

Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của coceptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp

Đinh Đức Huy^{1,2}, Phạm Nguyễn Vinh², Nguyễn Anh Vũ³

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Khoa Nội tim mạch, Bệnh viện tim Tâm Đức

(3) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ coceptin huyết thanh ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp. Tìm hiểu giá trị chẩn đoán của coceptin ở bệnh nhân NMCT cấp. **Đối tượng nghiên cứu:** 156 đối tượng trên 18 tuổi tham gia nghiên cứu bao gồm 78 bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán NMCT cấp (31 NMCT ST chênh lên, 47 NMCT không ST chênh lên) và 78 người khỏe mạnh làm nhóm đối chứng. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang có so sánh. **Kết quả:** (i) Nồng độ hs-Troponin I và coceptin ở nhóm NMCT cấp cao hơn nhóm chứng. Nồng độ coceptin trung bình ở nhóm NMCT ST chênh lên là $0,93 \pm 0,19$ ng/ml cao hơn nhóm NMCT không ST chênh lên là $0,72 \pm 0,16$ ng/ml và cả hai cùng cao hơn nhóm chứng $0,52 \pm 0,14$ ng/ml có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). (ii) Điểm cắt tới hạn của coceptin huyết thanh trong chẩn đoán NMCT cấp là 0,65 ng/ml có độ nhạy 70,51%, độ đặc hiệu 88,46%, AUC = 0.8891, KTC 95% 0,84 – 0,94, $p < 0,001$. **Kết luận:** Coceptin huyết thanh có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán NMCT cấp.

Từ khóa: Coceptin, hs- Troponin I, nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, nhồi máu cơ tim ST chênh lên.

Abstract

Diagnosis value of serum coceptin in patients with acute myocardial infarction

Đinh Đức Huy^{1,2}, Phạm Nguyễn Vinh², Nguyễn Anh Vũ³

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Tam Duc Hospital

(3) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objective: To investigate the effectiveness of serum coceptin in the diagnosis of acute myocardial infarction.

Patients: A total of 156 cases were enrolled in the study. All were over 18 years of age, and consisted of 78 AMI (31 STEMI and 47 NSTEMI) and 78 healthy subjects (controls). **Methods:** This was a cross sectional study with serum hs-Troponin I and coceptin were measured in each of the cases and were compared between the three groups for statistical differences. **Results:** (i) The serum hs-Troponin I and coceptin levels in the AMI group were found significantly higher than the control group. The mean serum coceptin of STEMI patients (0.93 ± 0.19 ng/mL) was higher than NSTEMI patients (0.72 ± 0.16 ng/mL); both were significantly elevated in compare with control group (0.52 ± 0.14 ng/ml); $p < 0.001$. (ii) The serum coceptin with a cut-off value of > 0.65 ng/mL had 70.51% sensitivity and 88.46% specificity (AUC 0.8891, 95% CI 0.84 – 0.94, $p < 0.001$). **Conclusion:** Serum coceptin had a high sensitivity and specificity in AMI diagnosis.

Key words: Coceptin, hs- Troponin I, Non-ST-segment elevation myocardial infarction, ST-Elevation myocardial infarction.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp là một trong những nguyên nhân nhập viện và gây tử vong hàng đầu ở trên thế giới. Tại Hoa Kỳ, theo số liệu thống kê năm 2018 về bệnh tim và đột quỵ, tỷ lệ mắc mới NMCT cấp hàng năm là 605000 trường hợp và 205000 trường hợp NMCT tái phát [6]. Tại Châu Âu, cứ mỗi 6 nam giới và mỗi 7 nữ giới lại có một người tử vong do NMCT. Năm 2010, tại Anh, tỷ lệ tử vong do NMCT

trên 100000 dân là 39,2% ở nam và 17,7% ở nữ [19]. Số bệnh nhân NMCT tại Việt Nam có xu hướng gia tăng ngày càng nhanh chóng; số liệu công bố của Viện tim mạch Việt Nam cho thấy tỷ lệ nhập viện vì NMCT cấp tăng từ 2% vào năm 2001 lên đến 7% vào năm 2007 trên tổng số bệnh nhân nhập viện điều trị nội trú [2].

