

Female versus male hearts

Citation for published version (APA):

Kimenai, D. D. M. (2019). *Female versus male hearts: battle of the cardiac troponins*. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20190516dk>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190516dk](https://doi.org/10.26481/dis.20190516dk)

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

The cardiac troponin I and T biomarkers are incorporated in the algorithm for diagnosis of acute myocardial infarction (AMI). Cardiac troponin assays have been improved in their sensitivity over the last years. The current guidelines recommend these so-called high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI) and T (hs-cTnT) assays over the contemporary troponin assays for diagnosis of AMI. At this point, the common AMI diagnostic threshold is the 99th percentile upper reference limit (URL) of hs-cTn from a healthy reference population. The increased sensitivity of hs-cTn assays revealed previously unrecognized presence of cardiac troponin concentration differences between women and men. However, whether this resulted into different female-specific and male-specific 99th percentile URLs of hs-cTn was unexplored. Furthermore, the 99th percentile URLs of hs-cTnI and hs-cTnT were derived from different reference cohorts and determined by different statistical approaches. The impact of population heterogeneity and inconsistent statistical approach on 99th percentile URLs of hs-cTnI and hs-cTnT has not been systematically investigated.

In this thesis two main topics were investigated associated with the use of hs-cTn assays:

> FEMALE VERSUS MALE HEARTS

Sex-related aspects of cardiac biomarkers, in particular the 99th percentile upper reference limits of high-sensitivity cardiac troponins for the diagnosis of an acute myocardial infarction.

> BATTLE OF THE CARDIAC TROPONINS

The (dis)concordance between high-sensitivity cardiac troponin I and T in respect of 99th percentile upper reference limits, and their underlying associations with cardiac injury and kidney function in the non-acute setting.

CHAPTER 2 shows that female-specific 99th percentile URLs of hs-cTn are lower than male-specific 99th percentile URLs of hs-cTn (hs-cTnI: 11 versus 20 ng/L, hs-cTnT: 12 versus 16 ng/L). Direct comparison of hs-cTnI and hs-cTnT revealed that the hs-cTnI distribution is more profoundly affected by extreme outliers than hs-cTnT. The 99th percentile URLs of hs-cTnI and hs-cTnT derived from a single well-phenotyped healthy reference population ($n = 1540$) are numerically similar (13 versus 15 ng/L), suggesting that the currently applied overall clinical decision limit of 26 ng/L for hs-cTnI may lead to underdiagnosis of AMI in women.

Our systematic review (CHAPTER 3) confirmed that female-specific thresholds of hs-cTn, particularly hs-cTnI, are lower than package insert clinical decision limits of 26 ng/L and 14 ng/L, respectively. Furthermore, we extended our findings of CHAPTER 2 on hs-cTnI outliers, and show that hs-cTnI-thresholds are more heterogeneous across studies than hs-cTnT-thresholds. Direct comparison of hs-cTnI-hs-cTnT thresholds from single healthy reference populations revealed that handling of outliers, rather than population heterogeneity, seems the critical factor for determination of an appropriate 99th percentile URL for hs-cTnI.

CHAPTER 4 is an overview of the literature of sex-related aspects of cardiac biomarkers which are used in acute cardiac care setting, with a focus on cardiac troponins for diagnosis of AMI and NT-proBNP for diagnosis of heart failure (HF). This literature study shows that clinical trials investigating the relevance of sex-specific thresholds of hs-cTn for diagnosis of AMI is controversial and needs further investigation. Contrary to hs-cTn, clinical research has shown that negative predictive values for ruling-out HF were hardly effected when applying a universal diagnostic threshold that is independent from sex or other risk factors.

In CHAPTER 5, we directly compared hs-cTnI and hs-cTnT in relation to (subclinical) cardiac injury in an ambulant setting. In contrast to the strong hs-cTnI-hs-cTnT correlation in the acute cardiac care setting, we demonstrate a poor correlation ($r = 0.585$) and limited concordance of hs-cTnI-hs-cTnT (\geq sex-specific 75th percentile, $\kappa = 0.397$) in a non-acute setting. Isolated elevations of troponin I, but not isolated troponin T levels, are associated with (subclinical) cardiac injury measured by electrocardiographic changes indicative of cardiac abnormalities. Altogether, our data suggest that different mechanisms drive troponin I and T elevations in the chronic setting.

