

# Kliniske overvejelser ved forhøjede troponinværdier

Dragana Rujic<sup>1</sup>, Manan Pareek<sup>2,3</sup>, Gro Egholm<sup>3</sup> & Kristian Thygesen<sup>3</sup>



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Forskningsafdeling, Odense Universitetshospital, Svendborg Sygehus  
2) Den Kardiovaskulære og Metaboliske Forebyggelsesklínik, Endokrinologisk Afdeling M, Odense Universitetshospital  
3) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V11140589

Troponinniveauets essentielle rolle i definitionen af et akut myokardieinfarkt (AMI) har ført til udvikling af troponin-assays med forbedret analytisk sensitivitet og større præcision, hvilket muliggør en tidlig og mere sikker diagnostik af patienter, som indlægges på mistanke om AMI [1-3]. Den naturlige konsekvens af den øgede sensitivitet er dog en reduceret specificitet, og derfor er det væsentligt at minde om, at en forhøjelse af troponinniveauet ikke er ensbetydende med et AMI, men er udtryk for en myokardieskade med nekrose af muskelceller [4-7]. På denne baggrund er formålet med denne statusartikel at belyse kliniske tilstande, som i hverdagen giver differentialdiagnostiske udfordringer pga. forhøjede troponinværdier.

## TROPONINKOMPLEKSET

Kardiale troponiner (cTn) er proteiner, der indgår i hjertemuskelcellens kontraktile apparat. Troponinkomplekset spiller en central rolle i den calciummedierede regulering af muskelkontraktionen og består af tre forskellige proteiner: troponin C (cTnC), troponin I (cTnI) og troponin T (cTnT) (Figur 1). cTnC kan ikke anvendes som hjertespecifik biomarkør, idet hjerteisoformen er identisk med den, der udtrykkes i *slow-twitch*-skeletmuskelfibre. Hjertespecifik cTnI og cTnT udtrykkes næsten udelukkende i hjertemuskelceller hos voksne [4, 8]. Forhøjede værdier af cTnI og cTnT i blodet er således et tegn på beskadigelse af hjertemuskelceller, men siger intet om den tilgrundsiggende mekanisme. Ved beskadigelse af hjertemu-

skelceller vil den først frigivne cTn-mængde stamme fra det cytosoliske lager, mens den sekundære frigivelse skyldes degeneration af aktin- og myosinfilamenter [1, 4].

## HØJSENSITIVE TROPONINASSAYS

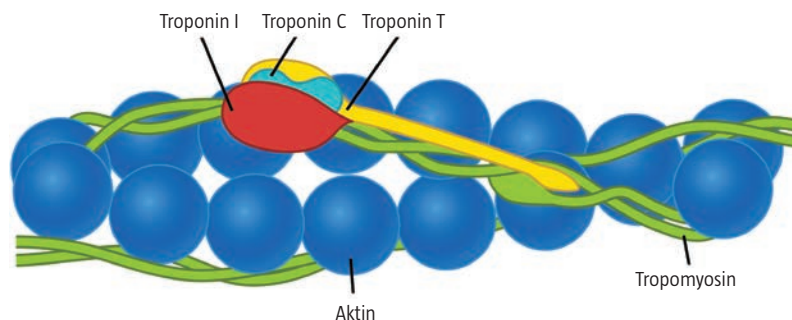
Begrebet højsensitiv refererer til målemetoden og ikke til en særlig type cTn. For at et cTn-assay kan kaldes højsensitivt, kræves det, at det skal være i stand til at detektere cTn i blodet hos minimum 50% (og ideelt > 95%) af en rask referencepopulation. Endvidere bør præcisionen være høj, dvs. med en variationskoefficient  $\leq 10\%$  ved den kliniske diskriminationsgrænse, som er 99-percentilen af cTn-koncentrationens øvre referenceværdi (URL) hos raske personer [9, 10]. De hyppigst anvendte højsensitive cTn-assays i Danmark er *Troponin T* *hs* (Roche Diagnostics) og *hs-troponin I* (Abbott Diagnostics) med en 99-percentil-URL på hhv. 14 ng/l og 24 ng/l.

