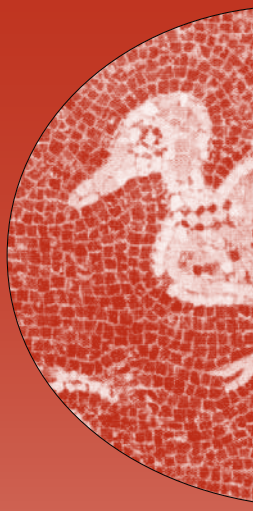
www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio Italiano



Martina Montagnana, Giuseppe Lippi,
Gian Luca Salvagno, Gian Cesare Guidi

## Vecchi e nuovi marcatori di Sindrome Coronarica Acuta. "Ischemia Modified Albumin": Storia di un marcatore "cardiaco"

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

226

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 226- Gennaio 2010 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

Società verificata e risultata
conforme alla Norma UNI EN ISO 9001:2000

Il Sistema di Gestione per la Qualità è applicato alla:
Progettazione ed erogazione di corsi
di formazione in campo sanitario.
Settore EA: 37

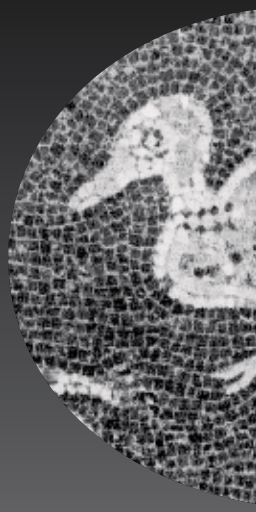
# Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P. sas)

*..... dalla Pedagogia all'Andragogia*

## Educazione Continua in Medicina

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P.) Sede Legale Via Pietro Nenni, 6 – 07100 Sassari
Segreteria: Via Leonardo Alagon, 9 - 07100 Sassari; Tel/Fax 079 5907759;
Aula formazione: Viale Caprera1/C Sassari; e-mail: rahp80@yahoo.it http://rahp80.googlepages.com/
Sede Regione Lombardia: Via Mauro Macchi, 73 - 20124 Milano - Tel e Fax: 02 45486464
P. IVA 01991360908 - C.F. 01991360908

Caleidoscopio
Italiano



**Martina Montagnana, Giuseppe Lippi,**
**Gian Luca Salvagno, Gian Cesare Guidi**

*Sezione di Chimca Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche,*
*Università degli Studi di Verona*

# Vecchi e nuovi marcatori di Sindrome Coronarica Acuta. "Ischemia Modified Albumin": Storia di un marcatore "cardiaco"

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

226

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

*INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.*

*TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.*

*FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.*

*BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:*

*1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.*

*2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.*

*Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.*

*TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.*

*UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).*

*ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.*

*PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.*

*Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.*

*L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.*

*L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).*

*Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:*

*Restless Architect of Human Possibilities sas*
*Via Pietro Nenni, 6*
*07100 Sassari*

# Editoriale

Le patologie cardiocircolatorie, se vengono considerate complessivamente tutte le fasce di età, costituiscono, nel mondo, la prima causa di morte secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Come sottolineano gli Autori, l'infarto acuto del miocardio costituisce la causa principale di questa mortalità. Poiché oltre il 50% dei pazienti colpiti da infarto muoiono nelle prime quattro ore ed oltre la metà ancora muore in ambito extraospedaliero, ben si capisce lo sforzo che la ricerca compie per cercare di individuare precocemente ed in maniera efficace dei marcatori che permettano di porre la diagnosi in modo tale da soddisfare i predetti requisiti. Sebbene l'introduzione del dosaggio delle troponine plasmatiche abbia aperto delle prospettive insperate, il percorso non si è certo arrestato e nuovi marcatori sono allo studio. Questa monografia, che sintetizza le attuali conoscenze sull'impiego dei marcatori di lesione del miocardio oggi disponibili, allo stesso tempo fa il punto della situazione sui nuovi marcatori come l'albumina modificata dall'ischemia.

Il Prof. Gian Cesare Guidi dopo aver conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia, ha ottenuto il diploma di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva ed in Ematologia Clinica e di Laboratorio. Professore Ordinario per la disciplina "Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica" (BIO/12) presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Verona, è Direttore del Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche ed Ematologiche dell'Ospedale Policlinico di Verona, Borgo Roma; Direttore della Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica dell'Università di Verona; esperto del Ministero della salute per il programma ECM; esperto della Commissione europea per la valutazione dei progetti FP7; è Referee/reviewer di riviste scientifiche internazionali: American Journal of Hematology, Annals of Clinical Biochemistry, Annals of Medicine, Biochimica Clinica, Cardiology, Clinica Chimica Acta, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, European Heart Journal, International Journal of Sports Medicine,Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease, Stroke. E' infine Autore/coautore di oltre 250 pubblicazioni scientifiche per la maggior parte su riviste internazionali con peer-reviewing.

Il Prof. Giuseppe Lippi, laureato in Medicina e Chirurgia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Verona, ha conseguito il diploma di specializzazione in Biochimica e Chimica Clinica presso la stessa Facoltà. E' stato, in qualità di Scientific Visitor, presso i Northwest Lipid Research Laboratories (Seattle - WA - USA). Ha prestato servizio, con la qualifica di Dirigente Medico di I livello, presso il Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia dell'Ospedale Policlinico di Verona, Azienda Ospedaliera di Verona. Ricercatore Universitario presso l'Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologiche e Biomediche dell'Università degli Studi di Verona, ha ricoperto successivamente il ruolo di Professore Associato - Settore Scientifico Disciplinare BIO/12 (Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica) presso la Sezione di Chimica e Microscopia Clinica, afferente al Dipartimento di Scienze Morfologiche e Biomediche dell'Università degli Studi di Verona. Attualmente è Direttore U.O. Diagnostica Ematochimica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma.

Il dottor Gian Luca Salvagno ha conseguito il diploma di Laurea in Medicina e Chirurgia e quindi la specializzazione in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica. E' stato Ricercatore universitario non confermato - Dipartimento d'afferenza Scienze Morfologico-Biomediche, Sezione di Chimica e Microscopia Clinica, Settore disciplinare BIO/12 - Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, dell'Università degli Studi di Verona. E' in possesso di Convenzione con il SSN per la qualifica di Dirigente Medico, presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche ed Ematologiche, Ospedale Policlinico G.B. Rossi, Azienda Ospedaliera di Verona.

La dott.ssa Martina Montagnana ha conseguito la laurea presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Verona. Ha frequentato quindi uno stage di formazione presso il Dipartimento di Biochimica Clinica (diretto dal Prof. Per Simonsson) dell'Ospedale Universitario di Malmö, presso il Wallemberg Laboratory di Malmö (Svezia) e presso il Dipartimento di Medicina del Lavoro dell'Università di Lund (direttore Prof. Palle Orbaek). E' iscritta e partecipa attivamente, anche in qualità di docente, al Gruppo di Studio SIMeL-SIBioC sul Diabete Mellito. Ha partecipato al progetto di ricerca presso il Dipartimento di Endocrinologia (University Hospital UMAS di Malmö, Svezia, direttore Prof. Leif Groop) e conseguito il Diploma di Specializzazione presso la Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica di Verona. Attualmente presta servizio presso la Sezione di Chimica Clinica del Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, sempre a Verona, dove svolge attività di ricerca applicata a tutti i settori del laboratorio.

**Sergio Rassu**

# Introduzione

Malgrado la dimostrata efficacia della prevenzione, le patologie cardiovascolari rappresentano tuttora la prima causa di mortalità e morbilità nei Paesi occidentali, con un trend in costante ascesa (1). Nell'ambito delle malattie cardiovascolari, la Sindrome Coronarica Acuta (SCA), ed in particolare l'Infarto Acuto del Miocardio (AMI), rappresentano circa il 70% degli eventi. La SCA sottende uno spettro ampio ed eterogeneo di condizioni cliniche, che condividono una fisiopatologia comune. In termini clinici, la SCA comprende (i) l'ischemia miocardica transitoria (condizione caratterizzata da deficit di ossigenazione del miocardico senza danni irreversibili), (ii) l'angina instabile (complesso di sintomi che caratterizzano un quadro clinico acuto e progressivo), (iii) e l'AMI, che compare a seguito di danno irreversibile del tessuto cardiaco (necrosi), segnalato dal rilascio nel sangue di sostanze intracellulari o indici di necrosi miocardica e dalle caratteristiche alterazioni del tracciato elettrocardiografico (sopra- o sotto-slivellamento del tratto ST e comparsa dell'onda Q di necrosi) (2). Esiste inoltre un'altra entità clinica caratterizzata da sintomi di ischemia, accompagnati da un incremento dei valori di troponina ma senza alterazioni del tracciato elettrocardiografico del tratto ST (infarto del miocardio non ST, o NSTEMI) (3, 4, 5). La SCA costituisce la patologia indagata e/o diagnosticata più frequentemente nei dipartimenti di medicina d'emergenza, con considerevole impegno di risorse umane ed economiche (6).

L'approccio al paziente con sospetto AMI rappresenta tuttora un dilemma diagnostico, problema che assume maggiore rilevanza considerando che la prognosi correla direttamente con l'efficacia e la tempestività di diagnosi e terapia (7). In effetti, il ritardo nel formulare la diagnosi ed instaurare la terapia idonea rappresenta l'indicatore principale di prognosi sfavorevole, poiché il tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi ed il ricovero presso l'Unità Coronarica si rivela essenziale nel limitare l'entità del danno ischemico e prevenire le complicanze a breve e medio termine. La diagnosi precoce della SCA is associa inoltre a vantaggi economici e terapeutici rilevanti, poiché consente di prevenire o identificare aritmie cardiache e limitare la probabilità di reinfarto (8). Alla luce di questi fatti, appare evidente la necessità d'arrivare ad una diagnosi quanto più possibile precoce ed accurata (8). Sia l'American Heart Association (AHA) che l'American College of Cardiology (ACC) hanno ridefinito i criteri per classificare la SCA e raccomandano l'uso dei marcatori cardiaci come uno dei tre cardini su cui si fonda la diagnosi: i segni e sintomi clinici (*in primis* dolore toracico), le modificazioni suggestive di ischemia all'elettrocardiogramma ed il riscontro di elevati livelli di

marcatori biochimici d'ischemia e/o necrosi miocardica (9). I ragguardevoli progressi nell'approccio clinico alla SCA, garantiti dall'identificazione di un'ampia serie di biomarcatori di danno miocardico, hanno consentito d'ottimizzare le strategie diagnostiche e gestionali dei pazienti ricoverati presso i dipartimenti di medicina d'emergenza con sospetto di SCA.

# 1. Il laboratorio nella diagnosi della SCA

Il ruolo del laboratorio nella cardiologia clinica è cresciuto d'importanza negli ultimi anni (10,11). Fino a circa 20 anni fa il laboratorio forniva al cardiologo pochi strumenti per la diagnosi retrospettiva di necrosi miocardica, come ad esempio la determinazione enzimatica dell'attività catalitica della creatinin chinasi (CK) e della lattato deidrogenasi (LDH) (12). Tuttavia, alla fine del secolo scorso sono stati sviluppati e si sono resi disponibili al clinico dosaggi di nuovi marcatori, in grado d'identificare il danno miocardio con elevata sensibilità e specificità. Questo progresso ha fatto sì che il laboratorio assumesse un ruolo fondamentale nella diagnosi e nel monitoraggio del paziente con patologia cardiaca (13).

## 1.1 Caratteristiche del marcatore ideale

Il marcatore ideale di SCA dovrebbe possedere alcune caratteristiche basilari:

(a) cardiospecificità (essere prodotto, contenuto e rilasciato solo dal miocardio)
(b) elevata sensibilità diagnostica (essere presente in elevata quantità nel miocardio non lesionato, ma non nel sangue di pazienti sani, onde poter associare inequivocabilmente il suo rilascio in circolo al danno miocardico)
(c) efficiente cinetica di rilascio (rilascio precoce in circolo a seguito di danno miocardico e permanenza per un tempo sufficientemente lungo – finestra diagnostica - per consentire la determinazione seriale)
(d) misurazione rapida in laboratorio (turnaround [TAT]), con minimo dispendio di risorse umane ed economiche
(e) valore prognostico (correlare con la tipologia, la sede e l'entità del danno)

Una caratteristica fondamentale per un marcatore di SCA deve essere quindi la disponibilità di un TAT (definito in base al tempo intercorso dalla raccolta del campione alla produzione del referto) inferiore ai 60 minuti, requisito la cui importanza è stata evidenziata dalla NACB (National Academy of Clinical Biochemistry) (14).

Tutte le caratteristiche enunciate sono definite da fattori biochimici e fisiopatologici quali:

- peso molecolare: in genere le molecole più piccole sono rilasciate in circolo più precocemente
- compartimentazione cellulare: le proteine citoplasmatiche possono essere rilasciate più precocemente rispetto a quelle strutturali
- solubilità: le molecole a bassa solubilità sono rilasciate più lentamente rispetto a quelle ad alta solubilità
- degradazione a livello locale
- variazioni del flusso ematico nella sede del danno
- clearance
- localizzazione tessutale

## 1.2 L'approccio "multimarker"

Malgrado le troponine cardiospecifiche (I e T) rappresentino il "gold standard" biochimico nel sospetto di SCA (15), parte dell'efficienza diagnostica ricade tuttora nell'abilità del clinico d'individuare ed applicare razionalmente un'efficace strategia d'indagine. I segni clinici ed i marcatori cardiaci disponibili in routine non possiedono infatti caratteristiche di sensibilità e specificità sufficienti per un diagnosi di certezza d'ischemia o AMI in ambito pre-ospedaliero o nelle prime 4-6 ore dall'insorgenza dei sintomi. Di conseguenza, strategie in grado d'abbattere i ritardi diagnostici hanno il potenziale d'ottimizzare l'utilizzo delle risorse, migliorando di concerto l'outcome del paziente. Infine, malgrado il valore prognostico delle troponine sia universalmente riconosciuto, esse non manifestano caratteristiche di assoluta specificità, giacché possono talora aumentare nel sangue in situazioni cliniche non necessariamente legate a processi di natura trombotica od ischemica (16). Poiché nessun marcatore oggi disponibile in commercio sembra possedere tutte le caratteristiche biochimiche ed analitiche "ideali", la diagnostica in urgenza della SCA s'avvale sovente di un approccio definito "multimarker", nel quale s'associano la determinazione di più indicatori nel processo diagnostico, onde aumentarne l'efficienza (17-19). Questa strategia prevede tradizionalmente l'accostamento di un marcatore molto specifico, ma relativamente poco sensibile (troponine), ad uno o più marcatori molto sensibili, ma relativamente poco specifici (mioglobina o creatina kinasi isoenzima MB).

# 2. Troponine

## 2.1 Generalità sulle troponine

Le troponine cardiospecifiche T (cTnT) ed I (cTnI) sono proteine a basso peso molecolare che fanno parte del complesso troponinico e sono componenti integrali dell'apparato contrattile miofibrillare cardiaco.

La perdita d'integrità delle membrane dei cardiomiociti causa il rilascio di queste proteine nel sangue, la cui presenza può essere rilevata mediante metodiche molto sensibili, sviluppate soprattutto per la diagnostica in urgenza (20). A prescindere da potenziali interferenze preanalitiche ed analitiche (procedure scorrette per la raccolta ed il trattamento del campione, malfunzionamento strumentale, anticorpi eterofili), una concentrazione diagnostica di troponina nel plasma suggerisce la presenza di danno miocardico, ma non ne precisa la natura, giacchè la lesione può essere causata da vari meccanismi, differenti da quello ischemico (21). La presenza di concentrazioni misurabili di troponine nel plasma a seguito di danni miocardici diversi dalla SCA o di patologie extra-cardiache misconosciute può talora indurre conclusioni diagnostiche inappropriate o ingiustificate. Cause non-ischemiche d'aumento delle troponine sono rappresentate da miocarditi, embolia polmonare, scompenso cardiaco, shock settico, cardiotossicità, procedure terapeutiche invasive, ablazione elettrofisiologica o cardioversione elettrica (22,23). La conoscenza di questo aspetto è essenziale al fine di prevenire atteggiamenti eccessivamente allarmistici o di sottovalutare situazioni cliniche che possono compromettere la salute del paziente.

## 2.2 Struttura, meccanismo di rilascio e dosaggio delle troponine

Le troponine cardiache sono proteine regolatrici che controllano l'interazione calcio-mediata di actina e miosina. Il complesso troponinico consta di tre subunità (20): cTnT (37 kDa), che si lega alla tropomiosina e facilita la contrazione, cTnI (24 kDa), che si lega all'actina e inibisce l'interazione

actina-miosina mediante inibizione dell'attività ATPasica dell'actomiosina (24) e troponina C (cTnC, 18 kDa), che lega gli ioni calcio. Nei filamenti sottili della fibra muscolare, sette monomeri di actina interagiscono con un dimero di tropomiosina ed un complesso troponinico. Lo scivolamento di filamenti contigui garantisce la contrazione alla base della funzione motoria delle cellule muscolari (25).

All'interno del miocita la cTnT si trova prevalentemente in forma legata a cTnC ed cTnI (complesso ternario T-I-C), ma ne esiste anche una forma libera citoplasmatica che rappresenta circa il 6-8% di tutta la cTnT. Isoforme specifiche delle troponine cardiache I e T sono presenti esclusivamente nei miociti cardiaci, pertanto un loro incremento nel sangue testimonia inequivocabilmente un aumentato rilascio dal tessuto miocardico. Esiste un'unica isoforma di cTnI nel tessuto miocardico e non risulta espressa in nessuno stadio di sviluppo nel muscolo scheletrico. Al contrario, bassi livelli di cTnT sono stati identificati in alcune patologie a carico della muscolatura scheletrica, nelle quali si assiste ad una espressione e rilascio proteico normalmente non presenti nell'adulto (26,27). Di converso, la cTnT risulta essere più sensibile della cTnI in alcune classi di pazienti, come ad esempio nei soggetti con insufficienza renale (28).

Le sequenze amminoacidiche delle isoforme scheletrica e cardiaca della TnT ed TnI sono sufficientemente diverse da poter essere differenziate utilizzando anticorpi monoclonali specifici. A differenza di TnI e TnT, la TnC non ha un'isoforma cardiospecifica (il muscolo cardiaco e quello liscio codificano una proteina identica); il suo utilizzo clinico nella diagnostica cardiologia è quindi limitato dall'impossibilità di riconoscerne la fonte specifica di rilascio in circolo. Il rilascio di troponina cardiaca dal miocita al sangue può essere generato da un danno cellulare reversibile o irreversibile. Durante un'ischemia prolungata, le cellule sono danneggiate irreversibilmente, la membrana cellulare è degradata e sono quindi rilasciati complessi citosolici legati alle miofibrille (29).

Malgrado cTnI e cTnT manifestino un'efficienza diagnostica globalmente confrontabile, sono caratterizzate da una parziale eterogeneità biochimica, analitica e clinica (30). In seguito ad una lesione miocardica, entrambe tendono ad aumentare nel plasma entro 4-12 ore, raggiungono il picco dopo 12-96 ore e ritornano ai valori basali mediamente dopo 5-7 giorni (cTnI) o dopo 10-14 giorni (cTnT) (Tabella 1).

| Troponina Cardiaca | Peso Molecolare (kDa) | Emivita (ore) | Incremento (ore) | Picco (ore) | Normalizzazione (giorni) |
|---|---|---|---|---|---|
| cTnI | 22.5 | 2-4 | 4-12 | 12-24 | 5-7 |
| cTnT | 37 | 2-4 | 4-12 | 12-96 | 10-14 |

***Tabella 1. Caratteristiche cinetiche delle Troponine T ed I nell'IMA.***

In genere, il rilascio di cTnT è più precoce rispetto alla cTnI, così come la sua permanenza in circolo appare di poco superiore. Il rilascio ritardato di entrambe le troponine rispetto ad altri marcatori di danno cardiaco è imputabile al prevalente legame miofibrillare ed al ridotto pool citosolico (3% per cTnI e 6% per cTnT). La cinetica e l'entità del rilascio dipendono inoltre dalla natura del danno, dalla localizzazione ed estensione, dal grado di riperfusione del tessuto ischemico e dalla disponibilità di circoli vicarianti o collaterali. Esiste una relazione tra la gravità dell'infarto e la durata d'incremento sierico delle troponine. A questo proposito, il rilascio di troponina nei soggetti affetti da NSTEMI ha una durata significativamente inferiore rispetto al rilascio nei soggetti con infarto ST, e l'incremento delle troponine nell'angina instabile può durare ancora meno (31).

