

Troponins and heart failure

Troponíny a srdcové zlyhávanie

Murín J, Pernický M

I. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava, Slovenská republika

Murín J, Pernický M. **Troponins and heart failure.** Cardiology Lett. 2014;23(6):405–409

Abstract. Heart failure is a chronic disease. Important here is the monitoring of serum levels of troponins (gold standard of acute myocardial infarction diagnostics). During the course of heart failure troponin serum level can also be increased, usually if hs (high sensitivity) troponin is used. Then a heart failure patient usually has a worse prognosis. We deal here with acute and chronic forms of heart failure, with a focus on troponin serum levels. We discuss causes of increased troponin serum levels, cardiac and non-cardiac.

In clinical practice we put troponin serum levels into context with a clinical picture of heart failure. We look for possible causes of serum troponin increase and try to influence them with treatment. Ref. 51, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: heart failure – hs troponins – chronic diseases

(With PowerPoint presentation)

Murín J, Pernický M. **Troponíny a srdcové zlyhávanie.** Cardiology Lett. 2014;23(6):405–409

Abstrakt. Srdcové zlyhávanie je chronickým ochorením. Významnú úlohu pri jeho monitorovaní má dnes aj troponín (obvykle ako zlatý štandard diagnostiky akútneho infarktu myokardu). Ale i pri srdcovom zlyhávaní môže byť sérová hladina troponínu zvýšená, najmä s použitím hs-troponínu (hs-high sensitivity). A vtedy má pacient so srdcovým zlyhávaním horšiu prognózu. Práca rozoberá akútne i chronické srdcové zlyhávanie vzhľadom na správanie sa sérových troponínov. Poukazuje na príčiny zvýšených troponínov v sére, kardiálne i nekardiálne.

V klinickej praxi hodnotu sérových hs-troponínov zohľadňujeme len v súvislosti s klinickým stavom pacienta. Hľadáme príčiny zvýšených hladín troponínov a usilujeme sa ich odstrániť, či priaznivo ovplyvniť. Lit. 51, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie – hs-troponíny – chronické ochorenia

(S PowerPointovou prezentáciou)

Troponín (Tp) v sére je zlatým biochemickým štandardom diagnostiky akútneho infarktu myokardu (AIM), ktorý je často „medzistanicou“ pacienta s ischemickou chorobou srdca pri vývoji k SZ. Ale vzostup Tp v sére sa vyskytuje aj za iných okolností, ako je AIM. A práve srdcové zlyhávanie je takouto okolnosťou a týka sa to akútnej i chronickej formy SZ. Tp je tiež akceptovaným významným indikátorom predikcie výskytu kardiovaskulárnych (KV) príhod (1). A príchod tzv. high-sensitivity formy troponínu (hsTp) ešte jeho význam pri SZ zvyšuje (2 – 6).

Akútne srdcové zlyhávanie (ASZ)

Významná proporcia pacientov s ASZ má ako príčinu vzniku stavu ASZ akútny infarkt myokardu (AIM typ I) (7). Tu sa orientujeme pravidlami diagnostiky AIM (biomarkery v sére s časovou dynamikou, klinické prejavy u pacienta a dynamika EKG zmien) (8, 9).

U pacientov s ASZ, kde je hodnota Tp nad horným rozsahom normy, sa vyskytuje ťažšia klinická forma SZ (obvykle s nižšou ejekčnou frakciou, EF, v prípade systolickej formy

Z I. internej kliniky LFUK a UNB, nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie prišlo dňa 7. marca 2013; prijaté dňa 14. apríla 2014

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika LFUK a UNB, nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika, e-mail: jan.murin@gmail.com

SZ), potrebná je intenzívnejšia liečba SZ (podporná, ale aj základné látky) a horšia je i prognóza ochorenia.

