

RACCOMANDAZIONI E LINEE GUIDA

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

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

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

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

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 in NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*), in cui il tema di 99° percentili specifici 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 I è dedicata al tema dell'etnia e dell'età.

Metodi: La ricerca delle evidenze è stata attuata attraverso revisioni sistematiche (RS) condotte 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'utilità/necessità di 99° percentili etnia-specifici di hs-cTn nell'età adulta (obiettivo

della ricerca e criterio d'inclusione) ha fornito 16 articoli. Di questi, ne sono stati inclusi nove. La ricerca in PubMed per definire l'utilità/necessità di 99° percentili età-specifici di hs-cTn nell'età adulta (obiettivo della ricerca e criterio d'inclusione) ha fornito 164 articoli. Sono stati aggiunti da altre fonti quattro articoli. Tra tutti gli articoli recuperati, ne sono stati inclusi 33 suddivisi in due gruppi: 16 esaminavano popolazioni "sane" per definire il 99° percentile e l'influenza dell'età e 17 prendevano in considerazione gruppi di pazienti con sospetta SCA/IMA/NSTEMI per valutare l'efficacia dei 99° percentili età-specifici.

Conclusioni: I dati derivanti dalle revisioni sistematiche sull'influenza dell'etnia e dell'età sui livelli di troponina, misurati con metodi ad alta sensibilità, nei soggetti sani, e quindi sul 99° percentile, e sull'utilità di utilizzare 99° percentili diversificati in base all'etnia e all'età sono limitati e confliggenti (etnia) o confliggenti e di difficile applicazione teorica o pratica (età) e non consentono una conclusione inequivoca. Al momento non ci sono evidenze che possano supportare raccomandazioni del GdS-MM SIPMeL in ordine a 99° percentili di hs-cTn specifici per etnia ed età.

(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 I: Il peso dell'etnia e dell'età. Riv Ital Med Lab 2024;20:116-28. DOI: 10.23736/S1825-859X.24.00228-7)

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 One is devoted to ethnicity and age.

Methods: The evidence search was implemented through systematic reviews 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 to define the usefulness/need for ethnicity-specific 99th percentiles of hs-cTn in adulthood (search objective and inclusion criterion) yielded 16 articles. Of these, nine were included. The PubMed search for the utility/need for 99th age-specific percentiles of hs-cTn in adulthood (search objective and inclusion criterion) provided 164 articles. Four articles were added from other sources. Out of the total yielded, 33 were included, divided into two groups: 16 looked at 'healthy' populations to define the 99th percentile and the influence of age, and 17 looked at groups of patients with suspected ACS/AMI/NSTEMI to assess the efficacy of age-specific 99th percentiles.

Conclusions: The data from the systematic reviews on the influence of ethnicity and age on troponin levels, measured by high-sensitivity assays, in healthy subjects, and thus on the 99th percentile, and on the usefulness of using ethnicity- and age-specific 99th percentiles are limited and conflicting (ethnicity) or conflicting and difficult to apply theoretically or practically (age) and do not allow an unequivocal conclusion. At present, there is no evidence to support Recommendations of the GdS-MM SIPMeL for ethnicity- and age-specific 99th percentiles of hs-cTn.

KEY WORDS: Acute coronary syndrome; Troponin; Statistics; Ethnicity; Age.

Introduzione e scopo del lavoro

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morte nel mondo¹ con quasi la metà di questi decessi dovuti a cardiopatia ischemica (il 44% nei maschi e il 38% nelle donne).² Numerosi studi mostrano importanti disparità nella popolazione sia nella diagnosi sia nella gestione sia negli esiti della Sindrome Coronarica Acuta (SCA) tra uomini e donne,³ tra giovani e anziani⁴ e tra gruppi etnici diversi.⁵

Il sospetto di SCA – il dolore toracico non traumatico – giustifica tra il 5% e il 10% degli accessi al Dipartimento di Emergenza (DE) e viene confermato nel 10-20% dei casi.⁶ Tra le SCA, termine operativo che comprende infar-

to acuto del miocardio (IMA) e angina instabile (UA),⁷ lo STEMI (*ST-elevation myocardial infarction*) è diagnosticato dal tipico ECG e rappresenta meno del 40% dei casi mentre oltre il 60% è rappresentato da NSTEMI (*non-ST-elevation myocardial infarction*) che non ha un'alterazione ECG patognomonica e viene diagnosticato dal biomarcatore troponina – proteina chiave nella contrazione del muscolo cardiaco – e dalla tipica curva *rise&fall* della stessa oltre il 99° percentile dei soggetti sani (danno miocardico) in presenza di segni o sintomi di ischemia cardiaca.⁸

Le Linee Guida dell'ultimo decennio suggeriscono unanimemente e con progressiva forza che il marcatore di lesione in SCA/IMA/NSTEMI è la troponina ad alta sensibilità (hs-cTn).^{9, 10} La hs-cTn (*high sensitivity troponin*),

secondo la definizione proposta nel 2009 da Apple *et al.*¹¹ e adottata dalle principali Società scientifiche di Cardiologia e di Medicina di Laboratorio, è basata su due criteri analitici: 1) un coefficiente di variazione $\leq 10\%$ (CV10%) al 99° percentile, calcolato su una popolazione di riferimento maschile e femminile separatamente; e 2) la capacità di misurare troponina con valori superiori al *limit of detection* (LoD) in oltre il 50% dei soggetti della popolazione di riferimento.

Gli effetti dell'ottimizzazione della precisione e quindi della sensibilità di hs-cTn sono evidenti in almeno tre traiettorie cliniche: una diminuzione del numero dei pazienti con IMA non rilevati (falsi negativi clinici) per il raggiungimento di NPV >99%; una più rapida identificazione dei pazienti con IMA per diminuzione del periodo "troponin-blind" e per la possibilità di "algoritmi rapidi"; un utilizzo quantitativo e non dicotomico del biomarcatore, utile nella stratificazione del rischio e prognosi in IMA, nelle patologie coronariche acute e croniche cardiovascolari o anche in soggetti "sani"^{9, 10, 12}. Le principali strategie rapide per il *rule out* di IMA si basano principalmente su un accelerato *timing* di prelievo (0-1h o 0-2h) per concludere l'osservazione del *rise&fall* e/o su una singola misura (*single shot*) di hs-cTn all'ammissione per la ricerca di valori non determinabili o comunque diagnostici. Per queste strategie rapide il LoD è divenuto un limite decisionale clinico.^{9, 10}

Il 99° percentile di hs-cTn

Il primo obiettivo della diagnosi di infarto del miocardio è evitare di dimettere pazienti con IMA ("falsi negativi clinici") con una probabilità inferiore all'1% e per questo nel 2000 con la "Ridefinizione dell'infarto del miocardio" fu scelto il 99° percentile della popolazione "sana" come limite decisionale clinico (LDC).¹³ L'implementazione del 99° percentile come limite superiore di riferimento (URL, *upper reference limit*) per il dosaggio della troponina cardiaca è una raccomandazione apparentemente lucida, ma in realtà incredibilmente complessa¹⁴ sotto il profilo sia teorico che pratico.

