

# NT-proBNP: rilevanza clinica generale e ruolo in diabetologia

Andrea Landi, Andrea Schimmenti, Paolo Cavallo Perin

Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

**N**egli ultimi anni diversi *biomarkers* si sono rivelati utili come strumenti decisivi di diagnosi, stratificazione del rischio e valutazione terapeutica nelle patologie cardiovascolari.

Tra questi sta acquisendo sempre più importanza il frammento N-terminale del BNP (*brain natriuretic peptide*), indice precoce e specifico della compromissione funzionale diastolica e sistolica del ventricolo sinistro. La sensibilità della comunità scientifica sulle potenzialità di questo *marker* è ravvisabile nella mole di studi che lo hanno riguardato nell'ultimo decennio, nonché nella sua inclusione in algoritmi diagnostici come, ad esempio, le Linee Guida ESC (*European Society of Cardiology*) 2012 per lo scompenso cardiaco acuto e cronico.

## Struttura chimica, sintesi e secrezione

Il gene che codifica per il BNP è l'NPPB, organizzato in 3 esoni e 2 introni. Il primo prodotto derivante dalla traduzione dell'mRNA di questo gene è un peptide di 134 aa, detto *preproBNP*, che comprende una catena

segnale di 26 aa (Figura 1). Il BNP è quindi sintetizzato a partire da un *pro-ormone* di 108 aa, il *proBNP*<sub>1-108</sub>, conosciuto come *proBNP*. Prima del processo di secrezione il *proBNP* è diviso da enzimi proteolitici in due peptidi: il *proBNP*<sub>1-76</sub> (frammento peptidico N-terminale indicato come NT-proBNP) che è biologicamente inattivo e il *proBNP*<sub>77-108</sub> (frammento peptidico carbossiterminale) che è l'ormone attivo vero e proprio (BNP) (1).

Il BNP è prodotto e liberato principalmente dai cardiomiociti ventricolari, in misura più elevata in pazienti con patologie cardiache croniche, con due diverse modalità di secrezione. La via costitutiva, responsabile di minime quantità secrete, coinvolge una diffusione passiva dell'ormone in assenza di stimoli (2) o in risposta a uno stimolo acuto e appropriato da parte del miocardio sano; con la via regolata, invece, l'ormone viene rilasciato dai granuli di deposito in seguito a stimolazione per lo più patologica e cronica.

La distensione di parete risulta essere lo stimolo più importante per la sintesi e secrezione di BNP a livello ventricolare, condizione che si verifica in situazioni caratterizzate da ritenzione di fluidi ed elettroliti, con conseguente espansione del volume plasmatico circolante, come l'iperaldosteronismo primario e secondario accompagnato da insufficienza cardiaca, renale ed epatica (3). Inoltre, l'ipertrofia ventricolare - e specialmente la concomitante presenza di fibrosi - possono stimolare la produzione di BNP (2, 4). Studi sperimentali e clinici (5, 6) indicano che anche l'ischemia miocardica e l'ipossia costituiscono ulteriori stimoli per la sintesi di BNP da parte delle cellule ventricolari. In particolare, l'NT-proBNP plasmatico è più strettamente correlato al consumo massimo di ossigeno e alla durata dell'esercizio rispetto ad altri indici di funzionalità sistolica ventricolare sinistra come la frazione di eiezione (7). Questi risultati potrebbero spiegare gli alti livelli di BNP riscontrati in pazienti con sindrome coronarica acuta

### FAD ECM "il Diabete"

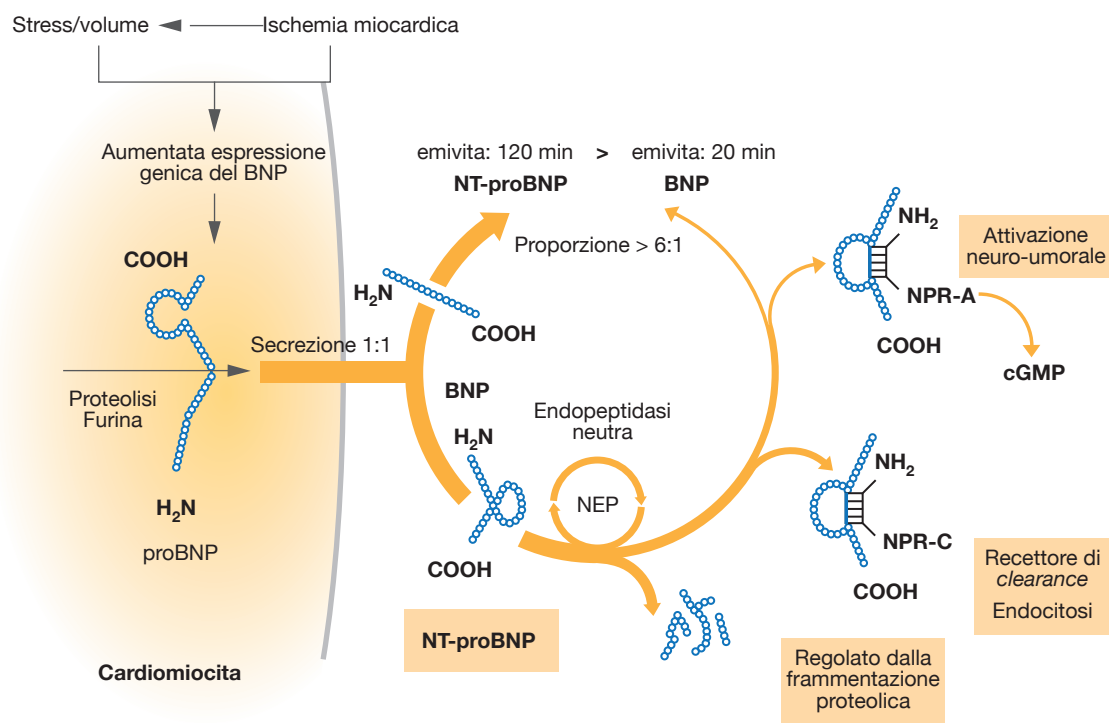
Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.accmed.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

**Per ulteriori informazioni:** <http://sidfad.accmed.org>

Figura 1 **Illustrazione schematica della sintesi, secrezione e interazione recettoriale del BNP e dell'NT-proBNP**

o durante ischemia indotta da esercizio, in assenza di una dilatazione significativa delle camere ventricolari, suggerendo un'attivazione neuro-umorale secondaria a ischemia reversibile o a necrosi miocardica.