Dấu ấn sinh học đóng vai trò quan trọng trong hội chứng vành cấp, trong đó troponin tim được

khuyến cáo sử dụng như là xét nghiệm đầu tay để chẩn đoán NMCT cấp [17]. Troponin thế hệ mới với độ nhạy cao (hs-Troponin T hoặc hs-Troponin I) là dấu ấn sinh học có giá trị chẩn đoán và tiên lượng đã được công nhận, được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng hiện nay [2]. Bên cạnh đó nhiều chất chỉ điểm sinh học mới đã và đang được nghiên cứu trong chẩn đoán sớm NMCT cấp [20]. Một trong số đó là Copeptin, peptid có 39 acid amin, có nguồn gốc thần kinh nội tiết, là phân đoạn cuối C của tiền chất arginine vasopressin (proAVP), được phóng thích cùng vasopressin trong suốt quá trình chuyển hóa của tiền chất. Copeptin có tính ổn định, dễ dàng đo được trong huyết thanh và là chất đại diện để đánh giá nồng độ vasopressin [3], [11]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ copeptin ở bệnh nhân NMCT cấp tăng cao trong giai đoạn sớm [16]; cùng với troponin, có thể loại trừ sớm chẩn đoán NMCT cấp, với giá trị dự báo âm từ 97% đến 100% ở những bệnh nhân đau ngực nhập viện tại phòng cấp cứu [7], [9]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh trong NMCT cấp” với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ copeptin huyết thanh ở bệnh nhân NMCT cấp

2. Tìm hiểu giá trị chẩn đoán của copeptin huyết thanh ở bệnh nhân NMCT cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bảy mươi tám bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán NMCT cấp theo định nghĩa toàn cầu lần thứ

4 [17] và 78 bệnh nhân khỏe mạnh đi khám sức khỏe tại Bệnh viện tim Tâm Đức. Bệnh nhân nhập viện vì NMCT được chia làm 2 nhóm nhỏ, nhóm 1: NMCT cấp không ST chênh lên, nhóm 2: NMCT cấp ST chênh lên.

Tiêu chuẩn loại trừ: Suy thận nặng (Độ lọc cầu thận < 30 ml/phút), đột quỵ cấp, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Mô tả cắt ngang có so sánh
- Ghi nhận các thông số cơ bản: tuổi, giới, ngày giờ vào viện, nghề nghiệp, các yếu tố nguy cơ...; khám lâm sàng.
- Làm các thăm dò chẩn đoán: điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp mạch vành.
- Xét nghiệm huyết học, sinh hóa cơ bản.
- Xét nghiệm Copeptin huyết thanh (EIA, Phoenix Pharmaceuticals Inc., Burlingame, CA, USA) và hs-TnI (Architect STAT, Abbott Diagnostic) lần 1 tại thời điểm nhập viện; hs-TnI lần 2 tại thời điểm 3 giờ sau nhập viện.

2.3. Xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0
- Các biến số rời được phân tích bằng phép kiểm Chi bình phương và Fisher's exact test; các biến số liên tục có phân phối chuẩn được phân tích bằng phép kiểm T-test; các biến số liên tục có phân phối không chuẩn được phân tích bằng phép kiểm Mann-Whitney U; các kiểm định có ý nghĩa thống kê khi trị số $p < 0,05$; kiểm định giá trị các xét nghiệm bằng diện tích dưới đường cong AUC của đường biểu diễn ROC.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 78 bệnh nhân vào viện với chẩn đoán NMCT cấp được chia làm 2 nhóm: NMCT cấp không ST chênh lên (NMCT KSTCL) (n = 47, nhóm 1), NMCT cấp ST chênh lên (NMCTSTCL) (n = 31, nhóm 2) và 78 bệnh nhân khỏe mạnh thuộc nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Nhóm chứng N=78 (0)	NMCT KSTCL N= 47 (1)	NMCT ST CL N= 31 (2)	p		
				0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
N (Nam/nữ, % nam)	33/45 (42,3)	34/13 (72,3)	28/3 (90,3)	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Tuổi (± SD)	60,4 ± 9,7	64,2 ± 13,9	64,2 ± 13,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Thời gian nhập viện	-	43,7 ± 24,8	11,8 ± 12,5	-	-	< 0,001
≤ 12h	-	8 (17,0)	22 (71,0)	-	-	< 0,001
> 12h	-	39 (83,0)	9 (29,0)	-	-	< 0,001
BMI	22,90 ± 2,65	24,6 ± 3,4	24,0 ± 3,4	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Hút thuốc lá	-	9 (19,2)	10 (32,3)	-	-	> 0,05