Idealmente, sono suggeriti tre dosaggi delle troponine: all'ingresso in ospedale, dopo 6 e dopo 12 ore, per dimostrare la variazione della concentrazione nel tempo (32). In alternativa, per aumentare l'efficienza diagnostica, i dosaggi possono essere più ravvicinati, cioè dopo 4, 8, e 12 ore. Questa strategia biochimica può facilmente mettere in luce se la cinetica della troponina giustifica la sintomatologia, e può spesso evitare di eseguire altri test di conferma. Un punto fondamentale nell'utilizzo pratico delle troponine cardiache è l'appropriata definizione dei limiti decisionali (33). Da una prospettiva clinica, c'è evidenza che ogni rilascio di troponina è associato ad un aumentato rischio di nuovi eventi cardiaci avversi. I dati attualmente disponibili dimostrano che non esiste una soglia sotto la quale un incremento di troponina risulti sicuramente privo di implicazioni prognostiche negative (34-36). In accordo agli studi di outcome, i documenti di consenso definiscono come necrosi miocardica un incremento dei valori di troponina cardiaca che ecceda il limite di riferimento superiore di una popolazione sana, fissato al 99° percentile, in modo tale da limitare il numero di falsi positivi (37). Sulla base dei dati attualmente disponibili, tuttavia, sembrerebbe ragionevole che le metodiche analitiche fornissero come "normali" dei valori di troponina non dosabili o molto bassi (38). Nessuna delle metodiche commercialmente disponibili è caratterizzata da imprecisione analitica accettabile per valori molto bassi di troponina, onde da ottenere una totale discriminazione tra danno miocardio "minore" ed "imprecisione analitica" (39). Nel contesto della pratica clinica, dovrebbe essere utilizzato come cut-off per la diagnosi di IMA, un valore di troponina corrispondente ad una concentrazione che tenga conto degli obiettivi analitici relativi all'imprecisione desiderabile, ad esempio un coefficiente di variazione totale (CV) inferiore al 10% (37,40,41). L'uso attuale di una concentrazione di troponina che tenga conto del valore di CV del 10%, invece del limite del 99° percentile, può diminuire la sensibilità clinica rispetto al criterio biochimico di diagnosi di IMA, ma sembrerebbe evitare ai clinici errori diagnostici dovuti ad aumenti spuri della concentrazione di troponina che derivino da errori analitici (42).

## 2.3 Cause analitiche di falsa positività delle troponine

Esistono diversi metodi commerciali per il dosaggio della cTnI e cTnT, con sensibilità analitica, intervalli di riferimento e relativi livelli decisionali molto eterogenei. Il numero di metodiche per il dosaggio della cTnI approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) continua ad aumentare ma, sfortunatamente, i risultati ottenuti con le diverse metodiche non sono confrontabili, poiché esistono fattori di conversione molto ampi (43). Il problema è principalmente imputabile alla carente standardizzazione (44). Le 15 industrie del diagnostico presenti sul mercato utilizzano diversi materiali per gli standard, ed anticorpi rivolti contro diversi epitopi (45). In linea teorica, la standardizzazione e la tracciabilità del dosaggio delle troponine richiedono un sistema completo di riferimento che include un complesso troponinico purificato come materiale primario di riferimento, una matrice (sierica) come materiale di riferimento secondario ed una procedura di riferimento che può essere usata per assegnare un valore di troponine al materiale di riferimento secondario e per valutare la prestazione analitica dei metodi (46). Adottando questo protocollo, il maggiore beneficio dato dalla standardizzazione è la disponibilità d'intervalli di riferimento e limiti decisionali comuni per i diversi kit commerciali. Tuttavia, fino a quando la standardizzazione non sarà raggiunta, gli intervalli di riferimento ed i livelli decisionali saranno stabiliti separatamente per ogni metodica e piattaforma analitica (47,48). In linea generale quindi, i livelli decisionali devono essere validati in ciascun laboratorio in relazione al metodo utilizzato.

Oltre alla standardizzazione carente, anche le interferenze di proteolisi, ossidazione, fosforilazione ed altri eventi biochimici, rendono meno confrontabili i diversi metodi. Tra questi ricordiamo la presenza di anticorpi eterofili, fattore reumatoide, coaguli di fibrina, incompleta separazione del siero, emolisi, iperbilirubinemia, presenza di microparticelle, interferenze da mezzo di contrasto iodato o problemi strumentali (49).

## 2.4 Cause di elevazione delle troponine in altre patologie

### 2.4.1 Danno cardiaco non ischemico

Come detto, l'incremento (comparsa) nel plasma di biomarcatori di danno cardiaco, ed in particolare delle troponine, è suggestivo di danno miocardico, ma non necessariamente espressione di un evento di natura ischemica (23). Diversi studi hanno messo in luce come un incremento delle troponine si possa manifestare non solo in soggetti con AMI o infarto pregresso, ma anche in una costellazione di altre situazioni cliniche (50-61) (Tabella 2).

| |
|---|
| Febbre acuta reumatica |
| Amiloidosi |
| Trauma cardiaco (contusioni, ablazioni, cardioversione, cateterizzazione, chirurgia) |
| Cardiotossicità da terapia neoplastica |
| Scompenso cardiaco congestizio |
| Insufficienza renale |
| Malattia di Pompe |
| Trapianto cardiaco |
| Emoglobinopatie con emosiderosi da trasfusione |
| Ipertensione |
| Ipotensione, spesso accompagnata da aritmie |
| Ipotiroidismo |
| Miocarditi |
| Pericarditi |
| Embolia polmonare |

***Tabella 2. Patologie cardiache non-ischemiche caratterizzate da incremento dei valori sierici di troponina***

Questi riscontri suggeriscono l'esistenza di un meccanismo di liberazione delle troponine diverso, ma non ancora ben compreso, da quello che si manifesta nei soggetti con SCA (53,56). Nella maggior parte dei casi si tratta comunque di una vera e propria necrosi del miocita. Una causa comune di necrosi del miocita non accompagnata da SCA è imputabile all'aumento della domanda d'ossigeno, in assenza di un'adeguata offerta (56). Questo

evento, frequente in caso di stenosi coronarica, è stato anche descritto (meno frequentemente) nei pazienti in cui non è presente un'alterazione significativa del flusso coronarico (50,51,62). Una possibilità è che si manifesti un alterato riempimento (acuto o cronico) del cuore (sia delle cavità destre, sia di quelle sinistre) (56,63). Un incremento della troponina si può verificarsi anche in a seguito di tachicardia (a causa di una diminuzione del tempo disponibile per la perfusione coronarica durante la diastole), dopo esercizio fisico intenso, a causa del rilascio o infusione di catecolamine, alterazione dell'equilibrio del sistema nervoso vagale, ed in condizioni che alterino direttamente la permeabilità di membrana (52,56). Nei pazienti con scompenso cardiaco, ci sono vari meccanismi che possono portare ad un incremento dei valori di troponina, tra i quali eventi di necrosi/ischemia subendocardica, che vanno a sommarsi all'apoptosi indotta da stiramenti della parete cardiaca o scatenata da citochine tossiche rilasciate (64,65). Nei pazienti con eventi cerebrovascolari, un'intensa stimolazione del sistema simpatico può determinare il rilascio di troponina (55,66). Un incremento dei valori di troponina risulta frequente anche dopo rigetto di by-pass coronarico, in assenza di alterazioni del tracciato ECG (67-69). Altre condizioni associate ad un incremento dei livelli di troponina in assenza di SCA comprendono patologie con danno diretto dei cardiomiociti a causa di un processo infiammatorio, di un processo infettivo, di una contusione toracica, o di una scarica elettrica (50-57, 59-61). Alcuni pazienti possono presentare incrementi dei valori di troponina a causa di patologie che interferiscono con il metabolismo della cellula miocardica (intossicazione da monossido di carbonio, ipossiemia, chetoacidosi, ipercapnia, sanguinamento acuto, rianimazione cardiopolmonare, farmaci) (70-72).

Le principali cause d'incremento dei livelli di troponina diverse dall'ischemia miocardica oggi note sono: miocarditi, pericarditi, scompenso cardiaco, edema polmonare acuto, ipertensione, ipotensione, soprattutto se associata ad aritmie cardiache, ipotiroidismo, cuore polmonare acuto, embolia polmonare, trauma cardiaco, tossicità miocardica da chemioterapici e xenobiotici, rigetto nel trapianto cardiaco, insufficienza renale cronica, sepsi. Nel "Dallas Heart Study" (73), in cui l'obiettivo era stimare la prevalenza e le cause determinanti un incremento dei valori di troponina nella popolazione generale, l'aumento è apparso raro in soggetti senza scompenso cardiaco, ipertensione ventricolare sinistra o diabete mellito. Anche minimi aumenti della troponina potrebbero rappresentare un danno cardiaco subclinico e avere importanti implicazioni cliniche, un'ipotesi che necessita di una validazione mediante studi longitudinali.

A seguito della recente introduzione di immunodosaggi di seconda e soprattutto terza e quarta generazione, basati su anticorpi assolutamente specifici per le isoforme cardiache, sembra oggi quasi completamente esclusa la possibilità che patologie muscolari scheletriche (congenite o acquisite)

possano associarsi ad aumento della concentrazione plasmatica di troponine cardiospecifiche, sulla base d'ipotetici meccanismi di cross-reazione immunologia o riespressione di geni embrionali.

Nei pazienti affetti da miocardite, l'infiammazione può portare a necrosi miocardia ed in tali soggetti le troponine subiscono solitamente un rialzo significativo, presente anche nella metà dei soggetti nei quali una miocardite è solo clinicamente sospettata (74). È più facile osservare un rialzo delle troponine nelle forme diffuse, rispetto a quelle focali (75). Non è stato ancora definito tuttavia il legame tra l'incremento della troponina e la progressione della disfunzione ventricolare sinistra. In uno studio condotto su modello animale, Smith e collaboratori (75) hanno osservato un incremento dei valori di troponina nella quasi totalità degli animali con miocardite autoimmune. Inoltre, fino ad un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco ed evidenza di miocardite documentata dall'esame istologico sembra manifestare valori diagnostici di cTnI, mentre solo il 6% dei suddetti pazienti manifesta valori elevati di CK-MB. In corso di miocardite, la cinetica di rilascio delle troponine è simile a quella osservata in corso di SCA, e l'entità dell'aumento correla direttamente con l'estensione del danno. Ciò suggerisce che il dosaggio sequenziale delle troponine nei pazienti con diagnosi di miocardite possa rappresentare un valido ausilio per la diagnosi, la terapia e il follow-up.

In seguito ad angioplastica coronarica transcutanea (PTCA) il cuore subisce un danno rilevabile, con rilascio in circolo di marcatori di necrosi. In questa circostanza le troponine sembrano essere più sensibili della CK-MB nell'identificare il danno miocardico, anche di minima entità. La peculiare cinetica delle troponine a seguito d'eventi ischemici acuti, caratterizzata da una lunga permanenza in circolo (fino a 7-14 giorni), ne rende tuttavia poco efficiente l'utilizzo in pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica a breve distanza dall'evento ischemico. In questi casi è preferibile utilizzare marcatori con cinetica più rapida, quali mioglobina e CK-MB. Inoltre, l'incremento delle troponine a seguito di procedure di rivascolarizzazione non sembra associato ad una prognosi peggiore (76-79), malgrado non tutti i ricercatori siano concordi su questo aspetto (80,81).

Altri tipi di interventi vascolari o cardiochirurgici, quali l'endoarterectomia carotidea o l'inserzione di protesi valvolari cardiache, possono essere accompagnati da incremento dei valori di troponina (82,83). Anche in questi casi, poiché l'aumento delle troponine riflette un danno (spesso necrotico) del tessuto miocardico che si associa ad una prognosi infausta, può essere consigliabile il dosaggio sequenziale del marcatore, onde monitorare il danno sulla base dell'entità dell'incremento e della cinetica.

Il rialzo dei valori di troponina nei casi di pericardite acuta, sia essa idiopatica o di origine virale (84,85), è imputabile ad un danno di tipo infiammatorio a carico dei miociti sub-epicardici. Il picco di rilascio avviene intorno al

secondo giorno e la cinetica è simile a quella osservata nella SCA. Esiste anche una correlazione tra valori di troponina e alterazioni elettrocardiografiche (86). L'aumento di cTnI è strettamente correlato al grado di infiammazione del miocardio e non sembrerebbe essere un indicatore prognostico negativo (86).

Lo scompenso cardiaco acuto è un evento ad alta prevalenza, con elevata morbidità e mortalità a breve e lungo termine. In circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco acuto sono stati evidenziati livelli diagnostici di troponine (87,88), associati a una maggiore incidenza intraospedaliera di scompenso cardiaco refrattario e di mortalità, così come con ad un decorso sfavorevole a lungo termine (89,90). Sono stati anche riportati incrementi di cTnT in pazienti con scompenso cardiaco cronico (91-93). In pazienti con scompenso, Setsuda e colleghi hanno osservato valori aumentati di cTnT nel 92%, 68% e 18% dei pazienti con grado NYHA di classe IV, III e II. I pazienti con elevati livelli di cTnT erno più anziani e presentavano una maggior incidenza di patologia coronarica (93). Nessuno dei pazienti con troponina aumentata nello studio di La Vecchia e colleghi presentava arteriopatia coronarica, mentre il 24% dei pazienti dello studio di Setsuda e colleghi (92) aveva precedenti di AMI. La cinetica delle troponine nel plasma di pazienti con scompenso è differente da quella in corso di SCA, soprattutto per quanto riguarda il grado d'incremento (modesto) e l'assenza di un "picco" tipico che contraddistingue invece il rilascio delle troponine nel plasma a seguito di eventi coronarici acuti.

Analogamente alle condizioni descritte in precedenza, aumenti significativi di troponine sono di frequente riscontro in pazienti con danni cardiaci da farmaci antineoplastici o antibiotici, principalmente antraciclina, trastuzumab e ciclosfosfamide (94-97). In queste circostanze, l'aumento della troponina nel plasma, quale specifica espressione di cardiotossicità, rappresenta un riscontro importante, associato a significative ripercussioni cliniche. Può quindi essere utile prevedere il monitoraggio dell'interessamento cardiaco in pazienti sottoposti a terapie cardiotossiche mediante dosaggi seriali delle troponine. Rispetto alle tradizionali metodiche strumentali (ecocardiografia, scintigrafia), questi marcatori offrono considerevoli vantaggi in termini d'efficienza diagnostica, oggettività interpretativa, economicità e praticità.

### 2.4.2 Insufficienza renale

L'aumento dei valori delle troponine cardiache (soprattutto cTnT) non correlabile direttamente a cardiopatia ischemica, può essere osservato in pazienti con insufficienza renale, soprattutto in fase terminale, e sembra essere accompagnato da un consistente peggioramento della prognosi. Le cause di questo fenomeno non sono state ancora chiarite con certezza. Le possibili

ipotesi considerano la riespressione di isoforme cardiache nel muscolo scheletrico, l'aumento dell'indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) (98), la perdita dell'integrità di membrana con conseguente continuo rilascio della troponina dal citosol (99), danno uremico diretto sulle cellule miocardiche (100) e diminuita clearance renale (54). I valori di cTnT e cTnI sembrano correlati in modo significativo con l'LVMI; in questo caso l'origine cardiaca appare plausibile, malgrado il valore osservato di troponina non appaia un valido predittore prognostico (98). Proprio a causa di tale aumento, accompagnato sovente da un incremento della CK-MB, la diagnosi di necrosi miocardica nei pazienti con insufficienza renale cronica risulta talora complessa (101). Studi recenti hanno riportato aumenti della cTnI in pazienti emodializzati (102), ma la reale incidenza ed il significato clinico di questi eventi non sono ancora chiari. Una possibile spiegazione è che possano rappresentare, almeno in parte, un danno miocardico subclinico, una risposta infiammatoria al danno cronico renale o uno stato cronico di sovraccarico di volume a livello cardiaco (102). In questi pazienti, un aumento della troponina è associato all'età, alla concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolare, ad una storia di malattia ischemica cardiaca, a diabete e ad ipertensione ventricolare sinistra (103-105). Inoltre, aumentati livelli di troponina nei pazienti sottoposti ad emodialisi per lungo tempo sembrerebbero correlare con la mortalità, non solo di natura cardiaca (105,106-111). Nel processo dialitico, la cTnI diminuisce sia direttamente, attraverso la rimozione da parte del processo stesso, oppure indirettamente, attraverso la degradazione della frazione cTnI labile (112-114). In generale, il valore diagnostico di cTnT è simile a quello della cTnI. Un'eccezione è data dal fatto che nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica la cTnI appare più specifica, mentre la cTnT è più sensibile, soprattutto nei soggetti asintomatici (28).

### 2.4.3 Embolia polmonare acuta

Un incremento delle troponine cardiache è di comune riscontro in corso di embolia polmonare (EP), fenomeno verosimilmente imputabile al danno cellulare relativo allo stress di parete da sovraccarico acuto del ventricolo destro (115). Tale incremento consentirebbe d'individuare pazienti con maggior compromissione del ventricolo destro e sarebbe direttamente correlato a complicanze, recidive e mortalità intraospedaliera a breve termine. In questa circostanza, il rilascio della troponina è di durata inferiore rispetto a quello che si manifesta nell'angina instabile, ed esiste una correlazione significativa tra il picco e l'esito dell'evento (116-118). Giannitis e colleghi (116) riportano l'incidenza e il significato prognostico di un incremento della cTnT in pazienti con EP acuta. Dei 56 pazienti studiati, il 32% manifesta

valori di cTnT ≥0,1 μg/ml (pazienti con un grado medio o massivo di EP), mentre nessun paziente con EP lieve presenta un incremento significativo. I pazienti con incremento di cTnT presentano inoltre disfunzione ventricolare destra con maggior frequenza, ipossiemia severa, ipotensione prolungata o shock cardiogeno, così come sono più frequenti le alterazioni del tracciato ECG. Indipendentemente dalla natura dell'aumento, pazienti con valori diagnostici di troponina hanno un rischio maggiore di mortalità. Inoltre, la percentuale di sopravvivenza a 30 giorni dall'evento è del 60% e del 95% per pazienti con o senza valori diagnostici di cTnT (116,118). In pazienti affetti da EP di grado severo, l'ischemia miocardia può portare a disfunzione progressiva del ventricolo destro. Un incremento acuto della pressione può portare ad eventi ischemici regionali della parete a causa di aumenti della tensione ed aumento della domanda di ossigeno, accompagnate da riduzione della perfusione coronarica e della disponibilità d'ossigeno. I valori di troponina cardiaca possono costituire quindi uno valido strumento per la stratificazione del rischio, mettendo in luce le condizioni patologiche in cui risulti necessaria una maggiore aggressività terapeutica (119,120).