L'endotelina-1 e l'angiotensina II sono tra i più potenti stimoli umorali responsabili della sintesi di BNP, ma anche i glucocorticoidi, gli ormoni sessuali steroidei, gli ormoni tiroidei e alcuni fattori di crescita e mediatori dell'infiammazione (come *tumor necrosis factor* - TNF- $\alpha$ , interleuchina - IL-1, IL-6, lipopolisaccaride - LPS) condividono effetti stimolatori sul sistema dei peptidi natriuretici (8). Questi meccanismi indicano un importante nesso tra la secrezione cardiaca di BNP e i processi infiammatori e di rimodellamento che interessano il miocardio e le cellule muscolari lisce della parete arteriosa.

Gli ormoni natriuretici esplicano le loro azioni per mezzo dell'interazione con recettori transmembrana, detti *natriuretic peptide receptors* (NPR), di cui esistono 3 diversi sottotipi (NPR-A, NPR-B, NPR-C). NPR-A e NPR-B mediano tutti gli effetti biologici conosciuti, mentre si ritiene che NPR-C funga da recettore di *clearance* (9) e possa mediare effetti paracrini sul tessuto vascolare (Figura 2) (10).

## Azioni biologiche degli ormoni natriuretici cardiaci

L'individuazione di recettori specifici per gli ormoni cardiaci natriuretici (OCN) in tutti i tessuti, benché a diverse concentrazioni, suggerisce che questi peptidi svolgano un ruolo determinante in differenti organi e sistemi (11). Esercitano potenti effetti fisiologici sul sistema cardiovascolare, sui liquidi corporei e sull'omeostasi elettrolitica (2, 9), condividono un effetto diuretico, natriuretico e vasodilatatore e un'azione inibitrice sia sulla contrazione dei miociti ventricolari, sia sui processi di rimodellamento e infiammazione a carico del miocardio e delle cellule muscolari lisce (8); hanno, quindi, un'azione protettiva a livello dell'endotelio vascolare, riducendo lo *shear stress*, modulando le cascate di coagulazione e fibrinolisi e inibendo l'attivazione piastrinica (Figura 3).

Viene quindi ipotizzata l'esistenza di due sistemi antagonisti: il primo, costituito dal sistema nervoso simpatico, dall'asse renina-angiotensina-aldosterone e/o vasopressina/ormone antidiuretico, dalle endoteline, dalle citochine e dai fattori di crescita, induce ritenzione di sodio, vasocostrizione, attività trombofilica, pro-infiam-

Figura 2 Sottotipi di recettori dei peptidi natriuretici

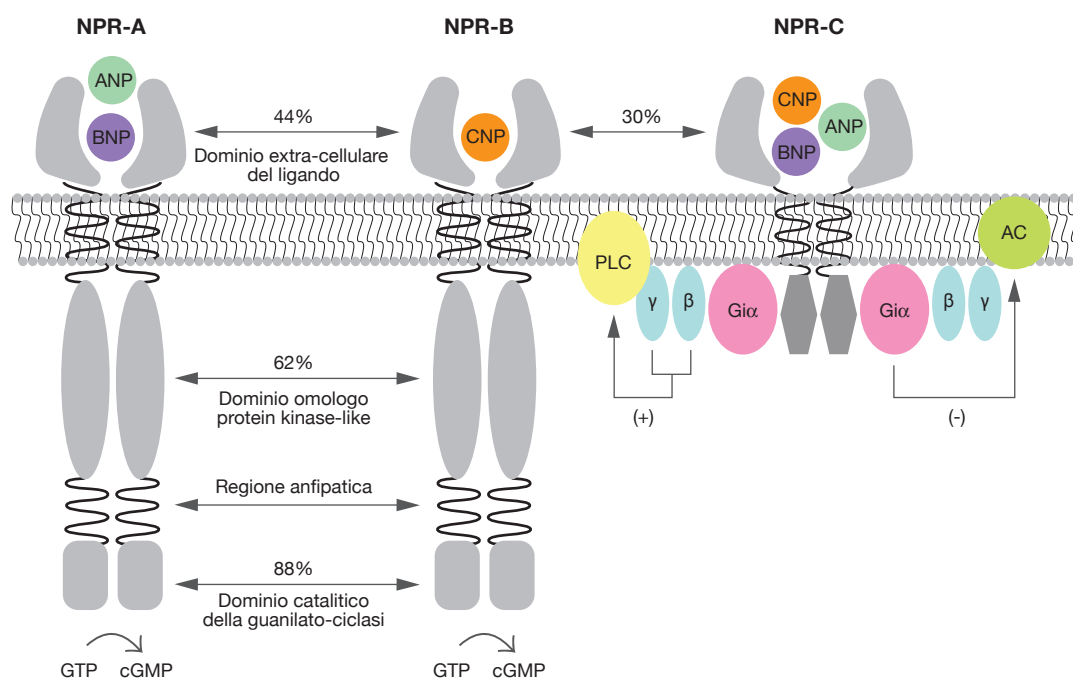
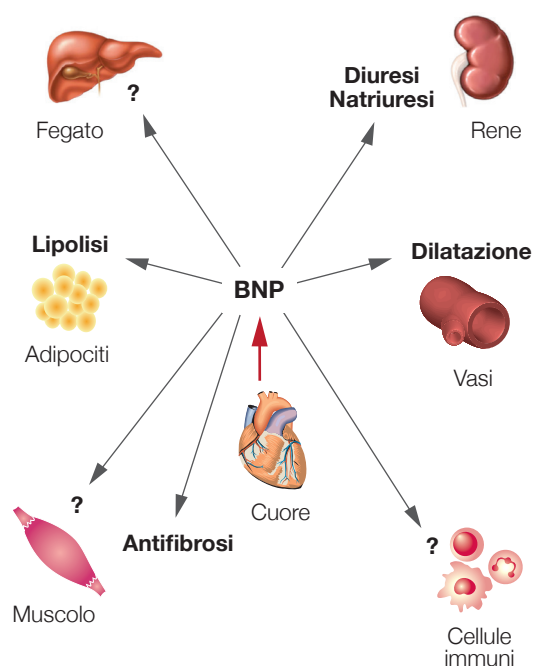


