

Strategie di impiego dei marcatori cardiaci

M. Panteghini, F. Pagani, G. Bonetti

Laboratorio Analisi Chimico Cliniche 1, Azienda Ospedaliera "Spedali Civili", Brescia

Riassunto: L'importanza del contributo della Medicina di Laboratorio in campo cardiologico è significativamente aumentata negli ultimi anni. In particolare, si sono rese disponibili indagini molto sensibili e specifiche per l'evidenziazione del danno miocardico, come le troponine cardiache, ma anche nuovi indicatori biochimici di funzione miocardica, come i peptidi natriuretici cardiaci, assegnando al Laboratorio un ruolo chiave nella diagno-

si e nel monitoraggio dei pazienti con patologia cardiaca, come anche testimoniato dalla recente introduzione di questi nuovi marcatori nelle linee guida internazionali e nella nuova definizione d'infarto miocardico.

Lo scopo di questa rassegna è quello di rivedere l'attuale contributo della determinazione dei marcatori cardiaci in campo cardiologico e discutere alcuni importanti aspetti del loro impiego.

Summary: The significance of the contribution of Laboratory Medicine in clinical cardiology has grown in importance during the last years. Highly sensitive and specific assays for the detection of myocardial damage, such as cardiac troponins, as well as assays for reliable markers of myocardial function, such as cardiac natriuretic peptides, have become available, assigning to the laboratory a pivotal role in the diag-

nosis and follow-up of patients with cardiac disease, as witness by the recent incorporation of these markers into new international guidelines and in the redefinition of myocardial infarction. The aim of this article is to review the current contribution of the determination of biochemical markers to clinical cardiology and discuss some important developments in this field.

Introduzione

L'importanza del contributo della Medicina di Laboratorio in campo cardiologico è significativamente aumentata negli ultimi anni^{1,2}. Fino a 20 anni fa il Laboratorio metteva a disposizione del cardiologo un numero limitato d'indagini, quali la valutazione delle attività catalitiche di creatin chinasi (CK) e lattato deidrogenasi, che consentiva, peraltro in termini di relativamente scarsa sensibilità e specificità, l'individuazione della necrosi miocardica, prevalentemente in termini retrospettivi e di conferma³. Nell'ultima parte dello scorso secolo si sono tuttavia rese disponibili indagini molto sensibili e specifiche per l'evidenziazione del danno miocardico, come le troponine cardiache, ma anche nuovi indicatori biochimici di funzione miocardica, come i peptidi natriuretici cardiaci, assegnando al Laboratorio un ruolo chiave nella diagnosi e nel monitoraggio dei pazienti con patologia cardiaca, come anche testimoniato dalla recente introduzione di questi nuovi marcatori nelle linee guida internazionali e nella nuova definizione d'infarto miocardico (IM)⁴⁻⁸. Lo scopo di

questa rassegna è quello di rivedere l'attuale contributo della determinazione dei marcatori cardiaci in campo cardiologico e discutere alcuni importanti aspetti del loro impiego.

Evidenziazione della necrosi miocardica

La tradizionale definizione di IM secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) richiedeva la presenza di almeno due dei tre classici criteri diagnostici, vale a dire dolore toracico tipico, specifiche modificazioni elettrocardiografiche e aumento dei cosiddetti enzimi "cardiaci", essenzialmente le attività enzimatiche di CK totale e del suo isoenzima MB (CK-MB)⁹. A fronte di ciò, circa tre anni fa, il comitato congiunto della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dell'American College of Cardiology (ACC) ha pubblicato le raccomandazioni per la nuova definizione di IM, che richiedono, come criterio cardine, la dimostrazione di un significativo rilascio di un marcatore specifico di necrosi miocardica, quale la troponina cardiaca, in associazione ad un altro dei seguenti criteri: sintomi tipici,

presenza di onde patologiche Q o altre modificazioni ischemiche all'elettrocardiogramma (ECG) o effettuazione di un intervento coronarico⁸. È quindi evidente che, se in accordo con la definizione OMS, un IM acuto poteva essere diagnosticato anche senza l'evidenza biochimica di necrosi miocardica, il criterio ESC/ACC richiede obbligatoriamente che i marcatori biochimici siano elevati, seppur in un appropriato contesto clinico, per effettuare questa diagnosi.

Contemporaneamente alla ridefinizione di IM da parte del comitato congiunto ESC/ACC, altri comitati di esperti americani ed europei hanno pubblicato documenti, nei quali è riportato che, in pazienti con sintomi ischemici ma senza elevazione del tratto ST all'ECG, un risultato positivo di troponina cardiaca identifica la presenza di un IM senza ST sopraslivellato all'ECG (NSTEMI) che potrebbe beneficiare di una terapia più aggressiva^{4,5}.

I nuovi documenti di consenso hanno quindi basato la nuova definizione di IM prevalentemente su criteri biochimici, una scelta dettata dall'avvento di nuovi indicatori di necrosi, quali le troponine cardiache, il cui superiore valore clinico deriva dall'elevata sensibilità per la rilevazione di danni cardiaci anche molto piccoli e dalla cardiospecificità pressoché totale¹⁰⁻¹². Nonostante la capacità di individuare anche quantità molto piccole di necrosi miocardica, le troponine cardiache richiedono, in modo simile alla CK-MB, 4-10 ore dall'insorgenza dei sintomi per comparire nel sangue, raggiungendo il picco di rilascio tra le 12 e le 48 ore e rimanendo poi elevate per parecchi giorni¹³. Questo rilascio prolungato nel tempo rende difficile diagnosticare un reinfarto usando determinazioni seriate di troponina, suggerendo, a questo scopo, ancora un ruolo per la CK-MB¹. È in ogni caso importante notare che esiste una chiara relazione tra la grandezza e la severità dell'IM e la durata dell'aumento della troponina nel sangue. Nei pazienti con NSTEMI la finestra temporale di rilascio è significativamente ridotta rispetto a quella evidenziabile in corso di IM con elevazione del tratto ST all'ECG (STEMI). Inoltre, gli aumenti di troponina, che nei pazienti tradizionalmente diagnosticati con angina instabile sono indice d'infarto microscopico, possono durare anche solo alcune ore¹⁴.