## TROPONINER I DIAGNOSTIKKEN AF AKUT MYOKARDIEINFARKT

Den patologiske definition på et AMI er hjertemuskelcelledød som følge af længerevarende myokardieiskæmi [1]. Diagnosen kræver derfor vished for tilstedeværelse af myokardienekrose samtidig med kliniske holdepunkter for myokardieiskæmi. Forhøjede cTn-værdier er tegn på myokardienekrose, mens evidensen for myokardieiskæmi baseres på symptomer, karakteristiske ekg-forandringer og evt. ekkokardiografiske ændringer (Tabel 1). AMI klassificeres i fem hovedtyper, hvor type 1 er det klassiske, spontane myokardieinfarkt, der oftest skyldes ruptur af et aterosklerotisk plaque med efterfølgende trombedannelse, mens type 2 skyldes en ubalance i myokardiet mellem iltbehov og -forsyning, f.eks. ved svær anæmi eller hypotension. Korrekt skelnen mellem type 1- og type 2-AMI kan være diagnostisk udfordrende og indebærer en omhyggelig klinisk vurdering. Den komplette klassifikation fremgår af Tabel 2 [1]. For at cTn-værdier kan tages som udtryk for myokardieskade, kræves en signifikant stigning og/eller et fald mellem mindst to målinger, som er taget med 3-6 timers mellemrum [11]. cTn-koncentrationen stiger typisk inden for to timer efter symptomdebut, topper inden for det første døgn og kan ved store infarkter

FIGUR 1

Troponinkomplekset som en del af det tynde myofilament.





TABEL 1

Definition af akut myokardieinfarkt [1]: stigning og/eller fald i koncentrationen af hjertespecifikke biomarkører (fortrinsvis hjertespecifik troponin) med mindst én værdi, der overstiger 99-percentilen (øvre referenceværdi), samt mindst én af tabellens parametre.

Symptomer på myokardieiskæmi, f.eks. bryst smerter, dyspnø, akut hjertesvigt, arytmier

Ekg-forandringer tydende på akut iskæmi (nye ST-T-ændringer eller nyopstået venstresidigt grenblok)

Udvikling af patologiske Q-takker i ekg'et

Billeddiagnostisk (f.eks. ekkokardiografisk) evidens for nyt tab af viabelt myokardium eller ny regional dyskinesi

Påvisning af introkoronar trombe ved angiografi eller obduktion

være forhøjet i mere end to uger [1-3]. Ved en cTn-udgangsværdi tæt på 99-percentil-URL kræves en stigning på > 50% af det pågældende *assay's* diskriminationsgrænse, mens der ved en udgangsværdi > 99-percentil-URL kræves en cTn-stigning > 20% [11]. Anvendelsen af højsensitive *assays* medfører en stigning i antallet af patienter, der bliver diagnosticeret med AMI, og et reciprokt fald i antallet af patienter, der bliver diagnosticeret med ustabil angina pectoris. Forhøjet cTn-koncentration er forbundet med en øget dødelighed [12].

## TROPONINFORHØJELSE VED ANDRE KARDIOLOGISKE TILSTANDE

### Akut og kronisk hjerteinsufficiens

Hos stort set alle patienter med akut hjerteinsufficiens og hos en betydelig del med kronisk hjerteinsufficiens findes der forhøjede cTn-koncentrationer. Mekanismen bag cTn-frigivelsen hos patienter, der har hjerteinsufficiens uden AMI, er uafklaret, men kan være relateret til en belastningsinduceret beskadigelse af hjertemuskelcellerne. Ved akut hjerteinsufficiens bør cTn-niveauet straks måles for at vurdere, om et AMI er den udløsende årsag. Tolkningen af dynamiske cTn-ændringer kompliceres dog af, at cTn-koncentrationen ved akut hjerteinsufficiens ofte vil stige i det akutte forløb og dernæst falde ved korrekt behandling. Generelt er eleverede cTn-værdier associeret til sværere grader af hjerteinsufficiens og dermed en dårlig prognose [7, 13].

### Takykardi

Takykardi, herunder atrieflimren, kan medføre forhøjede cTn-værdier selv uden samtidig hjerteinsufficiens eller AMI. Den mest sandsynlige årsag er subendokardial iskæmi, som medfører myokardieskade pga. afkortet diastolevarighed. Disse patienter har ofte angina pectoris og ikke overraskende en høj hjer-



TABEL 2

Klassifikation af akut myokardieinfarkt [1].