Figura 3 Effetti fisiologici di BNP

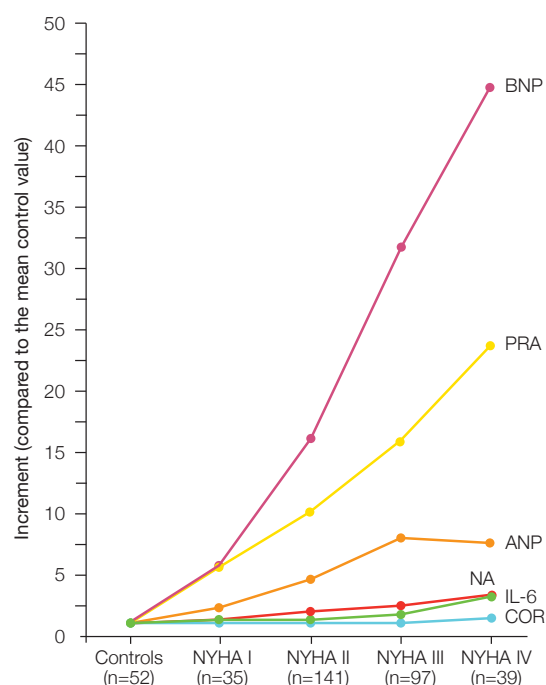


matoria, ipertrofia, mentre il secondo, che comprende gli ormoni natriuretici cardiaci, l'NO, alcune prostaglandine e altri vasodilatatori come la bradichinina, sostiene la natriuresi e la vasodilatazione e inibisce la trombosi, l'infiammazione e l'ipertrofia. In condizioni fisiologiche questi due sistemi vengono mantenuti in equilibrio attraverso meccanismi di *feedback* negativo (11).

Pertanto, elevati livelli di BNP rappresentano una risposta endocrina del cuore a uno stato di stress cardiovascolare che non necessariamente deriva da una patologia cardiaca. Inoltre, la stretta relazione tra il sistema OCN e le citochine pro-infiammatorie è dimostrata dal fatto che variazioni estremamente lievi nei livelli di alcuni neuro-ormoni e citochine possono produrre ampie variazioni sul BNP circolante e sui peptidi correlati (NT-proBNP in particolare) (Figura 4) (5, 12, 13).

Però, poiché BNP ha un'emivita plasmatica più breve, nonché una maggior degradazione *in vitro*, il dosaggio del peptide inattivo è più adatto a essere utilizzato a livello clinico, mentre i livelli circolanti degli ormoni attivi correlano meglio con quelle condizioni, fisiologiche o patologiche conseguenti a cambiamenti emodinamici acuti e rappresentano un rapporto di connessione tra sistema endocrino e immunitario (11).

Figura 4 Incremento medio percentuale di BNP, cortisolo, IL-6, PRA e valori di noradrenalina



PRA: plasma renin activity

## BNP e NT-proBNP come strumenti diagnostici, prognostici e di aggiustamento terapeutico nelle patologie cardiache

La condizione di scompenso cardiaco congestizio può essere di difficile definizione diagnostica soprattutto nel contesto in cui opera il Medico di Medicina Generale, al quale il paziente si rivolge in presenza di sintomi aspecifici, come dispnea, astenia ed edemi declivi. Un esame relativamente semplice ed economico come il dosaggio dell'NT-proBNP può essere molto utile per confermare il sospetto clinico di scompenso cardiaco nell'ambito delle cure primarie (11).

Due studi osservazionali hanno valutato l'accuratezza diagnostica degli OCN come strumenti di screening nella popolazione generale. Il primo (14) ha analizzato la coorte (3177 soggetti) del *Framingham Heart Study* usando BNP e NT-proANP (*N-terminal proatrial natriuretic peptide*) nella valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della disfunzione sistolica in una popolazione di comunità. Lo scopo del secondo studio era, invece, esaminare la validità diagnostica del BNP plasmatico

nell'individuare varie anomalie cardiache (fibrillazione atriale o *flutter*, pregresso infarto miocardico, valvulopatie, cardiopatia ipertensiva, cardiomiopatia, *cor pulmonale*) in una popolazione rurale giapponese (1098 soggetti) con una bassa prevalenza di patologie coronariche e di disfunzione ventricolare (15). Le conclusioni di questi due studi (14, 15) indicano come il dosaggio degli OCN sia di utilità limitata come metodo di screening per lo scompenso cardiaco in una popolazione generale a causa dei bassi valori di PPV (*positive predictive value*) e di sensibilità. Comunque, entrambi gli studi ne sottolineano la buona specificità e il buon NPV (*negative predictive value*), suggerendo che questo esame potrebbe essere utilizzato per escludere lo scompenso in soggetti asintomatici o paucisintomatici (11).

Lo scompenso cardiaco è principalmente una malattia dell'età avanzata: è stata valutata quindi l'accuratezza diagnostica dei dosaggi di BNP e dell'ECG in uno studio condotto su pazienti anziani ad alto rischio, evidenziando come l'NT-proBNP sia un marcatore di disfunzione ventricolare sinistra migliore rispetto ad altri fattori (quali età, sesso, uso di ACE-inibitori/diuretici) o alla combinazione di essi e come l'utilizzo dell'ECG in aggiunta al dosaggio del suddetto peptide non fornisca un vantaggio diagnostico significativo (16).

Altri studi hanno, poi, messo a confronto il valore diagnostico di ecocardiografia e livelli di BNP e NT-proBNP in pazienti con scompenso cardiaco cronico o acuto. Steg et al. (17) hanno paragonato dosaggi di BNP ed ecocardiografia nel riconoscimento dello scompenso cardiaco congestizio in 1586 pazienti che si erano presentati al pronto soccorso con dispnea acuta. Questo studio ha dimostrato che il dosaggio di BNP è più accurato dell'ecocardiografia bidimensionale in queste specifiche condizioni (17). Williams et al. (18) hanno osservato che in pazienti con scompenso cardiaco cronico l'NT-proBNP risulta superiore alla frazione di eiezione ventricolare sinistra come indice di deterioramento cardiaco funzionale e di diminuita capacità di affrontare l'esercizio fisico.