Nell'utilizzare i risultati della determinazione della troponina per la diagnosi di IM si deve ricordare che questo marcatore è indice di necrosi miocardica ma non ne può indicare il meccanismo patogenetico. Allora, un valore elevato di troponina in assenza d'evidenza clinica d'ischemia miocardica dovrebbe portare alla ricerca d'altre cause di danno cardiaco irreversibile. Molte condizioni fisiopatologiche di natura non ischemica possono causare necrosi miocardica e, di conseguenza, aumento delle concentrazioni plasmatiche delle troponine cardiache (Tabella I)¹⁵⁻³⁷. La possibilità di danno miocardico, evidenzia-

Tabella I. Patologie di origine non ischemica alla base di aumenti delle troponine cardiache.

- Febbre reumatica acuta
- Amiloidosi
- Trauma cardiaco (contusione, ablazione, cardioversione, cateterizzazione, chirurgia cardiaca)
- Cardiotossicità da chemioterapici
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Pazienti in terapia intensiva
- Insufficienza renale in fase terminale
- Glicogenosi di tipo II (malattia di Pompe)
- Trapianto cardiaco
- Emoglobinopatia con emosiderosi da trasfusione
- Ipertensione, compresa la gestazionale
- Ipotensione, spesso con aritmie
- Ipotiroidismo
- Miocardite/Pericardite
- Postoperatorio di interventi chirurgici non cardiaci
- Embolia polmonare
- Sepsi

to da un aumento della troponina, in situazioni cliniche diverse dall'IM può quindi obbligare il clinico a definire se tale danno si presenta in un contesto clinico di ischemia, configurando la diagnosi di IM, oppure no³⁸. Torna quindi utile ribadire che, anche nell'era della troponina, la diagnosi di IM rimane clinica: la determinazione della troponina cardiaca fornisce un prezioso test diagnostico per l'IM se viene usata insieme alle altre informazioni cliniche. In particolare, per diagnosticare l'IM, gli incrementi di troponina dovrebbero essere associati ad un'evidenza strumentale oggettiva che un'ischemia miocardica è la probabile causa del danno miocardico, specialmente quando è disponibile un solo dosaggio del marcatore e non può essere dimostrata la sua caratteristica cinetica di rilascio oppure quando le sue variazioni temporali non sono tipiche rispetto all'insorgenza dei sintomi oppure rimangono stabili nel tempo³⁹. Per poter stimare l'andamento nel tempo del marcatore sono state consigliate tre determinazioni di troponina, con un tempo di campionamento al ricovero in ospedale, 6 e 12 ore dopo⁴⁰. L'applicazione di questa strategia biochimica può facilmente dimostrare se le modificazioni nel tempo nelle concentrazioni plasmatiche di troponina sono consistenti con l'insorgenza dei sintomi, avviando molto spesso alla necessità di ulteriori indagini di conferma.

Un importante aspetto nell'impiego pratico delle troponine è l'appropriata definizione dei loro livelli

decisionali⁴¹. Da un punto di vista clinico, vi è evidenza che qualsiasi aumento misurabile di troponina nel sangue è associato ad un aumentato rischio di nuovi eventi cardiovascolari. In altre parole, non esiste alcun livello di concentrazione sotto al quale un incremento della troponina non è associato a prognosi negativa⁴²⁻⁴⁴. In accordo con gli studi clinici, i documenti di consenso definiscono quindi la necrosi miocardica come un aumento dei valori di troponina cardiaca sopra il limite superiore di riferimento (LSR), scelto al 99° percentile della distribuzione dei valori nei soggetti apparentemente sani al fine di limitare al minimo (<1%) il numero dei falsi positivi⁴⁵. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, è ragionevole attendersi che gli attuali metodi per la determinazione della troponina non siano in grado di misurare attendibilmente tale marcatore nei soggetti sani⁴⁶. Nessuno dei metodi commercialmente disponibili ha infatti dimostrato di possedere un'accettabile imprecisione analitica ai valori di concentrazione molto bassi che dovrebbero caratterizzare i soggetti privi di danno miocardico, consentendo di ottenere un'accurata distinzione tra presenza di un piccolo danno miocardico ed il semplice rumore di fondo analitico⁴⁷. Nella pratica clinica dovrebbe quindi essere impiegata, come livello decisionale per l'IM, una concentrazione di troponina più alta del teorico 99° percentile, che si associ ad un livello di imprecisione accettabile, stabilito in un CV $\leq 10\%$, almeno fino a quando la precisione dei metodi sarà migliorata per consentire di misurare in modo attendibile le basse concentrazioni presenti nei soggetti sani^{39,45,48}. L'impiego, come cutoff decisionale, di una concentrazione di troponina che si associa ad un'imprecisione del 10%, invece del più basso LSR, può diminuire leggermente la sensibilità clinica del criterio biochimico impiegato per la diagnosi di IM, ma d'altra parte permette di eliminare la probabilità di un falso aumento delle concentrazioni di troponina dovuto al semplice rumore analitico⁴⁹.