Gli intervalli di riferimento (IR) dei laboratori clinici sono strumenti fondamentali utilizzati dalla comunità medica e dai pazienti per interpretare i risultati degli esami di laboratorio e distinguere tra condizioni mediche definite normali o anormali.¹⁵ Le misurazioni di hs-cTn differiscono da molti altri test di laboratorio in quanto il 99° percentile specifico del test, e non il 97.5° percentile, funge da URL e viene utilizzato come la soglia diagnostica (*cutoff*) per le lesioni miocardiche di qualsiasi eziologia

e, in un contesto clinico di ischemia miocardica, per supportare la diagnosi di IMA.¹⁶ E in questo senso può essere considerato un LDC identificato da un approccio bayesiano piuttosto che una caratteristica dell'IR.¹⁷ In quest'ambito, Carle¹⁸ ha descritto la storia dei limiti decisionali e affrontato la differenza con i livelli decisionali. Sandoval *et al.*,¹³ nella *review* sull'argomento più completa finora, utilizzano il termine "99th percentile upper-reference limit (URL) of cardiac troponin (cTn) ... as the assay-specific threshold" per diagnosticare danno cardiaco e infarto del miocardio. Tuttavia molti autori anglosassoni preferiscono generalmente e pragmaticamente il termine *cutoff* (soglia) per esprimere appunto "quantity value used as a limit to identify samples that indicate the presence or the absence of a specific disease, condition or measurand".^{19, 20}

Il 99° percentile di hs-cTn è metodo-dipendente. La mancanza di armonizzazione tra i dosaggi della cTn riduce la possibilità di avere un unico punto decisionale clinico tra metodi/strumenti dei diversi produttori.²¹ Inoltre, anche all'interno di un singolo metodo di cTn esistono diversi valori pubblicati corrispondenti al "99° percentile" della popolazione sana.²² La variabilità del valore determinato è principalmente una funzione della selezione della popolazione, tra cui dimensioni del campione, età, sesso, etnia, criteri di esclusione e metodi statistici. Intuitivamente, più il dosaggio della cTn diventa sensibile, più il 99° percentile calcolato è vulnerabile alla selezione della popolazione.¹⁶ L'IFCC Committee on Clinical Application of Cardiac Bio-Markers¹⁶ ha recentemente emesso delle Raccomandazioni relative al 99° percentile di hs-cTn, tra cui la Raccomandazione 2 (l'URL del 99° percentile di hs-cTn dovrebbe essere derivato da una coorte di riferimento di individui sani, approssimativamente per il 50% maschi e per il 50% femmine, con un'età compresa tra i 18 e gli 80 anni, e dovrebbero essere inclusi tutti i gruppi etnici/razziali rilevanti) e la Raccomandazione 4 (il 99° percentile URL dovrebbe essere determinato utilizzando il metodo non-parametrico o un metodo con capacità statistica simile, e la coorte dovrebbe preferibilmente includere un minimo di 400 maschi sani e 400 femmine sane, per un totale di 800 soggetti, per ricavare il 99° percentile con una potenza statistica sufficiente a consentire il calcolo del 95% CI). Queste condizioni sono praticamente impossibili da rispettare per il singolo Laboratorio e si suggerisce allora di definirlo per ciascun metodo attraverso la collaborazione di una rete di laboratori più vasta possibile, come ad esempio in Australia.¹⁴ Nella pratica, si accettano i valori forniti dai Produttori e al massimo si verificano la comparabilità del sistema analitico e della popolazione di riferimento e si va-

lidano con procedure semplificate,¹⁵ come richiesto dallo standard ISO 15189.^{22, 23}

Inoltre, poiché etnia, sesso ed età influenzano la determinazione del 99° percentile di hs-cTn¹⁶ nonché la diagnosi e il trattamento di SCA,³⁻⁵ si è molto discusso sulla necessità o opportunità di utilizzare 99°percentili specifici per ciascuna di queste variabili biologiche.²⁴ 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,^{9, 10, 12} in cui questo 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 per l'uso di LDC specifici per SCA/IMA per etnia, età e sesso da parte del GdS MM SIPMeL.

Materiali e metodi

La ricerca delle evidenze è stata attuata attraverso revisioni sistematiche (RS) condotte 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*).²⁴ 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 di revisioni narrative (non-RS) oppure articoli riguardanti "cTn non-hs" o POCT (*Point-of-care testing*). Nel dettaglio, la ricerca per l'influenza dell'etnia è stata condotta con i termini (*high sensitivity troponin 99th percentile*) AND (*ethnicity OR race*), quella per l'influenza dell'età con i termini (*high sensitivity troponin 99th percentile*) AND (*age*) e quella per l'influenza del sesso con i termini (*high sensitivity troponin 99th percentile*) AND (*sex OR gender*).

Questa Prima Parte è dedicata ai temi dell'etnia e dell'età.

Risultati

La ricerca in PubMed, per definire se l'influenza dell'etnia debba condurre a LDC di hs-cTn nell'età adulta (obiettivo della ricerca e criterio di inclusione), ha fornito 16 articoli (Figura 1). Criteri di esclusione sono stati articoli duplicati, revisioni narrative (non-RS) e lavori riguardanti "cTn non-hs" oppure POCT (*Point-of-care testing*). Dei 16 articoli identificati, tutti sono stati esaminati: cinque sono stati esclusi sulla base del titolo/abstract (in quattro articoli *race* è stato interpretato dalla ricerca automatica come "gara" e non come "razza", un articolo era attinente

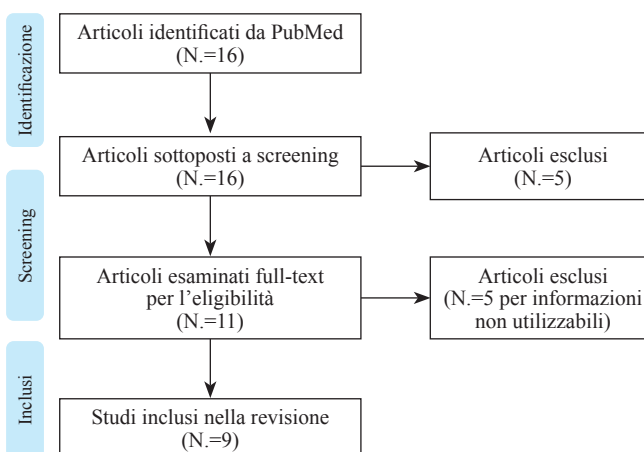


Figura 1.—Flowchart PRISMA della revisione sistematica per l'uso di 99° percentile di hs-cTn specifico per etnia.

ma riguardava età non contemplate dall'obiettivo, cioè età <18 anni) e due sulla base dell'intero articolo in quanto non fornivano informazioni utili allo scopo della ricerca (non eleggibili). Sono stati, quindi, inclusi nove articoli: due affrontano l'impatto dell'etnia (bianchi vs. neri) in popolazioni nord-americane; uno il confronto tra la popolazione statunitense e vietnamita e una ricerca inglese esamina le differenze tra etnia autoctona ed immigrati del sud-est asiatico; cinque descrivono il 99°percentile in popolazioni asiatiche (cinesi, malesi e coreane). Nella Tabella I sono sintetizzati gli autori, l'anno di pubblicazione e la rivista dell'articolo; l'area geografica, il numero e la composizione della popolazione esaminata; le differenze etniche eventualmente trovate e l'indicazione all'utilizzo o meno di LDC etnia-specifici (esplicita o dedotta dai risultati), nonché le hs-cTn T o I utilizzate.²⁵⁻³³

La ricerca in PubMed, per definire se l'influenza dell'età debba condurre a LDC di hs-cTn nell'età adulta (obiettivo della ricerca e criterio di inclusione), ha fornito 164 articoli (Figura 2). Sono stati aggiunti da altre fonti quattro articoli. Sono stati eliminati tre articoli duplicati. Sono stati esclusi dallo *screening* 30 articoli. Nello *screening*, sono stati esclusi in fase di recupero 82 articoli in base al titolo/abstract (tra cui nove articoli di revisioni narrative; 10 articoli relativi a popolazioni con età inferiore ai 18 anni; 15 articoli focalizzati sulle variazioni del 99° percentile in atleti; 18 articoli di valutazioni di metodi/strumenti analitici; 30 articoli dedicati alla generalità sul 99° percentile di hs-cTn). Cinquantatré articoli sono stati sottoposti alla valutazione di eleggibilità che ha portato all'esclusione di 20 lavori volti alla variabilità del 99° percentile in rapporto ai diversi metodi e alla selezione della popolazione di

TABELLA I.—Revisione sistematica dell'effetto dell'etnia sul 99° percentile di hs-cTn.²⁵⁻³³