Tăng huyết áp (%)	-	22 (71,0)	35 (74,5)	-	-	> 0,05
ĐTĐ type 2	-	11 (25,8)	8(23,4)	-	-	> 0,05
Rối loạn lipid máu	-	41 (97,2)	29 (93,6)	-	-	> 0,05
Bệnh mạch vành	-	9 (19,2)	4 (12,9)	-	-	> 0,05

(Chú thích: NMCTKSTCL: nhồi máu cơ tim không ST chênh lên; NMCTST CL: nhồi máu cơ tim ST chênh lên; BMI: chỉ số khối cơ thể; ĐTĐ: đái tháo đường)

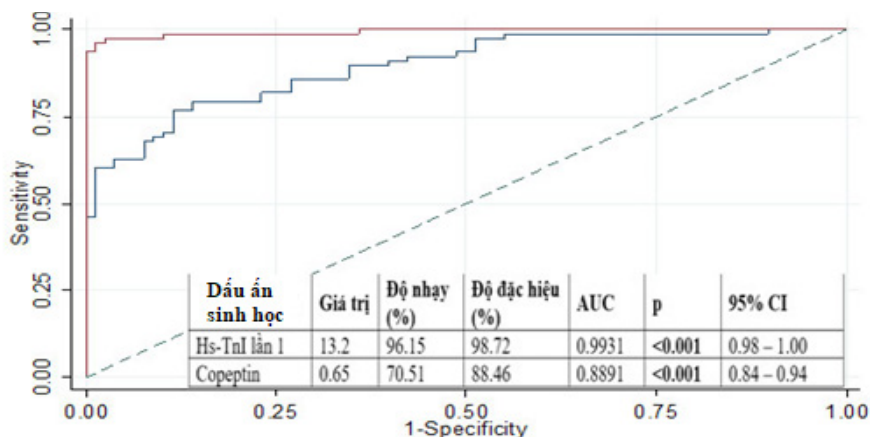
Nhận xét: Nhóm NMCT cấp có tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Thời gian nhập viện kể từ lúc có triệu chứng ở bệnh nhân NMCT ST chênh lên thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân NMCT không ST chênh lên.

3.2. Nồng độ hs-Troponin I tại hai thời điểm và Copeptin

Bảng 2. Nồng độ các men sinh học trong nhóm nghiên cứu

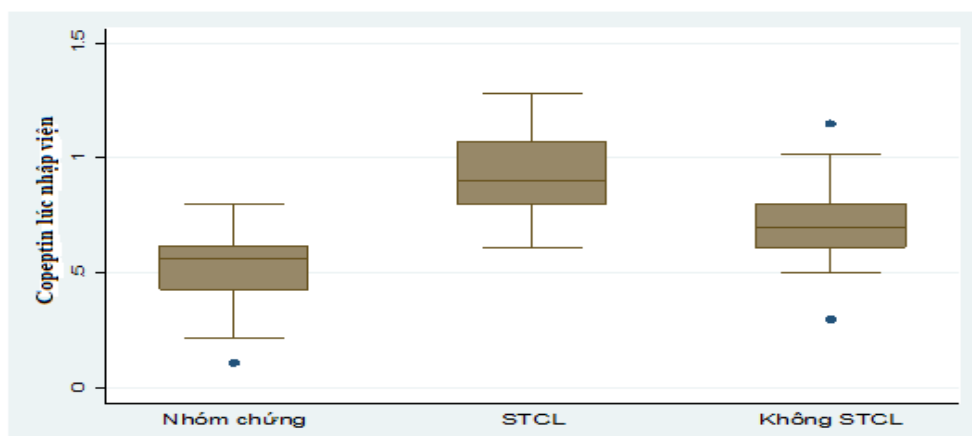
Dấu ấn sinh học	Bệnh (n=78)	Chứng (n=78)	Tổng (n = 156)	p
Hs-TnI lần 1				
Trung bình	14137,04 ± 3872,80	1,63 ± 0,25	7069,44 ± 2011,89	<0,001
Trung vị	937,7	1,0	8,4	
25% - 75%	127,1 – 10733,8	0,7 – 1,6	1,0 – 937,7	
Min : Max	1,3 – 183470,90	0 – 15,3	0 – 183470,9	
Hs-TnI lần 2				
Trung bình	38076,19 ± 9076,19	-	-	
Trung vị	6715,5	-	-	
25% : 75%	532,2 – 34929,70	-	-	
Min : Max	49,7 – 397007,20	-	-	
Copeptin				
Trung bình	0,80 ± 0,02	0,52 ± 0,02	0,65 ± 0,02	< 0,001
Trung vị	0,78	0,56	0,66	
25% : 75%	0,64 – 0,95	0,43 – 0,62	0,52 – 0,79	
Min : Max	0,30 – 1,28	0,11 – 0,8	0,11 – 1,28	