### 2.4.4 Sepsi

L'aumento delle troponine cardiache nei pazienti con sepsi o shock settico è un indicatore di disfunzione ventricolare sinistra ed appare un valido fattore prognostico. Il rilascio di troponina sembra manifestarsi anche in assenza di patologia coronarica, il che suggerisce la presenza di un meccanismo patogenetico alternativo all'occlusione trombotica del distretto coronarico, probabilmente imputabile ad una transitoria perdita d'integrità della membrana cellulare con conseguente rilascio di troponina o comparsa di un danno trombotico microvascolare (121). In quest'ottica, pazienti settici con livelli aumentati di troponina potrebbero beneficiare maggiormente di una terapia di supporto più precoce e aggressiva (121). In termini epidemiologici, Ammann e colleghi (50,122,123) hanno osservato che l'85% dei pazienti con sepsi presenta un incremento della cTnI. Ver Elst (122) ha osservato valori diagnostici di cTnI nel 50% dei pazienti con shock settico precoce, con un valore mediano decisamente inferiore a quello comunemente riscontrato in pazienti con necrosi ischemica del miocardio. Nello studio di Arlati e colleghi (123), la percentuale di pazienti con sepsi di grado severo, shock settico o shock ipovolemico con livelli aumentati di cTnI supera il 70%; la totalità dei pazienti con shock ipovolemico presenta valori diagnostici. Analogamente alla cTnI, sono riportati incrementi della cTnT in presenza di shock settico, con valori diagnostici in oltre un terzo della casistica (59,122). Il valore della troponina sembra correlato alla severità del processo patologico, al grado di ipotensio-

ne (123) ed allo score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (122). Malgrado nella maggior parte dei pazienti sia possibile escludere la presenza d'eventi coronarici indipendenti dalla sepsi, patologie cardiache concomitanti o un'ischemia miocardica causata dallo stress sono possibili cause aggiuntive di aumento delle troponine. Anche infezioni di patogeni specifici, quali Streptococco pneumoniae o batteri Gram-negativi (50), possono concorrere a determinare danno cardiaco e rilascio di troponine in circolo, evento per lo più indipendente dalla natura dell'agente (59).

### 2.4.5 Malattia ostruttiva polmonare cronica

Elevati livelli sierici di troponina possono essere riscontrati in pazienti con esacerbazioni acute di broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) e sembrerebbero riflettere la gravità degli eventi. Le potenziali cause di tale incremento sono da ricercare nella presenza di sovraccarico ventricolare destro, coesistente AMI, EP o scompenso cardiaco. Uno studio ha mostrato come pazienti affetti da BPCO, con valori aumentati di troponina, siano in realtà più anziani (76 vs 70 anni), abbiano valori di saturazione dell'ossigeno, misurati con l'ossimetro, più bassi (86% vs 90%), presentino acidosi (pH: 7.34 vs 7.40) ed ipercapnia (PCO2: 58 vs 49). L'ospedalizzazione risulta inoltre mediamente più lunga (5 vs 3 giorni) (124).

### 2.4.6 Avvelenamento da monossido di carbonio

Il monossido di carbonio (CO) si lega all'emoglobina con una affinità 200-250 volte superiore a quella dell'ossigeno, e può portare a severa ipossia tissutale. Il CO si lega anche alla citocromo-c ossidasi, che interferisce direttamente con la respirazione cellulare. Il CO può indurre ipossia miocardica attraverso meccanismi che includono l'aumento della richiesta d'ossigeno a causa di un'aumentata contrattilità, riduzione della riserva coronarica di flusso sanguigno, e inibizione della respirazione del cardiomiocita (125). Un danno miocardico diagnosticato con elevati livelli di troponine e CK-MB è stato riscontrato in circa un terzo dei pazienti con avvelenamento da CO (126).

### 2.4.7 Patologie cerebrali

Nelle gravi patologie intracraniche, l'aumento delle troponine può essere determinato da iperattivazione del sistema simpatico e caratteristici disturbi

del sistema autonomo (127). L'aumento della pressione intracranica porta alla liberazione di catecolamine, le quali possono indurre tachicardia, vasospasmo coronarico, vasocostrizione del circolo coronarico e periferico, e tossicità diretta a livello miocardico a causa di un aumento di calcio intracellulare. Il danno cardiaco acuto reversibile può variare da uno stato di ipocinesi con normale indice cardiaco, ad insufficienza cardiaca (128).

Nello studio di Tung e colleghi, è stato dimostrato che un elevato grado di Hunt-Hess, il sesso femminile, un'elevata massa ventricolare sinistra, una bassa pressione sistolica ed un'elevata frequenza cardiaca, risultano essere predittori indiopendenti di incremento dei livelli di troponina in pazienti con emorragia subaracnoidea (129). In questi soggetti, le catecolamine rilasciate in quantità massiccia a causa dello stress ipotalamico sembrano generare lesioni specifiche del miocardio ed edema polmonare neurogenico. Elevati livelli di troponine dopo emorragia subaracnoidea si associano ad un aumentato rischio di complicanze cardiopolmonari, ischemia cerebrale e mortalità (130). Anche nei pazienti con ictus di diversa origine, l'incremento delle troponine è associato a prognosi negativa (55,131).

Nei soggetti con patologia epilettica si possono manifestare aritmie cardiache e processi ischemici del miocardio che potrebbero spiegare la morte improvvisa in alcuni di questi pazienti (132,133). Anche se in questi soggetti l'incremento dei livelli di troponina non è ancora ben compreso, è necessario sottoporre i pazienti ad accertamenti cardiologici per escludere processi ischemici a carico del miocardio (134).

### 2.4.8 Rabdomiolisi

I pazienti affetti da rabdomiolisi spesso manifestano livelli aumentati di troponina (135), i quali dipendono dalla gravità del danno muscolare, dal coinvolgimento renale o da fattori di rischio cardiovascolare associati. Nei pazienti affetti da rabdomiolisi elevati livelli di troponine correlano ad una ospedalizzazione più lunga e ad elevata morbidità (136). Alcune patologie infiammatorie muscolari (polimiosite e dermatomiosite) sono importanti cause di aumentati livelli di marcatori cardiaci (137-139). Resta tuttora da chiarire con certezza l'origine di questa frazione troponinica; gli immunodosaggi di quarta generazione di prossima introduzione sul mercato (assolutamente cardiospecifici) saranno probabilmente d'ausilio nel chiarire il dilemma. Il dosaggio delle troponine cardiache potrebbe infatti aiutare a distinguere tra danno del miocardio e patologie a carico del muscolo striato, nelle situazioni in cui si sospetta il coinvolgimento del miocardio ma il paziente presenta un aumento della CK-MB o del rapporto CK-MB/CK totale (140).

Anche l'esercizio fisico intenso, in assenza di danno cardiaco documentato, può determinare un incremento dei livelli di troponina e diversi gruppi di ricerca si sono occupati dello studio di questo fenomeno (141-143). Malgrado alcuni dubbi permangano, sembra tuttavia che la troponina rilevabile nel sangue dopo attività fisica intensa sia d'origine cardiaca e sottenda pertanto un coinvolgimento miocardio da monitorare.

### 2.4.9 Altre patologie

Elevati livelli di troponina si possono riscontrare in donne in gravidanza con ipertensione, in particolare in pazienti con proteinuria (144).

## 2.5 Altre interferenze

Aumenti nonspecifici delle troponine, che possono anche generare risultati falsi-positivi, possono essere causati da cross-reattività con altre componenti del plasma, come ad esempio elevati livelli sierici di emoglobina o bilirubina (145,146), interferenza da autoanticorpi (147), anticorpi eterofili (148) o fattore reumatoide (149). Anche residui di fibrina od altre microparticelle possono interferire con il dosaggio della cTnI (150). L'origine degli anticorpi eterofili non è chiara. Levinson e Miller li descrivono come anticorpi naturali che si legano all'antigene con bassa affinità (151). Questo può spiegare perchè i vecchi radioimmunodosaggi, in cui il legame dell'anticorpo doveva avvenire con un'affinità forte, non davano origine a questo tipo d'interferenza (151). Per ridurre tale effetto, i moderni immunodosaggi prevedono l'aggiunta di anticorpi "bloccanti" (152), anche se nel plasma di alcuni pazienti la capacità neutralizzante può essere soverchiata (153,154). Si stima che gli anticorpi eterofili possano essere causa di almeno un falso positivo ogni 2000 test (151). Nel caso si sospetti tale problema, il campione deve essere ridosato con un'altra metodica o pre-trattato (magari previa precipitazione con polietilene glicole, PEG) (151) o altri reagenti commerciali (155,156). In rari casi possono essere presenti autoanticorpi rivolti contro le troponine che possono dare interferenze e causare falsi-negativi, con le conseguenti ripercussioni cliniche (157-159).

# 3. Mioglobina

E' una proteina citoplasmatica a basso peso molecolare presente nel muscolo cardiaco e scheletrico. La struttura della mioglobina è simile a quella delle subunità dell'emoglobina, con la quale condivide lo stesso "fold" (*globin fold*), ma dalla quale differisce nella funzione (ha un'affinità per l'ossigeno sei volte superiore e non ha un modulatore allosterico). La mioglobina è costituita da 153 residui aminoacidici ed è una proteina globulare monomerica, cioè costituita da una singola catena polipeptidica avvolta su sé stessa a formare 8 alfa-eliche, a differenza dell'emoglobina, che è tetramerica. A ciò consegue che la mioglobina può legare solo una molecola di ossigeno per volta.

Nell'approccio diagnostico al paziente con sospetta SCA, la mioglobina è il marcatore caratterizzato da maggiore precocità d'incremento rispetto ad esempio alla troponine (160). La sua concentrazione nel sangue si innalza rapidamente (entro 1-3 ore), raggiunge il picco dalle 6 alle 12 ore dopo la comparsa dei sintomi. Per effetto della clearance renale (in pazienti con funzione renale conservata), i valori tornano nella norma dopo circa 24 ore.

La mioglobina presenta una bassa specificità per la necrosi cardiaca, e per questo motivo il suo uso richiede la misurazione delle troponine cardiache per confermare l'origine cardiaca del danno (161). Essa è tuttavia importante ai fini di escludere nelle prime ore la presenza di infarto (valore predittivo negativo >95%). L'accuratezza diagnostica della mioglobina risulta invece molto bassa nel rilevare il danno cardiaco minimo, indipendentemente dal cut-off considerato (162). Al contrario, alcuni studi hanno dimostrato un potenziale valore prognostico per la mioglobina nei soggetti con SCA (163-165). Inoltre è utile in caso di danno da riperfusione che consegue alla terapia trombolitica e all'angioplastica ed indica la rivascolarizzazione ottenuta. Risulta inoltre utile nell'evidenziare la comparsa di eventuali reinfarti. A causa del precoce rilascio e della rapida clearance renale, l'accuratezza diagnostica della mioglobina è strettamente tempo-dipendente. In quanto aspecifica, essa aumenta in presenza di danno muscolare scheletrico, nei traumi, e nell'insufficienza renale e quindi non ha valore come marker di IMA in questi pazienti.

# 4. CK-MB isoenzimi e ck-mb massa

La creatinin chinasi (CK) ha 3 isoenzimi (MM, BB, MB). La determinazione della CK-MB ha una cardiospecificità più elevata rispetto alla CK totale. Tradizionalmente, la misurazione della CK-MB "massa" consta invece nella misurazione della concentrazione della isoforma CK-MB con anticorpi monoclonali specifici al posto dell'attività catalitica dell'enzima. La CK-MB massa sembra avere una maggiore sensibilità analitica e diagnostica rispetto alla misurazione in attività enzimatica, ed è possibile inoltre evitare interferenze analitiche che portano a falsi positivi con il dosaggio in attività. Sia le isoforme della CK, sia la misurazione della massa, sono test specifici e ragionevolmente sensibili a sei ore dalla comparsa del dolore toracico (78-100%) (166-169).

La CK-MB massa sembrerebbe aumentare più precocemente rispetto all'attività enzimatica, con sensibilità diagnostica comunque inferiore rispetto a quella della mioglobina. Entro 3 ore la CK-MB massa è aumentata nel 50% dei pazienti ed entro 6 ore in circa 80-100% dei pazienti con AMI. La concentrazione ritorna a valori nell'ambito dell'intervallo di riferimento entro 48-72 ore.

Un valore persistentemente normale di CK-MB massa per un periodo di 6-8 ore dopo l'esordio dei sintomi ha un elevato valore predittivo negativo. La CK-MB massa indica anche l'avvenuta riperfusione coronarica (danno da riperfusione con aumentata liberazione dell'enzima) con elevato grado d'accuratezza. In generale, nonostante la CK-MB massa sia migliore rispetto alla CK-MB attività nella diagnosi di infarto miocardico, essa tuttavia continua a porre dei problemi: CK-MB non è un marker cardiospecifico e la sua concentrazione è comunque rilavabile nei soggetti sani. Concludendo, la CK-MB massa ha specificità limitata in quanto aumenta nelle malattie e nei traumi muscolari, inclusi quelli chirurgici, e possiede bassa sensibilità per danni miocardici minimi, che sono invece rilevabili dalle troponine (170-171). Essa è importante nel monitoraggio nel tempo della necrosi miocardica ed è in grado di evidenziare la possibilità di un nuovo evento infartuale.

# 5. Marcatori emergenti

Diverse recenti pubblicazioni hanno esplorato la possibilità di fare diagnosi di ischemia miocardica prima che il danno cardiaco diventi irreversibile (172,173). Poiché l'obiettivo prioritario è mantenere costante il flusso ematico del microcircolo onde prevenire infarti anche di piccole dimensioni, solo un marcatore in grado d'anticipare la necrosi, permettendo quindi di prevenirla, potrebbe soddisfare appieno le esigenze dei clinici (173).

La principale sfida diagnostica risiede tuttora nel riconoscimento del fatto che la SCA è una patologia complessa, caratterizzata da eziologia eterogenea, e comprendente uno spettro ampio ed evolutivo di eventi patologici (174). Negli ultimi anni, non è stato possibile riconoscere con la clinica, né evidenziare con i comuni test di laboratorio, il continuum patofisiologico che porta dall'instabilità di placca alla rottura della stessa, alla formazione del trombo coronarico, con successiva riduzione del flusso sanguigno, comparsa di ischemia miocardica, danno reversibile e necrosi, eventi che caratterizzano insieme la progressione che porta in ultimo all'AMI (175,176).

E' chiaro che la necrosi miocardica è tempo-dipendente, tanto che persino marcatori altamente sensibili e specifici possono risultare negativi all'ingresso, ma positivizzarsi tardivamente. D'altronde, marcatori che precedono e preannunciano l'inizio di un danno irreversibile dei cardiomiociti, come la mieloperossidasi, la PAPP-A, l'interleuchina 6, l'amiloide sierica A, la proteina C reattiva ad alta sensibilità, il D-dimero, il frammento 1+2 della protrombina, il complesso trombina-antitrombina, i monomeri solubili della fibrina, che a turno riflettono un processo infiammatorio o l'attivazione emostatica che segue l'instabilità e la rottura di placca, mostrano una specificità piuttosto limitata. Ciò esclude, almeno per il momento, il loro utilizzo nell'ambito di modelli multiparametrici basati sul calcolo delle probabilità (177-179).

## 5.1 Marcatori di infiammazione ed instabilità di placca

Diverse evidenze supportano il ruolo dell'infiammazione locale e sistemica nella patogenesi della SCA (180), ed in particolare nel mediare l'instabilità di placca. Alcune pubblicazioni hanno valutato l'utilità dei marcatori plasmatici

d'infiammazione nella stratificazione del rischio e nell'identificare quali gruppi di pazienti potrebbero beneficiare di particolari strategie d'intervento (181).

### 5.1.1 Proteina C-reattiva

Tra i marcatori d'infiammazione, la proteina C-reattiva (PCR) (soprattutto quella ad alta sensibilità, hs-PCR) è quella maggiormente investigata, e molto è stato scritto in merito alla sua relazione con l'infiammazione e la patologia coronarica. Liuzzo e colleghi (182) hanno osservato come pazienti che si presentavano con angina instabile ed elevate concentrazioni plasmatiche di PCR presentassero un tasso più elevato di mortalità, AMI e necessità di rivascolarizzazione, rispetto a pazienti senza concentrazioni elevate di troponina. In altri studi, è stato confermato l'aumento del rischio di SCA associato a concentrazioni elevate di PCR (183-186). In ciascuno degli studi citati, il valore predittivo della PCR è indipendente e sommatorio a quello della troponina cardiaca.

La PCR presenta inoltre un valore prognostico anche tra i pazienti con troponina cardiaca negativa e senza evidenza di necrosi miocardia (183-185). Alcune questioni rimangono tuttavia aperte e l'indipendenza della PCR dalla troponina rimane tutta da dimostrare (187). Inoltre, resta ancora da definire il cut-off ottimale per valutare elevate concentrazioni di hs-PCR nei pazienti con SCA (188). Infine, non vi è alcuna prova che i valori di hs-PCR possano risultare utili per identificare pazienti con SCA che traggano beneficio da un trattamento particolarmente aggressivo (184,189).

### 5.1.2 Conta leucocitaria

Un'aumentata conta leucocitaria è associata ad eventi clinici avversi e ad una più alta mortalità in soggetti con SCA. Grazie alla sua semplicità, questo esame potrebbe essere utilizzato come marcatore attraente per la stratificazione del rischio nella SCA. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per valutare l'utilizzo della conta leucocitaria nel monitoraggio di terapie specifiche (190-192).

### 5.1.3. CD40 ligand solubile

Il CD40 ligand è una proteina transmembrana trimerica presente nelle piastrine che insieme al proprio recettore risulta coinvolta nel processo infiam-

matorio che porta alla trombosi coronarica (193). Dopo attivazione piastrinica, il CD40 viene rapidamente traslocato alla superficie della membrana citoplasmatica e quindi clivato, dando origine ad un frammento solubile (sCD40L) con attività protrombotica (194). Diversi studi hanno messo in luce la rilevanza clinica dell'sCD40L in pazienti con SCA (195,196). Aumentati livelli di sCD40L si associano ad aumentato rischio di eventi cardiaci durante sei mesi di follow-up in soggetti con SCA (195). Inoltre, in soggetti senza necrosi miocardia, come documentato da livelli indosabili di troponina, il sCD40L sembra essere in grado d'identificare un sottogruppo di pazienti ad aumentato rischio. Ciò suggerisce che dosaggi di sCD40L possano essere d'ausilio, se associati ai comuni marcatori biochimici utilizzati per l'AMI (196). Tuttavia, dal momento che i valori di sCD40L risultano aumentati in molte patologie infiammatorie, rimane il problema della bassa specificità (194). Inoltre, non sono ad oggi disponibili dosaggi automatizzati di questo marcatore, che ne consentano una efficiente introduzione nel laboratorio d'urgenza, con un TAT conveniente.

### 5.1.4 Mieloperossidasi

La Mieloperossidasi (MPO) è un enzima secreto da molte cellule infiammatorie, tra le quali i neutrofili ed i monociti/macrofagi attivati, elementi caratterizzanti la placca aterosclerotica (181). L'enzima possiede proprietà pro-infiammatorie e può contribuire direttamente al danno tessutale (197). In due diversi studi è stato valutato il ruolo della MPO come predittore del rischio cardiaco in popolazioni caratterizzate da diversa prevalenza di SCA (198,199). In alcuni studi clinici s'è dimostrato come una singola determinazione della MPO eseguita all'ingresso sia in grado di predire il rischio di eventi avversi maggiori, sia a 30 giorni che a 6 mesi. Anche in assenza di necrosi del miocardio ed troponina dosabile, i valori di MPO potrebbero identificare soggetti a rischio (197-199). Tuttavia gli attuali dosaggi sono molto sensibili alle variabili preanalitiche, quali il tipo di provetta utilizzato e la temperatura di conservazione (200). Inoltre, i valori di MPO sono elevati anche in altre patologie su base infiammatoria (201), il che implica la realizzazione di altri studi per chiarire i problemi legati alla specificità del test.