In conclusione, i dosaggi di NT-proBNP presentano un potere predittivo significativamente migliore di quello dell'ECG e un rapporto costo-efficacia nettamente superiore rispetto all'ecocardiografia. I livelli di BNP consentono di identificare soggetti con funzione ventricolare conservata grazie all'alto grado di specificità e al valore predittivo negativo, quando utilizzati in screening di persone ad alto rischio, riducendo così il ricorso ad indagini ecocardiografiche. Questa caratteristica costituisce il razionale per la proposta di utilizzare il do-

saggio dell'NT-proBNP come primo *step* di un protocollo diagnostico per la diagnosi differenziale di scompenso cardiaco (Figura 5) (11, 19).

Inoltre, è stato dimostrato che il dosaggio dei livelli di BNP e NT-proBNP può essere utile nel monitoraggio e nell'aggiustamento della terapia medica in pazienti con scompenso cardiaco (11). Recentemente è stato pubblicato un piccolo studio (20) in cui è stata valutata l'efficacia di una terapia NT-proBNP-*guided* per lo scompenso cardiaco: i risultati confermano che questo approccio terapeutico porta a miglioramenti più significativi in termini di modificazione dei parametri ecocardiografici strutturali e funzionali e a una netta riduzione degli eventi cardiovascolari anche nel paziente anziano.

Da una metanalisi di Di Angelantonio et al. (21) su 40 studi prospettici a lungo termine (87.474 soggetti, 10.625 eventi cardiovascolari) è emerso che i soggetti nel terzile superiore dei valori di BNP e NT-proBNP presentavano rispetto a quelli nel terzile inferiore un rischio relativo (RR) di patologie cardiovascolari, aggiustato per i diversi fattori di rischio, pari a 2,82 (IC 95% 2,40–3,33). Questo studio suggerisce che la forza dell'associazione tra i livelli di BNP e NT-proBNP e il rischio di patologie cardiovascolari può essere considerata alla stregua di fattori di rischio più classici, come

il colesterolo totale, il fibrinogeno o la proteina C reattiva (21). Tuttavia, in termini predittivi il vantaggio dell'NT-proBNP rispetto ai fattori di rischio classici è più limitato per cui, dato l'elevato costo del dosaggio, se ne sconsiglia l'utilizzo come metodo di screening nella popolazione generale.

## Applicazioni cliniche in patologie non cardiovascolari

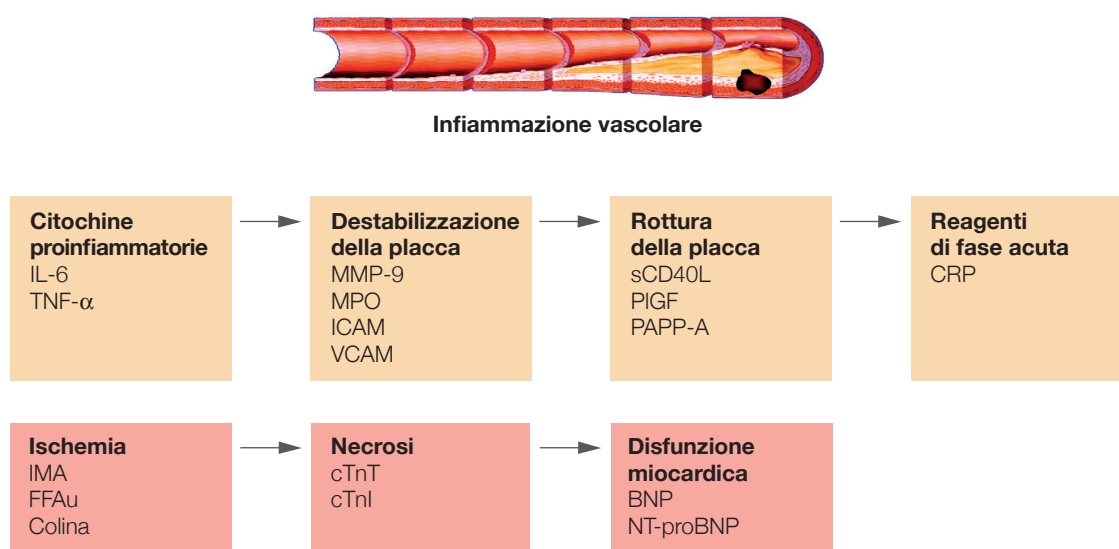
Il dosaggio dei peptidi natriuretici potrebbe essere clinicamente utile in altre condizioni, oltre alle patologie cardiovascolari, in quanto l'attivazione del sistema OCN indica fondamentalmente una condizione di stress cardiaco, riscontrabile in diverse situazioni cliniche (Tabella 1).

### Stati infiammatori acuti e cronici

Una depressione dell'attività miocardica è uno dei segni più precoci dello shock settico. Castillo et al. (22) hanno evidenziato valori elevati di peptidi natriuretici in pazienti in shock settico, risultato che comporta implicazioni cliniche e diagnostiche.

L'amiloidosi è un disordine che interessa la conformazione e il metabolismo proteico e che porta alla precipi-

Figura 5 **Profilo biochimico in pazienti coronaropatici**



MMP-9: matrix metalloproteinase-9; MPO: myeloperoxidase; ICAM: intercellular adhesion molecule; VCAM: vascular adhesion molecule; sCD40L: soluble CD40 ligand; PIGF: placental growth factor; PAPP-A: pregnancy-associated plasma protein A; CRP: C-reactive protein; IMA: ischemia-modified albumin; FFAu: unbound free fatty acids. Mod. da (19)



Tabella 1 **Pazienti con patologie rilevanti che potrebbero beneficiare del dosaggio plasmatico di NT-proBNP**

| Patologie cardiache              | Patologie metaboliche/renali         | Patologie polmonari            |
|----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Scompenso cardiaco               | Diabete mellito                      | Dispnea acuta                  |
| Sindrome coronarica acuta        | Insufficienza renale acuta o cronica | Embolia polmonare              |
| Ipertrofia ventricolare sinistra |                                      | Patologie polmonari ostruttive |
| Coronaropatia stabile            |                                      |                                |
| Iperensione                      |                                      |                                |
| Aterosclerosi                    |                                      |                                |

*Livelli elevati indicano disfunzione ventricolare sinistra clinica o subclinica*

tazione a livello di vari tessuti di fibrille insolubili, con conseguenti danno d'organo e morte. Palladini et al. (23) hanno osservato che BNP e NT-proBNP sono gli indici più sensibili di disfunzione miocardica e i più potenti e sensibili indici di amilodiosi sistemica primaria, più utili per stratificare il rischio prognostico rispetto a *score* basati su dati clinici ed ecocardiografici.