Sakhuja a spol. (10) v kohorte pacientov s ASZ bez klinickej prítomnosti akútneho koronárneho syndrómu preukázali u 46 % osôb merateľný sérový TpT ($\geq 0,01$ ug/ml) a u 33 % osôb bola hodnota TpT $\geq 0,03$ ug/ml. Pri forme hsTpT (high sensitivity TpT) prakticky všetci pacienti s ASZ majú zvýšené hladiny tohto biomarkera (> 99 -ty percentil) (5, 6). A čím je vyššia hladina tohto biomarkera, tým je horšia prognóza týchto chorých, a to nezávisle od funkcie ľavej komory, od veku a iných biomarkerov, ale cenná je i dynamika správania sa tohto biomarkera, t. j., či v čase stúpa alebo klesá, alebo či sa nemení (5).

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ)

Zvýšené sérové koncentrácie Tp sú časté aj u stabilných pacientov s ChSZ (4, 11 – 19). Pritom často aj pri chýbajúcich prejavoch koronárnej ischémie, ale aj pri neischemickej forme SZ. Ak sa používa obvyklá metodika detekcie sérového Tp, tak to býva u 10 – 60 % osôb, avšak pri použití hsTp je to prakticky u všetkých pacientov (3, 13). A tiež, ak vyšetrenie opakujeme v čase, tak často u pôvodne tzv. Tp negatívnych pacientov zistíme neskôr pozitivitu Tp v sére (12, 14, 15, 18). Nie vždy sú u týchto pacientov prítomné symptómy zhoršenia SZ, ale títo pacienti majú obvykle „horší fenotyp“ ochorenia, t. j. s tendenciou k väčšej komorovej remodelácii, a teda i s horšou prognózou vzhľadom na mortalitu, morbiditu a výskyt rehospitalizácií (3). Doposiaľ nie je dokázané, či správnou liečbou ochorenia (SZ) môžeme túto zlú prognózu pacienta aj priaznivo ovplyvniť.

Kardiálne príčiny uvoľňovania troponínov pri srdcovom zlyhavaní

Najčastejšou a najdôležitejšou príčinou zvýšenia Tp v sére u pacientov so SZ je **koronárna ischémia** s klasickými prejavmi akútneho IM. V pozadí ochorenia je vtedy ruptúra, ulcerácia alebo fisurácia dozretého aterosklerotického plaku. Pacient má vtedy akútnu formu SZ. Ale klinické prejavy akútneho IM môžu byť niekedy aj veľmi oslabené, a tiež EKG zmeny môžu byť ťažšie analyzovateľné, keďže pacient má často už prekonaný IM alebo má prítomné i ďalšie EKG zmeny, ako blokády ramienok, chronické ischemické zmeny, arytmie. Aj pri ECHOKG vyšetrení sa niekedy ťažšie hľadajú nové abnormality kinetiky ľavej komory, potrebné k diagnostike AIM.

Inou koronárnou príčinou uvoľňovania troponínov pri SZ je tzv. typ II IM (ide dominantne o poruchu „pomery potreby/dodávky“ kyslíka). Sem patrí aj tzv. obštrukcia malých koronárných artérií, častá u pacientov s generalizovanou

aterosklerózou alebo u diabetikov. Endotelová dysfunkcia pri SZ môže vyvolať významnú myokardiálnu ischémiu, prípadne končiacu niekedy v myokardiálnej nekróze (20). Aj subendokardiálna ischémia, pri neprítomnosti koronárnej choroby srdca, môže viesť k subendokardiálnemu infarktu a spoločníteľom práve pri SZ môže byť prítomná anémia alebo hypotenzia. Isté postupy (ako ergometria či rýchla transvenózna kardiostimulácia) so záťažou srdca pri SZ tiež preukázali následný vzostup hladiny sérových troponínov, najmä hsTpT (21, 22). Títo pacienti so SZ a zvýšenými sérovými Tp majú vždy „ťažší fenotyp dekompenzácie“, t. j. býva častejší výskyt predsieňovej fibrilácie, vyšší endokardiálny stres, nižšia perfúzia subendokardiálneho myokardu, nižšia EF, horšia výkonnosť ľavej komory a „tuhší“ myokard (23, 24). U týchto osôb sa častejšie vyvinie nepriaznivá kardiálna remodelácia a s tým súvisí aj zhoršenie funkcie ľavej komory (11), ako aj celkovej prognózy chorého.