CHAPTER 6 shows that in a population without substantial chronic kidney disease (CKD), estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) and albuminuria are already independently associated with both hs-cTn at levels that do not fulfill the CKD criteria. Though marginal, eGFR is more strongly associated with hs-cTnT than with hs-cTnI. The underlying mechanisms and the relevance of this difference needs further study. This study supports the concept that eGFR and albuminuria are, over their entire range, associated with cardiac injury.

CHAPTER 7 discusses our key findings in the perspective of current knowledge. Clinical workup is needed to investigate the relevance of using sex-specific 99th percentile URLs of hs-cTnI and hs-cTnT for diagnosis of AMI, and whether it effectively reduce underdiagnosis of AMI in women. Future hs-cTn strategies for diagnosis of AMI may go beyond 99th percentile URLs, whereby further study on the clinical relevance of applying sex-specific hs-cTn algorithms needs urgent attention. The observed discordance between hs-cTnI and hs-cTnT needs further study in longitudinal studies. Investigating the usefulness of hs-cTn in preventive strategies should clarify whether the hs-cTnI-hs-cTnT differences also translates into relevant differences on prediction of cardiac morbidity and mortality.

DUTCH SUMMARY (NEDERLANDSE SAMENVATTING)

De cardiale biomarkers troponine I en T zijn één van de hoekstenen in het diagnostisch algoritme van een hartinfarct. De cardiaal troponine metingen zijn in de loop van de jaren verbeterd in hun gevoeligheid. De huidige richtlijnen bevelen deze zogenaamde hoog-sensitieve cardiaal troponine I (hs-cTnI) en T (hs-cTnT) metingen aan boven de oudere generaties cardiaal troponine metingen voor het vaststellen van hartinfarct. De 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI en hs-cTnT van een gezonde referentie populatie zijn de huidige afkapwaarden voor de diagnose van een hartinfarct. De verhoogde gevoeligheid van hs-cTn metingen onthulden de tot daarvoor niet herkenbare verschillen in cardiaal troponine concentraties tussen vrouwen en mannen. Of deze sekse verschillen ook daadwerkelijk resulteren in verschillende vrouw-specifieke 99^{ste} percentiel waarden en man-specifieke 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI en hs-cTnT was tot op heden nog niet systematisch bestudeerd. Daarnaast zijn de 99^{ste} percentiel van hs-cTnI en hs-cTnT afkomstig van verschillende gezonde referentie populaties en op basis van een verschillende statistische aanpak berekend. De impact van populatie heterogeniteit en verschillende statistische toepassingen op de 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI en hs-cTnT zijn tot dusver niet systematisch onderzocht.

In dit proefschrift hebben we twee onderdelen bekeken gerelateerd aan het gebruik van hs-cTn metingen:

> VROUWENHART VERSUS MANNENHART

Sekse-gerelateerde aspecten van cardiale biomarkers, met in het bijzonder de 99^{ste} percentiel waarden van hoog-sensitieve cardiaal troponines voor de diagnose van een hartinfarct.

> DE STRIJD TUSSEN DE CARDIALE TROPONINES

De (dis)concordantie tussen hoog-sensitieve cardiaal troponine I en T met betrekking tot 99^{ste} percentiel waarden, en hun onderliggende relaties met cardiale schade en nierfunctie in de niet-acute setting.

HOOFDSTUK 2 toont dat de vrouw-specifieke 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI lager zijn dan de man-specifieke 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTn (hs-cTnI: 11 versus 20 ng/L, hs-cTnT: 12 versus 16 ng/L). Een directe vergelijking tussen hs-cTnI en hs-cTnT laat zien dat de hs-cTnI distributie gevoeliger is voor extreme uitbijters dan hs-cTnT. De 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI en hs-cTnT die berekend en afkomstig zijn vanuit één gezonde referentie populatie (n = 1540) zijn numeriek vergelijkbaar (13 versus 15 ng/L), wat suggereert dat de huidig gebruikte diagnostische afkapwaarde van 26 ng/L van hs-cTnI mogelijk leidt tot onderdiagnose van een hartinfarct bij vrouwen.

