* 2016;102:120–6.
40. Trambas C, Pickering JW, Than M, Bain C, Nie L, Paul E, *et al.* Impact of High-Sensitivity Troponin I Testing with Sex-Specific Cutoffs on the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2016;62:831–8.
41. Lee KK, Ferry AV, Anand A, Strachan FE, Chapman AR, Kimenai DM, *et al.* High-STEACS Investigators. Sex-Specific Thresholds of High-Sensitivity Troponin in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2032–43.
42. Kimenai DM, Lindahl B, Jernberg T, Bekers O, Meex SJ, Eggers KM. Sex-specific effects of implementing a high-sensitivity troponin I assay in patients with suspected acute coronary syndrome: results from SWEDEHEART registry. *Sci Rep* 2020;10:15227.
43. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Prognostic Importance of Sex-Specific Cardiac Troponin T 99(th) Percentiles in Suspected Acute Coronary Syndrome. *Am J Med* 2016;129:880.
44. Yang S, Huai W, Qiao R, Cui L, Liu G, Wu J, *et al.* Age and Gender Tailored Cutoff Value of hs-cTnT Contributes to Rapidly Diagnose Acute Myocardial Infarction in Chest Pain Patients. *Clin Lab* 2016;62:1451–9.
45. Rubini Giménez M, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Puelacher C, Hillinger P, *et al.* Clinical Effect of Sex-Specific Cutoff Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T in Suspected Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol* 2016;1:912–20.
46. Mueller-Hennessen M, Lindahl B, Giannitsis E, Biener M, Vafaie M, deFilippi CR, *et al.*; TRAPID-AMI Investigators. Diagnostic and prognostic implications using age- and gender-specific cut-offs for high-sensitivity cardiac troponin T - Sub-analysis from the TRAPID-AMI study. *Int J Cardiol* 2016;209:26–33.
47. Rubini Gimenez M, Badertscher P, Twerenbold R, Boeddinghaus J, Nestelberger T, Wussler D, *et al.* Impact of the US Food and Drug Administration-Approved Sex-Specific Cutoff Values for High-Sensitivity Cardiac Troponin T to Diagnose Myocardial Infarction. *Circulation* 2018;137:1867–9.
48. Peacock WF, Baumann BM, Bruton D, Davis TE, Handy B, Jones CW, *et al.* Efficacy of High-Sensitivity Troponin T in Identifying Very-Low-Risk Patients With Possible Acute Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol* 2018;3:104–11.
49. Burgio MA, Marino G, Di Maria D. Troponina cTnT-hs: una questione di genere e di età? Valutazione di limiti decisionali differenziati per genere ed età in una popolazione afferente al Dipartimento di Emergenza. *Riv Ital Med Lab* 2018;14:41–9.
50. Widera C, Giannitsis E, Mueller-Hennessen M, Reimann I, Guba-Quint A, Marquardt I, *et al.* Diagnostic and prognostic value of sex- and age-specific cutpoints for high-sensitivity Troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2019;275:13–9.
51. Bellini C, Cinci F, Bova G, Mascarucci M, Leoncini R, Scapellato C, *et al.* Methodology to Evaluate Clinical Impact of 0/3 Hour High-Sensitivity Cardiac Troponin T Protocol on Managing Acute Coronary Syndrome in Daily Emergency Department Practice. *Lab Med* 2021;52:452–9.
52. Bohula May EA, Bonaca MP, Jarolim P, Antman EM, Braunwald E, Giugliano RP, *et al.* Prognostic performance of a high-sensitivity cardiac troponin I assay in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2014;60:158–64.
53. Barakett-Hamadé V, Mchantaf G, Sleilaty G. Do age-adjusted sex-specific cut-off values improve the agreement between high sensitivity cardiac troponins I and T? A retrospective study. *Clin Chim Acta* 2021;519:76–82.
54. Eidzadeh A, Fraune L, Leha A, Wachter R, Asif AR, Binder L. Inconsistent Findings of Cardiac Troponin T and I in Clinical Routine Diagnostics: factors of Influence. *J Clin Med* 2021;10:3148.
55. Lehmacher J, Sörensen NA, Twerenbold R, Goßling A, Haller PM, Hartikainen TS, *et al.* Diagnostic and prognostic value of the sex-specific 99th percentile of four high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024;13:3–12.
56. McEvoy JW, Tang O, Wang D, Ndumele CE, Coresh J, Christenson RH, *et al.* Myocardial Injury Thresholds for 4 High-Sensitivity Troponin Assays in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:2028–39.
57. Gartner C, Langhammer R, Schmidt M, Federbusch M, Wirkner K, Löffler M, *et al.* Revisited Upper Reference Limits for Highly Sensitive Cardiac Troponin T in Relation to Age, Sex, and Renal Function. *J Clin Med* 2021;10:5508.
58. Apple FS, Wu AH, Sandoval Y, Sexter A, Love SA, Myers G, *et al.* Sex-Specific 99th Percentile Upper Reference Limits for High Sensitivity Cardiac Troponin Assays Derived Using a Universal Sample Bank. *Clin Chem* 2020;66:434–44.
59. Krintus M, Kozinski M, Boudry P, Lackner K, Lefèvre G, Lennartz L, *et al.* Defining normality in a European multinational cohort: critical factors influencing the 99th percentile upper reference limit for high sensitivity cardiac troponin I. *Int J Cardiol* 2015;187:256–63.
60. Welsh P, Preiss D, Shah AS, McAllister D, Briggs A, Boachie C, *et al.* Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem* 2018;64:1607–16.
61. Zeller T, Ojeda F, Brunner FJ, Peitsmeyer P, Münzel T, Binder H, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin I in the general population—defining reference populations for the determination of the 99th percentile in the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:699–706.
62. Franzini M, Lorenzoni V, Masotti S, Prontera C, Chiappino D, Latta DD, *et al.* The calculation of the cardiac troponin T 99th percentile of the reference population is affected by age, gender, and population selection: a multicenter study in Italy. *Clin Chim Acta* 2015;438:376–81.
63. 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. *Biochimica Clinica* 2020;44SS1:32–47.
64. Abe N, Tomita K, Teshima M, Kuwabara M, Sugawa S, Hinata N, *et al.* Distribution of cardiac troponin I in the Japanese general population and factors influencing its concentrations. *J Clin Lab Anal* 2018;32:22294.
65. Liu C, Deng Z, Wu W, Li Y, Yang F, Ge R, *et al.* Ethnicity and sex-specific 99th percentile upper reference limits of high-sensitivity cardiac troponin I among adults in Xinjiang, China. *Clin Biochem* 2023;116:94–9.
66. He B, Wang K, Xu P, Zhou Q, Xu J. Determination of Age- and Sex-Specific 99th Percentile Upper Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Healthy Chinese Adults. *Cardiology* 2022;147:261–70.
67. Cho H, Kim H, Lee J, Kim SY, Lee HK, Kwon HJ, *et al.* Frequency histograms of three high-sensitivity cardiac troponin assays in a reference population. *J Clin Lab Anal* 2022;36:e24432.
68. Bahadur K, Ijaz A, Salahuddin M, Alam A. Determination of high sensitive cardiac troponin I 99th percentile upper reference limits in a healthy Pakistani population. *Pak J Med Sci* 2020;36:1303–7.