In uno studio sulla sarcoidosi Yasutake et al. (24) hanno suggerito che il dosaggio di tali peptidi potrebbe essere un rapido ed efficace *marker* per identificare il coinvolgimento cardiaco, nonché un semplice indice prognostico di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da sarcoidosi.

Nel contesto della malattia reumatica autoimmune, Giannoni et al. (25) hanno dimostrato che l'NT-proBNP è un ottimo *marker* di attività di malattia e di coinvolgimento subclinico di malattia in pazienti con funzionalità ventricolare sinistra.

Per quanto riguarda la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), un piccolo ma recentissimo studio prospettico norvegese (26) ha documentato che l'NT-proBNP è un forte predittore indipendente di mortalità generale dopo riacutizzazioni acute.

### Patologie renali

È risaputo che gli eventi cardiovascolari sono il fattore prognostico determinante nei pazienti con insufficienza renale cronica terminale (ESRD – *end stage renal disease*). I livelli circolanti dei peptidi natriuretici risultano molto aumentati nell'insufficienza renale e vari studi hanno dimostrato la loro accuratezza diagnostica e prognostica per eventi cardiovascolari in pazienti affetti da ESRD (27), mettendo in evidenza l'associazione tra i peptidi natriuretici e il rischio di morte cardiovascolare.

### NT-proBNP e diabete mellito

Le patologie cardiovascolari sono la causa predominante di morbidità e mortalità in soggetti diabetici. Le più frequenti complicazioni cardiache sono la cardiopatia ischemica e la disfunzione ventricolare sinistra. Alcuni studi hanno evidenziato che il diabete mellito è associato ad aumentata rigidità e massa ventricolare sinistra, indipendentemente dalla pressione arteriosa e dal BMI (*body mass index*) (28, 29). Il diabete è inoltre un fattore di rischio di scompenso cardiaco, prevalentemente attraverso la sua associazione con l'ipertensione e la patologia coronarica. L'incremento dello stress ossidativo associato al diabete determina una disfunzione endoteliale che si traduce in un'alterazione dell'integrità endoteliale, predisponendo all'innescare e alla progressione di lesioni aterosclerotiche (30).

L'esistenza di una patologia miocardica primaria, la cosiddetta cardiomiopatia diabetica, è stata proposta in seguito al riscontro di evidenze sulla presenza di disfunzione miocardica in pazienti diabetici, in assenza di fattori predisponenti dimostrabili. Quindi il diabete, con meccanismi non del tutto noti, è associato a un aumento del rischio di ipertrofia ventricolare sinistra, disfunzione ventricolare sinistra e patologia coronarica (31). I livelli circolanti di peptidi natriuretici sono risultati più elevati in pazienti con diabete tipo 1 (DMT1) o tipo 2 (DMT2), specialmente in quelli con microalbuminuria e complicanze cardiovascolari (31, 32). Inoltre, anche in assenza di sintomi cardiovascolari o macroalbuminuria, i livelli di BNP e NT-proBNP sono spesso aumentati (31–33).

Tra le prime segnalazioni che il diabete fosse in grado di alterare il sistema dei peptidi natriuretici, indipendentemente dai correlati patologici cardiovascolari, fu uno studio di Tarnow et al. (31) condotto su 315 pazienti

diabetici tipo 2. L'obiettivo dello studio era verificare se l'NT-proBNP potesse essere considerato un indice di maggiore rischio di mortalità cardiovascolare e totale, indipendentemente dai comuni fattori di rischio potenzialmente confondenti (normo-, micro-, macroalbuminuria, sesso, età, pressione arteriosa sistolica, velocità di filtrazione glomerulare (GFR), colesterolo plasmatico totale). In questo studio il valore predittivo dell'NT-proBNP sulla mortalità totale è risultato paragonabile a quello della microalbuminuria.

Tali risultati suggeriscono come l'aumentato rischio di patologie cardiovascolari possa essere solo in parte spiegato dalla progressiva riduzione del GFR e che l'NT-proBNP possa essere considerato un *marker* di rischio non solo indipendente, ma anche e soprattutto precoce. Infatti, l'alterazione dei suoi livelli precede o perlomeno accompagna le iniziali modificazioni ventricolari, difficili da diagnosticare in pazienti asintomatici o con lievi sintomi aspecifici (34).

### *Diagnosi precoce di scompenso cardiaco nel paziente diabetico*

Uno studio condotto da Betti et al. (PROBE-HF Study) (34) ha esaminato il ruolo dell'NT-proBNP, rispetto all'ecocardiografia, come strumento di screening per la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (ALVD) in una popolazione ad alto rischio. Lo studio ha compreso 1012 pazienti affetti da DMT2, ipertensione arteriosa o entrambi, in trattamento da almeno 6 mesi, suddivisi in base al grado di disfunzione ventricolare (lieve, moderata, grave) riscontrata all'ecocardiografia. I livelli di NT-proBNP risultavano crescenti con il grado di disfunzione ventricolare e il valore soglia di 125 pg/mL presentava il miglior rapporto sensibilità/specificità nell'identificare il passaggio da una disfunzione diastolica di grado moderato a una di grado severo.

Risultati analoghi sono stati ottenuti in un piccolo studio turco del 2011, effettuato su 44 soggetti diabetici asintomatici e su altrettanti soggetti di controllo da Ciftel et al. (35), che ha dimostrato la superiorità pratica del dosaggio dell'NT-proBNP rispetto all'ecoDoppler cardiologico nella valutazione e diagnosi di disfunzione ventricolare diastolica asintomatica, patologia che conduce a un alto tasso di mortalità cardiovascolare, soprattutto nella popolazione diabetica. I valori di NT-proBNP sono risultati nettamente aumentati nella popolazione diabetica (circa 560 pg/mL) rispetto al gruppo di controllo (134 pg/mL circa), confermando l'utilità del peptide come *marker* precoce e sicuro di disfunzione ventricolare.

Come mostrato dallo studio di Kim JY et al. (36), i pazienti diabetici al momento della diagnosi si presentano spesso con patologie cardiovascolari in stato avanzato e l'ischemia miocardica silente raggiunge il 10–20% nella popolazione diabetica. Pertanto, la disfunzione ventricolare sinistra è difficile da diagnosticare precocemente perché i pazienti possono essere asintomatici o privi di reperti patologici all'esame fisico. Benché l'ecocardiografia sia lo strumento più efficiente per la diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra, il suo impiego come strumento di screening nei pazienti diabetici risulterebbe dispendioso e di limitata accessibilità. Il dosaggio dell'NT-proBNP potrebbe essere proposto nei pazienti diabetici ad alto rischio per individuare precocemente la disfunzione ventricolare nei pazienti preclinici asintomatici.

