

The release of cardiac troponin : when, where and how

Citation for published version (APA):

Jacobs, L. H. J. (2012). *The release of cardiac troponin : when, where and how*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20120203j>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120203j](https://doi.org/10.26481/dis.20120203j)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Cardiovascular diseases are among the most common causes of death in the western world and account for over 30% of all deaths. Over the years, a number of accurate and sensitive biochemical markers have been introduced that have greatly advanced the diagnosis and risk stratification of cardiovascular diseases. The most prominent of these biochemical markers are the cardiac troponins (cTn, either T or I) and the brain natriuretic peptides (BNP and NT-pro-BNP). These markers have revolutionized the diagnosis and risk stratification of acute coronary syndromes (ACS) and congestive heart failure (CHF) respectively. Notwithstanding these advances, there are several conditions (outside of ACS or CHF) that can influence the concentrations of these markers and that can interfere with their diagnostic and prognostic potential. In the first part of this thesis (chapters 2 to 5) we mainly address the cTn elevations that are found in conditions without any apparent signs of ischemic cardiac damage. The main focus is on addressing the diagnostic implications and the underlying mechanisms of these non-ischemia related cTn elevations. The second part (chapters 6 and 7) will address the factors that influence the plasma and serum concentrations of NT-proBNP and BNP in patients suffering from end-stage renal disease (ESRD) and their diagnostic and prognostic implications.

In **Chapter 1** we provide some background information about the topics that are discussed within this thesis. It provides a general introduction on the cTns, their release and their use as biomarkers of ischemic cardiac damage. Moreover, it discusses the presence of cTn elevations in conditions where ischemic cardiac damage is unlikely to play an important role. Particular focus is placed on the release of cTn after strenuous exercise and on the possible mechanisms underlying them. Moreover, we discuss the presence of elevated cTn, BNP and NT-proBNP concentrations in patients suffering from ESRD.

In **Chapter 2** we studied the presence of cTnT and cTnI elevations in a population of clinically stable ESRD patients. Moreover, we describe the analytical and biological variations in cTnT and cTnI measurements in this population. By using a pre-commercial highly sensitive cTnT assay (hs-cTnT) we were able to perform more sensitive and accurate measurements. Moreover, as the hs-cTnT assay

Summary

enables an accurate measurement of cTnT concentration in a healthy reference population, it improves the differentiation between “normal” and elevated cTnT concentrations. Our results show, for the first time, that all of the ESRD patients had elevated cTnT concentrations at least once during the follow-up. As elevated cTn concentrations are highly prognostic of adverse events, the use of serial measurements has thus identified additional patients at risk for such events.

In **Chapter 3** we investigate the prognostic value of the hs-cTnT assay for both early and long-term mortality in 678 consecutive patients presenting to the emergency department with dyspnea. Our data show that the hs-cTnT assay enables a better risk stratification than the conventional cTnT assay. Moreover, in the subjects with undetectable cTnT concentrations according to the conventional assay (about 50% of all patients), the hs-cTnT measurements were predictive of both 90-day and 1-year mortality.

Chapter 4 describes the presence of cTn elevations in response to strenuous exercise. We find that over 86% of the 85 marathon runners had cTnT elevation above the 99th percentile upper reference limit (URL) with the hs-cTnT assay, compared to only 45% with the conventional cTnT assay. Multiple regression analysis demonstrated marathon experience and age to be significant predictors of post-marathon cTn concentrations.

In **Chapter 5** the release characteristics of the cardiac troponins in response to ischemic damage (modeled by anoxia and glucose deprivation) and strenuous exercise (modeled by electric-field stimulation at 3 Hz (tachypacing)) are studied. The results show that the release of the known marker for cellular membrane integrity lactate dehydrogenase (LDH) precedes or accompanies the release of cTnI and cTnT. This suggests that the cardiac troponins are only released when irreversible cellular damage has occurred. However, before LDH was released there was already a significant decrease in the cellular content of the cTns in response to ischemia (50% for cTnI and 20% for cTnT) and tachypacing (37% for cTnI and 21% for cTnT). During the ischemic treatments the release of cTnI exceeds that of cTnT. Moreover the ischemia treatment generates fragmented forms of cTnI and cTnT. Upon tachypacing the release kinetics of cTnI and cTnT do not differ strongly and no changes in the generation of fragmented forms occur.