### 5.1.5 Monocyte chemo-attractant protein-1

La Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) è una chemochina responsabile della chemotassi dei monociti nel sito d'infiammazione e sem-

bra giocare un ruolo importante nell'instabilità di placca (202). In uno studio caso-controllo, le concentrazioni plasmatiche di MCP-1 risultano associate agli episodi di ristenosi dopo angioplastica coronarica (203). Tuttavia, in uno studio prospettico su un'ampia casistica di soggetti con SCA, è stata dimostrata una sovrapposizione tra i valori di MCP-1 nella popolazione di soggetti sani e nei pazienti (204).

### 5.1.6 Colina

Studi sperimentali hanno dimostrato che l'attivazione dell'enzima fosfolipasi D, con conseguente rilascio di colina nel sangue, correla con il processo di destabilizzazione della placca coronarica (205). In uno studio del 2003, i valori di colina hanno consentito d'identificare pazienti ad alto rischio d'angina instabile, con sensibilità e specificità dell'86% (206). Tuttavia, un articolo recente ha messo in luce diverse problematiche legate alla fase pre-analitica, ed in particolare alla procedura di prelievo, conservazione e preparazione del campione che potrebbero inficiare la misurazione del marcatore (207).

### 5.1.7 Proteina Plasmatica A associata alla gravidanza

Diverse proteine che partecipano al processo di trasformazione della placca da stabile a vulnerabile sono potenzialmente marcatori di SCA, e destano quindi l'interesse dei ricercatori (208,209). Una di queste è la Proteina Plasmatica A associata alla gravidanza (PAPP-A), rilasciata in seguito alla rottura della placca aterosclerotica (208,210,211). La PAPP-A è una glicoproteina ad alto peso molecolare (200 kDa) sintetizzata dal sinciziotrofoblasto, usata tipicamente nello screening della sindrome di Down. Dal momento che è una metalloproteinasi specifica secreta dai fibroblasti, essa possiede un potenziale proaterosclerotico (212). Fisiologicamente, la PAPP-A circola in un complesso etero-tetramerico che consta di due subunità legate covalentemente a due subunità della proforma della proteina basica maggiore degli eosinofili (pro-MBP), che costituisce l'inibitore endogeno della PAPP-A (213).

Bayes-Genis e colleghi hanno dimostrato la presenza di PAPP-A nella placca instabile di pazienti deceduti per cause cardiache e hanno descritto aumentati livelli di PAPP-A anche nel siero di pazienti affetti da AMI ed angina instabile (210). La PAPP-A sembra poter essere utilizzata anche in pazienti che non presentano incrementi delle troponine, potendo in tal senso essere utilizzata per identificare soggetti ad alto rischio (214). Tuttavia questo

marcatore non sembrerebbe utile nella diagnosi precoce di AMI (215). Una recente rassegna ha ampiamente trattato i diversi aspetti legati all'utilizzo e all'utilità di questo marcatore, evidenziando l'importante ruolo di PAPP-A nello sviluppo delle lesioni aterosclerotiche, nell'instabilità di placca e nella valutazione della gravità della patologia cardiovascolare (216).

### 5.1.8 Glicogeno Fosforilasi BB

La Glicogeno Fosforilasi (GP), ed in particolare l'isoenzima BB (GPBB), risulta particolarmente sensibile ai deficit di ossigeno a livello dei cardiomiociti (217,218). La GPBB viene rilasciata rapidamente in circolo nelle primissime fasi dell'infarto miocardio (219,220), così come nelle situazioni d'infarto conseguenti alla rivascolarizzazione con by-pass coronarico (221). La GP nei mammiferi ha tre isoenzimi maggiori: BB (brain), MM (muscle), e LL (liver) (222,223). GPBB si trova anche nel muscolo cardiaco (224,225). I tre isoenzimi sono codificati da tre geni distinti e possono essere distinti grazie a proprietà funzionali ed immunologiche (226). Utilizzando un antigene umano purificato isolato da cervello e tessuto cardiaco sono stati costruiti dei metodi immunologici altamente sensibili per la misurazione della GPBB (219,227,228). La GP è un enzima chiave della glicogenolisi ed è un costituente del reticolo sarcoplasmatico (SR) del cardiomiocita (229,230). Il grado di associazione della GP con questo complesso dipende essenzialmente dallo stato metabolico del miocardio ed è altamente sensibile al consumo del glicogeno indotto dall'ischemia (231). Durante la fosforolisi, una volta convertito in una forma solubile, l'enzima può penetrare in forma dimerica attraverso la membrana cellulare alterata fino allo spazio extracellulare (232). GPBB sembra un marcatore promettente per la diagnosi precoce di SCA ed è stato ipotizzato che possa essere utilizzato anche come marcatore precoce di ischemia (233). Tuttavia, in un nostro studio recente, è emerso un incremento dei livelli sierici di GPBB dopo attività fisica intensa, il che ne rifletterebbe una sintesi muscolare, inficiando così la cardiospecificità ed il potenziale utilizzo clinico nella diagnosi della SCA (170).

## 5.2 Marcatori di ischemia

### 5.2.1 Acidi Grassi Liberi

La maggior parte degli acidi grassi liberi sierici (FFAs) si trova legata all'albumina, mentre solo una piccola quantità (FFAu) è presente in forma solubile. Le concentrazioni di questa forma, possono fornire una lettura del meccanismo fisiopatogenetico della patologia coronarica (234,235). Il meccanismo responsabile del rilascio e del mantenimento di questi acidi grassi in seguito all'instaurarsi del processo ischemico non è ancora compreso in dettaglio. L'incremento dei livelli di catecolamine nel sangue suggerisce che l'aumento di FFAu sia dovuto a stimolazione della lipolisi del tessuto adiposo. Nonostante l'ischemia attivi l'idrolisi lipidica nel tessuto cardiaco, è plausibile che i livelli sierici di FFAu siano conseguenti alla liberazione anche da parte di altri tessuti, accompagnata dalla diminuzione dell'utilizzo degli stessi, in conseguenza del processo ischemico.

Diversi dati suggeriscono l'utilizzo dei livelli plasmatici di FFAu come precoce indicatore di ischemia cardiaca. I valori di FFAu sono di 14 volte superiori in pazienti dopo procedura di PTCA (manovra che determina un processo ischemico transitorio), rispetto ai controlli (236). I livelli di FFAu risultano aumentati considerevolmente anche in soggetti con AMI e correlati strettamente ai valori di troponina (237). Un altro aspetto importante è la precocità d'incremento di questo marcatore, ben prima della comparsa del processo necrotico. Inoltre, concentrazioni elevate sembrerebbero predittive di morte improvvisa in pazienti privi di processi ischemici (238). Nondimeno ulteriori trials clinici sono necessari per definire la reale utilità clinica di questo marcatore, in particolar modo nei dipartimenti di medicina d'urgenza.

### 5.3 Peptidi natriuretici

Contestualmente ai marcatori d'ischemia miocardica, la ricerca scientifica s'è focalizzata su marcatori prognostici, altrettanto importanti nella gestione dei pazienti con SCA e strettamente integrati nella pratica clinica.

Il peptide natriuretico cerebrale (Brain Natriuretic Peptide, BNP) ed il frammento N-terminale del suo pro-ormone (NT-proBNP), sono neuro-ormoni prodotti e rilasciati dai miociti cardiaci per aumento dello stress sulla parete ventricolare conseguente ad ischemia o sovraccarico funzionale. Il BNP è sintetizzato in forma di pro-ormone, il quale, per clivaggio enzimatico della

frazione N-terminale, dà origine alla forma plasmatica definitiva. La concentrazione ematica del BNP aumenta significativamente nei pazienti con insufficienza cardiaca, ed il tasso relativo d'incremento sierico è strettamente associato al grado di disfunzione ventricolare sinistra. Il BNP aumenta anche a seguito di AMI ed angina. È stato recentemente dimostrato che le concentrazioni di BNP e NTproBNP, misurate dopo la fase acuta ma entro pochi giorni dalla comparsa di SCA (da 40 a 72 ore dalla comparsa dei primi sintomi), consentono un'accurata valutazione predittiva sugli effetti del rimodellamento ventricolare e sulla risposta alla terapia. Nell'ambito dei pazienti con SCA, quelli senza sopraslivellamento del tratto ST dell'elettrocardiogramma rappresentano una popolazione ad elevato rischio, con una mortalità annua compresa tra il 7-8%. La gestione clinica di questi pazienti è problematica in ambito cardiologico, a causa della mancanza d'indicatori sufficientemente predittivi dell'esito oltre a storia clinica, marcatori flogistici ed i consueti reperti ECG. Secondo studi recenti, l'introduzione di nuovi indicatori biochimici di disfunzione o ischemia del miocardio, primi fra tutti BNP e NT-proBNP, consentirebbe una maggiore accuratezza nella stratificazione del rischio per esiti e mortalità, superiore anche a quella basata sulle troponine, anche e soprattutto in questa particolare categoria di pazienti. In quest'ottica, l'identificazione di pazienti a rischio maggiore, sulla base di valori particolarmente elevati di BNP o NTproBNP, potrebbe essere utile per l'adozione di trattamenti invasivi o farmacologici più aggressivi (carvedilolo, ACE inibitori, rivascolarizzazione coronarica, installazione di dispositivi per defibrillazione o cardioversione) (239). Ciononostante, va ribadito che la determinazione dei peptidi natriuretici nell'approccio diagnostico multidisciplinare alle SCA trova idonea collocazione solo nelle fasi successive alla diagnosi di AMI, giacché riflettono soprattutto il rischio di sviluppare aritmie o rotture ventricolari ed insufficienza cardiaca. Pertanto, essi non sostituiscono ma idealmente affiancano le troponine, le quali sembrano tuttora riflettere più accuratamente il rischio a breve termine del paziente (239,240).

Mentre è stato originariamente riconosciuto un ruolo dei peptidi natriuretici (BNP e NT-proBNP) solo nello scompenso cardiaco, si riconosce oggi a questi marcatori, sulla base di evidenze scientifiche, anche un ruolo nella coronaropatia. È stato infatti ipotizzato un rilascio di peptidi natriuretici direttamente dai cardiomiociti in risposta al processo ischemico, indipendentemente dallo stress della parete cardiaca (241,242). In accordo a questa ipotesi, altri ricercatori hanno dimostrato un aumento dei peptini natriuretici in risposta all'ischemia transitoria presente durante interventi di angioplastica coronarica per via transluminale (243). Successivamente, altri studi clinici hanno confermato questi risultati (244,245).

Rimangono tuttora in discussione alcuni aspetti legati all'efficienza diagnostica dei peptidi natriuretici. Tra questi, la necessità d'ottenere quanto prima una standardizzazione ed armonizzazione dei diversi immunodosag-

gi disponibili, la definizione dei principali parametri di variabilità biologica, la definizione di appropriate soglie diagnostiche suddivise per età, sesso e comorbidità (il BNP aumenta considerevolmente in pazienti con insufficienza renale cronica) e l'identificazione di altre possibili cause morbose che possono contribuire a diminuirne la specificità diagnostica (ad esempio l'anemia).

# 6. Albumina Modificata dall'Ischemia

## 6.1 Generazione dell'Albumina Modificata dall'Ischemia

La maggior parte delle proteine subiscono uno stress ossidativo durante il processo di ischemia-riperfusione, in parte a causa del processo d'ossidazione catalizzato dai metalli. L'albumina, principale proteina con capacità di legare i metalli nel plasma, sembra altamente sensibile a questo processo. Nell'albumina umana intatta, la regione N-terminale, costituita dalla sequenza amminoacidica N-Asp-Ala-His-Lys, costituisce un forte sito per il legame per i metalli di transizione, quali il cobalto, il rame ed il nickel (246). Nonostante il meccanismo preciso non sia ben noto, sembra che le specie reattive dell'ossigeno prodotte durante l'ischemia possano generare radicali liberi idrossilici che portano a modificazioni sito-specifiche dell'estremità N-terminale, con produzione di una variante proteica, convenzionalmente definita "Ischemia Modified Albumin" (IMA) (247). Questa forma modificata di albumina manifesta una diminuita capacità di legare i metalli pesanti, ed in particolar modo il cobalto.

Tradizionalmente, la generazione di IMA inizia entro 6-10 minuti da un evento ischemico, seguita da un rapido e repentino innalzamento della concentrazione ematica che perdura per almeno 6 ore. Questo fenomeno può essere interpretato come una risposta fisiologica dell'organismo alla ridotta perfusione tessutale (248). In condizioni di normale ossigenazione il mediatore HIF-1$\alpha$ (Hypoxia-Inducible Factor-1$\alpha$) viene degradato rapidamente dai proteosomi. In condizioni di ipossia, tuttavia, HIF-1$\alpha$ subisce un processo di stabilizzazione e stimola la trascrizione di geni che promuovono un efficiente processo di adattamento all'ipossia. Il cobalto sembrerebbe stabilizzare HIF-1$\alpha$ attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) per mezzo di un meccanismo non-enzimatico, non-mitocondriale. Sulla base dei dati presenti nell'articolo di Xi e colleghi del 2004, è stato ipotizzato che la generazione in vivo di IMA potrebbe essere interpretata come un meccanismo endogeno di risposta all'ischemia, in grado di prevenire il danno cardiaco, o di limitare l'estensione del processo di necrosi dei miociti (247, 249).

## 6.2 Definizione degli Intervalli di Riferimento

Poichè non esistono indicazioni chiare sugli intervalli di riferimento relativi all'IMA, il nostro gruppo di ricerca si è occupato della valutazione di questo parametro biochimico in diversi gruppi di controlli sani.

In uno studio pubblicato di recente (250), abbiamo valutato l'influenza della razza sui livelli plasmatici di IMA, giacché non esistevano in letteratura pubblicazioni a tale proposito. Nel nostro protocollo di studio sono stati inseriti 34 soggetti sani originari dell'Africa Centrale e residenti in Italia da meno di 5 anni (età mediana 30 anni, range 11-61 anni) mettendoli a confronto con 34 soggetti di razza Caucasica, pareggiati per sesso ed età (mediana: 30 anni, range: 22-50 anni). Come riportato in Tabella 3, la nostra popolazione di soggetti Africani ha mostrato livelli significativamente superiori di IMA, ma non di NT-proBNP, creatinina e albumina, rispetto ai Caucasici.

| | **Africani (34)** | **Caucasici (34)** | ***P*** |
|---|---|---|---|
| **Età, anni** | 30 (11-61) | 30 (22-50) | 0.1 |
| **cTnT, ng/mL** | <0.01 | <0.01 | - |
| **IMA, Kunits/L** | 107.0 (93.1-126.8) | 92 (75.0-104.0) | <0.0001 |
| **NT pro-BNP, pmol/L** | 4.9 (0.6-16.2) | 3.8 (1.7-14.9) | 0.4 |
| **Albumina, g/L** | 43.3 (28.3-48.3) | 42.6 (28-49.3) | 0.6 |
| **Creatinina, μmol/L** | 70.3 (24.8-114.0) | 73.5 (27.4-105.0) | 0.1 |

***Tabella 3. Livelli sierici di IMA nelle due popolazioni studiate.***

La definizione e l'utilizzo di intervalli di riferimento deve quindi prendere in considerazione le caratteristiche demografiche della popolazione di riferimento, e come evidenziato dal nostro studio, deve tener conto anche della razza. Questo costituisce un passo essenziale per ridurre la probabilità di errori post-analitici (251,252).

Precedentemente avevamo studiato l'influenza dell'esercizio fisico sui valori di IMA, valutando il suo comportamento in atleti professionisti (253). In particolare, i valori di IMA sono stati misurati in 30 ciclisti ed in 30 sciatori di fondo. Gli atleti, con l'ausilio di un questionario, sono stati suddivisi in base alla durata dell'esercizio fisico aerobico (bassa durata allenamento: da 30 a 90 min/giorno; durata elevata: >90 min/giorno). Come si evince dai risultati dello studio, solo i soggetti sottoposti ad elevato sforzo

fisico, indipendentemente dalla disciplina sportiva, presentano un aumento statisticamente significativo dei valori di IMA. Sorprendentemente, 3 atleti mostrano valori estremamente elevati (>180 kU/L).

Uno studio analogo condotto su 50 ciclisti professionisti al di fuori della stagione delle competizioni, ha messo in luce livelli aumentati di IMA (254). Recentemente, abbiamo anche valutato i valori di IMA in 10 soggetti sani Caucasici allenati che hanno svolto una maratona su un percorso di 21-km. In questo caso, lo sforzo fisico non ha determinato un incremento dei valori di IMA (170). Probabilmente questo risultato, diverso dai precedente, è imputabile sia al diverso tipo di esercizio fisico, sia alla tempistica del prelievo. Ad ogni modo, abbiamo comunque dimostrato che ai fini di un utilizzo dell'IMA per la diagnosi di AMI, una valutazione del grado di attività fisica svolto è sicuramente da tenere in considerazione per evitare errori preanalitici.

## 6.3 Determinazione dell'Albumina Modificata dall'Ischemia

Il dosaggio dell'IMA viene tradizionalmente eseguito su siero o su plasma eparinizzato con un metodica colorimetrica quantitativa, sviluppata nel 2000 da Bar-Or e colleghi (255). Il test è semplice e riproducibile, poiché richiede l'utilizzo di reagenti chimici facilmente acquistabili e di un semplice spettrofotometro. Nello specifico, una soluzione allo 0.1% di Cloruro di Cobalto viene aggiunta al campione e, dopo una fase d'incubazione, il cobalto libero (non legato all'estremità N-terminale dell'albumina) viene misurato dopo legame al Ditiotritolo (DTT), che costituisce pertanto l'indicatore colorimetrico finale. La reazione viene bloccata da cloruro di sodio (NaCl) ed il colore sviluppato viene letto ad una lunghezza d'onda compresa tra 470 e 500 nm. Il bianco viene preparato allo stesso modo, ad esclusione dell'utilizzo del DTT. Quando nel campione sono presenti basse quantità di IMA, la maggior parte del cobalto addizionato risulta legato all'albumina normale, e viene così misurata una quantità inferiore di cobalto. Al contrario, nei campioni contenenti elevate quantità di IMA, all'albumina si lega una quantità inferiore di cobalto, che risulta quindi libero di reagire con il DTT (Figura 1).

I valori attesi di IMA, espressi in kU/L, possono essere ottenuti interpolando il valore di IMA ottenuto da una curva standard. Il test è stato approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA), ed il suo utilizzo implementato

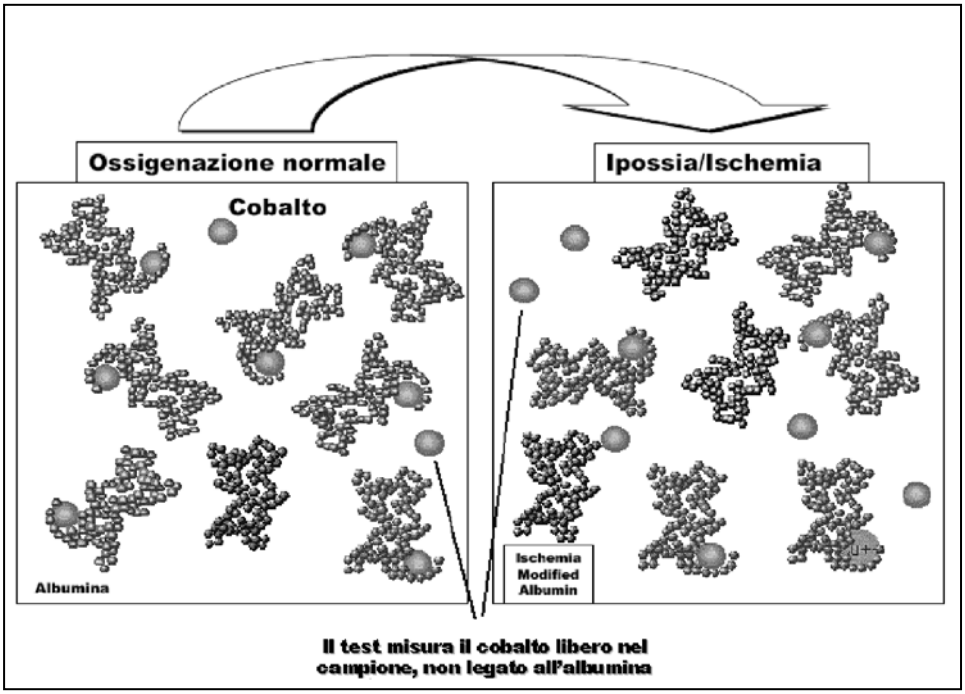



*Figura 1. Principio del dosaggio dell'Ischemia Modified Albumin.*

su molte piattaforme analitiche automatizzate (256). La linearità del test è compresa tra 16 e 162 kU/L, con un limite di sensibilità di 13 kU/L. L'intervallo di riferimento per una popolazione Caucasica sana va da 52 a 116 kU/L, a seconda della popolazione di riferimento, con un 95° percentile convenzionalmente fissato da 85 a 92 kU/L (253,257,258). L'imprecisione analitica della metodica risulta inferiore al 10% (259). Nonostante non siano state riportate interferenze da emoglobina o bilirubina, è stata osservata una significativa correlazione inversa tra IMA, acido lattico e albumina. Valori di albumina estremi (<20 g/L or >55 g/L) e concentrazioni elevate di lattato dovrebbero essere tenute in considerazione quando si adottano i limiti decisionali, in quanto esse potrebbero inficiare la determinazione (254,258). A questo proposito, è stata suggerita una formula di correzione (260) che tiene conto dei valori di albumina dei soggetti studiati. La formula è la seguente: [(concentrazione di albumina nel campione /concentrazione mediana di albumina nella popolazione di controllo)]*[valore ottenuto di IMA] (260).