Cosson et al. (37) hanno condotto uno studio su 323 soggetti diabetici asintomatici, ma con più di un fattore di rischio cardiovascolare, seguiti per 10 anni circa con controlli ecocardiografici ripetuti. Il *cut-off* di NT-proBNP per un aumentato rischio di coronaropatia e infarto miocardico silente, indipendente da struttura e funzionalità cardiaca, era pari a soli 38 pg/mL.

Inoltre, il Casale Monferrato Study (38, 39), per mezzo di dosaggi ottenuti da 1825 pazienti diabetici, indica che l'NT-proBNP presenta una forte associazione con la mortalità generale e cardiovascolare nella popolazione con DMT2. L'associazione è indipendente dai fattori di rischio cardiovascolare classici e nuovi, risulta maggiore rispetto a microalbuminuria e PCR e si mantiene evidente anche in soggetti esenti da patologie cardiovascolari e normoalbuminurici, suggerendo il ruolo dell'NT-proBNP come *marker* precoce di anomalie vascolari. Il *cut-off* individuato dall'analisi multivariata di Cox nei modelli aggiustati per i vari fattori di rischio è pari a 91 pg/mL, in linea con l'attuale valore soglia indicato dalle Linee Guida 2012 ESC per lo scompenso cardiaco cronico di 125 pg/mL.

### *NT-proBNP e complicanze nel diabete mellito tipo 1*

Uno studio egiziano del 2008 (40) ha osservato nei pazienti con DMT1 asintomatici una lieve compromissione della funzione ventricolare, con un rilasciamento miocardico ritardato che sembra proporzionale al grado di compenso glicemico. In questo contesto l'NT-pro-BNP è risultato un *marker* sensibile e specifico di disfunzione diastolica. Lo studio conferma il potenziale ruolo predittivo di questo peptide nella diagnosi di disfunzione ventricolare, ma il suo valore diagnostico nell'ambito

delle complicanze vascolari del DMT1 è stato valutato in tempi più recenti.

Grauslund et al. (41) documentarono per primi in uno studio osservazionale trasversale un'associazione dei livelli di NT-proBNP con la nefropatia, la neuropatia e la macroangiopatia nel DMT1. Gli autori concludevano che il dato, seppure interessante, richiedeva una conferma in uno studio prospettico.

Analogamente, nello studio trasversale caso-controllo nell'ambito dell'EURODIAB *Prospective Complication Study* (42) i valori di NT-proBNP sono risultati nettamente aumentati nei pazienti diabetici con almeno una complicanza micro o macrovascolare rispetto a quelli degli esenti da complicanze. Inoltre, un *cut-off* di 26 pg/mL era associato a un incremento di 2,56 volte (IC 95%: 1,17–5,60) del rischio di complicanze, indipendentemente dalla nefropatia e dai comuni fattori di rischio. Dopo l'introduzione del TNF- $\alpha$  nel modello di analisi multivariata, però, questa associazione non risultava più statisticamente significativa, suggerendo un ruolo del TNF- $\alpha$  nel *pattern* metabolico responsabile della secrezione di BNP.

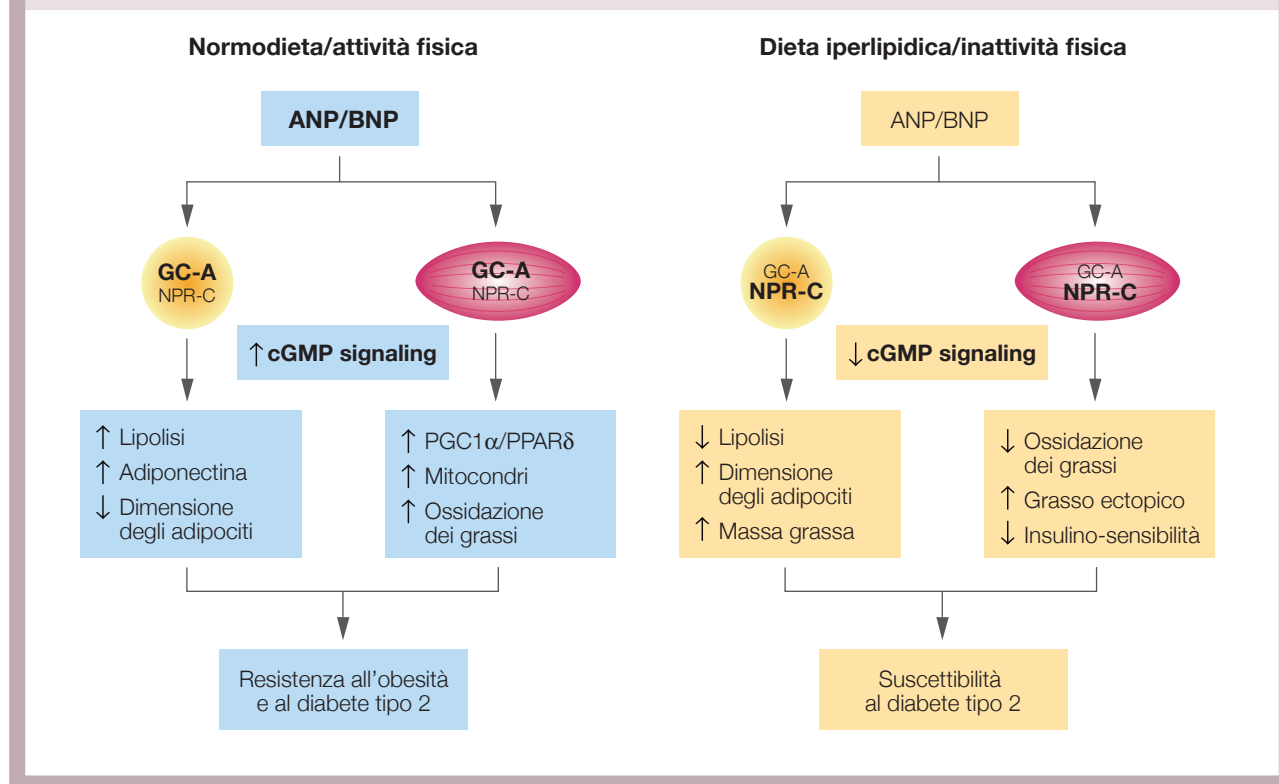
### NT-proBNP e alterazioni metaboliche

Una relazione molto particolare è quella che lega NT-proBNP e sindrome metabolica, riconosciuta come *cluster* di fattori di rischio "lievi" associato a un eccesso di eventi cardiovascolari. Il meccanismo patogenetico principale non è ancora stato completamente chiarito, tuttavia si ipotizza che siano coinvolti la ritenzione renale di sodio e liquidi e un'aumentata attività del sistema simpatico e dell'asse renina-angiotensina-aldosterone. Poiché il sistema natriuretico gioca un ruolo chiave nella regolazione di questi processi, si pensa che soggetti obesi presentino una risposta natriuretica compromessa (11).