S použitím hsTpT metódy možno preukázať aj u normálnych osôb, t. j. zdravých, isté nízke hodnoty sérového TpT a predpokladáme, že tu ide o „normálny obrat kardiomyocytov“ (o ich zánik a obnovu). Táto skutočnosť poukazuje na vysokú citlivosť metódy vyšetrenia hsTpT.

Ďalej môže ísť o apoptózu kardiomyocytov (25, 26) a tzv. autofágiu kardiomyocytov (27), obidva stavy sa aktivujú „wall stressom“ (podľa experimentov). Uvažuje sa i o proteolýze kardiálnych kontraktálnych proteínov. A to všetko zvyšuje sérovú hladinu troponínov. Sú tiež doklady o priamej celulárnej toxicite cirkulujúcich neurohormónov (pri SZ), napríklad noradrenalinu, ktoré sa prejavia tiež na vzostupe sérových troponínov (13). Aj infiltratívne procesy, súvisiace so SZ (napríklad amyloidóza), spôsobujú uvoľňovanie troponínov a progresívnu stratu kardiálnej funkcie (28). Vzostup sérových troponínov po konzumácii alkoholu alebo v súvislosti s chemoterapiou poukazuje na tzv. toxické myokardiálne poškodenie a tu možno očakávať u pacientov vývoj kardiálnej dysfunkcie (29). Inými príčinami ASZ so vzostupom troponínov v sére môže byť myokarditída (30) a tzv. stresová kardiomyopatia (inak nazývaná Tako-Tsubo cardiomyopathy) (31), a tieto stavy sa niekedy ťažko odlišujú od akútneho IM (31, 32).

Extrakardiálne príčiny uvoľňovania troponínov

Občas sú koncentrácie troponínu trvale zvýšené (> 99 percentil) u pacientov so SZ pre redukované vylučovanie troponínových komplexov v dôsledku zápalových či autoimunitných dejov (33). Nie je tu jasné, či zápalová odpoveď v súvislosti s troponínom spôsobuje zvýšené riziko vzniku kardiomyopatie alebo exacerbácie chronického srdcového zlyhávania.

Ochorenie skeletných svalov môže tiež spôsobovať významný nárast sérových koncentrácií TpT (asi v dôsledku up-regulácie programov fetálnych génov) (34).

Dôležitým faktorom pre zvýšenie sérových koncentrácií troponínov u pacientov s ChSZ je renálna insuficiencia. Všetko nasvedčuje tomu, že zdrojom uvoľňovania troponínov je i srdce a že podiel renálneho vylučovania troponínov na ich zvýšení v sére je minoritný, t. j. príčinou zvýšenia sérových Tp je najmä štrukturálne ochorenie srdca a/alebo toxický vplyv renálnej insuficiencie na myokard. Molekulová hmotnosť Tp je nízka, a tak problém ich glomerulárnej filtrácie s vylučovaním asi prítomný nebude (35). Ale aj tu je výška (zvýšenej) koncentrácie Tp v sére prognosticky významná (35, 36).

Troponíny a vývoj srdcového zlyhávania

Zdá sa, že výška sérovej koncentrácie hs-troponínov môže predikovať budúci vznik srdcového zlyhávania u mnohých osôb, od tzv. zdravých osôb, cez osoby v riziku vzniku SZ pre pokročilejší vek, až po osoby so stabilnou formou ischemickej choroby srdca (ICHS) (37 – 39). Stane sa tak najmä u tých osôb, kde monitorovaním hsTpT zisťujeme dynamiku zmien hsTpT v sére, t. j. vzostup sérových hsTpT (2). U zdravých osôb zatiaľ nevieme povedať, či je príčinou vzostupu sérového hsTpT koronárna ischemia alebo nekoronárny mechanizmus. Ale profil týchto rizikových pacientov je obvykle rizikový, t. j. ide s vyššou prevalenciou rizikových faktorov pre ICHS alebo rizikových faktorov pre ochorenie myokardu (2, 39, 40 – 42).

Čo nám zatiaľ chýba, sú liečebné prístupy pre pacientov s eleváciou sérového TpT. A iste už začali „experimentálne“ (i klinické?) liečebné intervencie, avšak výsledky zatiaľ neboli publikované.