The second part of this thesis focuses on the factors that can influence the BNP and NT-proBNP concentrations in patients suffering from ESRD and that can complicate the clinical interpretation of these markers. **Chapter 6** examines the relationship between parameters describing the patient's body composition, the degree of inflammation and the cardiac biomarker concentrations. Within our population of 44 hemodialysis patients we found that overhydration, expressed as extracellular water (ECS) divided by the body weight (BW) showed a strong positive relation with the BNP and NT-proBNP concentration. Furthermore NT-proBNP concentrations were predictive of cTnT and hsCRP concentrations. The relation between the body composition and the natriuretic peptide concentrations was independent of the cardiac history of the patient and suggests that the natriuretic peptide levels are to some degree modifiable by changing a patient's fluid distribution. **Chapter 7** describes the highly increased NT-proBNP/BNP ratio that is found in ESRD patients and suggests that these markers are either cleared or produced in different amounts in patients receiving hemodialysis treatment. The final chapter, **Chapter 8** contains a general discussion of the results described in this thesis and gives directions towards future research.

Samenvatting

Hart en vaatziekten zijn verantwoordelijk voor 30% van alle sterfgevallen in de westerse wereld. Het gebruik van een aantal gevoelige en accurate biochemische merkers heeft ervoor gezorgd dat de diagnostiek en risicostratificatie van hart en vaatziekten de afgelopen jaren sterk is verbeterd. De belangrijkste biochemische merkers zijn cardiaal troponine I en T (cTnI en cTnT) en de brain natriuretic peptides (BNP en NT-pro-BNP). Deze merkers hebben de diagnostiek en de risicostratificatie van respectievelijk, acuut coronaire syndroom (ACS) en hartfalen (HF) gerevolutionariseerd. Er zijn echter een aantal condities (buiten ACS en HF) die de concentraties van de hierboven genoemde biomerkers kunnen beïnvloeden. Hierdoor wordt de interpretatie van veranderingen in de biomarker concentraties bemoeilijkt en wordt de diagnostische en prognostische waarde beïnvloed. In het eerste deel van dit proefschrift (hoofdstuk 2 t/m 5) gaan wij met name in op de cTn verhogingen die gevonden zijn in condities waarbij geen duidelijke aanwijzingen voor ischemische hartschade zijn. Hierbij is vooral aandacht besteed aan de diagnostische implicaties en de mechanismen die ten grondslag liggen aan de cTn verhogingen zonder duidelijke ischemische hartschade. Het tweede deel van dit proefschrift (hoofdstuk 6 en 7) gaat vooral in op de factoren die de BNP- en NT-proBNP concentraties bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (die nierdialyse ondergaan) kunnen beïnvloeden, alsmede de diagnostische en prognostische implicaties hiervan.

Hoofdstuk 1 geeft de nodige achtergrondinformatie over de onderwerpen die in dit proefschrift worden behandeld. Het geeft een algemene introductie over de cardiale troponines (cTns), hoe ze vrijkomen na hartschade en hoe ze gebruikt worden als biomerkers van ischemische hartschade. Daarnaast beschrijven we de aanwezigheid van cTns verhogingen in condities waar ischemische hartschade onwaarschijnlijk is. In het bijzonder wordt ingegaan op de vrijlating van cTn na zware inspanning en op de mogelijke mechanismen die hieraan ten grondslag liggen. Verder gaan we in op de aanwezigheid van verhoogde cTn-, BNP- en NT-proBNP concentraties bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de aanwezigheid van cTnT en cTnI verhogingen in een populatie van klinisch stabiele patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

Bovendien beschrijven we de analytische en biologische variaties in de cTnT en cTnI concentraties bij deze patiënten. Door gebruik te maken van een pre-commerciële, zeer gevoelige cTnT meetmethode (hs-cTnT) waren we in staat om onze metingen gevoeliger en nauwkeuriger uit te voeren. Bovendien stelt de hs-cTnT meetmethode ons in staat om nauwkeurig de cTnT concentraties in een gezonde referentie-populatie te meten. Hierdoor kan er op een betere manier onderscheid worden gemaakt tussen “normale” en verhoogde cTnT concentraties. Uit onze resultaten blijkt dat alle patiënten met terminale nierinsufficiëntie minstens 1 keer gedurende de loop van de studie verhoogde cTnT concentraties hebben. Omdat verhoogde cTn concentraties voorspellend zijn voor een hogere mortaliteit, kunnen er door het gebruik van seriële metingen patiënten worden geïdentificeerd met een verhoogd risico op overlijden.