È ormai chiaro che l'impiego dei nuovi e più sensibili criteri diagnostici per l'IM porta ad un aumento medio del numero di IM pari al 20-30%^{50,51}. Tuttavia, la percentuale di pazienti che, in base ai nuovi criteri, vengono ricategorizzati da angina ad IM è anche significativamente dipendente dalle prestazioni del metodo usato per la determinazione della troponina. Sebbene una più alta precisione analitica a più basse concentrazioni di troponina non corrisponda automaticamente ad una più alta sensibilità clinica nella rilevazione del danno, l'impiego di metodi per la determinazione della troponina ad alta sensibilità potrebbe condurre all'identificazione di una sostanzialmente maggiore proporzione di pazienti con IM in confronto a metodi di determinazione meno sensibili⁵².

Per alcuni metodi di determinazione della troponina cardiaca sono stati anche definiti, nel corso di appropriati studi clinici, livelli decisionali diversi dal LSR

e dal valore di concentrazione associato ad un CV $\leq 10\%$, al fine di stratificare il rischio cardiovascolare di pazienti con sindrome coronaria acuta (SCA)^{42,43}. Sebbene i dati provenienti da questi trial clinici siano intriganti, è da notare che l'impiego della troponina cardiaca per la diagnosi di IM è diverso dal suo possibile uso per la stratificazione del rischio. Vanno, infatti, considerate le differenze nella prevalenza delle SCA nelle diverse popolazioni. Se il motivo della misura della troponina cardiaca è quello di stratificare il rischio d'eventi cardiaci negativi in una popolazione di pazienti con SCA, è possibile che il cutoff della troponina possa essere abbassato sotto il valore pari al CV del 10%, senza elevati rischi d'errore. Tuttavia, questo tipo di cutoff non è probabilmente appropriato per la diagnosi di IM quando la troponina venga applicata ad una coorte di pazienti con dolore toracico e prevalenza della malattia più bassa, dove gli eventuali valori falsi-positivi di troponina cardiaca, risultanti dall'imprecisione analitica, potrebbero avere un più grande impatto negativo⁴⁹.

Oltre alle differenze nell'imprecisione dei metodi commercialmente disponibili per la determinazione della troponina, un'altra possibile causa di rilevanti differenze metodologiche è la mancanza di standardizzazione⁵³. Più di 15 diverse aziende in questo momento commercializzano metodi per la determinazione della troponina I cardiaca (cTnI), impiegando materiali di calibrazione differenti ed anticorpi con diverse specificità epitopiche. Di conseguenza, con l'impiego di vari sistemi analitici e di differenti generazioni di metodi si possono ottenere risultati di cTnI molto diversi tra loro, con il risultato di complicare l'interpretazione dei dati ottenuti, creando un rilevante problema dal punto di vista clinico⁵⁴. In teoria, la standardizzazione delle determinazioni della cTnI richiederebbe un sistema di riferimento completo, comprensivo di materiale di riferimento primario, rappresentato da un complesso troponinico purificato, di un materiale di riferimento secondario, in matrice simil-siero, e di una procedura di riferimento che possa essere impiegata per certificare il valore di cTnI del materiale di riferimento secondario e per valutare la prestazione analitica dei metodi di routine⁵⁵. Una volta ottenuta la standardizzazione, il più importante beneficio che ne deriverebbe sarebbe la disponibilità di limiti di riferimento e livelli decisionali comuni a tutti i metodi commerciali. Tuttavia, senza un'adeguata standardizzazione della cTnI, i limiti di riferimento ed i livelli decisionali non sono chiaramente intercambiabili e devono essere determinati separatamente per ciascun metodo e per ciascun sistema analitico di determinazione della cTnI⁵⁶.

Per l'esistenza di un brevetto internazionale, metodi per la determinazione della troponina T cardiaca (cTnT) sono commercialmente disponibili solo da parte di un unico produttore, cosicché la confronta-

bilità dei risultati per questo marcatore non risulta essere un problema. D'altra parte, un difficile aspetto interpretativo associato con la cTnT è il significato da associare alle concentrazioni elevate frequentemente riscontrate nei pazienti con insufficienza renale e senza evidenti segni clinici di recente danno miocardico⁵⁷. Dati ottenuti in studi clinici hanno suggerito come questi aumenti di cTnT siano associati ad un aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti uremici⁵⁸. Permane tuttavia incertezza sul meccanismo d'incremento della cTnT nel siero dei pazienti con funzionalità renale ridotta⁵⁹.