Infatti, è stato osservato un incremento della gittata cardiaca con ritenzione di sodio in pazienti obesi, condizione che ci aspetteremmo associata a livelli aumentati di peptidi natriuretici. Tale dato inatteso è ritenuto presumibilmente attribuibile a fattori non emodinamici (43–45).

Per spiegare la diminuzione di NT-proBNP nel soggetto obeso sono stati chiamati in causa svariati meccanismi (Figura 6). Innanzitutto, occorre considerare i possibili fattori confondenti: i soggetti obesi e sovrapp-

Figura 6 **Proposta di ruolo di ANP e BNP in metabolismo energetico in condizioni di normodieta e attività fisica vs dieta iperlipidica e inattività fisica**



GC-A guanilil-ciclasa-A



peso potrebbero semplicemente essere a uno stadio meno avanzato di scompenso cardiaco in confronto a soggetti più magri; basti pensare alla cachessia cardiaca, condizione caratterizzata da perdita di peso e attivazione del sistema neuro-umorale e citochinico, come plausibile giustificazione di un'associazione tra basso BMI e alto BNP. Inoltre, dati recenti suggeriscono che un'aumentata *clearance* del BNP circolante e dei peptidi correlati può contribuire alla riduzione dei suoi livelli plasmatici per l'abbondante presenza del recettore NPR-C negli adipociti. Poiché alti livelli di BNP determinano un incremento dei processi catabolici attraverso il loro effetto lipolitico, livelli diminuiti di tale peptide in pazienti obesi con scompenso cardiaco potrebbero essere causa di un metabolismo rallentato più che conseguenza dell'obesità. Viceversa, è anche possibile che sovrappeso e obesità siano associati a una sintesi o a un rilascio minore di BNP da parte del miocardio (44, 46, 47). Infine, dallo studio AHEAD emerge l'ipotesi che un'alterata secrezione di ormoni sessuali, in particolare di androgeni, induca una modificazione della secrezione di peptidi natriuretici (45, 47).

Sulla base di queste ipotesi, si suppone che questo handicap natriuretico possa contribuire al meccanismo eziopatologico dello scompenso cardiaco in pazienti obesi. Inoltre, l'obesità è una condizione che spesso coesiste con il DMT2 e i soggetti obesi con DMT2 presentano livelli di NT-proBNP più alti rispetto ai soggetti obesi esenti da diabete. Il fatto che la produzione di tali peptidi sia mantenuta nei soggetti obesi con diabete può avere varie ragioni; si ritiene che il sistema natriuretico e il metabolismo dei lipidi siano correlati bidirezionalmente. Infatti, la lipolisi è regolata dalle catecolamine che esercitano un effetto stimolante e dall'insulina che esercita un effetto inibente; i peptidi natriuretici sollecitano l'attività lipolitica con intensità pari alle catecolamine e attraverso una via metabolica indipendente (48). Sulla base di questi dati, i soggetti diabetici e obesi dovrebbero presentare concentrazioni di peptidi natriuretici più alte ed essere più predisposti a rilasciare NT-proBNP in risposta a un insulto ischemico. Perciò gli aumentati livelli di peptidi natriuretici riscontrati in soggetti con diabete in assenza di scompenso evidente, pur rappresentando un effetto sommatorio dei fattori di rischio per patologie cardiache strutturali, continuano a valere come indice di un incremento del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare (44).

I peptidi natriuretici sono stati studiati anche in rapporto ad altre molecole nel contesto di alterazioni meta-

boliche. La *adipocyte fatty acid-binding protein* (A-FABP) gioca un importante ruolo nei processi biologici mediati dai lipidi e risulta strettamente associata a obesità, diabete, sindrome metabolica e sviluppo di aterosclerosi. Uno studio condotto da Zhou et al. (49) ha analizzato, in una coorte di 84 soggetti con diabete di nuova diagnosi trattati con rosiglitazone, il ruolo di questa molecola e l'eventuale associazione con l'NT-proBNP. Dopo 48 settimane di trattamento i livelli plasmatici di A-FABP e NT-proBNP sono risultati entrambi significativamente aumentati rispetto al basale e tra i livelli delle due molecole è stata dimostrata un'associazione indipendente. Pertanto, è stato ipotizzato che l'A-FABP possa avere un ruolo centrale nel *cross-talk* tra cuore e tessuto adiposo sia con meccanismi indiretti, come la nota ritenzione di liquidi associata al trattamento con glitazoni, sia con meccanismi diretti e paracrini.

### Associazione dell'NT-proBNP con fattori di rischio cardiovascolare

Diversi studi hanno valutato l'eventuale associazione dell'NT-proBNP con altre molecole considerate fattori di rischio cardiovascolare.

Un recente studio danese, condotto su 200 pazienti diabetici microalbuminurici senza evidenze di cardiopatia ischemica, ha considerato il *coronary calcium score* (CCS) e l'NT-proBNP per stratificare la coorte studiata in base al rischio cardiovascolare. È emerso che il CCS ma non l'NT-proBNP risulta predittivo di aumento di coronaropatia nei soggetti ad alto rischio (50).

Lo stesso gruppo di lavoro (51) ha poi analizzato nella stessa coorte di pazienti la relazione tra il peptide natriuretico e l'aterosclerosi coronarica, dimostrando l'inefficacia dell'NT-proBNP come *marker* di aterosclerosi subclinica, che è stata invece significativamente associata a bassi valori di *reactive hyperaemia index* (RHI), utilizzato come surrogato di funzionalità endoteliale.