In **hoofdstuk 3** onderzoeken we de prognostische waarde van de hs-cTnT meetmethode voor zowel korte als lange termijn mortaliteit bij 678 patiënten met dyspnoe (kortademigheid) als voornaamste klacht. Uit de resultaten blijkt dat de hs-cTnT methode een betere risicostratificatie geeft dan de conventionele cTnT methode. Verder blijkt de toegevoegde waarde van de hs-cTnT methode uit het feit dat de hs-cTnT waarden voorspellend waren voor de 90-dagen en 1-jaars mortaliteit in de groep patiënten die volgens de gewone cTnT methode geen meetbare cTnT concentraties hadden (ongeveer 50% van alle patiënten).

Hoofdstuk 4 beschrijft de aanwezigheid van cTn verhogingen na zware inspanning (rennen van een marathon). Maar liefst 86% van de 85 marathonlopers had cTnT verhogingen boven de 99^{ste} percentiel afkapwaarde met de hs-cTnT methode tegenover slechts 45% met de conventionele cTnT methode. Met behulp van meervoudige regressie-analyse tonen we aan dat marathon ervaring (eerder gelopen marathons) en leeftijd significante voorspellers zijn voor de post-marathon cTn concentraties.

In **Hoofdstuk 5** bestuderen we het vrijkomen van cTn na ischemische schade (gemodelleerd door zuurstofgebrek en glucose deprivatie) en na zware inspanning (gemodelleerd door elektrische stimulatie op 3 Hz (tachypacing) uit HI-1 cardiomyocytten. De resultaten tonen aan dat het vrijkomen van lactaat dehydrogenase (LDH), een bekende merker voor de cellulaire membraan integriteit, voorafgaand of tegelijkertijd met het vrijkomen van cTnI en cTnT

plaatsvindt. Dit suggereert dat de cTns alleen vrijkomen in geval van onomkeerbare cellulaire schade. Echter, nog voordat LDH werd vrijgegeven aan het medium was er al een aanzienlijke daling van de intracellulaire hoeveelheid cTn ten gevolge van ischemie (50% voor cTnI en 20% voor cTnT) en tachypacing (37% voor cTnI en 21% voor cTnT). Als reactie op de ischemische behandeling blijkt er relatief meer cTnI dan cTnT vrij te komen. Verder gaat de ischemische behandeling gepaard met het ontstaan van gefragmenteerde vormen van cTnI en cTnT. Bij de cellen die getachypaced worden zijn er minder duidelijke verschillen tussen het vrijkomen van cTnT en cTnI, daarnaast nemen we geen veranderingen in het ontstaan van gefragmenteerde vormen waar.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op de factoren die van invloed kunnen zijn op de BNP- en NT-proBNP concentraties bij patiënten die lijden aan terminale nierinsufficiëntie en die de klinische interpretatie van deze markers kunnen compliceren.

Hoofdstuk 6 beschrijft de relatie tussen de lichaamssamenstelling (mate van over/ondervulling), ontsteking en de cardiale biomarkers. In de 44 onderzochte hemodialysepatiënten blijkt dat de mate van overvulling, uitgedrukt als de hoeveelheid extracellulair water gedeeld door het lichaamsgewicht, een sterke positieve relatie met de BNP- en NT-proBNP concentraties laat zien. Verder blijken de NT-proBNP concentraties voorspellend voor cTnT- en hsCRP (merker voor ontsteking) concentraties. De relatie tussen de mate van overvulling en de BNP- en NT-proBNP concentraties was onafhankelijk van de cardiale voorgeschiedenis van de patiënt en suggereert dat de BNP- en NT-proBNP concentraties, tot op zekere hoogte, modificeerbaar zijn door het aanpassen van de hoeveelheid extracellulair water.

In **Hoofdstuk 7** beschrijven we de verhoogde NT-proBNP/BNP ratio's die worden waargenomen bij hemodialyse patiënten. Deze sterk verhoogde ratio suggereert dat BNP en NT-proBNP in verschillende hoeveelheden geklaard of geproduceerd worden in patiënten die hemodialyse ondergaan.

Het laatste hoofdstuk, **Hoofdstuk 8** bevat een algemene discussie over de in dit proefschrift beschreven resultaten en worden de mogelijkheden voor toekomstig onderzoek beschreven.