Srdcové zlyhávajúce a testovanie viacerými biomarkermi súčasne

Iste klinické štúdie a sledovania naznačujú, že použitie viacerých biomarkerov súčasne u osôb so SZ (s akútnym SZ i s chronickým SZ) zlepšuje rizikovú stratifikáciu. Zdá sa to logické, lebo jednotlivé biomarkery informujú o rôznych patofyziologických dejoch v srdci. Teda troponíny detegujú myokardiálnu nekrozu, nátriuretické peptidy detegujú zasa tzv. wall stress, tzv. mid-regionálne pro-hormóny, ako aj solubilný ST2 a tzv. GDF 15 (teda growth differentiation factor) detegujú charakter a pokročilosť remodelácie ľavej komory. Ďalej CRP deteguje zápal (aj) v myokarde, dávno poznáme markery anémie a tiež markery renálnej dysfunkcie – no a spolu všetky tieto biomarkery sú aditívne v prognostifikácii pri chronickom SZ (6, 10, 43 – 47). Avšak nemáme dostatok klinických údajov pre to, aby sme tento „multi-biomarkerový prístup“ odporúčali pre všetkých pacientov so SZ, a zatiaľ tieto informácie nevieme liečebne využívať. Takže osoba

so SZ a abnormalitami viacerých biomarkerov v sére zostáva naďalej prognosticky rizikovejšia.

Význam pre klinickú prax

Treba zdôrazniť, že srdcové zlyhávajúce nie je „jedným“ či „jednoduchým“ ochorením. Ide o syndróm s manifestáciami (symptómami) v dôsledku prítomnosti viacerých kardiálnych a nekardiálnych patologických stavov (komorbidít).

Významnosť i dôvod nárastu sérových koncentrácií troponínov u osôb so SZ závisia od viacerých skutočností. Závisia od príčiny SZ (napríklad, či ide o ICHS), charakteru mechanizmu vzniku ochorenia (napríklad arytmia), ale tiež od charakteru amplifikujúceho mechanizmu ochorenia (renálna dysfunkcia, iná dysfunkcia). A tak hodnoty biomarkerov v sére (napríklad TpT) treba vnímať v kontexte špecifickej patofyziológie prezentácie ochorenia. Biomarker pridáva informáciu navyše, a klinik je schopný potom lepšie vytvoriť (zistiť) u tohto pacienta jeho typický (prítomný) fenotyp SZ. To má určite dosah i na liečebný prístup k chorému.

Všeobecné odporúčania: 1. Troponíny treba interpretovať v kontexte špecifickej klinickej prezentácie SZ. 2. U pacientov so SZ je mnoho príčin zvýšenia sérových Tp (> 99 percentil), vrátane koronárnych a nekoronárnych príčin. Všímať si treba i dynamiku zmien sérových Tp v čase. 3. S častejším používaním hsTp metód zistíme u väčšej porcie (všetkých?) pacientov so SZ prítomnosť zvýšených koncentrácií sérových troponínov.

Akútne SZ: 1. Ihneď merať v sére TpT či TpI s cieľom potvrdiť či vylúčiť prítomnosť akútneho infarktu myokardu (tzv. typ I) ako príčiny akútneho srdcového zlyhávania. Pomáha prítomnosť angínózneho syndrómu a dynamika (výrazných) zmien Tp v čase, niekedy ECHOKG nález (porucha kontraktility) na ľavej komore a taktiež dynamika EKG zmien (8, 48 – 51). 2. Ak poznáme nález koronárnej angiografie, a táto je normálna, tak tu ide buď o tzv. typ II „myokardiálneho infarktu“, ako je prítomnosť subendokardiálnej ischemie (infarktu), alebo ide o non-koronárny pôvod vzostupu sérového Tp. Ak koronárnu angiografiu nepoznáme, tak sa tiež riadime zmenami sérových Tp, EKG nálezmi a klinickými prejavmi v čase a vo vývoji a niekedy aj ECHOKG zmenami. 3. Vysoké hodnoty sérového Tp (> 99 percentil) označujú prognosticky rizikového pacienta so SZ (hoci nejde vždy o prítomnosť IM). 4. Ak ide o typ I akútneho myokardiálneho infarktu, tak poznáme aj správny liečebný prístup. Ale pri ostatných formách ochorenia so vzostupom sérového Tp správnu (optimálnu či patofyziologickú) liečbu v súčasnosti nepoznáme.