## 6.4 Albumina Modificata dall'Ischemia nella Sindrome Coronarica Acuta

Una tempestiva diagnosi differenziale tra ischemia miocardica ed altre potenziali cause di dolore toracico è essenziale, al fine di operare una scelta terapeutica tempestiva ed idonea al tipo di patologia. I dati della letteratura corrente indicano che l'IMA è sempre aumentata in pazienti con SCA, a partire dalla comparsa di ischemia miocardia transitoria, fin dopo interventi di rivascolarizzazione. Proprio per questo motivo, l'IMA è il primo biomarcatore di ischemia miocardica approvato per uso diagnostico dalla FDA. Nondimeno, i molti studi clinici definiscono tuttora un quadro eterogeneo, complesso e talora contraddittorio. A dispetto di una bassa specificità (l'IMA aumenta in tutte le condizioni caratterizzate da ipossia locale o sistemica), il principale vantaggio dell'IMA nella strategia diagnostica della SCA sembrerebbe risiedere nel suo elevato valore predittivo negativo ed il marcatore potrebbe essere utilizzato in una strategia di screening od esclusione della SCA (261,262), analogamente al ruolo del D-dimero nella diagnosi di tromboembolismo venoso (263). Nella pratica clinica, l'elevato valore predittivo negativo dell'IMA potrebbe aumentare l'efficacia diagnostica dei marcatori convenzionali di SCA, consentendo di escludere dalla diagnosi pazienti con valori inferiori alla soglia diagnostica (261). Per questa ragione, la misurazione dell'IMA dovrebbe sempre associarsi a quella di marcatori convenzionali di necrosi (CK-MB e soprattutto troponine cardiospecifiche), il che consentirebbe di aumentare considerevolmente la sensibilità della strategia diagnostica (fino al 97%) (264). Un ulteriore vantaggio è rappresentato dal fatto che un aumento dell'IMA, previa esclusione di altre condizioni ischemiche extra-cardiache concomitanti, consentirebbe il riconoscimento dell'ischemia cardiaca ben prima della comparsa del danno cardiaco irreversibile, promuovendo l'adozione di interventi terapeutici precoci con evidenti ricadute favorevoli nella prognosi del paziente e nel razionale impiego delle risorse.

## 6.5 Albumina Modificata dall'Ischemia nelle patologie non cardiache

Poiché l'albumina umana reagisce con i radicali liberi generati dal danno ischemia-riperfusione, la generazione dell'IMA non può essere specifica dell'ischemia cardiaca ma essa può essere prodotta in tutte quelle condizioni

caratterizzate da ipossia locale o generalizzata, e da aumentato stress ossidativo (247).

### 6.5.1 Albumina Modificata dall'Ischemia nelle vasculopatie periferiche

In disaccordo con la pregressa letteratura scientifica (265), in uno studio condotto su 35 soggetti affetti da vasculopatia periferica (257), non abbiamo osservato livelli aumentati di IMA rispetto ai controlli sani (Tabella 4).

| | **Controlli (n=20)** | **Pazienti arteriopatici (n=35)** | ***P*** |
|---|---|---|---|
| **CTnT, ng/mL** | <0.01 | 0.02±0.01 | <0.0001 |
| **IMA, Kunits/L** | 100.7±8.4 | 95.5±14 | 0.167 |
| **Pro-BNP, pmol/L** | 7.47±6 | 62.6±85 | <0.0001 |

***Tabella 4. Distribuzione dei valori di IMA, cTnT ed NT-proBNP nei pazienti arteriopatici e nei controlli.***

Un aspetto fondamentale per spiegare tale discrepanza è probabilmente rappresentato dal tipo di popolazione di controllo. Sono stati infatti arruolati soggetti privi di vasculopatia, ma caratterizzati dagli stessi fattori di rischio cardiovascolare della popolazione di arteriopatici (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia). L'utilizzo di tale popolazione di controllo ci ha permesso di affermare che non è la vasculopatia *per sè* (e quindi la vaso-occlusione) a determinare una liberazione di IMA, ma i fattori di rischio ad essa correlati, primo fra tutti il diabete che determina danno ossidativo e produzione di radicali liberi.

### 6.5.2. Albumina Modificata dall'Ischemia nei pazienti dializzati

Lo studio condotto su 45 pazienti sottoposti a sedute di emodialisi con 3 sedute settimanali ha dimostrato che nelle prime ore dopo la seduta dialitica si assiste ad un incremento dei valori di IMA (266) (Tabella 5).

| | **Pre-dialisi** | **Post-dialisi** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| cTnT, ng/mL | 0.044 (0.037-0.071) | 0.029 (0.032-0.059) | 0.016 |
| IMA, Kunits/L | 79.00 (75.19-80.50) | 105.0 (103.4-109.5) | <0.0001 |
| CK-MB, μg/L | 2.50 (2.58-3.25) | 2.33 (2.33-2.97) | <0.0001 |
| Mioglobina, μg/L | 148.7 (148.5-229.2) | 128.1 (120.9-186.4) | <0.0001 |

***Tabella 5 Valori di cTnT, IMA, CK-MB e mioglobina prima e dopo la seduta dialitica.***

Una possibile spiegazione è che il processo dialitico è spesso associato ad eventi ischemici, come i processi di ischemia ed ipoperfusione associati alla formazione della fistola artero-venosa (267). L' ''Ischemic steal syndrome'' (ISS) è un'altra possible complicanza dell'accesso artero-venoso e si manifesta in circa il 10% dei casi (268). Le basi fisiopatologiche di questa condizione sono da ricercare in una marcata riduzione del flusso retrogrado nel segmento arterioso distale alla fistola, indotta da una bassa resistenza del flusso in uscita dalla fistola stessa (268).

### 6.5.3 Albumina Modificata dall'Ischemia in pazienti sclerodermici

Dal momento che, come precedentemente affermato, l'IMA può essere prodotta anche durante eventi ischemici a livello periferico, abbiamo studiato una popolazione di 40 donne affette da sclerosi sistemica (269), dimostrando in tali soggetti un incremento dei livelli di IMA (Tabella 6).

| | **Controlli** | **Pazienti SSc** | ***P*** |
|---|---|---|---|
| **n.** | 40 | 40 | n.s. |
| **Età, anni** | 55 (52-68) | 56 (22-75) | n.s. |
| **HS-PCR, mg/L** | 0.7 (0.3-5.3) | 3 (0.2-18) | 0.0005 |
| **Albumina, g/L** | 41.6 (28-49.3) | 41.5 (21-50.2) | n.s. |
| **Creatinina, μmol/L** | 73.4 (27.4-106) | 63.6 (27.4-96.4) | n.s. |
| **VES** | 9 (7-13) | 26 (2-80) | 0.0004 |
| **cTnT, ng/mL** | <0.01 | <0.01 | n.s. |
| **IMA, Kunits/L** | 93 (75-117) | 106 (86-146) | <0.0001 |
| **NT-proBNP, pg/mL** | 37 (14-228) | 89 (21-691) | <0.0001 |

***Tabella 6. Parametri demografici e biochimici nei pazienti affetti da sclerosi sistemica e nei controlli.***

Anche in questo caso, come già descritto, un incremento dei livelli di IMA sembrerebbe riscontrarsi in tutte le patologie caratterizzate da processi di ischemia-riperfusione e stress ossidativo che colpiscono diversi organi. La Sclerosi Sistemica è una patologia caratterizzata da vasculopatia, con processi ischemici diffusi e coinvolgimento a livello dei vasi digitali. Molti studi hanno inoltre confermato l'importanza della produzione di specie reattive dell'ossigeno come mediatori di danno durante il processo di ischemia-riperfusione, e probabilmente tale produzione potrebbe spiegare anche l'origine non-cardiaca di IMA, come suggerito da Borderie (270).

## 6.5.4 Albumina Modificata dall'Ischemia in gravidanza

È stato recentemente dimostrato un incremento dei livelli di IMA in 12 donne gravide sane (271). Questo aumento sembrerebbe caratteristico del primo trimestre di gravidanza (271,272). In realtà in uno studio da noi condotto su una casistica di 37 donne in diversa età gestazionale, abbiamo osservato una differenza significativa nei valori di IMA tra primo e secondo trimestre (92.5 vs. 107 kU/L, p=0.005), ma non tra controlli e donne in primo trimestre di gravidanza (89.5 vs. 92.5, p=n.s.) (273).

Studi realizzati utilizzando ultrasonografia hanno dimostrato che nelle gravidanze fisiologiche il circolo sanguigno definitivo uterino-placentare si stabilisce solamente dopo la 12° settimana gestazionale (274,275). Durante le prime fasi dell'impianto, i villi citotrofoblastici possono agire come valvole regolatrici del flusso sanguigno nello spazio intervilloso, allo scopo di proteggere l'embrione dalla forza del flusso sanguigno materno. Questo grado di ipossia fisiologica sembrerebbe importante nell'attivazione di HIF-1□, con conseguente aumento della produzione da parte dei trofoblasti di molti fattori di crescita e angiogenetici (276). La formazione dell'IMA potrebbe quindi essere considerata un fattore chiave nell'attivazione di HIF-1 a partire dalla fine del primo trimestre, confermando la nostra ipotesi riguardo la produzione di IMA come risposta endogena al processo ischemico (247).

Questo evento si verifica sia nelle gravidanze fisiologiche a partire dalla 12° settimana, sia, in maggior misura e più precocemente, in quelle caratterizzate da processi patologici, come ad esempio la preeclampsia. A questo riguardo, Papageorghiou e colleghi (277) hanno osservato un incremento dei valori di IMA in donne affette da pre-eclampsia già durante il primo trimestre, una manifestazione clinica di alterazione dello sviluppo del trofoblasto endovascolare. La determinazione dei livelli sierici di IMA durante il primo trimestre di gestazione, periodo in cui come abbiamo precedentemente sottolineato i valori risultano normali nelle situazioni fisiologiche, potrebbe essere utilizzata nei casi patologici come marcatore di anomalo sviluppo della placenta (278).

### 6.5.5 Albumina Modificata dall'Ischemia durante intervento chirurgico

Allo scopo di verificare se il trauma chirurgico potesse determinare *per sé* un'aumentata produzione di IMA, abbiamo studiato una popolazione di 37 soggetti privi di eventi cardiovascolari pregressi, sottoposti in elezione ad intervento chirurgico ortopedico (10 artroplastiche dell'anca, 14 stabilizzazioni

della colonna e 13 artroplastiche del ginocchio). I valori di IMA sono risultati significativamente aumentati a 4 e 72 ore dopo l'intervento, rispetto ai valori preoperatori (132 vs. 113 kunits/L, p=0.02 e 151 vs. 113 kunits/L, p<0.001) (279). Gli eventi di ipossia-riperfusione caratteristici degli interventi chirurgici spiegherebbero tale aumento di IMA di origine non-cardiaca.

# Conclusioni

La maggior parte dei marcatori biologici oggi disponibili per l'identificazione o la valutazione del sospetto di SCA dipende ancora dalla necrosi del miocita. Sulla base dei recenti progressi in ambito terapeutico, quest'approccio diagnostico appare limitante, poiché il riconoscimento precoce della SCA consentirebbe oggi più che mai d'influenzare positivamente la prognosi dei pazienti.

Dopo anni di stallo, nuovi e promettenti marcatori biochimici sembrano emergere, soprattutto per la valutazione di pazienti con quadri clinici ed elettrocardiografici meno suggestivi. L'IMA, come indicatore molto precoce di ischemia miocardica, può predire l'insorgenza di danno cardiaco irreversibile prima della necrosi, consentendo una gestione clinica più efficiente ed appropriata di pazienti a rischio lieve-intermedio, con un impatto clinico ed economico rilevante. A causa del suo elevato valore predittivo negativo, essa consentirebbe infatti d'abbattere i costi e l'inappropriatezza delle richieste d'alcune indagini diagnostiche. Il contributo della misurazione dell'IMA nell'approccio diagnostico a pazienti con sospetta SCA è ad oggi ancora oggetto di studio, congiuntamente all'appropriato utilizzo nell'ambito di una valutazione multiparametrica. Se studi clinici attendibili confermeranno l'efficienza di questo e di altri promettenti marcatori in strategie d'esclusione e di valutazione prognostica di pazienti con SCA, è possibile prevedere una nuova era nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti con ischemia miocardica.

# Bibliografia

1. Madsen M., Gudnason V., Pajak A., et al; EUROCISS Research Group. Population-based register of acute myocardial infarction: manual of operations. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil 2007;14:S3-22.
2. Kalra S., Duggal S., Valdez G., Smalligan RD.: Review of acute coronary syndrome diagnosis and management. Postgrad. Med 2008;120:18-27.
3. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-Stsegment 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.
4. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart. J 2002;23:1809-40.
5. White H.D., Chew D.P.: Acute myocardial infarction. Lancet 2008;372:570-84.
6. Storrow A.B., Gibler W.B.: Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. Ann. Emerg. Med 2000;35:449-61.
7. Mebazaa A., Gheorghiade M., Piña I.L., et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. Crit. Care. Med 2008;36:S129-39.
8. Wenaweser P., Windecker S.: Acute coronary syndromes: management and secondary prevention. Herz 2008;33:25-37.
9. Pollack C.V. Jr, Braunwald E.: 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. Ann. Emerg. Med 2008;5:591-606.
10. Panteghini M.: Acute coronary syndrome. Biochemical strategies in the troponin era. Chest 2002;122:1428-35.
11. Clerico A.: The increasing impact of laboratory medicine on clinical cardiology. Clin. Chem. Lab. Med 2003;41:871-83.
12. Collinson P.O.: Early diagnosis of myocardial infarction: why measure cardiac enzymes? J. Clin. Pathol 1998;51:2-4.
13. Panteghini M.: Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. Eur. Heart. J 2004;25:1187-96.

14. Wu A.H.B., Apple F.S., Gibler W.B., Jesse R.L., Warshaw M.H., Waldes R.: National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratori Practice. Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin. Chem 1999;45:1104-21.
15. Dolci A., Panteghini M.: The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin. Chim. Acta 2006;369:179-87.
16. Scirica B.M., Morrow D.A.: Troponins in acute coronary syndromes. Prog. Cardiovasc. Dis 2004;47:177-88.
17. Tello-Montoliu A., Marín F., Roldán V., et al. A multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. J. Intern. Med 2007;262:651-8.
18. Giannitsis E., Kurz K., Katus HA.: Multimarker strategy in acute coronary syndrome-pro-multimarker. Acute. Card. Care 2007;9:6-9.
19. Mitchell A.M., Garvey J.L., Kline J.A.: Multimarker panel to rule out acute coronary syndromes in low-risk patients. Acad. Emerg. Med 2006;13:803-6.
20. Mair J., Dienstl F., Puschendorf B.: Cardiac troponin T in the diagnosis of myocardial injury. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci 1992;29:31-57.
21. Khan I.A., Tun A., Wattanasauwan N., et al. Elevation of serum cardiac troponin I in noncardiac and cardiac diseases other than acute coronary syndromes. Am. J. Emerg. Med 1999;17:225-9.
22. Rosenbaum L.S., Januzzi J.L.: Moving troponin testing into the 21st century: will greater sensitivity be met with greater sensibility? Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets 2008;8:118-26.
23. Higgins J.P., Higgins J.A.: Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. Clin. Invest. Med 2003;26:133-47.
24. Solaro R.J., Rosevear P., Kobayashi T.: The unique functions of cardiac troponin I in the control of cardiac muscle contraction and relaxation. Biochem. Biophys. Res. Commun 2008;369:82-7.
25. Takeda S., Yamashita A., Maeda K., et al. Structure of the core domain of human cardiac troponin in the Ca(2+)-saturated form. Nature 2003;424:35-41.
26. Finsterer J., Stöllberger C., Krugluger W.: Positive troponin-T in noncompaction is associated with neuromuscular disorders and poor outcome. Clin. Res. Cardiol. 2007;96:109-13.
27. Finsterer J., Stöllberger C.: Noncompaction and neuromuscular disease with positive troponin-T in a nonagenerian. Clin. Cardiol 2007;30:527-8.
28. Tsai S.H., Chu S.J., Hsu C.W., Cheng S.M., Yang S.P.: Use and interpretation of cardiac troponins in the ED. Am. J. Emerg. Med 2008;26:331-41.

29. Kragten J.A., Hermens W.T., van Dieijen-Visser M.P.: Cardiac troponin T release into plasma after acute myocardial infarction: only fractional recovery compared with enzymes. Ann. Clin. Biochem 1996;33:314-23.
30. Lippi G., Montagnana M., Salvagno G.L., Guidi G.C.: Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. CJEM 2006;8:27-31.
31. Panteghini M., Cuccia C., Pagani F., et al. Coronary angiographic findings in patients with clinical unstable angina according to cardiac troponin I and T concentrations in serum. Arch. Pathos. Lab. Med 2002;126:448-51.
32. Panteghini M.: Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. Available from xxxx http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm.
33. Jaffe A.: Caveat emptor. Am. J. Med 2003;115:241-4.
34. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai 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.
35. Venge P., Lagerqvist B., Diderholm E., et al. Clinical performance of three cardiac troponin assays in patients with unstable coronary artery disease. Am. J. Cardiol 2002;89:1035-41.
36. James S., Armstrong P., Califf R., 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.
37. Apple F.S., Wu A.H.B.: Myocardial infarction redefined: role of cardiac troponin testing. Clin. Chem 2001;47:377-9.
38. Apple F.S., Quist H.E., Doyle P.J., et al. 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.
39. Panteghini M., Pagani F., Yeo K.T.J., et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. Clin. Chem 2004;50:327-32.
40. Galvani M., Panteghini M., Ottani F., 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.
41. Apple F.S., Wu A.H., Jaffe A.S.: 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.