| Klassifikation | Typebeskrivelse   |
|----------------|---|
| Type 1         | Spontan myokardieinfarkt relateret til aterosklerotisk plaqueruptur, -fissur, -erosion eller -dissektion resulterende i en intraluminal koronar trombe, som fører til nedsat myokardial gennemblødning eller distal blodpladeemboli med efterfølgende myocytnekrose   |
| Type 2         | Tilfælde af myokardieskade med nekrose, hvor andre tilstande end koronar aterosklerose bidrager til en iskæmisk ubalance mellem myokardial iltforsyning og/eller -behov   |
| Type 3         | Pludselig uventet hjertedød med symptomer tydende på myokardieiskæmi, ledsaget af formodet nytillkommen ST-segmentelevation eller venstresidigt grenblok eller påvisning af formodet ny større obstruktion af koronararterie ved angiografi og/eller patologi, men hvor død opstår, førend blodprøver er taget, eller på et tidspunkt, hvor biomarkører ikke findes forhøjet i blodet |
| Type 4a        | Myokardieinfarkt associeret til perkutan koronar intervention   |
| Type 4b        | Myokardieinfarkt associeret til stenttrombose dokumenteret ved angiografi eller obduktion   |
| Type 5         | Myokardieinfarkt associeret til koronar bypassoperation   |

tefrekvens ved præsentationen [13]. En høj cTn-koncentration ved atrieflimren er en uafhængig prædikator for cerebral apopleksi, perifer emboli, AMI og kardiovaskulær død [14].

### Lungeemboli

Eleverede cTn-værdier kan ses hos op til 75% af patienterne med akut lungeemboli, hvilket tilskrives den akutte belastning af højre ventrikel som følge af den øgede lungekarmodstand. Forhøjet cTn-koncentration er associeret med en højere mortalitet, selv hos patienter med stabil hæmodynamik og normal funktion af højre ventrikel [7, 13, 15]. Fibrinolysebehandling af hæmodynamisk stabile patienter, som har lungeemboli samt forhøjede cTn-værdier og dysfunktion af højre ventrikel, reducerer risikoen for hæmodynamisk dekompenisering, men bedrer ikke overlevelsen [16].

### Perikarditis og myokarditis

Forhøjede cTn-værdier ses ikke sjældent hos patienter med akut perikarditis pga. ledsagende inflammation af epikardiet. Akut perikarditis med ledsagende tegn på myokarditis i form af myokardial dysfunktion og/eller forhøjet cTn-koncentration kaldes myoperikarditis. Hos patienter med denne tilstand er cTn-koncentrationen relateret til forekomsten af perikardial effusion og omfanget af myokardieskaden, men er uden betydning for langtidsprognosen. Eleverede cTn-værdier ses ikke hos alle patienter med biopsiverificeret myokarditis, om end der ikke foreligger data for de nye cTn-assays [17, 18]. Forhøjede, men stærkt varierende cTn-koncentrationer ses oftest tid-

 TABEL 3

Hyppige årsager til forhøjelse af troponinniveauet pga. myokardieskade [1].

|   |
|---|
| <i>Myokardieskade relateret til primær myokardieiskæmi</i>  |
| Plaqueruptur  |
| Dannelse af intraluminal koronar trombe   |
| <i>Myokardieskade relateret til en iskæmisk ubalance mellem myokardial iltforsyning og/eller -behov</i> |
| Takyarytmi  |
| Aortadissektion eller svær aortaklapsygdom  |
| Hypertrofisk kardiomyopati  |
| Kardiogent eller hypovolæmisk shock   |
| Svær respirationsinsufficiens   |
| Svær anæmi  |
| Hypertension med eller uden venstre ventrikel-hypertrofi  |
| Koronar spasme  |
| Koronar emboli eller vaskulitis   |
| Koronar endotelial dysfunktion  |
| <i>Myokardieskade ikke relateret til myokardieiskæmi</i>  |
| Kardial kontusion, kirurgi, ablation, kardiovertering eller pacing                                      |
| Rabdomyolyse med kardial involvering  |
| Myokarditis   |
| Kardiotoksiske midler, f.eks. antracykliner og trastuzumab  |
| <i>Multifaktoriel eller ubestemmelig myokardieskade</i>   |
| Akut eller kronisk hjerterinsufficiens  |
| Apikalt <i>ballooning</i> -syndrom  |
| Svær lungeemboli eller pulmonal hypertension  |
| Sepsis eller anden kritisk sygdom   |
| Akut eller kronisk nyreinsufficiens   |
| Svær akut neurologisk sygdom, f.eks. cerebral apopleksi inkl. subaraknoidal blødning                    |
| Infiltrativ sygdom, f.eks. amyloidose og sarkoidose   |
| Ekstrem fysisk udfoldelse   |

ligt i myokarditisforløbet. Da tilstanden kan være ledsaget af koronare spasmer og dermed angina, kan det være vanskeligt at tolke årsagen til frisætningen af cTn. I sådanne tilfælde er MR-skanning af stor diagnostisk værdi, idet subendokardiet typisk går fri ved myokarditis i modsætning til ved AMI [7, 15, 19].