Chronické SZ: 1. Ak má pacient s chronickým SZ vysoké koncentrácie sérového Tp (> 99 % percentil), tak ide o veľmi rizikového pacienta. Obvykle býva prítomný

vysoký výskyt následných kardiovaskulárných príhod.
2. Nevieme presne určiť optimálnu liečbu u týchto rizikových pacientov.

Literatúra

- Kociol RD, Pang PS, Gheorghiade M, et al. Troponin elevation in heart failure: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1071-1078.
- deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010;304:2494-2502.
- Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from two large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125:280-288.
- Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart* 2011;159:63-67.
- Xue Y, Clopton P, Peacock WF, et al. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37-42.
- Pascual-Figal DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T - and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:718-725.
- Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro-Heart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006;27:2725-2736.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525-2538.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-2204.
- Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007;53:412-420.
- Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-838.
- Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-552.
- Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
- Miler WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715-1721.
- Miler WL, Hartman KA, Burritt MF, et al. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation* 2007;116:249-257.
- Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt):95-99.
- Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004;110:2376-2382.
- Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-374.
- Setsuta 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;84:608-611 (A609).
- Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:310-314.
- Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J* 2009;30:162-169.
- Turer AT, Addo TA, Martin JL, et al. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: insights from a coronary sinus sampling study. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2398-2405.
- van den Bos EJ, Constantinescu AA, van Domburg RT, et al. Minor elevations in troponin I are associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011;32:611-617.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Association between troponin T and impaired left ventricular relaxation in patients with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:765-768.
- Canty JM, Lee TC. Troponin I proteolysis and myocardial stunning: now you see it-now you don't. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:375-37.
- Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, et al. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 2001;103:2035-2037.
- Shih H, Lee B, Lee RJ, et al. The aging heart and post-infarction left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:9-17.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet* 2003;361:1787-1789.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-1380.
- Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163-168.
- Sharkey SW, Lesser JR, Menon M, et al. Spectrum and significance of electrocardiographic patterns, troponin levels, and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with stress (tako-tsubo) cardiomyopathy and comparison to those in

- patients with ST-elevation anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:1723-1728.
32. Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:85-89.
 33. Pettersson K, Eriksson S, Wittfooth S, et al. Autoantibodies to cardiac troponin associate with higher initial concentrations and longer release of troponin I in acute coronary syndrome patients. *Clin Chem* 2009;55:938-945.
 34. Jaffe AS, Vasile VC, Milone M, et al. Diseased skeletal muscle: a noncardiac source of increased circulating concentrations of cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1819-1824.
 35. de Filippi C, Wasserman S, Rosanio S, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003;290:353-359.
 36. Aviles RJ, Askari AT, Lindahi B, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047-2052.
 37. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011;123:1367-1376.
 38. Sundstrom J, Ingelsson E, Berglund L, et al. Cardiac troponin – I and risk of heart failure: a community-based cohort study. *Eur Heart J* 2009;30:773-781.
 39. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;361:2538-2547.
 40. Eggers KM, Lagerqvist B, Oldgren J, et al. Pathophysiologic mechanisms of persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2008;156:588-594.
 41. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, et al. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation* 2007;116:1907-1914.
 42. Eggers KM, Lind L, Ahlstrom, et al. Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 2008;29:2252-2258.
 43. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-2126.
 44. Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J* 2011;32:712-720.
 45. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
 46. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062-2076.
 47. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1057-1067.
 48. Mueller M, Biener M, Vafaie M, et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2012;58:209-218.
 49. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:136-145.
 50. Keller T, Zeller T, Ojeda F, et al. Serial changes in highly sensitive troponin I assay and early diagnosis of myocardial infarction. *JAMA* 2011;306:2684-2693.
 51. Peacock WF, Emerman CE, Doleh M, et al. Retrospective review: the incidence of non-ST segment elevation MI in emergency department patients presenting with decompensated heart failure. *Congest Heart Fail* 2003;9:303-308.

PowerPointová prezentáciu k publikácii obsahuje on-line verzia tohto článku (www.cardiology.sk).