42. Sheehan P., Blennerhassett J., Vasikaran S.D.: Decision limit for troponin I and assay performance. Ann. Clin. Biochem 2002;39:231-6.
43. Panteghini M., Bonora R., Pagani F., Buffoli F., Cuccio C.: Rapid and highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardial cell damage. Clin. Chem 1997;43:1464-5.
44. Panteghini M.: The measurement of cardiac markers. Where should we focus? Am. J. Clin. Pathol 2002;118:354-61.
45. Apple F.S.: Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. Clin. Chem 1999;45:18-20.
46. Panteghini M.: Current concepts in standardization of cardiac marker immunoassays. Clin. Chem. Lab. Med 2004;42:3-8.
47. Panteghini M.: Performance of today's cardiac troponin assays and tomorrow's. Clin. Chem 2002;48:809-10.
48. Wu A.H., Feng Y.J., Moore R., et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. Clin. Chem 1998;4:1198-208.
49. Heeschen C., Deu A., Langenbrink L., Goldmann B.U., Hamm C.W.: Analytical and diagnostic performance of troponin assays in patients suspicious for acute coronary syndromes. Clin. Biochem 2000;33:359-68.
50. Ammann P., Fehr T., Minder E.I., Gunter C., Bertel O.: Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. Intensive. Care. Med 2001;27:965-9.
51. Ammann P., Maggiorini M., Bertel O., 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.
52. Bakshi T.K., Choo M.K., Edwards C.C., Scott A.G., Hart H.H., Armstrong G.P.: Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. Intern. Med. J 2002;32:520-5.
53. Burness C.E., Beacock D., Channer K.S.: Pitfalls and problems of relying on serum troponin. QJM 2005;98:365-71.
54. Diris J.H., Hackeng C.M., Kooman J.P., Pinto Y.M., Hermens W.T., van Dieijen-Visser M.P.: Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. Circulation 2004;109:23-5.
55. James P., Ellis C.J., Whitlock R.M., McNeil A.R., Henley J., Anderson N.E.: Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. BMJ 2000;320:1502-4.
56. Jeremias A., Gibson C.M.: Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. Ann. Intern. Med 2005;142:786-91.
57. La Vecchia L., Ottani F., Favero L., et al. Increased cardiac troponin I on

admission predicts in-hospital mortality in acute pulmonary embolism. Heart 2004;90:633-7.
58. Moller N., Foss A.C., Gravholt C.H., Mortensen U.M., Poulsen S.H., Mogensen C.E.: Myocardial injury with biomarker elevation in diabetic ketoacidosis. J. Diabetes. Complications 2005;19:361-3.
59. Spies C., Haude V., Fitzner R., et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. Chest 1998;113:1055-63.
60. Edouard A.R., Benoist J.F., Cosson C., Mimoz O., Legrand A., Samii K.: Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion. Intensive. Care. Med 1998;24:569-73.
61. Edouard A.R., Felten M.L., Hebert J.L., Cosson C., Martin L., Benhamou D.: Incidence and significance of cardiac troponin I release in severe trauma patients. Anesthesiology 2004;101:1262-8.
62. Mahajan N., Mehta Y., Rose M., Shani J., Lichstein E.: Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. Int. J. Cardiol 2006;111:442-9.
63. Feng J., Schaus B.J., Fallavollita J.A., Lee T.C., Canty Jr J.M.: Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. Circulation 2001;103:2035-7.
64. Foo R.S., Mani K., Kitsis R.N.: Death begets failure in the heart. J. Clin. Invest 2005;115:565-71.
65. Wencker D., Chandra M., Nguyen K., et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. J. Clin. Invest 2003;111:1497-504.
66. Jensen J.K., Atar D., Mickley H.: Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. Am. J. Cardiol 2007;99:867-70.
67. Kathiresan S., Servoss S.J., Newell J.B., et al. Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality. Am. J. Cardiol 2004;94:879-81.
68. Ranasinghe A.M., Quinn D.W., Pagano D., et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. Circulation 2006;114:I245-50.
69. Selvanayagam J.B., Pigott D., Balacumaraswami L., Petersen S.E., Neubauer S., Taggart D.P.: Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. J. Am. Coll. Cardiol 2005;45:629-31.
70. Baillard C., Boussarsar M., Fosse J.P., et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intensive. Care. Med 2003;29:584-9.
71. Mullner M., Hirschl M.M., Herkner H., et al. Creatine kinase-MB fraction and cardiac troponin T to diagnose acute myocardial infarction after car-

diopulmonary resuscitation. J. Am. Coll. Cardiol 1996;28:1220-5.
72. Iser D.M., Thompson A.J., Sia K.K., Yeomans N.D., Chen R.Y.: Prospective study of cardiac troponin I release in patients with upper gastrointestinal bleeding. J. Gastroenterol. Hepatol 2008;23:938-42.
73. Wallace T.W., Abdullah S.M., Drazner M.H., et al. Prevalence and determinants of troponin T elevation in the general population. Circulation 2006;113:1958-65.
74. Lauer B., Niederau C., Kühl U., et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J. Am. Coll. Cardiol 1997;30:1354-9.
75. Smith S.C., Ladenson J.H., Mason J.W., et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis, experimental and clinical correlates. Circulation 1997;95:163-8.
76. Attali P., Aleil B., Petitpas G., et al. Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin-I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin. Cardiol 1998;21:353-6.
77. La Vecchia L.: Sensitivity and long-term prognostic value of cardiac troponin I increase shortly after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin. Cardiol 1999;22:252-3.
78. Okmen E., Cam N., Sanli A., et al. Cardiac troponin I increase after successful percutaneous coronary angioplasty: predictors and long-term prognostic value. Angiology 2006;57:161-9.
79. Cavallini C., Savonitto S., Violini R., et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CKMB and PCI study. Eur. Heart. J 2005;26:1494-8.
80. Nageh T., Sherwood R.A., Harris B.M., et al. Prognostic role of cardiac troponin I after percutaneous coronary intervention in stable coronary disease. Heart 2005;91:1181-5.
81. Okmen E., Kasikcioglu H., Sanli A., et al. Correlations between cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine phosphokinase MB elevation following successful percutaneous coronary intervention and prognostic value of each marker. J. Invasive. Cardiol 2005;17:63-7.
82. Motamed C., Motamed-Kazerounian G., Merle J.C., et al. Cardiac troponin I assessment and late cardiac complications after carotid stenting or endarterectomy. J. Vasc. Surg 2005;41:769-74.
83. Berroeta C., Provenchere S., Mongredien A., et al. The use of cardiac troponins (T or I) measurement in cardiology and various clinical setting. Ann. Fr. Anesth. Reanim 2006;25:1053-63.
84. Brandt R.R., Filzmanier K., Hanrath P.: Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. Am. J. Cardiol 2001;81:1326-8.
85. Bonnefoy E., Gordon P., Kirkorian G., et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur. Heart.

J 2000;21:832-6.
86. Imazio M., Demichelis B., Cecchi E., et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. J. Am. Coll. Cardiol 2003;42:2144-8.
87. Missov E., Calzolari C., Pau B.: Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. Circulation 1997;96:2953-58.
88. La Vecchia L., Mezzena G., Ometto R., et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure nonmyocardial ischemic origin. Am. J. Cardiol 1997;80:88-90.
89. Rodriguez-Reyna T.S., Arrieta O., Castillo-Martinez L., et al. Tumour Necrosis Factor alpha and Troponin T as predictors of poor prognosis in patients with stable heart failure. Clin. Invest. Med 2005;28:23-9.
90. Perna E.R., Címbaro Canella J.P., Macin S.M.: Importance of myocardial damage in acute decompensated heart failure: changing the paradigm from a passive to an active process. Minerva. Cardioangiol 2005;53:523-35.
91. Missov E., Mair J.: A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. Am. Heart. J 1999;138:95-9.
92. Setsuda K., Seino Y., Takahashi N., et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. Am. J. Cardiol 1999;84:608-11.
93. Perna E.R., Macin S.M, Parras J.I., et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. Am. Heart. J 2002;143:814-20.
94. Horacek J.M., Pudil R., Tichy M., et al. The use of biochemical markers in cardiotoxicity monitoring in patients treated for leukemia. Neoplasma 2005;52:430-4.
95. Youssef G., Links M.: The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. Am. J. Cardiovasc. Drugs 2005;5:233-43.
96. Adamcova M., Sterba M., Simunek T., et al. Troponin as a marker of myocardiac damage in drug-induced cardiotoxicity. Opin. Drug. Saf 2005;4:457-72.
97. Sparano J.A., Brown D.L., Wolff A.C.: Predicting cancer therapy-induced cardiotoxicity: the role of troponins and other markers. Export. Drug. Saf 2002;25:301-11.
98. Abaci A., Ekici E., Oguzhan A., et al. Cardiac troponins T and I in patients with end-stage renal disease: the relation with left ventricular mass and their prognostic value. Clin. Cardiol 2004;27:704-9.
99. Hamm C.W., Giannitsis E., Katus H.A.: Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. Circulation 2002;106:2871-2.
100. Stolear J.C., Georges B., Shita A., et al. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular haemodialysis.

Nephrol. Dial. Transplant 1999;14:1961-7.
101. Freda B.J., Tang W.H., Van Lente F., et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. J. Am. Coll. Cardiol 2002;40:2065-71.
102. Choy J.B., Armstrong P.W., Ulan R.A., et al. Do cardiac troponins provide prognostic insight in hemodialysis patients? Can. J. Cardiol 2003;19:907-11.
103. Lowbeer C., Ottosson-Seeberger A., Gustafsson S.A., et al. Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. Nephrol. Dial. Transplant 1999;14:1948-55.
104. Iliou M.C., Fumeron C., Benoit M.O., et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: chronic haemodialysis and new cardiac markers evaluation (CHANCE) study. Nephrol. Dial. Transplant 2001;16:1452-58.
105. Mallamaci F., Zoccali C., Parlongo S., et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am. J. Kidney. Dis 2002;40:68-75.
106. Apple F.S., Murakami M.M., Pearce L.A., et al. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, highsensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in endstage renal disease for all-cause death. Clin. Chem 2004;50:2279-85.
107. Ooi D.S., Zimmerman D., Graham J., et al. Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. Clin. Chem 2001;47:412-7.
108. Dierkes J., Domrose U., Westphal S., et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. Circulation 2000;102:1964-9.
109. Deegan P.B., Lafferty M.E., Blumsohn A., et al. Prognostic value of troponin T in hemodialysis patients is independent of comorbidity. Kidney. Int 2001;60:2399-405.
110. Beciani M., Tedesco A., Violante A., et al. Cardiac troponin I (2nd generation assay) in chronic haemodialysis patients: prevalence and prognostic value. Nephrol. Dial. Transplant 2003;18:942-6.
111. Roberts M.A., Fernando D., Macmillan N., et al. Single and serial measurements of cardiac troponin I in asymptomatic patients on chronic hemodialysis. Clin. Nephrol 2004;61:40-6.
112. Kiuchi K., Takno T., Ohta M., et al. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease in type 2 diabetes patients. Heart. 2001;85:87-91.
113. Wu A.H.B., Feng Y.J., Roper K., et al. Cardiac troponins T and I before and after renal transplantation. Clin. Chem 1997;43:411-2.
114. Ooi D.S., Isotalo P.A., Veinot J.P.: Correlation of antemortem serum creatine kinase, creatine kinase–MB, troponin I, and troponin T with cardiac

pathology. Clin. Chem 2000;46:338-44.
115. Douketis J.D., Leeuwenkamp O., Grobara P., et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponins in patients with submassive pulmonary embolism. J. Thromb. Haemost 2005;3:508-13.
116. Giannitis E., Muller-Bardorff M., Volkhard K., et al. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000;102:211-7.
117. Müller-Bardorff M., Weidtmann B., Giannitsis E., et al. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. Clin. Chem 2002;48:673-5.
118. Lippi G., Favaloro E.J.: Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. Thromb. Haemost 2008;99:1134-6.
119. Pruszczyk P., Bochowicz A., Torbicki A., et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest 2003;123:1947-52.
120. Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M., et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. Circulation 2002;106:1263-8.
121. Maeder M., Fehr T., Rickli H., et al. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. Chest 2006;129:1349-66.
122. ver Elst K.M., Spapen H.D., Nguyen D.N., et al. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. Clin. Chem 2000;46:650-7.
123. Arlati S., Brenna S., Prencipe L., et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. Intensive. Care. Med 2000;26:31-7.
124. Harvey M.G., Hancox R.J.: Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg. Med. Australas 2004;16:212-5.
125. Favory R., Lancel S., Tissier S., Mathieu D., Decoster B., Neviere R.: Myocardial dysfunction and potential cardiac hypoxia in rats induced by carbon monoxide inhalation. Am. J. Respir. Crit. Care. Med 2006;174:320-5.
126. Satran D., Henry C.R., Adkinson C., Nicholson C.I., Bracha Y., Henry T.D.: Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J. Am. Coll. Cardiol 2005;45:1513-6.
127. Cheung R.T., Hachinski V.: The insula and cerebrogenic sudden death. Arch. Neurol 2000;57:1685-8.
128. Macmillan C.S., Grant I.S., Andrews P.J.: Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid haemorrhage: time for active management? Intensive. Care. Med. 2002;28:1012-23.

129. Tung P., Kopelnik A., Banki N., et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. Stroke 2004;35:548-51.
130. Naidech A.M., Kreiter K.T., Janjua N., et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. Circulation 2005;112:2851-6.
131. Di Angelantonio E., Fiorelli M., Toni D., et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2005;76:76-81.
132. Walczak T.S., Leppik I.E., D'Amelio M., et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy—a prospective cohort study. Neurology 2001;56:519-25.
133. Tellez-Zenteno J.F., Ronquillo L.H , Wiebe S.: Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. Epilepsy. Res 2005;65:101-15.
134. Woodruff B.K., Britton J.W., Tigaran S., et al. Cardiac troponin levels following monitored epileptic seizures. Neurology 2003;60:1690-2.
135. Li S.F., Zapata J., Tillem E.: The prevalence of false-positive cardiac troponin I in ED patients with rhabdomyolysis. Am. J. Emerg. Med 2005;23:860-3.
136. Punukollu G., Gowda R.M., Khan I.A., et al. Elevated serum cardiac troponin I in rhabdomyolysis. Int. J. Cardiol 2004;96:35-40.
137. Hamilton J.S., Sharpe P.C.: Two cases of inflammatory muscle disease presenting with raised serum concentrations of troponin T. Clin. Pathol 2005;58:1323-4.
138. White G.H., Tideman P.A.: Increased troponin T in a patient with dermatomyositis. Clin. Chem 2001;47:1130-1.
139. Kobayashi S., Tanaka M., Tamura N., Hashimoto H., Hirose S.: Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. Lancet 1992;340:726.
140. Kiely P.D., Bruckner F.E., Nisbet J.A., Daghir A.: Serum skeletal troponin I in inflammatory muscle disease: relation to creatine kinase, CKMB and cardiac troponin I. Ann. Rheum. Dis 2000;59:750-1.
141. Rifai N., Douglas P.S., O'Toole M., Rimm E., Insburg G.S.: Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. Am. J. Cardiol 1999;83:1085.
142. Neumayr G., Gaenzer H., Pfister R., et al. Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. Am. J. Cardiol 2001;87:369-71.
143. Whyte G., Stephens N., Senior R., et al. Treat the patient not the blood test: the implications of an increase in cardiac troponin after prolonged endurance exercise. Br. J. Sports. Med 2007;41:613-5.
144. Fleming S.M., O'Gorman T., Finn J., Grimes H., Daly K., Morrison J.J.: Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. BJOG

2000;107:1417-20.
145. Masimasi N., Means Jr R.T.: Elevated troponin levels associated with hemolysis. Am. J. Med. Sci 2005;330:201-3.
146. Kricka L.J., Schmerfeld-Pruss D., Senior M., Goodman D.B., Kaladas P.: Interference by human anti-mouse antibody in two-site immunoassays. Clin. Chem 1990;36:892-4.
147. Nosanchuk J.S., Combs B., Abbott G.: False increases of troponin I attributable to incomplete separation of serum. Clin. Chem 1999;45:714.
148. Fitzmaurice T.F., Brown C., Rifai N., Wu A.H., Yeo K.T.: False increase in cardiac troponin I with heterophilic antibodies. Clin. Chem 1998;44:2212-4.
149. Krahn J., Parry D.M., Leroux M., Dalton J.: High percentage of false positive cardiac troponin I results in patients with rheumatoid factor. Clin. Biochem 1999;32:477-80.
150. Beyne P., Vigier J.P., Bourgoin P., Vidaud M.: Comparison of single and repeat centrifugation of blood specimens collected in BD evacuated blood collection tubes containing a clot activator for cardiac troponin I assay on the ACCESS analyzer. Clin. Chem 2000;46:1869-70.
151. Levinson S.S., Miller J.J.: Towards a better understanding of heterophile (and the like) antibody interference with modern immunoassays. Clin. Chim. Acta 2002;325:1-15.
152. Yeo K.T., et al. Performance of the enhanced Abbott AxSYM cardiac troponin I reagent in patients with heterophilic antibodies. Clin. Chim. Acta 2000;292:13-23.
153. Klee G.G.: Human anti-mouse antibodies. Arch Pathol Lab Med 2000;124:921-3.
154. Kim W.J., Laterza O.F., Hock K.G., et al. Performance of a revised cardiac troponin method that minimizes interferences from heterophilic antibodies. Clin. Chem 2002;48:1028-34.
155. Preissner C.M., Dodge L.A., O'Kane D.J., Singh R.J., Grebe S.K.: Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. Clin. Chem 2005;51:208-10.
156. Trojan A., Joller-Jemelka H., Stahel R.A., Jacky E., Hersberger M.: False-positive human serum chorionic gonadotropin in a patient with a history of germ cell cancer. Oncology 2004;66:336-8.
157. Eriksson S., Junikka M., Pettersson K.: An interfering component in cardiac troponin I immunoassays—its nature and inhibiting effect on the binding of antibodies against different epitopes. Clin. Biochem 2004;37:472-80.
158. Eriksson S., Hellman J., Pettersson K.: Autoantibodies against cardiac troponins. N. Engl. J. Med 2005;352:98-100.
159. Eriksson S., Ilva T., Becker C., et al. Comparison of cardiac troponin I immunoassays variably affected by circulating autoantibodies. Clin.

Chem 2005;51:848-55.
160. Panteghini M., Pagani F., Bonetti G.: The sensitivity of cardiac markers: an evidence-based approach. Clin. Chem. Lab. Med 1999;37:1097-106.
161. O'Neil B.J., Ross M.A.: Cardiac markers protocols in a chest pain observation unit. Emerg. Med. Clin. North. Am 2001;19:67-86.
162. Amodio G., Antonelli G., Varraso L., Ruggieri V., Di Serio F.: Clinical impact of the troponin 99th percentile cut-off and clinical utility of myoglobin measurement in the early management of chest pain patients admitted to the Emergency Cardiology Department. Coron. Artery. Dis 2007;18:181-6.
163. Szymański F.M., Grabowski M., Hrynkiewicz A., Filipiak K.J., Karpiński G., Opolski G.: Usefulness of myocardial necrosis triad markers for predicting 4-year mortality in patients with suspected acute coronary syndrome. Acta. Cardiol 2008;63:473-7.
164. de Lemos J.A., Morrow D.A., Gibson C.M., 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.
165. McCord J., Nowak R.M., Hudson M.P., 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.
166. Bakker A.J., Koelemay M.J.W., Gorgels P.M.C., et al. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. Lancet 1993;342:1220-2.
167. Young G.P., Gibler W.B., Hedges J.R., et al. Serial creatinine kinase-MB results are a sensitive indicator of acute myocardial infarction in chest pain patients with non diagnostic electrocardiograms: The second emergency medicine cardiac research group study. Acad. Emerg. Med 1997;4:869-77.
168. Mair J., Morandell D., Genser N., et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatinine kinase MB mass, creatinine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin. Chem 1995;41:1266-72.
169. Leung F.Y., Griffith A.P., Jablonsky G., et al. Comparison of the diagnostic utility of timed serial (slope) creatinine kinase measurements with conventional serum tests in the early diagnosis of myocardial infarction. Ann. Clin. Biochem 1991;28:78-82.
170. Lippi G., Schena F., Montagnana M., Salvagno G.L., Guidi G.C.: Influence of acute physical exercise on emerging muscular biomarkers. Clin. Chem. Lab. Med 2008;46:1313-8.
171. Lippi G., Schena F., Salvagno G.L., et al. Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run.