### TROPONINFORHØJELSE VED IKKEKARDIOLOGISKE TILSTANDE

#### Akut og kronisk nyreinsufficiens

Vedvarende forhøjet cTn-koncentration ses ofte hos patienter med kronisk nyreinsufficiens. Mekanismen er ukendt, men da intakte troponinmolekyler er store, er det mindre sandsynligt, at nedsat glomerulær filtration er årsagen. Derimod er der fremsat teorier om kronisk myokardieskade med vævsnekrose eller underliggende strukturel hjertesygdom, f.eks. hypertrofi af venstre ventrikel [20]. Herudover har et

 FAKTABOKS

Forhøjede troponinværdier i blodet er tegn på beskadigelse af hjertemuskler, men siger intet om den tilgrundliggende mekanisme.

Diagnosen akut myokardieinfarkt kræver både evidens for tilstedeværelse af myokardienekrose (forhøjet troponinniveau) og kliniske holddepunkter for myokardieiskæmi (symptomer, ekg-forandringer og evt. ekkokardiografiske ændringer).

Forhøjelse af troponinniveauet kan også være forårsaget af en lang række andre kardiologiske og ikkekardiologiske tilstande, som kan medføre enten en akut eller en kronisk påvirkning af myokardiet.

betydeligt antal af patienterne med nyresvigt ledsagende koronarsygdom, og den hyppigste årsag til død hos patienter med terminal nyreinsufficiens er da også kardiovaskulær sygdom [7, 20]. Uafhængigt af graden af nyrefunktionsnedsættelse er forhøjet cTn-koncentration signifikant associeret til mortaliteten, og som sådan er cTn-koncentrationen anvendelig ved risikostratificering af patienter med kronisk nyreinsufficiens, men hvorvidt fund af cTn-elevation også har terapeutiske konsekvenser, er uvist [21-23]. Ved forhøjet *baseline*-cTn-værdi er det vigtigt at være opmærksom på kriteriet om, at der skal være en stigning og/eller et fald på > 20% mellem to målinger, før cTn-elevationen kan tages som udtryk for akut myokardieskade [7, 11, 13]. Forhøjede cTn-værdier kan også ses hos en del patienter med akut nyreinsufficiens, men betydningen heraf er uafklaret [24].