Studio	hs-cTn	Popolazione	Differenze etniche	CLD etnia-specifici
Aw ²⁵	hs-cTnI Abbott	1120 asiatici multi-etnici (età media: 50,4±8,2 a.) a Singapore (597 M tra 35 e 65 a., 523 F tra 40 e 65 a.)	99° pc (90% CI) 25,6 (19,6-32,6) per Tutti, per M 32,7 (21,1-47,9) e per F 17,9 (10,7-26,3) ng/l	99° pc sovrapponibili a quelli del Produttore
Gore ²⁶	hs-cTnT Roche	12618 individui sani dagli studi DHS (% neri 41.5-49.4), ARIC e CHS (% neri 18.2-21.1)	99° pc più alti nei neri vs. non-neri: M (20 ng/l vs. 14 ng/l) e F (15 ng/l vs. 7 ng/l) <50 anni Tra 50-64 anni le differenze si annullano	Non è possibile ricavare 99° pc specifici per razza dal presente set di dati, ma i risultati indicano che l'etnia può influenzare i valori di 99° pc di cTnT
Gaggin ²⁷	hs-cTnT Roche	1157 individui sani (età media 41,2 anni; 48% M) dagli USA (N.=565) e dal Vietnam (N.=592)	Le concentrazioni per >98% di entrambe le popolazioni erano <99° pc standard di hs-cTnT di 14,0 ng/l (P=0,54)	Non ci sono differenze significative
Ji ²⁸	hs-cTnI Abbott	854 Coreani (età media 49,8±10,2 anni)	18 (CI al 90%, 14-35) ng/l per Tutti, 20 (CI al 90%, 15-69) ng/l per i M e 19 (CI al 90%, 11-41) ng/l per F	99° pc diversi dai dati del Produttore (Tutti 28 ng/l, M 35 ng/l, F 17 ng/l)
Lim ²⁹	hs-cTnI Abbott	250 (120 M e 130 F) donatori di sangue Malesi di età 18-60 anni	99° pc per Tutti 23,7 ng/l, per M 29,9 ng/l e per F 18,6 ng/l	99° pc diversi dai dati del Produttore (T 28 ng/l, M 35 ng/l, F 17 ng/l)
Zhang ³⁰	hs-cTnT Roche	1848 adulti sani in Shenyang (Cina)	99° pc M, F e Tutti rispettivamente di 18 (14-24) ng/l, 13 (11-16) ng/l e 16 (13-17) ng/l	99° pc simili a letteratura. Attenta selezione popolazione evita sovrastima di 99° pc
Kalaria ³¹	hs-cTnI Abbott	149 M bianchi; 150 F bianche; 150 M dell'Asia meridionale (SA); 150 F SA nel sesto, settimo e ottavo decennio di vita	Differenze bianchi-SA sia nei M sia nelle F Differenze di età e di genere, indipendentemente dall'etnia	Ulteriori studi per determinare se utili 99° pc specifici per età e sesso. No etnia
McEvoij ³²	hs-cTnT (Roche) e 3 hs-cTnI (Abbott, Siemens e Ortho)	2746 adulti sani americani dal NHANES 1999-2004	99° pc inferiori a quelli dei Produttori per i test della hs-cTnI, sovrapponibili per hs-cTnT	Differenze significative per il 99° pc di hs-cTn T e I per sesso ed età (<40 anni vs. >60 anni), ma non per razza/etnia
Liu ³³	hs-cTnI Abbott	Nello Xinjiang 2970 individui sani età 20-79 Han and Uyghur	99° pc 17,52 ng/l per T, 18,96 ng/l per gli Uyghur e 16,93 ng/l per gli Han, correlati anche a sesso ed età	99° pc diversi da quelli del Produttore (28 ng/l). L'etnia e il sesso devono essere considerati

a.: anni; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; CHS: Cardiovascular Heart Study; CI: intervallo di confidenza; DHS: Dallas Heart Study; F: femmine; M: maschi; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (US); pc: percentile.

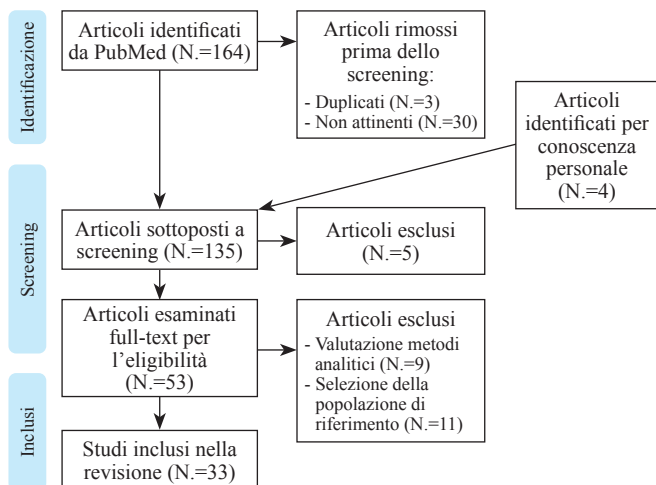


Figura 2.—Flowchart PRISMA della revisione sistematica per l'uso di 99° percentile di hs-cTn specifico per età.

riferimento. Sono stati, quindi, inclusi 33 lavori focalizzati all'utilizzo clinico di 99° percentili età-specifici di hs-cTn. Di questi, 13 esaminavano popolazioni definite "sane" in base all'anamnesi, all'esame obiettivo, agli esami di laboratorio e, talora, a esami ecocardiografici e/o di risonanza magnetica, una popolazione "non SCA" sulla base retrospettiva di esami di laboratorio e due su popolazioni anziane e/o geriatriche; 17 prendevano in considerazione gruppi di pazienti con sospetta SCA/IMA/NSTEMI. Nella Tabella II sono sintetizzate le ricerche su popolazione sana e le ricerche su popolazioni di pazienti anziani e/o senza SCA/IMA/NSTEMI indicando gli autori, l'anno di pubblicazione e la rivista dell'articolo; il numero e la composizione della popolazione esaminata ed eventualmente l'area geografica; le differenze eventualmente trovate tra gruppi di età e l'indicazione eventuale di LDC età-specifici (esplicita o dedotta dai risultati), nonché le hs-cTn T

TABELLA II.—Revisione sistematica dell'effetto dell'età sul 99° percentile di hs-cTn (popolazioni "sane").^{26, 32-46}