Scand. J. Clin. Lab. Invest 2008;15:1-6.
172. Jesse R.L.: Rationale for the early clinical application of markers of ischemia in patients with suspected acute coronary syndromes. In: Wu AHB, editor. Cardiac markers. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2003;245-57.
173. Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S., et al. The search for a biomarker of cardiac ischemia. Clin. Chem 2003;49:537-9.
174. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N. Engl. J. Med 1992;326:310-8.
175. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al; American College of Cardiology; American Heart Association; Canadian Cardiovascular Society. ACC/AHAguidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction - Executive summary.A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J. Am. Coll. Cardiol 2004;44:671-719.
176. Montagnana M., Lippi G., Guidi G.C.: New perspectives in the diagnostic approach to the acute coronary syndrome. Recenti. Prog. Med 2005;96:171-7.
177. Galvani M., Ferrini D., Ghezzi F., Ottani F.: Cardiac markers and risk stratification: an integrated approach. Clin. Chim. Acta 2001;311:9-17.
178. Menown I.B., Mathew T.P., Gracey H.M., et al; Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I Study. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I Study. Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study. Am. Heart. J 2003;145:986-92.
179. Lippi G., Filippozzi L., Montagnana M., Salvagno G.L., Guidi G.C.: Diagnostic value of D-dimer measurement in patients referred to the emergency department with suspected myocardial ischemia. J. Thromb. Thrombolysis 2008;25:247-50.
180. Mulvihill N.T., Foley J.B.: Inflammation in acute coronary syndromes. Heart 2002;87:201-4.
181. Blake G.J., Ridker P.M.: C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. J. Am. Coll. Cardiol 2003;41:37S-42S.
182. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R., et al. The prognostic value of C reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N. Engl. J. Med 1994;331:417-24.

183. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M., et al. Proteina C-reattiva è un potente predittore indipendente di mortalità e in combinazione con troponina T nel sindromi coronariche acute: una Timi 11A substudy. J. Am. Coll. Cardiol 1998;31:1460-5.
184. Heeschen C., Hamm C.W., Bruemmer J., et al. valore predittivo di Creactive proteine e troponina T nei pazienti con angina instabile: un'analisi comparativa analisi. J. Am. Coll. Cardiol 2000;35:1535-42.
185. Lindahl B., Toss H., Siegbahn A., et al. marcatori di danno miocardico e infiammazione in relazione a lungo termine del tasso di mortalità nel instabile coronaropatia. N. Engl. J. Med 2000;343:1139-47.
186. Mueller C., Buettner H.J., Hodgson J.M., et al. Infiammazione e la mortalità a lungo termine dopo il non-ST altezza sul livello del mare sindrome coronarica acuta trattati con un prodotto molto precoce strategia invasiva in 1042 pazienti consecutivi. Circulation 2002;105:1412-5.
187. Kennon S., Timmis A.D., Whitbourn R., et al. C reactive protein for risk stratification in acute coronary syndromes? Verdict: unproven. Heart 2003;89:1288-90.
188. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499-51.
189. Salomon D.H., Stone P.H., Glynn R.J., et al. Use of risk stratification to identify patients with unstable angina likeliest to benefit from an invasive versus conservative management strategy. J. Am. Coll. Cardiol 2001;38:969-76.
190. Barron H.V., Cannon C.P., Murphy S.A., et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. A Thrombolysis in Myocardial Infarction 10 substudy. Circulation 2000;102:2329-34.
191. Cannon C.P., McCabe C.H., Wilcox R.G., et al. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. Am. J. Cardiol 2001;87:636-9.
192. Mueller C., Neumann F.J., Perruchoud A.P., et al. White blood cell count and long term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early revascularization. Heart 2003;89:389-92.
193. Henn V., Slupsky J.R., Gr€afe M., et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. Nature 1998;391:591-4.
194. Andrè P., Nannizzi-Alaimo L., Prasad S.K., et al. Platelet-derived CD40L. The switch-hitting player of cardiovascular disease. Circulation

2002;106:896-9.
195. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med 2003;348:1104-11.
196. Varo N., de Lemos J.A., Libby P., et al. Soluble CD40L. Risk prediction after acute coronary syndromes. Circulation 2003;108:1049-52.
197. Eiserich J.P., Baldus S., Brennan M.L., et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. Science 2002;296:2391-4.
198. Brennan M.L., Penn M.S., Van Lente F., et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N. Engl. J. Med 2003;349:1595-604.
199. Baldus S., Heeschen C., Meinertz T., et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;108:1440-5.
200. Shih J., Datwyler S.A., Hsu S.C., et al. Effect of collection tube type and preanalytical handling on myeloperoxidase concentrations. Clin. Chem 2008;54:1076-9.
201. Andelid K., Bake B., Rak S., Linden A., Rosengren A., Ekberg-Jansson A.: Myeloperoxidase as a marker of increasing systemic inflammation in smokers without severe airway symptoms. Respir. Med 2007;101:888-95.
202. Szmitko P.E., Wang C.H., Weisel R.D., et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. Circulation 2003;108:1917-23.
203. Cipollone F., Marini M., Fazia M., et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol 2001;21:327-34.
204. de Lemos J.A., Morrow D.A., Sabatine M.S., et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and longterm clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107:690-5.
205. Wu A.H.B., Crosby P., Fagan G., et al. Ischemia-modified albumin, free fatty acids, whole blood choline, B-type natriuretic peptide, glycogen phosphorylase BB, and cardiac troponin. In: Wu AHB, editor. Cardiac markers. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2003;259-77.
206. Danne O., Mockel M., Lueders C., et al. Prognostic implications of elevated whole blood choline levels in acute coronary syndromes. Am. J. Cardiol. 2003;91:1060-7.
207. Yue B., Pattison E., Roberts W.L., et al. Choline in whole blood and plasma: sample preparation and stability. Clin. Chem 2008;54:590-3.
208. Apple F.S., Wu A.H., Mair J., et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. Clin. Chem 2005;51:810-24.
209. Wu A.H.: Markers for early detection of cardiac diseases. Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl 2005;240:112-121.

210. Bayes-Genis A., Conover C.A., Overgaard M.T., et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med 2001;345:1022-9.
211. Qin Q.P., Wittfooth S., Pettersson K.: Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients. Clin. Chim. Acta 2007;380:59-67.
212. Lawrence J.B., Oxvig C., Overgaard M.T., et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999;96:3149-53.
213. Oxvig C., Sand O., Kristensen T., et al. Circulating human pregnancy associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. J. Biol. Chem 1993;268:12243-68.
214. Lund J., Qin Q.P., Ilva T., et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation. Circulation 2003;108:1924-6.
215. Qin Q.P., Laitinen P., Majamaa-Voltti K., et al. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. Scand. Cardiovasc. J 2002;36:358-61.
216. Consuegra-Sanchez L., Fredericks S., Kaski J.C.: Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk. Atherosclerosis 2008 Aug 12. [Epub ahead of print].
217. Michael L.H., Hunt J.R., Weilbaecher D., et al. Creatine kinase and phosphorylase in cardiac lymph: coronary occlusion and reperfusion. Am. J. Physiol 1985;248:H350-9.
218. Krause EG., Härtwig A., Rabitzsch G.: On the release of glycogen phosphorylase from heart muscle: effect of substrate depletion, ischemia and imipramine. Biomed. Biochiin. Acta 1989;48:S77-82.
219. Rabitzsch G., Schulz H., Onnen K., Kossler A., Krause E-G.: Iminunoinhibition assay of the serum activity of human glycogen isophosphorylase BB in the diagnosis of the acute myocardial ischaemia. Biomed. Biochim. Acta 1987;46:S584-8.
220. Rabitzsch G., Mair J., Lechleitner P., et al. Isoenzyme BB of glycogen phosphorylase band myocardial infarction. Lancet 1993;341:1032-3.
221. Mair P., Mair J., Krause E-G., Balogh D., Puschendorf B., Rabitzsch G.: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB mass release after coronary artery bypass grafting. Eur. J. Clin. Chem 1994;32:543-7.
222. Hemon H.F., Sutherland E.W.: Immunological differences of phosphorylases. J. Biol. Chem 1957;224:477-88.
223. Newgard C.B., Hwang P.K., Fletterick R.J.: The family of glycogen phosphorylases: structure and function. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol 1989;24:69-99.

224. Yunis A.A., Fischer E.H., Krebs E.G.: Comparative studies on glycogen phosphorylase. IV. Purification and properties of rabbit heart phosphorylase. J. Biol. Chem 1962;237:2809-15.
225. Davis C.H., Schliselfeld L.H., Wolf D.P., Leavitt C.A., Krebs E.G.: Interrelationship among glycogen phosphorylase isozymes. J. Biol. Chem 1967;242:4824-33.
226. Newgard C.B., Littmann D.R., Genderen C., Smith M., Fletterick R.J.: Human brain glycogen phosphorylase. Cloning sequence analysis, chromosomal mapping, tissue expression and comparison with the human liver and muscle isozymes. J. Biol. Chem 1988;263:3850-7.
227. Kate A., Shimizu A., Kurobe N., Takashi M., Koshikawa K.: Human brain-type glycogen phosphorylase: quantitative localization in human tissues determined with an immunoassay system. J. Neurochem 1989;52:1425-32.
228. Hofmann U., Rabitzsch G., Loster K., Handschack W., Noll F., Krause E-G.: Immunenzymometric assay for the heart specific glycogen phosphorylase BB in human serum using monoclonal antibodies. Biomed. Biochim. Acta 1989;48:132-6.
229. Meyer F., Heilmeyer L.M.G. Jr., Haschke R.H., Fischer E.H.: Control of phosphorylase activity in a muscle glycogen particle: isolation and characterization of the protein- glycogen complex. J. Biol. Chem 1970;245:6642-8.
230. Entman M.L., Kaniike K., Goldstein M.A., et al. Association of glycogenolysis with cardiac sarcoplasmic reticulum. J. Biol. Chem 1976;251:3140-6.
231. Entman M.L., Bornet E.P., van Winkle W.B., Goldstein M.A., Schwartz A.: Association of glycogenolysis with cardiac sarcoplasmic reticulum: II. Effect of glycogen depletion, deoxycholate solubilization and cardiac ischemia: evidence for a phosphorylase kinase membrane complex. J. Mol. Cell. Cardiol 1977;9:515-28.
232. Schulze W., Krause E-G., Wollenberger A.: On the fate of glycogen phosphorylase in the ischemic and infarcting myocardium. J. Mol. Cell. Cardiol 1971;2:241-51.
233. Peetz D., Post F., Schinzel H., et al. Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes. Clin. Chem. Lab. Med 2005;43:1351-8.
234. Kurien V.A., Oliver M.F.: Serum-free fatty acids after acute myocardial infarction and cerebral vascular occlusion. Lancet 1966;288:122-7.
235. Oliver M.F., Opie L.H.: Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. Lancet 1994;343:155-8.
236. Kleinfeld A.M., Prothro D., Brown D., Davis R.C., Richierie G.V., DeMaria A.: Increases in serum unbound free fatty acid concentrations following coronary angioplasty. Am. J. Cardiol 1996;78:1350-4.

237. Apple F.S., Kleinfeld A.M., Adams J., III. Unbound free fatty acid concentrations are increased in cardiac ischemia. Clin. Proteomics 2004;1:169-72.
238. Kleinfeld A.M., Kleinfeld K.J., Adams J.E.: Serum levels of unbound free fatty acids reveal high sensitivity for early detection of acute myocardial infarction in patient samples from the TIMI II trial. J. Am. Coll. Cardiol 2002;39:312A.
239. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A., et al. N-terminal pro–brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. Circulation 2003;108:275-81.
240. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H.: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003;362:316-22.
241. Goetze J.P., Christoffersen C., Perko M., et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. FASEB. J 2003;17:1105-7.
242. Goetze J.P., Gore A., Moller C.H., Steinbruchel D.A., Rehfeld J.F., Nielsen L.B.: Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. FASEB. J 2004;18:1928-30.
243. Tateishi J., Masutani M., Ohyanagi M., Iwasaki T.: Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin. Cardiol 2000;23:776-80.
244. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P., Lindahl B.: N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J. Am. Coll. Cardiol 2002;40:437-45.
245. Heeschen C., Hamm C.W., Mitrovic V., Lantelme N.H., White H.D.: Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. Circulation 2004;110:3206-12.
246. Bar-Or D., Curtis G., Rao N., Bampos N., Lau E.: Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. Eur. J. Biochem 2001;268:42-7.
247. Lippi G., Montagnana M., Guidi G.C.: Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia? Int. J. Cardiol 2006;108:410-1.
248. Bar-Or D., Winkler J.V., Van Bengthuysen K., Harris L., Lau E., Hetzel F.W.: Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and tro-

ponin I. Am. Heart. J 2001;131:985-91.
249. Xi L., Tahler M., Yin C., Salloum F., Kukreja R.C.: Cobalt chloride induces delayed cardiac preconditioning in mice through selective activation of HIF-1α and AP-1 and iNOS signaling. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol 2004;287:H2369-75.
250. Montagnana M., Lippi G., Salvagno G.L., Guidi G.C.: Reference ranges and diagnostic thresholds of laboratory markers of cardiac damage and dysfunction in a population of apparently healthy black Africans. Clin. Chem. Lab. Med 2008;46:714-6.
251. Guidi G.C., Lippi G., Solero G.P., Poli G., Plebani M.: Managing transferability of laboratory data. Clin. Chim. Acta 2006;374:57-62.
252. Vincent-Viry M., Fournier B., Gueguen R., Henny J., Monneau J.P., Siest G.: Biochemical values of immigrant groups in north-east France. Ann. Hum. Biol 1990;17:277-87.
253. Lippi G., Brocco G., Salvagno G.L., Montagnana M., Dima F., Guidi G.C.: High-workload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations. Clin. Chem. Lab. Med 2005;43:741-4.
254. Lippi G., Salvagno G.L., Montagnana M., Schena F., Ballestrieri F., Guidi G.C.: Influence of physical exercise and relationship with biochemical variables of NT-pro-brain natriuretic peptide and ischemia modified albumin. Clin. Chim. Acta 2006;367:175-80.
255. Bar-Or D., Lau E., Winkler J.V.: A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia – a preliminary report. J. Emerg. Med 2000;19:311-5.
256. Lab test rules out heart attack. FDA Consum 2003;37:3.
257. Montagnana M., Lippi G., Fava C., et al. Ischemia-modified albumin and NT-prohormone-brain natriuretic peptide in peripheral arterial disease. Clin. Chem. Lab. Med 2006;44:207-12.
258. Lippi G., Montagnana M., Guidi G.C.: Predicting cardiac outcomes. CMAJ 2005;173:1206-7.
259. Gidenne S., Ceppa F., Fontan E., Perrier F., Burnat P.: Analytical performance of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test on the Cobas MIRA Plus analyzer. Clin. Chem. Lab. Med 2004;42:455-61.
260. Lippi G., Montagnana M., Salvagno G.L., Guidi G.C.: Standardization of ischemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. Clin. Chem. Lab. Med 2007;45:261-2.
261. Apple F.S.: Clinical and analytical review of ischemia-modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. Adv. Clin. Chem 2005;39:1-18.
262. Abadie J.M., Blassingame C.L., Bankson D.D.: Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. Ann. Clin. Lab. Sci 2005;35:66-72.

263. Lippi G., Mengoni A., Manzato F.: Plasma D-dimer in the diagnosis of deep vein thrombosis. JAMA 1998;280:1828-9.
264. Anwaruddin S., Januzzi J.L. Jr, Baggish A.L., Lewandrowski E.L., Lewandrowski K.B.: Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. Am. J. Clin. Pathol 2005;123:140-5.
265. Troxler M., Thompson D., Homer-Vanniasinkam S.: Ischaemic skeletal muscle increases serum ischaemia modified albumin. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg 2006;31:164-9.
266. Montagnana M., Lippi G., Tessitore N., et al. Effect of hemodialysis on traditional and innovative cardiac markers. J. Clin. Lab. Anal 2008;22:59-65.
267. Zanow J., Kruger U., Scholz H.: Proximalization of the arterial inflow: a new technique to treat access-related ischemia. J. Vasc. Surg 2006;43:1216-21.
268. Schanzer H., Eisenberg D.: Management of steal sindrome resulting from dialysis access. Semin. Vasc. Surg 2004;17:45-9.
269. Montagnana M., Lippi G., Volpe A., et al. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. Clin. Biochem 2006;39:913-7.
270. Borderie D., Allanore Y., Meune C., Devaux J.Y., Ekindjian O.G., Kahan A.: High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. Clin. Chem 2004;50:2190-3.
271. van Rijn B.B., Franx A., Sikkema J.M., van Rijn H.J., Bruinse H.W., Voorbij H.A.: Ischemia modified albumin in normal pregnancy and preeclampsia. Hypertens. Pregnancy 2008;27:159-67.
272. Prefumo F., Gaze D.C., Papageorghiou A.T., Collinson P.O., Thilaganathan B.: First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. Hum. Reprod 2007;22:2029-32.
273. Montagnana M., Lippi G., Albiero A., et al. Ischemia Modified Albumin as a marker of physiological hypoxia during placentation. Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC). Biochimica. Clinica 2006;30:368.
274. Jaffe R., Dorgan A., Abramowicz J.S.: Color Doppler imaging of the uteroplacental circulation in the first trimester: value in predicting pregnancy failure or complication. Am. J. Roentgenol 1995;164,1255-8.
275. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M.: Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785-99.
276. Giudice L.C., Conover C.A., Bale L., et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human tro-

phoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. J. Clin. Endocrinol. Metab 2002;87:2359-66.

277. Papageorghiou A.T., Prefumo F., Leslie K., Gaze D.C., Collinson P.O., Thilaganathan B.: Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. Hum. Reprod 2008;23:803-6.
278. Montagnana M., Lippi G., Albiero A., Franchi M., Guidi C.G.: Endometriosis and oxidative stress--serum markers? Fertil. Steril 2008;89:1282-3.
279. Montagnana M., Lippi G., Regis D., et al. Evaluation of cardiac involvement following major orthopedic surgery. Clin. Chem. Lab. Med 2006;44:1340-6.