Nhận xét: Nồng độ của hs-Troponin I tại 2 thời điểm và copeptin của nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của Copeptin và hs-TnI lần 1 trong chẩn đoán NMCT cấp

Nhận xét: Copeptin có độ nhạy, độ đặc hiệu thấp hơn hs-Troponin I lần 1 trong chẩn đoán NMCT cấp.



Biểu đồ 2. So sánh nồng độ Copeptin giữa nhóm chứng, nhóm NMCT ST chên lên (STCL) và NMCT không ST chên lên (Không STCL)

Bảng 3. Giá trị copeptin trong chẩn đoán phân biệt NMCT không ST chên lên và NMCT ST chên lên

Dấu ấn sinh học	Giá trị	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	95% CI
Copeptin	0,88	64,52	82,98	0,8116	< 0,001	0,71 – 0,91

Copeptin huyết thanh có giá trị trong chẩn đoán phân biệt thể lâm sàng NMCT lúc nhập viện.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ copeptin theo thể lâm sàng của NMCT cấp và thời gian nhập viện kể từ khi có triệu chứng

Thời gian nhập viện	NMCT K ST CL	NMCT ST CL	p
≤ 12 giờ	0,71 ± 0,25	0,96 ± 0,20	< 0,05
> 12 giờ	0,72 ± 0,14	0,87 ± 0,13	< 0,05

Nồng độ copeptin ở nhồi máu cơ tim ST chên lên cao hơn có ý nghĩa so NMCT không ST chên lên ($p < 0,05$); ở cả bệnh nhân đến sớm hoặc đến muộn.

3.2. Tương quan giữa nồng độ Copeptin với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 5. Tương quan giữa nồng độ Copeptin với một số yếu tố LS và CLS

	Copeptin	
	r	p
Tuổi	0,2406	< 0,05
Giới	-0,3313	< 0,001
Thời gian nhập viện	-0,5072	< 0,001
BMI	- 0,1382	> 0,05
Hút thuốc lá	0,0719	> 0,05
Tăng huyết áp	0,0375	> 0,05
Bệnh ĐMV	-0,1130	> 0,05
ĐTĐ type 2	0,1658	> 0,05
Rối loạn lipid máu	0,1366	> 0,05
hs-TnI lần 1	0,3626	< 0,001
hs-TnI lần 2	0,3546	< 0,001

Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ Copeptin với giới tính và thời gian nhập viện kể từ lúc có triệu chứng. Có sự tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Copeptin với hs-TnI lần 1, hs-TnI lần 2 ($p < 0,001$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ và cũng là yếu tố tiên lượng trong NMCT cấp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là $64,2 \pm 13,6$ tuổi. Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả trong và ngoài nước. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của Phạm Quang Tuấn là $69,8 \pm 13,1$ tuổi, trong nghiên cứu của Keller và cộng sự là $64,2 \pm 11,3$ tuổi [1], [8]. Béo phì là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, với tỷ lệ mắc ngày càng tăng trên toàn thế giới [22] với mối quan hệ giữa BMI cao và NMCT đã được báo cáo trước đây [14],[15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân trong nhóm NMCT cấp có BMI cao hơn nhóm chứng ($p > 0,05$). Các yếu tố nguy cơ tim mạch (đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, hút thuốc lá, và tiền sử bệnh mạch vành) trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương đương nhau ở nhóm 1 và nhóm 2.