In ons systematische literatuuronderzoek (HOOFDSTUK 3) bevestigen we dat de vrouw-specifieke afkapwaarden van hs-cTn, met name hs-cTnI, lager zijn dan de klinisch gebruikte algemene diagnostisch afkapwaarden van 26 ng/L voor hs-cTnI en 14 ng/L voor hs-cTnT. Daarnaast hebben we de bevinding van meer hs-cTnI uitbijters dan hs-cTnT uitbijters nader bestudeerd, en zien we een grotere heterogeniteit tussen studies naar hs-cTnI afkapwaarden dan bij studies die hs-cTnT afkapwaarden bestudeerd hebben. Uit onderzoek naar hs-cTnI-hs-cTnT afkapwaarden die afkomstig zijn van één gezonde referentie populatie lijkt met name de wijze waarop met uitbijters van hs-cTnI wordt omgegaan, dé kritische factor te zijn om een correcte 99^{ste} percentiel van hs-cTnI vast te stellen.

HOOFDSTUK 4 is een overzicht van de literatuur over sekse verschillen van cardiale biomarkers die worden gebruikt in de acute cardiale setting, specifiek gericht op de cardiaal troponines voor de diagnose van een hartinfarct en NT-proBNP voor de diagnose van hartfalen. Deze literatuurstudie toont dat studies die hebben gekeken naar de klinische relevantie van het gebruik van sekse-specifieke afkapwaarden van hs-cTn voor de diagnose van een hartinfarct controversiële resultaten tonen. Toekomstig onderzoek om hier uitsluitsel over te krijgen is noodzakelijk. In tegenstelling tot hs-cTn, hebben klinische studies voor NT-proBNP aangetoond dat de negatief voorspellende waarden bij het gebruik van een algemene diagnostische afkapwaarde nauwelijks beïnvloed werden door sekse of andere risicofactoren.

In HOOFDSTUK 5 hebben we hs-cTnI en hs-cTnT direct met elkaar vergeleken in relatie tot (subklinische) cardiale schade in een niet-acute setting. In tegenstelling tot de eerder gevonden sterke correlatie tussen hs-cTnI en hs-cTnT in de acute setting, demonstreren wij een matige correlatie ($r = 0.585$) en beperkte concordantie van hs-cTnI-hs-cTnT (\geq sekse-specifiek 75^{ste} percentiel, $\kappa = 0.397$) in de niet-acute setting. Geïsoleerde hs-cTnI verhogingen, maar niet geïsoleerde hs-cTnT verhogingen, zijn geassocieerd met (subklinische) cardiale schade welke is gemeten door ECG-veranderingen die op cardiale abnormaliteiten duiden. Onze observaties suggereren dat er verschillende mechanismes ten grondslag liggen aan troponine I en T verhogingen in de niet-acute setting.

HOOFDSTUK 6 toont in een populatie zonder substantiële chronische nierziekten (CKD) dat de geschatte Glomerulaire Filtratie Snelheid (eGFR) en albuminurie ook al

onafhankelijk geassocieerd zijn met cardiaal troponine I en T, zelfs bij een geschatte nierfunctie waarbij nog geen sprake is van CKD. Hoewel het verschil marginaal is, is eGFR sterker geassocieerd met hs-cTnT dan hs-cTnI. Toekomstig onderzoek naar de mechanisme(n) die hieraan ten grondslag liggen en de relevantie van dit verschil is nodig. Onze studie ondersteunt de hypothese dat eGFR en albuminurie over de gehele range zijn geassocieerd met cardiale schade.

In HOOFDSTUK 7 bediscussiëren we onze hoofdbevindingen in het licht van de huidige bestaande kennis. Toekomstig onderzoek naar de klinische relevantie van het toepassen van sekse-specifieke 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTnI and hs-cTnT is actueel en relevant. Toekomstige hs-cTn strategieën voor de diagnostiek van een hartinfarct gaan mogelijk voorbij aan de 99^{ste} percentiel waarden van hs-cTn. Ook bij alternatieve algoritmes is onderzoek naar de klinische relevantie van het toepassen van sekse-specifieke hs-cTn algoritmen van belang. De geobserveerde discordantie tussen hs-cTnI en hs-cTnT behoeft verder onderzoek in longitudinale studies. Het bestuderen van de toegevoegde waarde van hs-cTn in preventie strategieën moeten duidelijkheid geven of de gevonden hs-cTnI-hs-cTnT verschillen ook resulteren in relevante verschillen op het voorspellen van cardiale morbiditeit en mortaliteit.