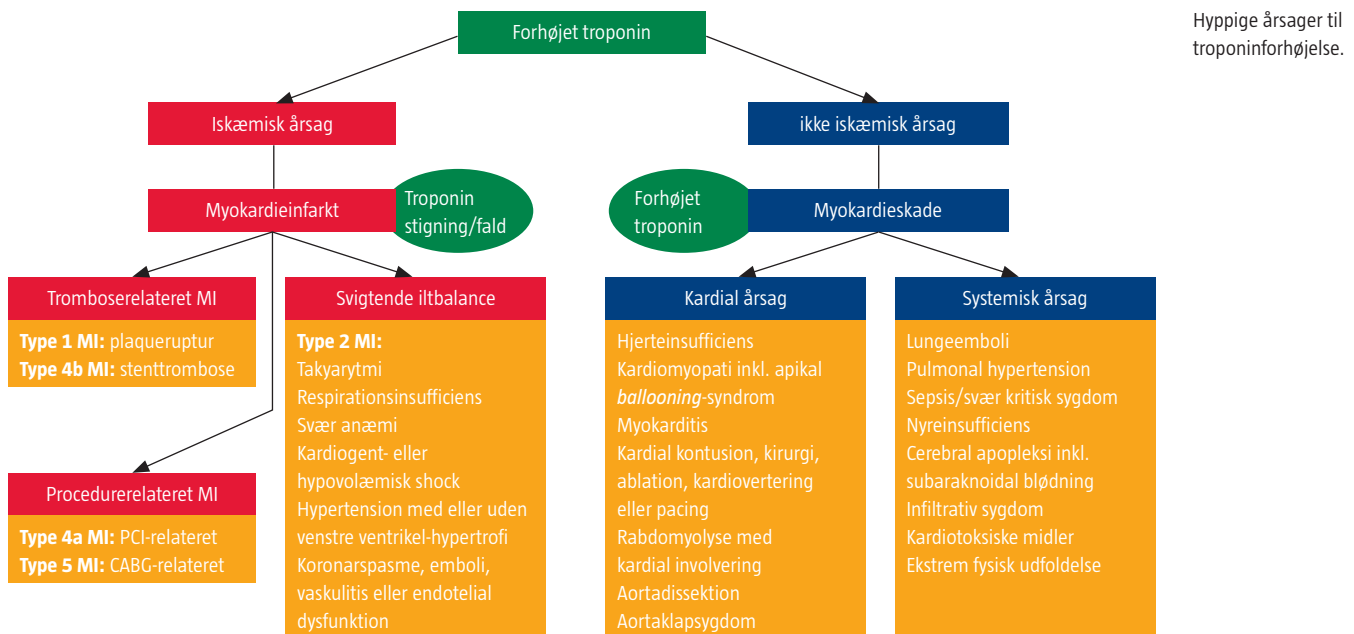
#### Sepsis

Hovedparten af patienter med sepsis har forhøjet cTn-koncentration. Hos omkring halvdelen af patienterne med svær sepsis og septisk shock ses der desuden dysfunktion af venstre ventrikel. cTn-værdien synes at være korreleret til såvel graden af denne dysfunktion som til mortaliteten [25, 26]. Potentielle underliggende mekanismer kan være frisætning af inflammatoriske mediatorer samt en ubalance mellem iltbehov og iltforsyning til myokardiet, dog ikke på iskæmisk baggrund, idet patienter med sepsis som oftest ikke har signifikant koronarsygdom. Det øgede iltbehov skyldes feber og takykardi, mens den nedsatte iltforsyning kan tilskrives svigtende respiration, mikrovaskulær dysfunktion, hypotension og/eller anæmi [7, 13, 26].

#### Cerebral apopleksi

Der kan forekomme forhøjede cTn-værdier ved alle former for cerebrale slagtilfælde inkl. subaraknoidal blødning. De er sandsynligvis forårsaget af en ubalance i det autonome nervesystem, hvilket medfører øget sympatikusaktivitet og dermed en øget katekola-

FIGUR 2



CABG = koronar bypassoperation; MI = myokardieinfarkt; PCI = perkutan koronar intervention.

minerg effekt på hjertemuskelcellerne. Dysfunktion af venstre ventrikel, arytmier og iskæmiske ekg-forandringer ses hyppigt hos disse patienter, så hvis de har iskæmisk apopleksi og/eller koronarsygdom bør en AMI-diagnose nøje overvejes, da tilstandene har identiske risikofaktorer [7, 13]. Flere apopleksistudier tyder på en korrelation mellem cTn-forhøjelse og hhv. mortalitet, sværhedsgrad af den neurologiske skade, dysfunktion af venstre ventrikel og hæmodynamisk påvirkning [27, 28].

#### Ekstrem fysisk udfoldelse

Forhøjede cTn-værdier kan ses i tilslutning til udøvelse af hård fysisk aktivitet. Fænomenet er bedst undersøgt hos langdistanceløbere og forekommer især hos mindre trænede individer, som også hyppigere har forbigående nedsat systolisk og diastolisk funktion. cTn-koncentrationen normaliseres typisk inden for 1-2 døgn. Mekanismen er formentlig nedbrydning af cytosolisk cTn og/eller øget permeabilitet af hjertemuskelcellemembranen. Der er dog intet, der tyder på, at individer, der har forhøjet cTn-koncentration efter fysisk aktivitet, bør frarådes udholdenhedstræning [7, 13, 29]. Forhøjet cTn-koncentration kan også forekomme ved rabdomyolyse og anden skeletmuskelsygdom, men dette skyldes muligvis en særlig isoform, der udtrykkes i regenererende skeletmuskelvæv, hvor der sker en samtidig nedbrydning og opbygning af skeletmuskulaturen [7, 8, 30].