Studio	hs-cTn	Popolazione	Risultati	99° pc suggeriti
Gore ²⁶	hs-cTnT Roche	12.618 individui sani dagli studi DHS, ARIC e CHS	Il <i>cut-off</i> 14 ng/l ok per i M≥50 a. e le F≥65 a. I <i>cut-off</i> proposti sono 17 ng/l per M>50 a. e F<65 a.; 31 ng/l per M>65 a	> 10% dei M tra 65 e 74 a. senza MCV è >14 ng/l, il cui uso può sovra-diagnosticare IMA, in particolare nei M e negli anziani
Franzini ³⁴	hs-cTnT Roche	1600 soggetti sani [54,6% M; tra 10 e 90 a.; media: 36,4±21,2 a.], 34,6% <20 a., 54,5% tra 20 e 64 a. e 10,9% >65 a.	Nei più giovani il 99° pc 10,9 ng/l nei M e 6,8 ng/l nelle F; negli adulti 23,2 ng/l e 10,2 ng/l; negli anziani 36,8 ng/l e 28,6 ng/l	Dopo l'esclusione degli <i>outlier</i> , 99° pc significativamente diminuiti (P<0,05), in particolare nei più anziani (13,8 ng/l e 14 ng/l)
Zeller ³⁵	hs-cTnI Abbott	4138 adulti sani (M 50.3%; età media 50, ambito 35-74) partecipanti al Gutenberg Health Study	Per entrambi i sessi, 99° pc costante nella prima [19,6 ng/l] e nella seconda [18,5 ng/l] decade di età, ma aumenta dalla seconda alla terza [32,5 ng/l] e quarta [46,9 ng/l] decade di età. I 99° percentili più alti nei M in tutte le età	Necessario utilizzare valori soglia diversi per donne e uomini e a diverse età
Krintus ³⁶	hs-cTnI Abbott	1368 adulti provenienti da 9 paesi europei da cui 634 sani (F 354 e 280 M)	Sesso M, BNP, HbA1c e fumo associati in modo indipendente alla hs-cTnI, mentre l'età associata nell'analisi univariata, no dopo aggiustamenti per sesso e biomarcatori surrogati	Al 99° percentile differenze di genere, ma non di età
Welsh ³⁷	hs-cTnT Roche e hs-cTnI Abbott	19501 soggetti sani nello studio GS:SFHS	99° pc raccomandati ok nei M e nelle F più giovani. 99° pc osservati aumentano >60 anni per cTnT e >70 a. doppi per entrambe hs-cTn	Il 99° pc raccomandato è appropriato per M e F <60 anni, ma non oltre
Abe ³⁸	hs-cTnI Abbott	698 giapponesi sani (385 F e 313 M) tra 23 e 86 a.	99° pc 22,5 (95% CI 16,8-36,6) pg/ml per T; 17,7 (95% CI 12,0-22,8) pg/mL per F e 30,6 (95% CI 17,1-53,4) pg/ml per M	log(età) significativo dall'analisi di regressione lineare multipla
Clerico ³⁹	hs-cTnI Abbott, hs-cTnI Beckman e hs-cTnI Siemens	1511 italiani sani (età media 51,5 a., range 18-86, rapporto F/M 0,94)	cTnI significativamente più alta nei M che nelle F e aumenta progressivamente con l'età >55 a.	99° pc dipende da selezione popolazione, sesso ed età
Bahadur ⁴⁰	hs-cTnI Abbott	178 pakistani sani: M (59.5%) e 121 F (40.5%)	99° percentile 33,9 ng/l, M 38,41 ng/l e F 15,73 ng/l (P=0,0045)	No per età
Gartner ⁴¹	hs-cTnT Roche	5428 adulti sani tedeschi (F 2679, M 2749)	Nei M >60 a. e nelle F > 70 a., i 99° pc calcolati >14 ng/l (fino a 30.1 ng/l a 80 a.)	Considerare <i>cut-off</i> aggiustati per età [e sesso].
He ⁴²	hs-cTnI Ortho	2183 cinesi sani (1051 M e 1132 F tra 20 e 95 a.)	99° pc: 11,1 ng/l (12,5 ng/l negli M 9,6 ng/l nelle F). Sia nei M sia nelle F significativamente più alti ≥55 a. rispetto a <55 a., soprattutto nelle F	99° pc hs-cTnI diversi dal Produttore; eterogenei e suscettibili all'età e al sesso
Cho ⁴³	hs-cTnI Beckman Coulter, hs-cTnI Abbott STAT e hs-cTnT Roche	623 coreani sani (M 307, F 316; <51 a. n.315, >51 a. n.308)	99° pc 11,2 ng/l (90% CI 9,7-13,6) >51 a. e 7,2 ng/l (90% CI 5,0-9,6) <51 a per Beckman hs-cTnI (P<0,001), 19,9 ng/l (90% CI 15,1-34,3) e 14,5 ng/l (90% CI 8,7-25,0) per Abbott hs-cTnI (P<0,001), e 22,7 ng/l (90% CI 16,4-29,1) e 9,3 ng/l (90% CI 6,5-10,9) per Roche hs-cTnT (P<0,001)	99° pc più alto>51 a. perché i valori di cTn aumentano con l'età, non per maggiore numero di individui con MCV subclinica
McEvoij ³²	hs-cTnT (Roche) e 3 hs-cTnI (Abbott, Siemens e Ortho)	2746 adulti sani americani da NHANES 1999-2004	99° pc inferiori ai Produttori per hs-cTnI; sovrapponibili per hs-cTnT	Differenze significative per il 99° pc di hs-cTn T e I per sesso ed età (<40 anni vs. >60 anni)
Liu ³³	hs-cTnI Abbott	Nello Xinjiang 2970 individui sani età 20-79 Han and Uyghur	99° pc 17,52 ng/l per Tutti, 18,96 ng/l per Uyghur e 16,93 ng/l per Han, correlati anche a sesso ed età	99° pc diversi dal Produttore (28 ng/l). L'etnia e il sesso devono essere considerati
Monneret ⁴⁴	hs-cTnT Roche	1414 M e 1082 F francesi "non SCA" da dati laboratorio retrospettivi	In età 18-50, 51-70 e 71-98 a., 99° pc 18, 33, 66 per M e 16, 30, 84 ng/l per F, rispettivamente	Necessità di 99° pc specifico per l'età
Eggers ⁴⁵	hs-cTnI Abbott	814 residenti in comunità a 70 e 75 a.	99° pc basale 55,2 ng/l per Tutti. In tutti i sottogruppi aumenti tra 44% e 83% (anche in pz senza SCA)	L'invecchiamento aumenta hs-cTn: considerato per i <i>cut-off</i> in ambito clinico
Zhang ⁴⁶	hs-cTnT Roche	679 pz geriatriche (≥65 a.) senza SCA	189 (53,4%) pz con SCAD e 165 (46,6%) pz senza SCAD - ≥14 ng/l hs-cTnT	Dato l'aumento di hs-cTnT basale negli anziani, il <i>rise&fall</i> essenziale per diagnosi SCA/IMA

a.: anni; ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study; CHS: Cardiovascular Heart Study; DHS: Dallas Heart Study; F: femmine; GS:SFHS: Generation Scotland Scottish Family Health Study; M: maschi; MCV: malattia cardiovascolare; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; pc: percentile; pz: pazienti; SCAD: malattia coronarica stabile.

TABELLA III.—Revisione sistematica dell'effetto dell'età sul 99° percentile di hs-cTn (pazienti con sospetta SCA/IMA/NSTEMI).^{4, 47-62}