69. Ungerer JP, Tate JR, Pretorius CJ. Discordance with 3 Cardiac Troponin I and T Assays: Implications for the 99th Percentile Cutoff. *Clin Chem* 2016;62:1106–14.
70. Mueller-Hennesen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction? *Diagnosis (Berl)* 2016;3:175–81.
71. Egger KM, Lindahl B. Impact of sex on cardiac troponin concentration: a critical appraisal. *Clin Chem* 2017;63:1457–64.
72. Rocco E, La Rosa G, Liuzzo G, Biasucci LM. High-sensitivity cardiac troponin and acute coronary syndrome: a matter of sex? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2019;20:504–9.
73. Ramos HR, Lopez LE, Quiroga Castro W, Serra CM. High-sensitivity cardiac troponins: sex-specific value in clinical practice. Precision or confusion? *Hellenic J Cardiol* 2019;60:171–9.
74. Cullen LA, Mills NL. Point: The Use of Sex-Specific Cutpoints for High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clin Chem* 2017;63:261–3.
75. Giannitsis E. Counterpoint: Potential Concerns Regarding the Use of Sex-Specific Cutpoints for High-Sensitivity Troponin Assays. *Clin Chem* 2017;63:264–6.
76. Romiti GF, Cangemi R, Toriello F, Ruscio E, Sciomer S, Moscucci F, *et al.* Sex-Specific Cut-Offs for High-Sensitivity Cardiac Troponin: Is Less More? *Cardiovasc Ther* 2019;2019:9546931.
77. Bhatia PM, Daniels LB. Highly Sensitive Cardiac Troponins: The Evidence Behind Sex-Specific Cutoffs. *J Am Heart Assoc* 2020;9:015272.
78. Liu L, Consagra W, Cai X, Mathias A, Worster A, Ma J, *et al.* Sex-Specific Absolute Delta Thresholds for High-Sensitivity Cardiac Troponin T. *Clin Chem* 2022;68:441–9.
79. Zhao Y, Izadnegahdar M, Lee MK, Kavsak PA, Singer J, Scheuermeyer F, *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin—Optimizing the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction/Injury in Women (CODE-MI): rationale and design for a multicenter, stepped-wedge, cluster-randomized trial. *Am Heart J* 2020;229:18–28.
80. Zhao Y, Sivaswamy A, Lee MK, Izadnegahdar M, Chu A, Ferreira-Legere LE, *et al.* A feasibility study for CODE-MI: high-sensitivity cardiac troponin—Optimizing the diagnosis of acute myocardial infarction/injury in women. *Am Heart J* 2021;234:60–70.
81. CODE-MI. [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://codemicanada.com/index.php/study-updates/>[citato il 20 novembre 2023].

#### *Conflitti di interesse*

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con alcuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

#### *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.

#### *Cronologia*

Publicato online: 19 marzo 2024. - Accettato: 5 febbraio 2024. - Ricevuto: 24 gennaio 2024.