Thời gian nhập viện kể từ lúc có triệu chứng của bệnh nhân NMCT ST chênh lên ngắn hơn đáng kể so với bệnh nhân NMCT không ST chênh lên (11,8 giờ so với 43,7 giờ; $p < 0,001$); tương tự như nghiên cứu của David D. McManus và cộng sự (2011) [10].

4.2. Nồng độ Copeptin và hs-Troponin I trong chẩn đoán NMCT cấp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ hs-TnI của cả 2 lần xét nghiệm ở nhóm 2 đều cao hơn nhóm 1 và nhóm chứng. Hs-TnI được làm 2 lần, cách nhau 3 giờ, để làm tăng khả năng chẩn đoán NMCT cấp, nhất là với thể lâm sàng NMCT không ST chênh lên. Nồng độ trung bình hs-TnI ở nhóm NMCT cấp cao hơn rất nhiều và có ý nghĩa so với nồng độ hs-TnI của nhóm chứng $1,63 \pm 0,25$ pg/ml ($p < 0,001$). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của tác giả Tobias Reichlin về vai trò của hs-Troponin I trong chẩn đoán NMCT [4], [18].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị nồng độ copeptin huyết thanh trong chẩn đoán NMCT cấp là 0,65 ng/ml với độ nhạy là 70,51%, độ đặc hiệu là 88,46% ($AUC = 0,8891$, $p < 0,001$). Theo Pilar Calmarza và cộng sự (2016), nghiên cứu 82 bệnh nhân nhập viện với đau ngực nghi ngờ HCVC, giá trị copeptin lúc nhập viện có ý nghĩa trong việc chẩn đoán phân biệt HCVC không ST chênh lên và không HCVC, cũng như giữa HCVC và BN đau thắt ngực ổn định ($AUC = 0,713$, 95% CI 0,592-0,834, $p = 0,001$)

[5]. Theo nghiên cứu của Mehmet Oğuzhan Ay và cộng sự (2017), nồng độ copeptin trong chẩn đoán NMCT cấp với điểm cắt là 2,47 ng/ml có độ nhạy 70,37%, độ đặc hiệu là 64,81% ($AUC = 0,623$, $p = 0,029$) và copeptin có thể kết hợp với troponin để loại trừ chẩn đoán NMCT [4]. Nồng độ copeptin ở nhóm NMCT cấp cao hơn nhóm chứng ($p < 0,001$), và nồng độ copeptin ở NMCT ST chênh lên cao hơn nhóm NMCT không ST chênh lên ($p < 0,001$), phù hợp với nghiên cứu của Reichlin và cộng sự [12]. Theo Johan Thelin và cộng sự (2013), nghiên cứu trên 478 BN, kết hợp hs-Troponin với copeptin làm tăng có ý nghĩa độ nhạy trong chẩn đoán hội chứng vành cấp hơn so với xét nghiệm troponin lặp lại lần 2 [7]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy chiến lược dấu ấn kép - kết hợp giữa copeptin và hs-Troponin có khả năng loại trừ chẩn đoán NMCT cấp [8], [13], [21]. Tuy nhiên, không nên sử dụng copeptin như một dấu ấn sinh học đơn độc để chẩn đoán NMCT.

Giá trị nồng độ copeptin huyết thanh 0,88 ng/ml có độ nhạy là 64,52%, độ đặc hiệu là 82,98% ($AUC = 0,8116$, $p < 0,001$) để chẩn đoán phân biệt giữa NMCT ST chênh lên và NMCT không ST chênh lên.

Nồng độ copeptin ở bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ ($r = -0,33$, $p < 0,001$), tương tự như nghiên cứu của Karin Wildi và cộng sự (2015) [21]. Bệnh nhân nhập viện sớm có nồng độ copeptin huyết thanh cao hơn ($r = -0,5072$, $p < 0,001$); phù hợp với động học và tương tự với kết quả nghiên cứu về copeptin của Reichlin và cộng sự (2009) [12]. Nồng độ copeptin trong nghiên cứu tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ hs-TnI lần 1 và 2 ($r = 0,36$ và $r = 0,35$, $p < 0,001$); giống với nghiên cứu của M.O. Ay và cộng sự (2017) [4].