Studio	hs-cTn	Popolazione	Differenze tra età	Effetto di LDC età-specifici
Reiter ⁴⁷	3 hs: Roche HS-cTnT, Siemens cTnI-Ultra, Abbott cTnI-Architect, e 1 convenzionale (Roche cTnT)	Studio APACE. 1098 pz con sospetto IMA, di cui 406 (37%) ≥ 70 a.	Nei pz ≥ 70 a. senza IMA la cTn < 99° pc nel 51% dei pz con Roche hs-cTnT, nel 17% con Siemens TnI-Ultra e nel 13% con Abbott cTnI. Alta accuratezza diagnostica di hs-cTn anche negli anziani	Elevazioni comuni nei pz anziani non affetti da IMA; i <i>cut-off</i> ottimali sostanzialmente più alti negli anziani
Hammarsten ⁴⁸	hs-cTnT Roche	3 popolazioni: n. 413 MONICA; 687 DE; 452 NSTEMI	99° pc 12 ng/l < 65 a.; 82 ng/l > 65 a.	L'età (>65 a.) predominante in DE, più che in MONICA
Norman ⁴⁹	hs-cTnT Roche	Pz SCA (n = 342) e pz con aumentata hs-cTnT non SCA (n = 442)	I pz ≥ 75 a. maggiori probabilità di hs-cTnT elevata (89.1% vs. 73.3%) per cause prevalentemente non SCA (HR 1.3; p=0.001)	<i>Cut-off</i> (ROC) per NSTEMI negli anziani 32.9 ng/l vs. 12.9 ng/l in < 75enni
Olivieri ⁵⁰	hs-cTnT Roche	294 individui sani (età 50-105); 299 pz anziani (età 75-96) con sospetto IMA	99° pc: 16 ng/l nei soggetti di età 50-75 e 70.6 ng/l nei soggetti ≥ 75 a.	<i>Cut-off</i> IMA suggerito per pz anziani: 86.8 ng/l
Fan ⁵¹	hs-cTnT Roche	679 soggetti cinesi sani (374 Me 305 F) tra 18 e 89 a. per individuare <i>cut-off</i> ; validazione in 100 pz NSTEMI	Il 99° pc 14 ng/l per i pazienti di età ≥ 60 a. e 11 ng/l per quelli di età < 60 a.	11 ng/l come <i>cut-off</i> meglio per NSTEMI nei pz di mezza età (40-60 a.) rispetto al <i>cut-off</i> 14 ng/l
Kuster ⁵²	hs-cTnT Roche	n. 591 > 65 a. sospetta SCA	Dopo esclusione <i>outlier</i> e controllo co-morbidity, il 99° pc da 24 ng/l a 65 a. a 53 ng/l a 90 a. nelle F e da 33 ng/l a 75 ng/l nei M	I limiti decisionali per età e sesso possono essere utili per la gestione dei pz con SCA
Webb ⁵³	hs-cTnT Roche	3219 pz DE retrospettivi, di cui 526 SCA e 1376 con hs-cTn elevata per altre cause	La % di pazienti > 99° pc aumenta con l'età: < 50 a. (1.8%), 50-69 a. (7.3%), ≥ 70 a. (41.5%), p=0.001	≥ 70 a. (P<0,001) è il più forte predittore di hs-TnT indipendente anche da co-morbidity
Mueller-Hennessen ⁵⁴	hs-cTnT Roche	Studio TRAPID-AMI. 1282 pz DE con sospetta SCA	<i>Cut-off</i> ≥ 65 a. 28 ng/l vs. 14 ng/l	<i>Cut-off</i> età-specifico diminuisce le diagnosi di IMA dal 29.8% al 18.3% nell'intera coorte (N.=557) e dal 54.7% al 40.9% sub-coorte con SCA (N.=225)
Guo ⁵⁵	hs-cTnT Roche	1305 volontari per definire 99° pc; 2249 pz DE in Chengdu, Sichuan per valutare l'efficienza	Per i pz ≥ 60 anni non differenze per sensibilità e NPV (P>0,05), ma presenti per specificità e PPV (M: 0,67 vs. 0,56 e 0,83 vs. 0,79, P<0,05; F: 0,75 vs. 0,68 e 0,74 vs. 0,69, P<0,05)	99° pc per i pz < 60 a. 14,0 ng/l, mentre 20,0 ng/l per i pz ≥ 60 a.
Ichise ⁵⁶	hs-cTnT Roche	355 pz giapponesi (età media 66,7 ± 16,1 a., M=210) consecutivi al DE (26 IMA)	<i>Cut-off</i> ottimale ≥ 75 a. = 0,07 ng/ml (sensibilità 84%, specificità 88%, AUC 0,94); <i>cut-off</i> ottimale < 75 a. = 0,02 ng/ml (sensibilità 76%, specificità 100%, AUC 0,95)	Il <i>cut-off</i> convenzionale (99° percentile: 0,014 ng/mL) ha una bassa specificità negli anziani
Boeddinghaus ⁵⁷	hs-cTnT Roche e hs-cTnI Abbott	APACE (main cohort), BACC (1 validation cohort), TRAPID-AMI (2 validation cohort): 3123 pz hs-cTnT e 2828 hs-cTnI	Aumento dell'età riduce l'efficacia complessiva e l'accuratezza del <i>rule-in</i>	Per i pz più anziani <i>cut-off</i> più elevati per algoritmo ESC 0-1, in particolare per hs-cTnI
Burgio ⁵⁸	hs-cTnT Roche	3970 (2111 M e 1859 F) pz DE (105 IMA)	<i>Cut-off</i> differenziato per età (9,12 ng/l < 65 a.; 24,47 ng/l ≥ 65 a.)	Il <i>rule in</i> nei pz ≥ 65 a. cala da 42% a 22% con il <i>cut-off</i> età-specifico. Combinazione <i>cut-off</i> specifici sesso (< 65 a.) ed età ottimale
Riedlinger ⁵⁹	hs-cTnT Roche	4118 pz consecutivi DE età mediana 61 anni (IQR: 45-75 anni)	La specificità di 14 ng/l all'ammissione = 93,6% nei pz < 50 a. e = 27,9% ≥ 75 a.	<i>Cut-off</i> specifici per età, ma aumenta il rischio sotto-diagnosi di NSTEMI
Van Jeinsen ⁶⁰	hs-cTnI Abbott	2903 pz DE 34.7% ≥ 70 di cui 22.5% IMA	Nei pz ≥ 70 valori hs-cTn più elevati a prescindere dalla patologia cardiaca	99° pc hs-cTnI minor specificità per IMA nei pz anziani; migliora con soglie ottimizzate

(Segue)

TABELLA III.—Revisione sistematica dell'effetto dell'età sul 99° percentile di hs-cTn (pazienti con sospetta SCA/IMA/NSTEMI) (Continua).^{4, 47-62}

Studio	hs-cTn	Popolazione	Differenze tra età	Effetto di LDC età-specifici
Widera ⁶¹	hs-cTnT Roche	Retrospectivo, 1146 pazienti con NSTEMI	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 pz	Cut-off per età migliora di poco riclassificazione del rischio, ma il guadagno in termini clinici è trascurabile
Barakett-Hamadé ⁶²	hs-cTnT Roche e hs-cTnI Abbott	4856 pz sospetta SCA retrospettivi (58,3% M, età mediana 69 [IQR, 56 - 80] anni)	53,5% con hs-cTnT > 99° pc rispetto al 19,9% per hs-cTnI: discordanza 34%	Cut-off specifici per sesso non corregge discordanza; cut-off specifici per il sesso aggiustati per età riducono la discrepanza al 15,8%
Lowry ⁴	hs-cTnI Abbott	High-STEAC trial: 46435 pz consecutive, età 18-108: <50 (N.=12379), 50 - 74 (N.=22380), ≥75 (N.=11676)	La sensibilità dei cut-off da LG è simile nelle tre classi di età, ma la specificità diminuisce da 98.3 a 95.5 e 81.9%	No. L'uso di cut-off età-specifici migliora specificità e PPV ma peggiora troppo la sensibilità (da 81.6 a 55.9%)

a.: anni; APACE: *The Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndrome Evaluation Study*; ARIC: *Atherosclerosis Risk in Communities Study*; AUC: Area sotto la curva ROC; BACC: *Biomarkers in Acute Cardiac Care*; CHS: *Cardiovascular Heart Study*; DE: Dipartimento di Emergenza; DHS: *Dallas Heart Study*; F: femmine; GS:SFHS: *Generation Scotland Scottish Family Health Study*; High-STEAC trial: *High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome*; IMA: infarto acuto del miocardio; IQR: ampiezza interquartile; LG: linee guida; M: maschi; MCV: malattia cardiovascolare; MONICA: *MONitoring of trends and determinants for Cardiovascular disease*; NPV: valore predittivo negativo; NSTEMI: *non-ST-elevation myocardial infarction*; PPV: valore predittivo positivo; pc: percentile; pz: pazienti; ROC: *Receiver Operating Characteristic Curve*; SCA: *Sindrome Coronarica Acuta*; TRAPID-AMI: *High Sensitivity Cardiac Troponin T assay for rapid Rule-out of Acute Myocardial Infarction*.

o I utilizzate.^{26, 32-46} Nella Tabella III sono sintetizzate le ricerche su gruppi di pazienti con SCA/IMA/NSTEMI indicandone gli autori, l'anno di pubblicazione e la rivista dell'articolo; il numero e la composizione della popolazione esaminata ed eventualmente l'area geografica; le differenze eventualmente trovate tra gruppi di età e l'eventuale suggerimento di LDC età-specifici (esplicito o dedotto dai risultati), nonché le hs-cTn T o I utilizzate.^{4, 47-62}

Discussione

Le differenze dell'etnia

I dati derivanti dalle diverse ricerche sull'influenza dell'etnia sui livelli di troponina e quindi sul 99° percentile dei soggetti sani sono confliggenti e non consentono una conclusione inequivoca.