# Indice

Editoriale ..... pag. 3
Introduzione ..... » 5
1. Il laboratorio nella diagnosi della SCA ..... » 7
1.1 Caratteristiche del marcatore ideale ..... » 7
1.2 L'approccio "multimarker" ..... » 8
2. Troponine ..... » 9
2.1 Generalità sulle troponine ..... » 9
2.2 Struttura, meccanismo di rilascio e dosaggio delle troponine ..... » 9
2.3 Cause analitiche di falsa positività delle troponine ..... » 12
2.4 Cause di elevazione delle troponine in altre patologie ..... » 13
2.4.1 Danno cardiaco non ischemico ..... » 13
2.4.2 Insufficienza renale ..... » 16
2.4.3 Embolia polmonare acuta ..... » 17
2.4.4 Sepsi ..... » 18
2.4.5 Malattia ostruttiva polmonare cronica ..... » 19
2.4.6 Avvelenamento da monossido di carbonio ..... » 19
2.4.7 Patologie cerebrali ..... » 19
2.4.8 Rabdomiolisi ..... » 20
2.4.9 Altre patologie ..... » 21
2.5 Altre interferenze ..... » 21
3. Mioglobina ..... » 23
4. CK-MB isoenzimi e ck-mb massa ..... » 25
5. Marcatori emergenti ..... » 27
5.1 Marcatori di infiammazione e instabilità di placca ..... » 27
5.1.1 Proteina C-reattiva ..... » 28
5.1.2 Conta leucocitaria ..... » 28
5.1.3. CD40 ligand solubile ..... » 28
5.1.4 Mieloperossidasi ..... » 29
5.1.5 Monocyte chemo-attractant protein-1 ..... » 29
5.1.6 Colina ..... » 30
5.1.7 Proteina Plasmatica A associata alla gravidanza ..... » 30
5.1.8 Glicogeno Fosforilasi BB ..... » 31
5.2 Marcatori di ischemia ..... » 32
5.2.1 Acidi Grassi Liberi ..... » 32
5.3 Peptidi natriuretici ..... » 32
6. Albumina Modificata dall'Ischemia ..... » 35
6.1 Generazione dell'Albumina Modificata dall'Ischemia ..... » 35
6.2 Definizione degli Intervalli di Riferimento ..... » 36

6.3 Determinazione dell'Albumina Modificata dall'Ischemia ..... » 37
6.4 Albumina Modificata dall'Ischemia nella Sindrome Coronarica Acuta ..... » 39
6.5 Albumina Modificata dall'Ischemia nelle patologie non cardiache ..... » 39
6.5.1 Albumina Modificata dall'Ischemia nelle vasculopatie periferiche ..... » 40
6.5.2. Albumina Modificata dall'Ischemia nei pazienti dializzati ... » 40
6.5.3 Albumina Modificata dall'Ischemia in pazienti sclerodermici ..... » 41
6.5.4 Albumina Modificata dall'Ischemia in gravidanza ..... » 42
6.5.5 Albumina Modificata dall'Ischemia durante intervento chirurgico ..... » 42
Conclusioni ..... » 44
Bibliografia ..... » 45
Indice ..... » 66

Caleidoscopio
Italiano

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.

**31. Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
**32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
**33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:** ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
**34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.:** ***La fecondazione*** **in vitro. Maggio '88.**
**35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.:** ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
**36. Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
**37. Piantino P., Pecchio F.:** ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
**38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.:** ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
**39. Sommariva D., Branchi A.:** ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
**40. Butturini U., Butturini A.:** ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
**41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.:** ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
**42. Palleschi G.:** ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
**43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.:** ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
**44. Fanetti G.:** ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
**45. Contu L., Arras M.:** ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
**46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.:** ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
**47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.:** ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
**48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.:** ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
**49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.:** ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
**50. Cappi F.:** ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
**51. Tortoli E., Simonetti M.T.:** ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
**52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.:** ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
**53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.:** ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
**54. Goracci E., Goracci G.:** ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
**55. Rizzetto M.:** ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
**56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.:** ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
**57. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
**58. La Vecchia C.** ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
**59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.:** ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
**60. Bedarida G., Lizioli A.:** ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
**61. Romano L.:** ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
**62. Dondero F. e Lenzi A.:** ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
**63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.:** ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
**64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.:** ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
**65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.:** ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
**66. Gentilomi G.A.:** ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
**67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.:** ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
**68. Zilli A., Biondi T.:** ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**

**69. Rizzetto M.:** ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
**70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.:** ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
**71. Tavani A., La Vecchia C.:** ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
**72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.:** ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
**73. Contu L., Arras M.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*****. Settembre '92.**
**74. Ferrara S.:*****Manuale di laboratorio I*****. Ottobre '92.**
**75. Gori S.:** ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*****. Novembre '92.**
**76. Ferrara S.:** ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
**77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.:** ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
**78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.:** ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
**79. Arras M., Contu L.:** ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**
**80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.:** ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
**81. Rizzetto M.:** ***L'epatite C*****. Settembre '93.**
**82. Andreoni S.:** ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti*****. Ottobre '93.**
**83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.:** ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
**84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.:** ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
**85. Hernandez L.R., Osorio A.V.:** ***Applicazioni degli esami immunologici*****. Gennaio 94.**
**86. Arras M., Contu L.:** ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B*****. Febbraio '94.**
**87. Rossetti R.:** ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
**88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.:** ***Marcatori biochimici del rimodellamento osseo*****. Aprile '94.**
**89. Fanetti G.:** ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare*****. Settembre '94.**
**90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.:** ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario*****. Ottobre '94.**
**91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.:** ***Helicobacter pylori*****. Novembre '94.**
**92. Parazzini F.:** ***L'epidemiologia della patologia ostetrica*****. Febbraio '95.**
**93. Proietti A., Lanzafame P.:** ***Il virus di Epstein-Barr*****. Marzo '95.**
**94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.:** ***Immunoflogosi nell'asma bronchiale*****. Maggio '95.**
**95. Manduchi I.:** ***Steroidi*****. Giugno '95.**
**96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.:** ***Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale*****. Luglio '95.**
**97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.:** ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani*****. Ottobre '95.**
**98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.:** ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica*****. Dicembre '95.**
**99.Zilli A., Biondi T., Conte M.:** ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive*****. Gennaio '96.**
**100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.:** ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma*****. Marzo '96.**
**101.Cogato I. Montanari E.:** ***La Sclerosi Multipla*****. Aprile '96.**
**102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.:** ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**

**103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: *Il linfoma di Hodgkin*. Giugno '96.**
**104.Marcante R., Dalla Via L.: *Il virus respiratorio sinciziale*. Luglio '96.**
**105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: *Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative.* Ottobre '96.**
**106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: *Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*. Novembre '96.**
**107.Morganti R.: *Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*. Dicembre '96.**
**108.Andreoni S.: *Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*. Gennaio '97.**
**109.Salemi A., Zoni R.: *Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*. Febbraio '97.**
**110.Meisner M.: *Procalcitonina*. Marzo '97.**
**111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: *Malattie a trasmissione sessuale (2)*. Aprile '97.**
**112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: *Biosensori elettrochimici in Biomedicina.* Maggio '97.**
**113.Valtriani C., Hurle C.: *Citofluorimetria a flusso*. Giugno '97.**
**114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: *Alcol e problemi correlati*. Settembre '97.**
**115.Piccinelli M.: *Depressione Maggiore Unipolare*. Ottobre '97.**
**116.Pepe M., Di Gregorio A.: *Le Tiroiditi*. Novembre '97.**
**117.Cairo G.: *La Ferritina*. Dicembre '97.**
**118.Bartoli E.: *Le glomerulonefriti acute*. Gennaio '98.**
**119.Bufi C., Tracanna M.: *Computerizzazione della gara di Laboratorio*. Febbraio '98.**
**120.National Academy of Clinical Biochemistry: *Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.* Marzo '98.**
**121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: *L'ansia*. Aprile '98.**
**122.Cinco M.: *La Borreliosi di Lyme*. Maggio '98.**
**123.Giudice G.C.: *Agopuntura Cinese*. Giugno '98.**
**124.Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1)*. Luglio '98.**
**125.Rossi R.E., Monasterolo G.: *Basofili*. Settembre '98.**
**126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: *Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*. Novembre '98.**
**127.Baccini C.: *Allucinogeni e nuove droghe (1I)*. Dicembre '98.**
**128.Muzi P., Bologna M.: *Tecniche di immunoistochimica*. Gennaio '99.**
**129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: *Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*. Febbraio '99.**
**130.Castello G., Silvestri I.:*Il linfocita quale dosimetro biologico*. Marzo '99.**
**131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: *Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.* Aprile '99.**
**132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: *Medicina Termale e Malattie Reumatiche.* Maggio '99.**
**133.Rossi R.E., Monasterolo G.: *Eosinofili.* Giugno '99.**
**134.Fusco A., Somma M.C.: *NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*. Luglio '99.**
**135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: *La menopausa*. Settembre '99.**
**136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: *Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.* Ottobre '99.**

**137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.:** ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati.*** **Novembre '99.**
**138.Giovanella L.:** ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
**139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.:** ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
**140.La Vecchia C.:** ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
**141.Rossi R.E., Monasterolo G.:** ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
**142.Dammacco F.:** ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I).*** **Aprile 2000.**
**143.Dammacco F.:** ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II).*** **Maggio 2000.**
**144.Croce E., Olmi S.:** ***Videolaparoscopia.*** **Giugno 2000.**
**145.Martelli M., Ferraguti M.:** ***AllergoGest.*** **Settembre 2000.**
**146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.:** ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici.*** **Gennaio 2001.**
**147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.:** ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
**148. Giovanella L.:** ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
**149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.:** ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
**150. The National Academy of Clinical Biochemistry:** ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
**151.Dominici R.:** ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
**152.Lenziardi M., Fiorini I.:** ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
**153.Fazii P.:** ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
**154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.:** ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
**155. Trombetta C.:** ***Il Varicocele.*** **Marzo 2002.**
**156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.:** ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
**157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I** ***Markers tumorali.*** **Maggio 2002.**
**158. Loviselli A., Mariotti S.:** ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
**159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.:** ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte.*** **Ottobre 2002.**
**160. Canini S.:** ***Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato.*** **Novembre 2002.**
**161. Atzeni M.M., Masala A.:** ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
**162. Di Serio F.:** ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
**163. Muzi P., Bologna M.:** ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
**164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.:** ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
**165. Magrì G.:** ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
**166. Rapporto dello Hastings Center:** ***Gli scopi della medicina: nuove priorità.*** **Maggio 2003.**
**167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.:** ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
**168. Macchia V., Mariano A.:** ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
**169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.:** ***La Turbercolosi Polmonare:***

***Diagnostica di Laboratorio*. Agosto 2003.**
**170. Aebischer T.: *Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*. Settembre 2003.**
**171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: *Il manuale della sicurezza*. Ottobre 2003.**
**172. Canigiani S. e Volpini M.: *Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione.* Novembre 2003.**
**173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: *Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee.* Dicembre 2003.**
**174. Savron G.: *Le Fobie*. Gennaio 2004.**
**175. Paganetto G.: *Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*. Febbraio 2004.**
**176. Giovanella L.: *Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*. Marzo 2004.**
**177. Severino G., Del Zompo M.: *Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".* Aprile 2004.**
**178 Arigliano P.L.: *Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.* Maggio 2004.**
**179. Bruni A.: *Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.* Giugno 2004.**
**180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: *Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.* Luglio 2004.**
**181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: *I disturbi del comportamento alimentare.* Agosto 2004.**
**182. Grandi G., Peyron F.: *La toxoplasmosi congenita*. Settembre 2004.**
**183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A: *Patogeni emergenti e resistenze batteriche*. Ottobre 2004.**
**184. Tosello F., Marsano H.: *Scientific English Handout*. Novembre 2004.**
**185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: *Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*. Dicembre 2004.**
**186. Paganetto G.: *Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*. Gennaio 2005.**
**187. Savron G.: *La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*. Febbraio 2005.**
**188. Magrì G., Baghino E., Floridia M., Ghiara F.: *Leishmania.* Marzo 2005.**
**189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., PasinaL.: *Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*. Aprile 2005.**
**190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: *Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*. Maggio 2005.**
**191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonte G.: *Aerobiologia ed allergopatie*. Giugno 2005.**
**192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.:*Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*. Luglio 2005.**
**193. Zepponi E.: *Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*. Settembre 2005.**
**194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: *La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.* Ottobre 2005.**
**195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: *Doping e antidoping nello sport*. Novembre 2005.**
**196. Lozzi M.: *La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*. Dicembre 2005.**

**197. Bracco G.:** ***Progettare un Laboratorio di Analisi*****. Gennaio 2006.**
**198. Angelucci A.:** ***Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*****. Febbraio 2006.**
**199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico:** ***Risk management in Sanità. Il problema degli errori*****. Marzo 2006**
**200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.:** ***La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*****. Aprile 2006.**
**201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.:** ***Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?*** **Maggio 2006.**
**202. Cicala M., Dal Lago U., Vinci P., Maggiorotti M.:** ***L'accusa di malpractice in ambito medico*****. Giugno 2006.**
**203. Martino R.:** ***Manuale Qualità UNI EN ISO 9001*****. Luglio 2006.**
**204. Mazzarello M.G., Arata M., Perfumo M., Marchese A., Debbia E.A.:** ***Tubercolosi e micobatteri*****. Settembre 2006.**
**205. Matrullo R.:** ***Anoressia: la negazione della sessualità come difesa narcisistica*****. Ottobre 2006.**
**206. Crotti D.:** ***Le parassitosi intestinali ed uro-genitali*****. Novembre 2006.**
**207. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.:** ***Il referto interpretativo in infettivologia*****. Dicembre 2006.**
**208. Baghino E., Magrì G., Nicoletti L., Novaro G., Vignale C., Mazzei C.:** ***Stato dell'arte delle aneuploidie fetali, dall'indagine clinica prenatale alla diagnosi anatomopatologica*****. Gennaio 2007.**
**209. Mazzarello M.G., Brunetti R., Perfumo M., Torriglia A.M., Montresor G.:** ***Principali Tecniche Analitiche in uso nei Laboratori di Analisi Chimico Cliniche e Microbiologiche*****. Febbraio 2007.**
**210. Orso Giacone G., Zanella D., Ceretta M.:** ***Celiachia dalla A alla Z*****. Marzo 2007.**
**211. Cingolani M., Sparviero E.:** ***Decidere ora per allora: il testamento biologico (dichiarazioni anticipate di trattamento). Aprile 2007.***
**212. Barletta G., Pastacaldi V., Peracino A.P.:** ***La misura dei processi nella medicina di laboratorio*****. Maggio 2007.**
**213. Rassu S., Masia L., Delussu P., Chessa P., Demartis M.G., Moroso G.:** ***Manuale per il supporto vitale di base e la defibrillazione precoce (BLS-D)*****. Giugno 2007.**
**214. Anchisi R., M. Gambotto Dessy:** ***Il Burnout del personale sanitario*****. Marzo 2008.**
**215. Gulletta E., Orrico F., Foti D.P.:** ***Clinical Governance nel Laboratorio Biomedico*****. Aprile 2008.**
**216. Rochira V., Scaltriti S., Zirilli L., Carani C.:** ***Il ruolo degli estrogeni nel maschio*****. Maggio 2008.**
**217. Gulletta E., Foti D.P., Corsi M.M., Galliera E.:** ***Citochine e Chemochine*****. Giugno 2008.**
**218. Zambotto F.M.:** ***La biotecnologia transgenica utilizzata nella produzione degli alimenti di origine vegetale.*** **Settembre 2008**
**219. Cavallini M.:** ***Tecniche di Ringiovanimento del viso*****. Ottobre 2008**
**220. Morra A., Odetto L., Bozza C., Bozzetto P., Agostinis S., Bariona M.:** ***Compendio di Medicina delle Grandi Emergenze*****. Novembre 2008**

**221. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.: *I Microarray*. Dicembre 2008**

**222. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.:** *Applicazioni dei microarray (1)*. **Marzo 2009**

**223. Di Lonardo A., Fagnani C., Pulciani S.:** *Applicazioni dei microarray (2)*. **Giugno 2009**

**224. Di Carlo A., Mariano A., Macchia V.:** *Struttura e Funzioni delle Matrix Metallo-Proteinasi (MMPs)*. **Settembre 2009**

**225. Torricelli F. Giuliani C.:** *Farmacogenetica: aspetti diagnostici, applicazioni cliniche e prospettive future.* **Febbraio 2010.**

**I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.**

**Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.**

**Caleidoscopio**
*Rivista mensile di Medicina*
anno 28, numero 226

**Direttore Responsabile**
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@yahoo.it

**Responsabile Ufficio Acquisti**
Giusi Cunietti

**Servizio Abbonamenti**
Laura Cecchi

**Progettazione e Realizzazione**

**Restless Architect of Human Possibilities s.a.s.**
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. 079 270464
http://sites.google.com/site/sites/

**Consulenti di Redazione**
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**
Maria Speranza Giola

**EDITORE**

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it

**Stampa**
Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.com - www.nuovaata.com

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Marzo 2010
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio
*Italiano*

Angelina Di Carlo, Angela Mariano,
Vincenzo Macchia

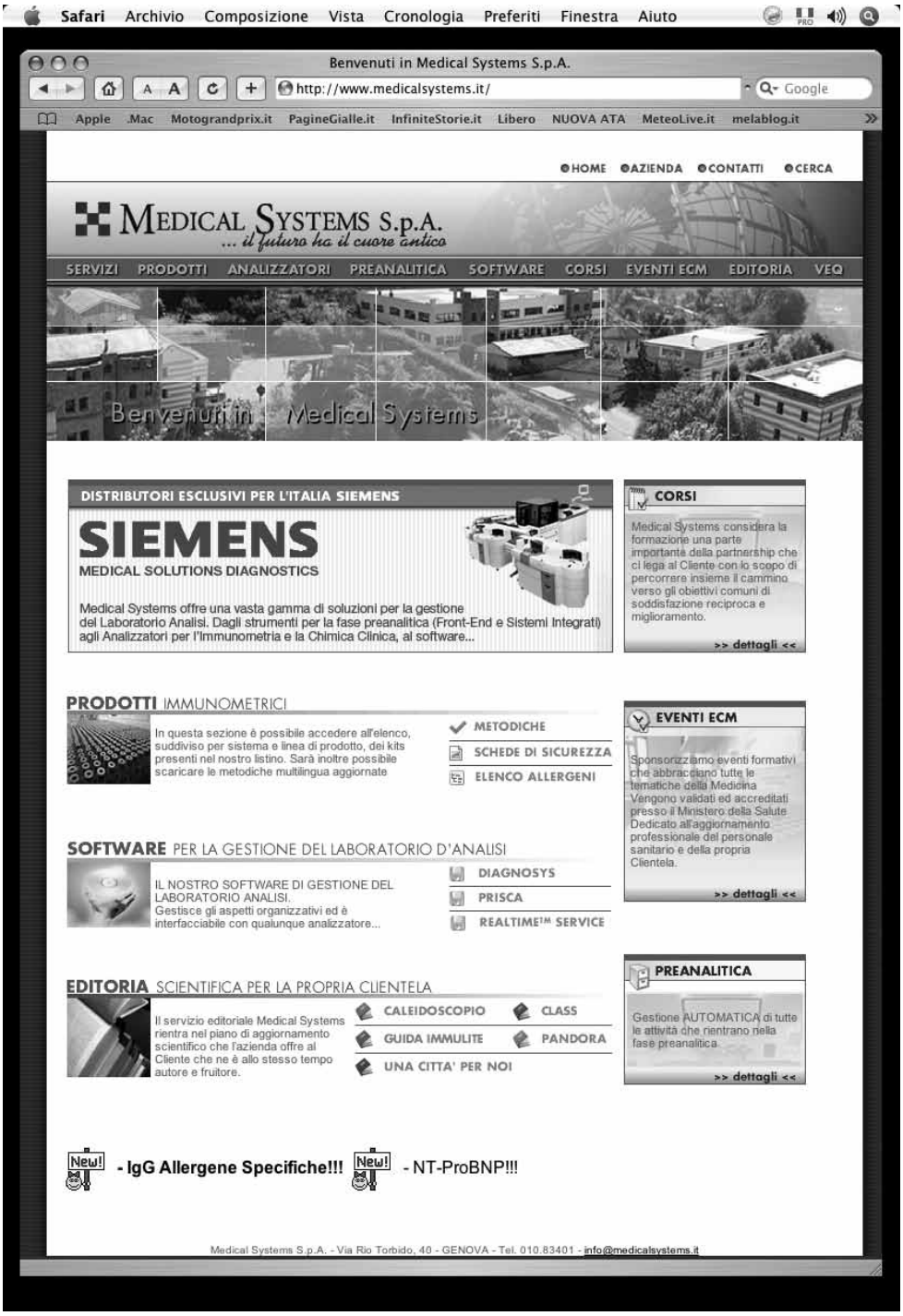
# Struttura e Funzioni delle Matrix Metallo-Proteinasi (MMPs)

Direttore Responsabile
**Sergio Rassu**

224

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova"- n° 224- Settembre 2009 - Dir. resp.: Sergio Rassu – Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Comune 11°. Stampa: Nuova GTX - Genova




*In caso di mancato recapito,*
*pregasi ritornare al mittente che pagherà la tassa dovuta.*

*CALEIDO 226*

€ 10,33