5. KẾT LUẬN

Nồng độ các dấu ấn sinh học như hs-Troponin I và copeptin ở nhóm bệnh nhân mắc nhồi máu cơ tim cấp cao hơn nhóm chứng. Nồng độ copeptin ở nhóm bệnh nhân nhồi máu cơ tim ST chênh lên cao hơn có ý nghĩa so với nhóm NMCT không ST chênh lên và cả hai cùng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Copeptin huyết thanh là dấu ấn sinh học có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán NMCT cấp (giá trị ngưỡng $> 0,65$ pg/ml có độ nhạy 70,51%, độ đặc hiệu 88,46%, $AUC = 0,8891$, $p < 0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Quang Tuấn, Nguyễn Tá Đông, Hà Nguyên Tường Vân, et al. (2017), "Giá trị IMA huyết thanh trong chẩn đoán hội chứng vành cấp không ST chênh lên", Tạp

chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế, tr. 197-202.

2. Nguyễn Lâm Việt (2015), "Nhồi máu cơ tim cấp", Thực hành Bệnh tim mạch, tr. 20 - 35.

3. Ahmed E. , Gamil A. , Ossama A. E. , et al. (2013), "Copeptin: a neuroendocrine biomarker in acute myocardial infarction", *Annual Research & Review in Biology*, pp. 1040-1054.
4. Ay M. O., Erenler A. K., Dogan T., et al. (2017), "Diagnostic value of copeptin in acute myocardial infarction", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 21(7), pp. 1576-1582.
5. Calmarza P., Lapresta C., S. Garcia-Castanon, et al. (2016), "Usefulness of copeptin in the diagnosis of acute coronary syndrome in the emergency department of a tertiary hospital", *Clinica e investigacion en arteriosclerosis: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*, 28(5), pp. 209-215.
6. Emelia J. B., Salim S. V., Clifton W. C., et al. (2018), "Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association", *Circulation*, pp. e391 -e415.
7. Johan T. , Catharina B. , David E. , et al. (2013), "The combination of high sensitivity troponin T and copeptin facilitates early rule-out of ACS: a prospective observational study", *BMC cardiovascular disorders*, 13(1), pp. 42.
8. Keller T., Tzikas S., Zeller T., et al. (2010), "Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction", *Journal of the American College of Cardiology*, 55(19), 2096-2106.
9. Martin M. , Julia S. (2014), "Copeptin—marker of acute myocardial infarction", *Current atherosclerosis reports*, 16(7), pp. 421.
10. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J., et al. (2011), "Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI", *The American journal of medicine*, 124(1), pp. 40-47.
11. Nils G. M. (2010), "Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function", *Congestive heart failure*, 16, pp. S37-S44.
12. Reichlin T., Hochholzer W., Stelzig C., et al. (2009), "Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction", *Journal of the American College of Cardiology*, 54(1), pp. 60-68.
13. Reinstadler S. J., Klug G., Feistritz H. J., et al. (2015), "Copeptin testing in acute myocardial infarction: ready for routine use?", *Disease markers*, pp. 1-6.
14. Rodríguez T. , Malvezzi M. , Chatenoud L. , et al. (2006), "Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000", *Heart*, 92(4), pp. 453-460.
15. Rosiek A. , Leksowski K. (2016), "The risk factors and prevention of cardiovascular disease: the importance of electrocardiogram in the diagnosis and treatment of acute coronary syndrome", *Therapeutics and clinical risk management*, 12, pp. 1223.
16. Sohail Q. K., Onkar S. D., Russell J. O., et al. (2007), "CLINICAL PERSPECTIVE", *Circulation*, 115(16), pp. 2103-2110.
17. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., et al. (2018), "Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)", *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), pp. 2231-2264.
18. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S., et al. (2009), "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays", *New England Journal of Medicine*, 361(9), pp. 858-867.
19. Townsend N., Wickramasinghe K., Bhatnagar P. , et al. (2012), "Coronary heart disease statistics 2012".
20. Vasan R. S. (2006), "Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations", *Circulation*, 113(19), pp. 2335-2362.
21. Wildi K., Zellweger C., Twerenbold R., et al. (2015), "Incremental value of copeptin to highly sensitive cardiac Troponin I for rapid rule-out of myocardial infarction", *International journal of cardiology*, 190, pp. 170-176.
22. Zhu S., Wang Z., Shen W., et al. (2003), "Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994)", *The American journal of clinical nutrition*, 78(2), pp. 228-235.