Individuazione precoce del danno miocardico

Alcuni aspetti pratici relativi all'ottimizzazione dei protocolli di campionamento od alla combinazione, nella pratica clinica, della determinazione della troponina con altri biomarcatori devono ancora essere definitivamente chiariti⁶⁰. In generale, è importante che le singole realtà sanitarie adattino le loro strategie diagnostiche per lo studio dei pazienti con sospetta SCA alle esigenze locali e al modo con cui saranno impiegati i risultati dei test⁶¹. Un intrigante approccio, che può rendere possibile l'individuazione di IM nei pazienti che giungono al ricovero sia in fase precoce che tardiva dopo l'insorgenza dei sintomi, si basa sull'impiego della combinazione di due marcatori, uno che aumenti rapidamente nel sangue dopo l'insorgenza del danno ed uno a rilascio più lento ma più cardiospecifico, come la troponina cardiaca^{1,10,40,62}. Questa strategia a due marcatori si basa sull'assunto che una diagnosi più precoce potrebbe significativamente cambiare l'approccio al paziente, sia fornendo la possibilità di anticipare le dimissioni dei casi negativi, migliorando il flusso dei pazienti all'interno del Dipartimento d'Emergenza, sia facilitando l'identificazione dei pazienti candidati ad interventi terapeutici più aggressivi e, più in generale, la gestione dei pazienti che devono essere ricoverati nei vari reparti dell'ospedale. La mioglobina è il marcatore precoce per eccellenza¹³. Compare rapidamente in circolo, raggiungendo il picco di rilascio tra le 6 e le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi. Ritorna poi alla norma entro le successive 24 ore, essendo rapidamente eliminata attraverso l'emuntorio renale. La mioglobina ha, tuttavia, una bassa specificità per il danno miocardico, cosicché l'impiego di tale marcatore richiede sempre l'associazione con la troponina, al fine di confermare, in caso d'aumento della mioglobina, l'eventuale presenza di danno miocardico, annullando i possibili risultati falsi-positivi della mioglobina stessa⁶³. Alcuni studi hanno anche dimostrato un potenziale valore prognostico della mioglobina nei pazienti con SCA^{64,65}; è tuttavia difficile capire come questa caratteristica possa essere applicata nella pratica clinica quotidiana⁶⁶. Riguardo al protocollo di campionamento per l'indi-

viduazione di un IM acuto utilizzando la strategia che impiega marcatori precoci e tardivi, la raccolta dei campioni per il dosaggio di questi è raccomandata al ricovero in ospedale, 4, 8 e 12 ore dopo^{10,40,62}. Sono stati anche proposti dei protocolli più brevi al fine di escludere più rapidamente l'IM a livello del Dipartimento d'Emergenza, ma la loro efficacia non è stata definitivamente confermata^{67,68}.

Nonostante l'indubbia capacità della mioglobina nell'individuare precocemente la possibile presenza di una necrosi miocardica 4-6 ore dopo il ricovero in ospedale, vi è evidentemente la necessità di identificare marcatori ancora più precoci che possano in maniera attendibile escludere la presenza di danno miocardico all'arrivo del paziente in Pronto Soccorso e, se possibile, individuare un'ischemia miocardica prima che si origini un danno irreversibile dei cardiomiociti⁶⁹. Sia l'industria che il mondo scientifico sono al presente impegnati nella ricerca di nuovi marcatori plasmatici che siano rilasciati molto precocemente durante l'instaurarsi del danno ischemico miocardico. Allo studio sono due principali categorie di indicatori: marcatori di ischemia e marcatori d'infiammazione e instabilità della placca (Tabella II).

Tabella II. Marcatori biochimici proposti per l'individuazione precoce del danno miocardico.

Marcatori di ischemia miocardica

- Acidi grassi liberi (non legati all'albumina)
- Albumina modificata dall'ischemia
- Creatina
- Glicogeno fosforilasi BB

Marcatori d'infiammazione e instabilità di placca

- Proteina C reattiva
- Ligando CD40 solubile
- Mieloperossidasi
- Proteina-1 chemoattrante dei monociti
- Colina (sangue intero)
- Plasma proteina A associata alla gravidanza

Il caso degli interventi coronarici percutanei

Una delle principali critiche alla citata raccomandazione ESC/ACC è quella rivolta alla definizione in essa contenuta di IM periprocedurale^{39,70,71}. Questa recita che "qualsiasi incremento sopra il LSR dei marcatori biochimici di scelta, ottenuto nell'ambito di interventi coronarici percutanei (PCI) deve essere considerato come IM"⁷⁸. È tuttavia difficile accettare in pratica che l'eventualità di una micronecrosi, in-

dividuata dall'aumento della troponina cardiaca in circa il 40% dei casi durante o dopo un'angioplastica coronarica effettuata peraltro con successo, possa essere etichettata come IM. La definizione di IM peri e postprocedurale è un problema ancora irrisolto e l'introduzione delle troponine cardiache ha ulteriormente focalizzato l'interesse su questo controverso argomento^{39,72,73}. Mentre è ampiamente accettato che un aumento dei marcatori biochimici in corso di PCI è indicativo di necrosi miocardica, è invece ancora oggetto di dibattito il significato prognostico di tali aumenti^{74,75}. Soprattutto, rimane incertezza su quale sia l'incremento clinicamente rilevante ed il livello decisionale sopra il quale il marcatore acquisti indubbio significato prognostico⁷⁶.

Riguardo al significato prognostico di un incremento di CK-MB in corso di PCI, studi prospettici hanno suggerito una correlazione tra aumenti sostanziali del marcatore, pari a più di 5 volte il LSR, e la mortalità a lungo termine dopo PCI^{77,78}. In un più recente studio la relazione tra incrementi di CK-MB e mortalità era tuttavia lineare⁷⁹. I risultati di una metanalisi di sette studi sembrano confermare questa relazione lineare tra incrementi periprocedurali di CK-MB e successiva mortalità, supportando quindi la raccomandazione ESC/ACC precedentemente citata⁸⁰. Deve essere tuttavia sottolineato che gli studi inclusi in questa metanalisi impiegavano una considerevole varietà di metodi per la determinazione della CK-MB, misurando alternativamente attività enzimatica, concentrazione della proteina o entrambe. È noto che questi metodi hanno differente sensibilità clinica per l'individuazione del danno miocardico e che solo i test immunochimici per la determinazione della concentrazione proteica della CK-MB ("CK-MB massa") permettono l'individuazione di minime variazioni nelle concentrazioni sieriche dell'isoenzima in caso di lesioni miocardiche non estese⁸¹. Mettendo insieme tutti i risultati, gli autori non erano in grado di discriminare tra le diverse sensibilità nell'individuare il danno cardiaco negli studi selezionati. Inoltre, la stima del rischio non era corretta per i fattori confondenti clinici e procedurali, noti per essere associati sia ad incremento di CK-MB che a prospettive di sopravvivenza⁸².