Per quanto riguarda la popolazione degli USA la concentrazione ematica di troponina è significativamente più elevata negli uomini neri rispetto ai bianchi e, in modo non significativo, anche nelle donne nere rispetto alle bianche,⁵ in relazione a differenze di struttura e massa cardiaca dipendenti dall'etnia⁶³ oltre che dal diverso impatto della MCV. È, infatti, ben noto che l'incidenza e le manifestazioni cliniche delle MCV differiscono sostanzialmente tra neri e bianchi:⁵ i neri presentano tassi complessivi di MCV più elevati rispetto ai bianchi. In particolare i neri hanno un'incidenza e una mortalità maggiori di malattia coronarica rispetto ai bianchi, nonostante un carico minore di aterosclerosi coronarica, mentre i bianchi hanno tassi più elevati di fibrillazione atriale. Tuttavia i due studi relativi alla popolazione statunitense in questo contesto raccolti dalla

nostra revisione sistematica sono contraddittori. Nel 2014 Gore *et al.*,²⁶ focalizzando l'attenzione su URL hs-cTn età e sesso dipendenti su 4933 soggetti dello studio DHS (*Dallas Heart Study*) con una percentuale di neri nelle due sub-coorti del 41,5-49,4%, hanno rilevato, utilizzando hs-cTnT, che il 99° percentile è più alto nei neri rispetto ai non-neri, specificamente nei maschi e nelle femmine con meno di 50 anni (20 vs. 14 ng/l e 15 vs. 7 ng/l, rispettivamente) mentre nella fascia di età 50-64 anni le differenze si annullano. Non è stato possibile valutare le fasce da 64 anni in su perché il numero dei soggetti nelle diverse categorie era insufficiente da un punto di vista statistico. Viceversa, nel 2023 McEvoij *et al.*,³² avendo come obiettivo quello di stimare gli URL di hs-cTn con il metodo per la T (Roche) e tre metodi per la I (Abbott, Ortho e Siemens) complessivamente, per sesso, gruppo di età e razza/etnia in un campione rappresentativo della popolazione adulta degli USA – 2746 soggetti dal NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 1999-2004 – hanno rilevato che: 1) i 99° percentili dei test hs-cTnI sono inferiori a quelli proposti dai Produttori mentre quelli della hs-cTnT sono sovrapponibili a quelli consigliati dal Produttore; e 2) che vi sono differenze significative per il 99° percentile di entrambe le hs-cTn T e I per sesso ed età (<40 anni vs. >60 anni), ma non per razza/etnia.

Per quanto riguarda i confronti tra etnie, conviventi o meno nella stessa area geografica, Gaggin *et al.*²⁷ hanno studiato con hs-cTnT 1157 individui sani (età media 41,2 anni; 48% maschi) dagli USA (n. 565) e dal Vietnam (n. 592) rilevando che le concentrazioni per oltre il 98% di entrambe le popolazioni erano inferiori al 99° percentile standard di

hs-cTnT di 14,0 ng/l e che quindi non erano necessari *cutoff* hs-cTnT differenziati per le due popolazioni. Analoga conclusione è stata tratta da uno studio inglese di Kalaria *et al.*³⁰ con hs-cTnI Abbott tra popolazione bianca e popolazione proveniente dal sud-est asiatico (SA): 149 maschi bianchi; 150 femmine bianche; 150 maschi SA; 150 femmine SA, nel sesto, settimo e ottavo decennio di vita. Sono, infatti, necessari ulteriori studi per determinare se sono utili 99° percentili specifici per età e sesso ma non per etnia.

Infine, anche gli studi, per individuare se l'URL di hs-cTn proposti dai Produttori o dalla letteratura sono compatibili con le popolazioni asiatiche, non sono risolutivi. Aw *et al.*,²⁵ studiando con hs-cTnT asiatici multietnici a Singapore e Zhang *et al.*³¹ cinesi in Shenyang, trovano URL sovrapponibili a quelli dei Produttori (tratte da popolazioni bianche). Viceversa, Ji *et al.*²⁸ su una popolazione coreana, Lim *et al.*²⁹ su popolazione malese e Liu *et al.*³³ su popolazione uigura e cinese riscontrano che il 99° percentile di hs-cTnI Abbott sono inferiori significativamente rispetto a quelli proposti dal produttore. In particolare, Liu *et al.*,³³ rilevando URL diversi tra uiguri e cinesi nello Xinjiang, concludono che l'etnia e il sesso influenzano il 99° percentile e devono essere considerati.

Questi studi variano notevolmente per dimensione della popolazione, età dei partecipanti, criteri di inclusione/esclusione (soprattutto nella valutazione della presenza di malattie cardiache asintomatiche e di co-morbilità), approccio all'analisi statistica per il calcolo del 99° percentile ed esclusione dei valori erratici. Comunque, come notato da Clerico *et al.*⁶⁴ nel 2017, le ricerche più rigorose con hs-cTnI tendono a riportare dati più bassi di 99° percentile per entrambi i sessi rispetto ai Produttori mentre i valori del 99° percentile di hs-cTnT, riportati in diversi studi, sono molto simili a quelli forniti dai Produttori. A tali conclusioni giunge la recentissima revisione narrativa di Lee e Aw⁶⁵ che raccoglie 19 lavori (nove studi con hs-cTnT e 15 con hs-cTnI) fino a tutto il 2022 con la caratteristica di aver effettuato le ricerche su un minimo di 800 soggetti. Gli studi sono eterogenei e il 99° percentile è influenzato dalla percentuale di soggetti maschi, dall'età avanzata, dalle comorbidity (malattie cardiache subcliniche, funzionalità renale, disglucemia) e dal trattamento statistico in particolare degli *outlier*. Tuttavia, quando si confrontano ricerche con disegni di studio similari le differenze popolazionistiche con hs-cTnT si annullano mentre persistono ma si attenuano quelle con hs-cTnI. È da notare che le hs-cTnI di produttori diversi presentano comportamenti differenti.

In ogni caso, nessuna Linea Guida europea o americana prevede LDC differenziati per etnia.

Il peso dell'età

I dati derivanti dalle diverse ricerche sull'influenza dell'età sui livelli di troponina e quindi sul 99° percentile dei soggetti sani sono numerosi e articolati in varia maniera. 13 ricerche sono focalizzate su popolazioni definite "sane" dall'anamnesi, esame obiettivo e di laboratorio e, talora, da esami ecocardiografici o di risonanza magnetica ed esaminano popolazioni americane,^{26, 32, 41} europee (nordiche,³⁶ anglosassoni,³⁷ tedesche,³⁵ italiane^{34, 39}) e asiatiche (giapponesi,³⁸ cinesi,^{33, 42} coreane,⁴³ pachistane⁴⁰). Questi studi raccolgono 55.555 soggetti sani. Le conclusioni sono piuttosto univoche: 1) i valori ematici di hs-cTn crescono con l'età, anche se il punto di flesso è posto a 51,⁴³ 55,⁴² o 60^{32, 37, 41} anni; in ogni caso, oltre i 70/75 anni i valori tendono a raddoppiare; e 2) la maggior parte degli studi (10 su 13 per oltre 52.000 soggetti) raccomandano con forza maggiore^{26, 33, 35, 37, 41, 43} o minore^{38, 39, 42} di utilizzare *cutoff* differenziati per età nell'interpretazione dell'hs-cTn negli anziani perché il rischio è quello di sovra-diagnosticare SCA/IMA/NSTEMI in questi soggetti.²⁶ Un elemento di cautela viene introdotto da chi evidenzia che una attenta selezione della popolazione con pulitura degli *outlier* riduce significativamente la differenza di 99° percentile negli anziani;³² tuttavia altri ricercatori dimostrano che l'aumento di hs-cTn negli anziani non è necessariamente legato a MCV subclinica o altre co-morbidity.⁴³ Viene notata anche una differenza di genere nell'aumento di hs-cTn negli anziani: il punto di flesso avviene prima nei maschi (tra 50 e 60 anni) che nelle femmine (intorno ai 70 anni).^{26, 34, 39} I risultati sono indipendenti dal tipo di troponina utilizzata, T o diversi metodi per la I. Anche uno studio francese retrospettivo su dati di laboratorio utilizzati per definire una popolazione "non SCA"⁴⁴ porta alle stesse conclusioni, anche se ha prestato il fianco a numerosi rilievi sulla tipologia ed efficacia della selezione e sulla terminologia (99° percentile URL o LDC).⁶⁵ Inoltre, convergono sull'idea di 99° percentile età-dipendente altri 2 studi focalizzati su soggetti anziani in comunità⁴⁵ e pazienti geriatrici,⁴⁶ con la notazione che, dato l'aumento di hs-cTnT basale negli anziani, il *rise & fall* della curva troponinica è essenziale per la diagnosi di SCA/IMA.⁴⁵