#### DISKUSSION

Selvom både cTnI og cTnT har en meget høj myokardiespecificitet, kan en forhøjet cTn-koncentration i blodet også være forårsaget af en lang række andre både kardiologiske og ikkekardiologiske tilstande, som enten kan være akutte eller kroniske (Tabel 3) (Figur 2). Anvendelsen af højsensitive cTn-assays og deres respektive 99-percentil-URL som diskriminationsgrænse har medført en betydelig stigning i antallet af patienter, som har fået påvist eleverede cTn-værdier af anden årsag end AMI. Det er derfor væsentligt at tolke en cTn-elevation i sammenhæng med den kliniske tilstand, herunder symptomer, komorbiditet, ekg-optagelser og evt. ekkokardiografisk undersøgelse. Endvidere er det vigtigt at observere den relative ændring i cTn-koncentrationen mellem to eller flere målinger taget med 3-6 timers mellemrum, idet meget store stigninger inden for de første timer efter ankomsten til sygehuset oftest skyldes et AMI. Derimod kan mindre, konstante cTn-elevationer som regel tilskrives anden form for myokardieskade, men uanset årsagen er forhøjede cTn-værdier forbundet med en forringet prognose. Da hovedparten af evidensen er baseret på cTn-koncentrationer målt vha. ældre assays, er det dog uvist, om en minimal cTn-forhøjelse ved især ikkekardiologiske tilstande har prognostisk værdi. I modsætning til, hvad der gælder for AMI, er der endnu ikke etableret internationale vejledninger til den mest hensigtsmæssige

behandling af patienter med vedvarende cTn-elevationer som udtryk for myokardieskade af kronisk karakter.

## KONKLUSION

En stigning og/eller et fald af cTn-værdier indgår som et hovedkriterium ved diagnostik af et AMI, men differentialdiagnostisk skal andre muligheder overvejes, idet der kan forekomme forhøjede cTn-værdier ved en række andre kardiologiske og ikkekardiologiske tilstande, hvori der indgår myokardiepåvirkning af akut eller kronisk karakter.

## SUMMARY

Dragana Rujic, Manan Pareek, Gro Egholm & Kristian Thygesen: Clinical considerations in the interpretation of elevated troponin levels  
Ugeskr Læger 2015;177:V11140589

The essential role of cardiac troponin (cTn) in the diagnosis of acute myocardial infarction has led to the development of high-sensitivity assays, which are able to detect very small amounts of myocardial necrosis. However, although elevated blood levels of cTn-levels indicate myocardial injury, they do not provide a causal explanation. The differential diagnosis of minor elevations of the cTn-level is broad and includes both acute and chronic cardiac and non-cardiac conditions. The purpose of this paper is to review common causes of elevated cTn-levels in daily clinical practice.

**KORRESPONDANCE:** Dragana Rujic, Medicinsk Forskningsafdeling, Odense Universitetshospital, Svendborg Sygehus, Valdemarsgade 53, 5700 Svendborg. E-mail: dragana.rujic@rsyd.dk

**ANTAGET:** 8. december 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTFET.DK:** 9. februar 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2531-67.
2. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361:858-67.
3. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:868-77.
4. Thygesen K, Mair J, Katus H et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010;31:2197-204.
5. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011;124:2350-4.
6. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T et al. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 2012;33:579-86.
7. Newby LK, Jesse RL, Babb JD et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2427-63.
8. Messner B, Baum H, Fischer P et al. Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol* 2000;114:544-9.
9. Apple FS, Collinson PO. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 2012;58:54-61.
10. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1753-8.
11. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012;33:2252-7.
12. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med* 2012;125:1205-13.

13. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T et al. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404-11.
14. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A et al. High-sensitivity troponin T and risk stratification in patients with atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:52-61.
15. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G et al. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.
16. Meyer G, Vicaut E, Danays T et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11.
17. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. *Circulation* 1997;95:163-8.
18. 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.
19. Imazio M, Demichelis B, Cecchi E et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2144-8.
20. Freda BJ, Tang WH, van Lente F et al. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2065-71.
21. Khan NA, Hemmelgarn BR, Tonelli M et al. Prognostic value of troponin T and I among asymptomatic patients with end-stage renal disease: a meta-analysis. *Circulation* 2005;112:3088-96.
22. Hassan HC, Howlin K, Jefferys A et al. High-sensitivity troponin as a predictor of cardiac events and mortality in the stable dialysis population. *Clin Chem* 2014;60:389-98.
23. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(suppl 3):S1-S153.
24. Song D, de Zoysa JR, Ng A et al. Troponins in acute kidney injury. *Ren Fail* 2012;34:35-9.
25. 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.
26. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006;166:2446-54.
27. Kerr G, Ray G, Wu O et al. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:220-6.
28. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B. Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259:592-7.
29. Shave R, Baggish A, George K et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:169-76.
30. 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;58:1819-24.