I dati riguardanti le troponine cardiache sono ancora piuttosto scarsi^{70,83}. Due grandi studi retrospettivi, che hanno valutato il valore prognostico della determinazione della troponina cardiaca dopo PCI, hanno evidenziato una prognosi negativa solo nei pazienti in cui la troponina raggiungeva, rispettivamente, un picco >15 e >32 volte il LSR dei metodi impiegati^{84,85}. In uno di questi studi questo legame con un aumentato rischio era tuttavia perso nel follow-up a medio termine⁸⁴. Un terzo studio non è stato capace di mostrare alcuna correlazione tra l'incremento di troponina dopo PCI e mortalità⁸⁶. Una metanalisi di sette studi ha confermato che non esiste definitiva evidenza del valore prognostico di un aumento di

troponina conseguente ad interventi coronarici⁸⁷. Studi prospettici preliminari sembrano indicare la possibilità di identificare un valore di cutoff oltre il quale vi sia una significativa correlazione tra l'aumento di troponina e le prognosi a medio e lungo termine^{88,89}. Al contrario che nella necrosi miocardica acuta spontanea, questo limite sembra tuttavia essere molto superiore al LSR. Di fatto, se la diagnosi di IM implica sempre il riconoscimento di un danno miocardico correlato alla patologia coronarica aterosclerotica, la severità delle due condizioni (spontanea e iatrogena) può non essere paragonabile, poiché essa è anche influenzata da altre variabili, quali l'instabilità della placca e la funzione ventricolare residua³⁹. È quindi possibile che queste due popolazioni abbiano differente prognosi a parità d'aumento della troponina^{71,90}.

Nell'attesa di studi che forniscano risultati definitivi sull'argomento, il danno cardiaco iatrogeno post-rivascolarizzazione, evidenziato da un aumento isolato della troponina cardiaca, dovrebbe essere considerato come una lesione non infartuale (sebbene ciò possa sembrare, dal punto di vista fisiopatologico, una contraddizione in termini)³⁹. Di fatto, in contrasto con il danno ischemico spontaneo, rimane incerta la dimostrazione di un legame diretto e continuo tra aumento della troponina dopo PCI e prognosi. Nel frattempo, i cardiologi dovrebbero continuare ad utilizzare la CK-MB per la diagnosi di IM periprocedurale (seppur esclusivamente misurata come proteina e non come attività catalitica), impiegando terapie standard post-infarto quando le sue concentrazioni superino i 30 µg/L^{78,79,89}. È bene rilevare come l'andamento clinico e la prognosi del paziente possano essere significativamente migliorati dalla procedura di rivascolarizzazione anche a dispetto di un piccolo IM periprocedurale. Il beneficio dato dalla rivascolarizzazione di un'arteria stenotica può, infatti, ampiamente compensare un piccolo ed asintomatico danno miocardico evidenziato dall'aumento del biomarcatore⁹¹.

I peptidi natriuretici cardiaci

L'ultima parte di questa rassegna è volta a considerare il ruolo e l'importanza che i marcatori biochimici stanno assumendo nella valutazione clinica della funzione cardiaca. Con la recente caratterizzazione clinica dei peptidi natriuretici cardiaci, questo promette infatti di diventare un campo emergente nella Medicina di Laboratorio.

Gli ormoni natriuretici sono una famiglia di peptidi tra loro correlati con catene peptidiche e vie di degradazione similari. I peptidi natriuretici cardiaci comprendono il peptide natriuretico atriale (ANP) ed il peptide natriuretico B (BNP), mentre altri peptidi natriuretici, come il peptide natriuretico C e l'urodilattina, sono prodotti da altri tessuti⁹². L'ANP e il

BNP derivano da precursori, i preproormoni, che contengono una sequenza peptidica segnale nella porzione N-terminale⁹³. I proormoni sono ulteriormente divisi nel frammento N-terminale inattivo e nell'ormone peptidico biologicamente attivo⁹³.

Mentre l'ANP è secreto principalmente dai cardiomiociti atriali, il BNP è preferenzialmente prodotto e secreto nel ventricolo sinistro, anche se questa può rappresentare una semplificazione, poiché anche la parte destra del cuore umano può sintetizzare e secerne BNP⁹⁴. Gli esatti meccanismi che controllano la produzione e la secrezione dei peptidi natriuretici cardiaci sono ancora poco chiari, anche se la distensione e lo stress della parete ventricolare sembrano essere importanti⁹². In generale, le concentrazioni plasmatiche di questi peptidi sono aumentate nelle patologie caratterizzate da un aumentato volume ematico, quali l'insufficienza renale, l'iperaldosteronismo primario e l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF), o per uno stimolo alla loro produzione causato da ipertrofia o tensione ventricolare, da patologie tiroidee, da eccesso di glucocorticoidi circolanti o da ipossia⁹⁵. È quindi abbastanza sorprendente che i vari studiosi si siano focalizzati così a lungo sul problema del rapporto tra peptidi natriuretici e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (VS), senza pensare ad un impiego più generale di questi peptidi al fine di individuare varie anomalie cardiache, quali l'ipertrofia del VS, la disfunzione diastolica del VS, la fibrillazione atriale e le patologie valvolari cardiache⁹⁶. È ora ben chiaro che la determinazione dei peptidi natriuretici cardiaci nel plasma non può essere usata per diagnosticare in modo inequivocabile la causa specifica di una disfunzione cardiaca ma piuttosto può servire per verificare la necessità di un'ulteriore indagine cardiologica⁹⁷. Elevate concentrazioni di questi marcatori indicano la necessità di successive indagini: l'ecocardiografia è quindi richiesta per identificare l'eventuale patologia cardiaca alla base dell'aumento, mediante lo studio della funzione ventricolare sistolica e diastolica, e l'eventuale definizione di un appropriato trattamento. Questa è anche la filosofia con la quale la ESC ha incorporato i peptidi natriuretici cardiaci nel primo livello di valutazione dei pazienti sintomatici con sospetto di CHF⁷.