I lavori focalizzati su popolazioni SCA/IMA/NSTEMI per valutare l'efficienza dei 99° percentili popolazionistici sui pazienti con sospetta SCA sono più confliggenti e non consentono, nella migliore delle ipotesi, una conclusione inequivoca. Essi sono molto eterogenei nel loro impianto: alcuni confrontano popolazioni sane con pazienti in DE con sospetta SCA,^{48, 55} IMA⁵⁰ o NSTEMI⁵¹ e altri pazienti SCA con individui con elevata hs-cTn per altre cause;^{49, 53}

altri ancora utilizzano grandi studi prospettici come APA-CE,⁴⁷ High-STEAC,⁴ TRAPID-AMI,⁵⁴ APACE, BACC, TRAPID-AMI⁵⁷ o pazienti con sospetta SCA in DE consecutivi^{48, 49, 52, 53, 55, 56, 58-60} o retrospettivi.^{61, 62} I pazienti presi in esame da questi lavori ammontano a 80.444 e si riferiscono ad aree geografiche americane,^{49, 57} europee^{4, 47, 48, 52, 54, 59-62} e italiane,^{50, 58} australiane,⁵³ asiatiche (giapponesi⁵⁶ e cinesi^{51, 55}). La maggior parte delle ricerche attesta che l'età è un principale determinante dell'innalzamento di hs-cTn negli anziani^{47-49, 52, 55, 56} prescindendo dalle co-morbilità^{53, 57} e, quindi, suggerisce *cutoff* hs-cTn specifici per età^{50, 55, 56} perché il 99° percentile per l'intera popolazione diminuisce la specificità del *rule in*.⁶⁰ In particolare l'uso di *cutoff* età-specifici consente di riclassificare i pazienti diminuendo di molto (15-20%) l'inquadramento in SCA/IMA/NSTEMI.^{54, 58, 62} Tuttavia, l'applicazione di *cutoff* età-specifici rischia di sotto-diagnosticare NSTEMI nei pazienti anziani,⁵⁹ migliora certamente specificità e PPV ma peggiora troppo la sensibilità (da 81,6% a 55,9%)⁴ oppure ha effetti clinici trascurabili.⁶¹ Le perplessità o l'esclusione di LDC età-dipendenti, quindi, sono sostenute da pochi lavori ma che rappresentano oltre 50.000 pazienti sui circa 80.000 esaminati in totale.

Questi studi sono notevolmente eterogenei per dimensione della popolazione, età dei partecipanti, criteri di inclusione/esclusione, obiettivo della ricerca e approccio all'analisi statistica. I risultati confliggenti ma non dipendono dalla hs-cTn utilizzata.

La domanda se fosse arrivato il momento di prendere in considerazione l'adozione di LDC adeguati all'età si è posta più volte nell'ultimo decennio. Nel 2016 Mueller-Hennessen e Giannitsis⁶⁶ concludevano così la loro rassegna narrativa: "Analogamente ai dati degli studi sul 99° percentile, esistono solo scarse informazioni sull'influenza dell'età sulle prestazioni diagnostiche e prognostiche dei dosaggi di hs-cTn". Nel 2018 Haeckel⁶⁷ commentava: "... considerare il 99° percentile come un limite di riferimento (URL) o di azione (LDC) è un puro problema semantico che non influenza il messaggio chiave della pubblicazione di Monneret *et al.*⁴⁴ riguardante la dipendenza dall'età dell'URL o LDC che dir si voglia". Nel 2020 NICE,⁶⁸ prendendo atto che la stima della sensibilità per le persone di età superiore ai 70 anni è risultata superiore in un solo studio⁴⁷ rispetto alle corrispondenti stime di sintesi di tutti i 22 studi che hanno utilizzato la soglia diagnostica del 99° percentile, non raccomandava *cut-off* età-specifici.

Nel 2022, Lowry *et al.*⁴ dall'alto di oltre 46.000 pazienti arruolati nel *Randomized Clinical Trial (RCT) High-STEAC*, spiegano perché 99° percentili età-specifici

non siano raccomandabili. Innanzitutto, l'età non è una variabile dicotomica e ricavare il 99° percentile in una popolazione stratificata per età presenta gli stessi problemi inerenti a un 99° percentile universale, anzi è estremamente difficile definire la "normalità" in un gruppo eterogeneo: le co-morbilità del paziente anziano influenzano le diagnosi di SCA in maniera differente. *Cut-off* più elevati di hs-cTn possono essere svantaggiose per i pazienti anziani con meno co-morbilità, perché potrebbero sotto-diagnosticare.^{4, 59} Pochi studi hanno valutato adeguatamente l'effetto delle co-morbilità sulle prestazioni diagnostiche del test della troponina ad alta sensibilità. D'altra parte, le differenze di età persistono tra le diverse coorti selezionate nel diverso stato di salute, indicando che devono essere considerati fattori aggiuntivi oltre alle co-morbilità associate negli anziani. Infatti, anche in assenza di cardiopatia strutturale e funzionalità renale compromessa, sono stati riscontrati valori di hs-cTnT e hs-cTnI più elevati del 99° percentile in soggetti con più di 51,⁴³ 55,⁴² o 60^{32, 37, 41} anni. L'implementazione di soglie più elevate per gli anziani, comunque, può normalizzare valori che conferiscono rischio, limitando interventi preventivi. Il 99° percentile innalzato per età, fa registrare un miglioramento auspicabile, ma non impedisce il calo della sensibilità diagnostica del test hs-cTn nei pazienti anziani. Nonostante la maggiore specificità e PPV del *cut-off* età-specifico, due pazienti su cinque di età ≥ 75 anni, con hs-cTn > 64 ng/l alla presentazione in DE, non avevano IMA e un paziente su due di età ≥ 75 anni non ha avuto una diagnosi definitiva di IMA di tipo 1.⁴ Inoltre, il fatto che la morfologia della curva diagnostica di hs-cTn (*rise & fall*) sia comunque mantenuta a prescindere dal *cutoff* iniziale,⁴⁶ il fatto che negli algoritmi rapidi *one shot* all'ingresso in DE del paziente (LoD di 2 ng/l o LDC convenzionale di 5 ng/l per hs-cTnT) l'NPV resti costante nei due sessi e attraverso i gruppi di età, pur declinando in efficienza con l'età,⁶⁹ e soprattutto il fatto che quei pazienti, per le loro patologie non siano facilmente dimettabili rapidamente ma costituiscano inevitabilmente il grosso del gruppo *observe*,⁴ hanno sollevato più di qualche remora sull'utilizzo estensivo di limiti decisionali età-specifici. Il grande studio TRAPID⁵⁴ pur riconoscendo le innegabili differenze di concentrazione delle hs-cTn tra uomini e donne e nelle varie età, conclude dicendo che, in seguito alla stratificazione della popolazione sia per sesso sia per età e includendo la prognosi a 30 giorni, le variazioni prodotte non erano tali da giustificare l'introduzione dei LDC differenziati né per sesso né per età. In definitiva, qualsiasi aumento di LDC viene pagato in termini di diminuzione della sensibilità, indipendentemente dall'età,

e anche se si trovassero LDC ottimali per una serie di fasce di età e co-morbilità, e se si raggiungessero specificità ideali o PPV ottimali, questi LDC sarebbero di difficile applicazione nella pratica clinica dove il medico d'urgenza richiede algoritmi e protocolli i più semplici, rapidi ed efficienti possibile.⁵⁸

In effetti, anche le Linee Guida per SCA/IMA/NSTEMI più recenti, europee e americane,^{70, 71} non prevedono LDC per hs-cTn distinti per età.

In conclusione, i dati derivanti dalle revisioni sistematiche sull'influenza dell'etnia e dell'età sui livelli di troponina nei soggetti sani, e quindi sul 99° percentile, e sull'utilità di LDC diversificati in base all'etnia e all'età sono limitati e confliggenti (etnia) o confliggenti e di difficile applicazione teorica o pratica (età). Non consentono, pertanto, una conclusione inequivoca. Al momento non ci sono evidenze che possano supportare raccomandazioni del GdS-MM SIPMeL in ordine a LDC di hs-cTn specifici per etnia ed età.