Sebbene il ruolo definitivo dei peptidi natriuretici cardiaci nell'identificazione e nella gestione dei pazienti con disfunzione ventricolare debba essere ancora completamente chiarito, l'utilità clinica dei peptidi natriuretici cardiaci (specialmente BNP e Nt-proBNP) nello studio di soggetti con sospetto scompenso cardiaco, nella stratificazione prognostica dei pazienti con CHF, nell'individuazione della disfunzione sistolica o diastolica del VS e nella diagnosi differenziale della dispnea è stata ripetutamente confermata⁹⁸. BNP e Nt-proBNP sono anche stati studiati come indicatori prognostici di mortalità a lungo termine dopo un evento coronarico acuto. Questa as-

sociazione è stata osservata in tutto lo spettro delle manifestazioni della SCA, compresi i pazienti con STEMI, NSTEMI ed angina instabile, quelli con e senza elevate concentrazioni di troponine cardiache e quelli con o senza evidenza clinica di insufficienza cardiaca^{99,100}. Molto lavoro rimane tuttavia da fare per determinare i livelli decisionali ottimali per l'interpretazione clinica, come pure le specifiche strategie terapeutiche da impiegare in questi pazienti in caso di persistenti aumenti dei peptidi natriuretici cardiaci.

In generale, rimangono ancora in discussione importanti aspetti collegati all'impiego clinico dei peptidi natriuretici cardiaci (Tabella III)¹⁰¹. Una lista di questi potrebbe includere: la necessità di una standardizzazione degli immunodosaggi per la determinazione dei peptidi natriuretici cardiaci e di una miglior definizione delle loro prestazioni analitiche, riguardo alla specificità anticorpale, alla caratterizzazione dei materiali di calibrazione e all'influenza di fattori preanalitici; una più completa comprensione dei meccanismi di secrezione cardiaca, dell'eterogeneità molecolare e del metabolismo dei peptidi natriuretici cardiaci e la conoscenza della loro variabilità biologica e, dal punto di vista clinico, le possibili differenze tra BNP e Nt-proBNP, la definizione di livelli decisionali ottimali e l'eventuale uso in associazione con altri marcatori biochimici, dati clinici o parametri emodinamici. Sono anche necessari altri studi per analizzare la rilevanza clinica dei peptidi natriuretici cardiaci nel follow-up dei pazienti, come pure il rapporto costo/efficacia del loro impiego nei diversi ambiti clinici.

Tabella III. Peptidi natriuretici cardiaci (PNC): principali aspetti da approfondire.

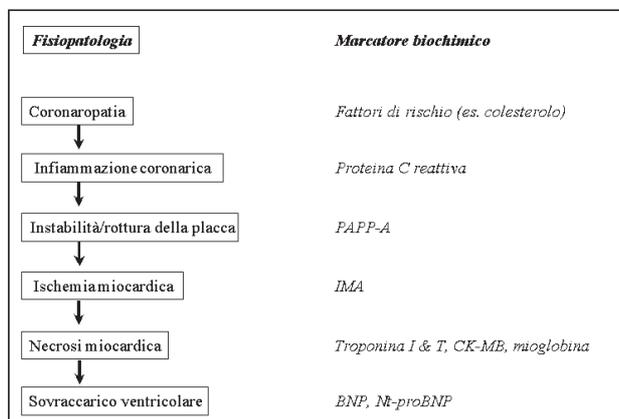
- Convalida analitica degli immunodosaggi dei PNC
- Standardizzazione dei metodi
- Comprensione della secrezione, del metabolismo e della clearance dei PNC
- Variabilità biologica dei PNC
- Definizione dei livelli decisionali per le diverse situazioni cliniche e messa a punto di possibili strategie multimarcatore
- Identificazione di terapie che riducano il rischio associato ad aumento dei PNC

Conclusioni

Negli ultimi 50 anni, il contributo della Medicina di Laboratorio nella gestione delle patologie cardiache è notevolmente cresciuto d'importanza. Negli anni '50, Karmen, Wroblewski e LaDue per primi ripor-

tarono che il dosaggio nel siero dell'aspartato amminotransferasi rilasciata dai miociti cardiaci necrotici poteva essere d'aiuto nella diagnosi di IM¹⁰². Gli anni seguenti hanno visto un progressivo miglioramento nella cardiospecificità dei marcatori biochimici ed un corrispondente miglioramento nella sensibilità clinica e specificità del loro impiego. C'è ora evidenza che una strategia basata sull'impiego di più marcatori di significato fisiopatologico diverso possa aggiungere valore clinico alla valutazione dei pazienti con patologia cardiaca¹⁰³. In quest'ambito, i marcatori d'instabilità della placca aterosclerotica e/o i marcatori di ischemia miocardica potrebbero essere aggiunti agli attuali marcatori di necrosi e funzione cardiaca, se si mostreranno definitivamente capaci di fornire un'informazione di valore clinico indipendente (Figura 1).