Bibliografia

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.*; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56–528.
- Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, *et al.*; Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J* 2022;43:716–99.
- 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.*; High-STEACS Investigators. Influence of Age on the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation* 2022;146:1135–48.
- Hackler E 3rd, Lew J, Gore MO, Ayers CR, Atzler D, Khera A, *et al.* Racial differences in cardiovascular biomarkers in the general population. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012729.
- Zuin G, Parato VM, Groff P, Gulizia MM, Di Lenarda A, Cassin M, *et al.*; ANMCO/SIMEU. Documento di consenso ANMCO/SIMEU: gestione intraospedaliera dei pazienti che si presentano con dolore toracico. *G Ital Cardiol (Rome)* 2016;17:416–46.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452–7.
- 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.
- 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.
- Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54–61.
- 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.
- Sandoval Y, Apple FS, Saenger AK, Collinson PO, Wu AH, Jaffe AS. 99th Percentile Upper-Reference Limit of Cardiac Troponin and the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2020;66:1167–80.
- Greene DN, Tate JR. Establishing consensus-based, assay-specific 99th percentile upper reference limits to facilitate proper utilization of cardiac troponin measurements. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1675–82.
- CLSI. - EP28A3C Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, terza edizione; 2010. [Internet] Disponibile alla pagina: <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep28/> [citato il 5 febbraio 2024].
- 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.
- Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, Macri J; IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018;55:420–31.
- Carle F. Limiti decisionali e algoritmi diagnostici. *Riv Ital Med Lab* 2006;2:57–61.
- SIPMeL. L5Q15 Raccomandazioni per il glossario nelle nuove norme ISO per i laboratori medici su taratura, "etichette" e controllo di qualità (ISO 17511, ISO 18113 e ISO 15198); 2021 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.sipmel.it/it/lineeguida/approvate/118107> [citato il 5 febbraio 2024].
- 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.
- Bagai A, Alexander KP, Berger JS, Senior R, Sajeve C, Pracon R, *et al.* Use of troponin assay 99th percentile as the decision level for myocardial infarction diagnosis. *Am Heart J* 2017;190:135–9.
- ISO 15189:2022. Medical laboratories — Requirements for quality and competence; 2022 [Internet]. Disponibile alla pagina: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-4:v1:en> [citato il 5 febbraio 2024].
- 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.
- 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:n71.
- Aw TC, Phua SK, Tan SP. Measurement of cardiac troponin I in serum with a new high-sensitivity assay in a large multi-ethnic Asian cohort and the impact of gender. *Clin Chim Acta* 2013;422:26–8.
- 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.
- Gaggin HK, Dang PV, Do LD, deFilippi CR, Christenson RH, Lewandowski EL, *et al.* Reference interval evaluation of high-sensitivity

- troponin T and N-terminal B-type natriuretic peptide in Vietnam and the US: The North South East West Trial. *Clin Chem* 2014;60:758–64.
28. Ji M, Moon HW, Hur M, Yun YM. Determination of high-sensitivity cardiac troponin I 99th percentile upper reference limits in a healthy Korean population. *Clin Biochem* 2016;49:756–61.
 29. Lim SM, Thambiah SC, Zahari Sham SY, Omar R, Hambali Z, Samudin IN. Determination of the 99th percentile upper reference limit for high-sensitivity cardiac troponin I in Malaysian population. *Malays J Pathol* 2017;39:135–40.
 30. Zhang X, Han X, Zhao M, Mu R, Wang S, Yun K, *et al.* Determination of high-sensitivity cardiac troponin T upper reference limits under the improved selection criteria in a Chinese population. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23007.
 31. Kalaria TR, Harris N, Sensi H, Valentine R, Asif U, Sharrod-Cole H, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin I: is ethnicity relevant? *J Clin Pathol* 2021;74:709–11.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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:e22294.
 39. 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;44:S32–47.
 40. 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.
 41. Gärtner 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. Monneret D, Gellerstedt M, Bonnefont-Rousselot D. Determination of age- and sex-specific 99th percentiles for high-sensitive troponin T from patients: an analytical imprecision- and partitioning-based approach. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:818–29.
 45. Eggers KM, Lind L, Venge P, Lindahl B. Factors influencing the 99th percentile of cardiac troponin I evaluated in community-dwelling individuals at 70 and 75 years of age. *Clin Chem* 2013;59:1068–73.
 46. Zhang SJ, Wang Q, Cui YJ, Wu W, Zhao QH, Xu Y, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin T in geriatric inpatients. *Arch Gerontol Geriatr* 2016;65:111–5.
 47. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Benz B, Haaf P, Meissner J, *et al.* Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2012;33:988–97.
 48. Hammarsten O, Fu ML, Sigurjonsdottir R, Petzold M, Said L, Landin-Wilhelmsen K, *et al.* Troponin T percentiles from a random population sample, emergency room patients and patients with myocardial infarction. *Clin Chem* 2012;58:628–37.
 49. Normann J, Mueller M, Biener M, Vafaie M, Katus HA, Giannitsis E. Effect of older age on diagnostic and prognostic performance of high-sensitivity troponin T in patients presenting to an emergency department. *Am Heart J* 2012;164:698–705.e4.
 50. Olivieri F, Galeazzi R, Giavarina D, Testa R, Abbatecola AM, Čeka A, *et al.* Aged-related increase of high sensitive Troponin T and its implication in acute myocardial infarction diagnosis of elderly patients. *Mech Ageing Dev* 2012;133:300–5.
 51. Fan LY, Yu P, Yu SS, Gu YY, Zong M, Cai Y, *et al.* Age-specific 99th percentile cutoff of high-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in middle-aged patients. *J Clin Lab Anal* 2014;28:10–5.
 52. Kuster N, Monnier K, Baptista G, Dupuy AM, Badiou S, Bargnoux AS, *et al.* Estimation of age- and comorbidities-adjusted percentiles of high-sensitivity cardiac troponin T levels in the elderly. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:691–8.
 53. Webb IG, Yam ST, Cooke R, Aitken A, Larsen PD, Harding SA. Elevated baseline cardiac troponin levels in the elderly - another variable to consider? *Heart Lung Circ* 2015;24:142–8.
 54. 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.
 55. Guo Y, Du XY, Huang HL, Wang WQ, Nie X, Li GX. [Establishment of Reference Value of Hs-cTnT in Sichuan Region and Its Diagnostic Value in Patients with Chest Pain]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2017;48:905–10.
 56. Ichise T, Tada H, Sakata K, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Impact of Aging on High-sensitivity Cardiac Troponin T in Patients Suspected of Acute Myocardial Infarction. *Intern Med* 2017;56:2097–102.
 57. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, Neumann JT, Lindahl B, Giannitsis E, *et al.*; APACE, BACC, and TRAPID-AMI Investigators. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:3780–94.
 58. 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.
 59. Riedlinger D, Möckel M, Müller C, Holert F, Searle J, von Recum J, *et al.* High-sensitivity cardiac troponin T for diagnosis of NSTEMI in the elderly emergency department patient: a clinical cohort study. *Biomarkers* 2018;23:551–7.
 60. von Jeinsen B, Liebetrau C, Palapies L, Tzikas S, Zeller T, Bickel C, *et al.* Identification of acute myocardial infarction in elderly patients using optimized highly sensitive troponin I thresholds. *Biomarkers* 2019;24:549–55.
 61. 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.
 62. 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.

63. Kawut SM, Lima JA, Barr RG, Chahal H, Jain A, Tandri H, *et al.* Sex and race differences in right ventricular structure and function: the multi-ethnic study of atherosclerosis-right ventricle study. *Circulation* 2011;123:2542–51.

64. Clerico A, Zaninotto M, Ripoli A, Masotti S, Prontera C, Passino C, *et al.*; on the behalf of the Study Group on Cardiovascular Risk Biomarkers of the Italian Society of Clinical Biochemistry (SIBioC). The 99th percentile of reference population for cTnI and cTnT assay: methodology, pathophysiology and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1634–51.

65. Lee DJ, Aw TC. Population differences and high-sensitivity troponin values: a narrative review. *J Lab Precis Med* 2023;8:14.

66. Mueller-Hennessen M, Giannitsis E. Do we need to consider age and gender for accurate diagnosis of myocardial infarction? *Diagnosis (Berl)* 2016;3:175–81.

67. Haeckel R. The influence of age and other biological variables on the

estimation of reference limits of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med* 2018;56:685–7.

68. 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 5 febbraio 2024].

69. Bularga A, Lee KK, Stewart S, Ferry AV, Chapman AR, Marshall L, *et al.* High-Sensitivity Troponin and the Application of Risk Stratification Thresholds in Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2019;140:1557–68.

70. 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 Acute Cardiovasc Care* 2024;13:55–161.

71. 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:e368–454.

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

L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

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.