Figura 1. Interdipendenza fisiopatologica dei marcatori biochimici per la valutazione della patologia cardiaca.



PAPP-A; proteina plasmatica A associata alla gravidanza, IMA; albumina modificata dall'ischemia, CK-MB; creatin chinasi isoenzima MB, BNP; peptide natriuretico di tipo B, Nt-proBNP; frammento N-terminale del proBNP.

Bibliografia

- Panteghini M. Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 2002; 122:1428-35.
- Clerico A. The increasing impact of laboratory medicine on clinical cardiology. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:871-83.
- Collinson PO. Early diagnosis of myocardial infarction: why measure cardiac enzymes? *J Clin Pathol* 1998; 51:2-4.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Chaitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
- Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358:1533-8.
- Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
- Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-69.
- Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. *Circulation* 1979; 59:607-8.
- Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Dati F, Mair J, Wu AH. Use of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:687-93.
- Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102:1216-20.
- Hamm CW. Acute coronary syndromes. The diagnostic role of troponins. *Thromb Res* 2001; 103:S63-9.
- Panteghini M, Pagani F, Bonetti G. The sensitivity of cardiac markers: an evidence-based approach. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:1097-106.
- Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C, Bonetti G, Bonini E. Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to cardiac troponin I and T concentrations in serum. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:448-51.
- Gupta M, Lent RW, Kaplan EL, Zabriskie JB. Serum cardiac troponin I in acute rheumatic fever. *Am J Cardiol* 2002; 89:779-82.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003; 361:1787-9.
- Sybrandy KC, Cramer MJM, Burgersdijk C. Diagnosing cardiac contusion: old wisdom and new insights. *Heart* 2003; 89:485-9.
- Dworschak M, Franz M, Khazen C, Czerny M, Haisjackl M, Hiesmayr M. Mechanical trauma as the major cause of troponin T release after transvenous implantation of cardioverter/defibrillators. *Cardiology* 2001; 95:212-4.
- Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF. Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2002; 90:1128-32.
- Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:517-22.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama

- T, Okada H, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103:369-74.
22. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003; 108:833-8.
 23. Wright RS, Williams BA, Cramner H, Gallahue F, Willmore T, Lewis L, et al. Elevations of cardiac troponin I are associated with increased short-term mortality in noncardiac critically ill emergency department patients. *Am J Cardiol* 2002; 90:634-6.
 24. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2004-9.
 25. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941-5.
 26. Gaze DC, Lawson GJ, Harris A, Collinson PO. Evidence of myocyte necrosis in glycogen storage disease type II. *Clin Chem* 2003; 49(suppl):A39.
 27. Chance JJ, Segal JB, Wallerson G, Kasper E, Hruban RH, Kickler TS, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein as markers of acute cardiac allograft rejection. *Clin Chim Acta* 2001; 312:31-9.
 28. Missov E, Mentzer W, Laprade M, Quill L, Sweeters N, Harmatz P, et al. Cardiac markers of injury in hemoglobinopathy patients with transfusion hemosiderosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:470A.
 29. Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ, Goldstein SA, Apple S, Canos DA, et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2003; 92:88-90.
 30. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, Grimes H, Daly K, Morrison JJ. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1417-20.
 31. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26:31-7.
 32. Mutch WJ, Kulkarni UV, Croal BL, Simpson WG. Cardiac marker levels in hypothyroidism. *Clin Chem* 2001; 47(suppl):A199.
 33. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1354-9.
 34. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001; 87:1326-8.
 35. Lopez-Jimenez F, Goldman L, Sacks DB, Thomas EJ, Johnson PA, Cook EF, et al. Prognostic value of cardiac troponin T after noncardiac surgery: 6-month follow-up data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1241-5.
 36. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102:211-7.
 37. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113:1055-63.
 38. Collinson PO, Stubbs PJ. Are troponins confusing? *Heart* 2003; 89:1285-7.
 39. Galvani M, Panteghini M, Ottani F, Cappelletti P, Chiarella F, Chiariello M, et al. The new definition of myocardial infarction: analysis of the ESC/ACC consensus document and reflections on its applicability to the Italian Health System. *Ital Heart J* 2002; 3:543-57.
 40. Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. *eJIFCC* 14: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm>
 41. Jaffe A. Caveat emptor. *Am J Med* 2003; 115:241-4.
 42. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286:2405-12.
 43. Venge P, Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Wallentin L. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease (a FRISC II Substudy). *Am J Cardiol* 2002; 89:1035-41.
 44. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *Am J Med* 2003; 115:178-84.
 45. Apple FS, Wu AHB. Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. *Clin Chem* 2001; 47:377-9.
 46. Apple FS, Quist HE, Doyle PJ, Otto AP, Murakami MM. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations. *Clin Chem* 2003; 49:1331-6.
 47. Panteghini M, Pagani F, Yeo KTJ, Apple FS, Christenson RH, Dati F, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004; 50:327-32.
 48. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J* 2002; 144:981-6.
 49. Sheehan P, Blennerhassett J, Vasikaran SD. Decision limit for troponin I and assay performance. *Ann Clin Biochem* 2002; 39:231-6.
 50. Koukkunen H, Penttilä K, Kempainen A, Penttilä I, Halinen MO, Rantanen T, et al. Differences in the diagnosis of myocardial infarction by troponin T compared with clinical and epidemiologic criteria. *Am J Cardiol* 2001; 88:727-31.
 51. Kontos MC, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, Jesse RL. Impact of the troponin standard on the prevalence of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:446-52.
 52. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KAA. Myocardial infarction redefined: the new

- ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002; 88:343-7.
53. Panteghini M. The measurement of cardiac markers. Where should we focus? *Am J Clin Pathol* 2002; 118:354-61.
 54. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. *Clin Chem* 1999; 45:18-20.
 55. Panteghini M. Current concepts in standardization of cardiac marker immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:3-8.
 56. Panteghini M. Performance of today's cardiac troponin assays and tomorrow's. *Clin Chem* 2002; 48:809-10.
 57. Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency. Review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:2065-71.
 58. Lamb EJ, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a review of the literature. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:1-9.
 59. Diris JHC, Hackeng CM, Kooman JP, Pinto YM, Hermens WT, Van Dieijen-Visser MP. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 109:23-5.
 60. Hamm CW. Cardiac biomarkers for rapid evaluation of chest pain. *Circulation* 2001; 104:1454-6.
 61. Keffer JH. The cardiac profile and proposal practice guideline for acute ischemic heart disease. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:398-409.
 62. Wu AHB, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45:1104-21.
 63. O'Neil BJ, Ross MA. Cardiac markers protocols in a chest pain observation unit. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:67-86.
 64. de Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, Murphy SA, Sabatine MS, Rifai N, et al. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Results from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:238-44.
 65. McCord J, Nowak RM, Hudson MP, McCullough PA, Tomlanovich MC, Jacobsen G, et al. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med* 2003; 42:343-50.
 66. Newby LK. The emerging role of myoglobin for risk stratification. *Am Heart J* 2001; 142:4-6.
 67. McCord J, Nowak RM, McCullough PA, Foreback C, Borzak S, Tokarski G, et al. Ninety-minute exclusion of acute myocardial infarction by use of quantitative point-of-care testing of myoglobin and troponin I. *Circulation* 2001; 104:1483-8.
 68. Ng SM, Krishnaswamy P, Morissey R, Clopton P, Fitzgerald R, Maisel AS. Ninety-minute accelerated critical pathway for chest pain evaluation. *Am J Cardiol* 2001; 88:611-7.
 69. Jesse RL. Rationale for the early clinical application of markers of ischemia in patients with suspected acute coronary syndromes. In: *Cardiac Markers*, 2nd ed., Wu AHB ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003:245-57.
 70. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002; 144:957-80.
 71. White HD. Things ain't what they used to be: impact of a new definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144:933-7.
 72. Williams DO. A twist in our understanding of enzyme elevation after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 1906-8.
 73. Holmes DR, Berger PB. Troponisms, necrosettes, enzyme leaks, creatinine phosphokinase bumps, and infarctlets. What's behind this new lexicon and what does it add? *Circulation* 2001; 104:627-9.
 74. Herrmann J, Haude M, Lerman A, Schulz R, Volbracht L, Ge J, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 2001; 103:2339-45.
 75. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103:2780-3.
 76. Colombo A, Stankovic G. Nothing is lower than 0, and 3 is closer to 0 than to 5 – medicine is not arithmetic. *Eur Heart J* 2002; 840-2.
 77. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Lansky A, Kent KM, et al. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1134-41.
 78. Stone GW, Mehran R, Dangas G. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104:642-7.
 79. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. Identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation* 2002; 106:1205-10.
 80. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1406-11.
 81. Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta* 1998; 72:23-31.
 82. Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality. Causality versus association. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1412-4.
 83. Davis GK. Role of cardiac troponin testing in percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63:167-74.
 84. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based co-

- ronary interventions. *Am J Cardiol* 2000; 85:1077-82.
85. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, et al. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91:1272-4.
 86. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kin MC, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol* 2004; 93:18-23.
 87. Wu AHB, Boden WE, McKay RG. Long-term follow-up of patients with increased cardiac troponin concentrations following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2002; 89:1300-2.
 88. Cantor WJ, Newby LK, Christenson RH, Tuttle RH, Hasselblad V, Armstrong PW, et al. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1738-44.
 89. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 145:522-8.
 90. Wong CK, White HD. Myocardial infarction: why can't we get the diagnosis right? *Eur Heart J* 2003; 24:1177-9.
 91. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, Abizaid A, Mehran R, Kobayashi Y, et al. Increased CK-MB release is a "trade-off" for optimal stent implantation. An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1900-5.
 92. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Progr Cardiovasc Dis* 2002; 44:293-321.
 93. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:752-60.
 94. Kay JD, Trichon BH, Kisslo K, Gehrig T, Harrison JK, Wang A, et al. Serum brain natriuretic peptide levels cannot differentiate pulmonary disease from left-heart failure if the right ventricle is dilated. *Circulation* 2003; 108:IV-397.
 95. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31:487-98.
 96. Struthers AD. Introducing a new role for BNP: as a general indicator of cardiac structural disease rather than a specific indicator of systolic dysfunction only. *Heart* 2002; 87:97-8.
 97. Struthers AD. How to use natriuretic peptide levels for diagnosis and prognosis. *Eur Heart J* 1999; 20:1374-5.
 98. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24:1710-8.
 99. de Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes. Ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106:2868-70.
 100. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assessment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1917-20.
 101. Packer MP. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003; 108:2950-3.
 102. Karmen A, Wroblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest* 1955; 34:126-33.
 103. Morrow DA, Braunwald E. Future of biomarkers in acute coronary syndromes. Moving toward a multi-marker strategy. *Circulation* 2003; 108:250-2.