Un piccolo studio turco invece ha preso in esame l'associazione tra NT-proBNP e omocisteina in 31 soggetti diabetici tipo 2, classificati ecocardiograficamente in base alla funzione ventricolare sinistra (normale o disfunzione diastolica). È stata osservata un'associazione significativa tra i due *markers* nel braccio con disfunzione ventricolare diastolica. Lo studio conferma la relazione tra omocisteina e NT-proBNP ottenuta in precedenza in modelli animali trattati con dieta iperomocisteinica, in assenza di rimodellamento cardiaco (52). Ciò suggerisce un effetto cardiotossico diretto dell'omocisteina che, determi-

nando un maggior stress ossidativo e un irrigidimento della struttura endoteliale, induce l'espressione del peptide natriuretico (53).

### *Associazione di NT-proBNP e marcatori di infiammazione*

È ormai noto il ruolo dei dosaggi di NT-proBNP per la stratificazione prognostica nella popolazione ad alto rischio cardiovascolare, ma sono ancora da chiarire molti aspetti sul *pattern* metabolico che causa un aumento dei livelli del peptide natriuretico e sulla sua eventuale associazione con altri marcatori di infiammazione.

Un recente studio spagnolo (54) ha messo in luce non solo l'utilità di dosaggi sequenziali di NT-proBNP nell'adeguamento della terapia farmacologica per lo scompenso cardiaco, ma anche la sua relazione con marcatori dell'infiammazione come TNF- $\alpha$  e IL-6, le cui variazioni appaiono più precoci di quelle del BNP e potrebbero pertanto influenzarne le variazioni anche in modo diretto e indipendente dalla distensione ventricolare, con un probabile effetto sinergico.

Questo aspetto era già stato osservato in uno studio di più piccole dimensioni che aveva confrontato soggetti normoglicemici e diabetici, evidenziando nella popolazione diabetica valori di *marker* infiammatori ed NT-proBNP più alti. Veniva ipotizzato, pertanto, che la maggior attivazione del sistema neuroendocrino e infiammatorio nel soggetto diabetico potesse essere responsabile di una progressione più rapida dello scompenso cardiaco (55).

Ultimamente l'interesse si sta rivolgendo anche verso nuovi ambiti di applicazione del dosaggio di NT-proBNP. Basti pensare alle recenti suggestioni emerse dall'ET2DS (56) che dimostrano una debole ma significativa correlazione tra i valori di questo peptide e gli indici di funzionalità cognitiva e di depressione in una popolazione con DMT2 e con età compresa tra i 60 e i 75 anni.

## Conclusioni

Le implicazioni dell'NT-proBNP nell'ambito della patogenesi e della diagnosi delle malattie cardiovascolari nel diabete sono ancora in parte inesplorate. L'attenzione destata da questa molecola negli ultimi anni è andata via via crescendo, soprattutto per il suo ruolo nella diagnosi di scompenso cardiaco cronico e per il valore prognostico in popolazioni ad alto rischio di cardiopatia ischemica. Tale peptide può essere considerato alla stregua dei più

classici fattori di rischio cardiovascolare (colesterolo totale, fibrinogeno, proteina C reattiva) ma, rispetto a questi, possiede un più elevato potere discriminante nel predire gli eventi cardiovascolari. I livelli di NT-proBNP, infatti, correlano direttamente con la prognosi, con lo *score* NYHA, con la pressione intraventricolare e polmonare e inversamente con la gittata cardiaca. L'NT-proBNP, per il suo valore diagnostico e prognostico, potrebbe essere utilmente impiegato nel follow-up di pazienti a rischio cardiovascolare. Tuttavia, l'elevato costo del dosaggio ne limita al momento un'applicazione su larga scala.

## Bibliografia

- Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: The endocrine heart revisited. *Clin Chem* 50: 1503–1510, 2004.
- McGrath MF, de Bold AJ. Determinants of natriuretic peptide gene expression. *Peptides* 26: 933–943, 2005.
- Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: Is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 40: 752–760, 2002.
- De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 31: 7–18, 1996.
- Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: Physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H17–29, 2006.
- Goetze JP, Gore A, Moller CH, et al. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 18: 1928–1930, 2004.
- Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, et al. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 93: 1560–1561, 2004.
- Hardt SE, Sadoshima J. Negative regulators of cardiac hypertrophy (Review). *Cardiovasc Res* 63: 500–509, 2004.
- Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: A review. *Clin Chem* 50: 33–50, 2004.
- Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides* 26: 1044–1059, 2005.
- Clerico A, Emdin M. Natriuretic peptides: The hormones of the heart. Milan, Springer-Verlag Italia, 2006.
- Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: From adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 65: 81–101, 2003.
- Emdin M, Passino C, Prontera C, et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 42: 627–636, 2004.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *JAMA* 288: 1252–1259, 2002.

15. Nakamura M, Endo H, Nasu M, et al. Value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 87: 131–135, 2002.
16. Talwar S, Squire IB, Davies JE, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 20: 1736–1744, 1999.
17. Steg PG, Joubin L, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* 128: 21–29, 2005.
18. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ, et al. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 93: 1560–1561, 2004.
19. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 51: 810–824, 2005.
20. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: Results from the prospective, randomized ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) Study. *J Card Fail* 18: 626–634, 2012.
21. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: Systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 120: 2177–2187, 2009.
22. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: A potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis* 8: 271–274, 2004.
23. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 107: 2440–2445, 2003.
24. Yasutake H, Seino Y, Kashiwagi M, et al. Detection of cardiac sarcoidosis using cardiac markers and myocardial integrated backscatter. *Int J Cardiol* 102: 259–268, 2005.
25. Giannoni A, Tani C, Clerico A, et al. When the heart is burning: Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early marker of cardiac involvement in active autoimmune rheumatic disease. *Int J Cardiol* 148: 161–167, 2011.
26. Høiseth AD, Omland T, Hagve TA, et al. NT-proBNP independently predicts long term mortality after acute exacerbation of COPD – a prospective cohort study. *Respir Res* 13: 97, 2012.
27. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentration in patients with end-stage renal disease: Role of brain natriuretic peptide as a marker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001 76: 1111–119.
28. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Circulation* 103: 102–107, 2001.
29. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: The Strong Heart Study. *Circulation* 101: 2271–2276, 2000.
30. Avogaro A, De Kreutzenberg S, Fadini G. Endothelial dysfunction: Causes and consequences in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 82 (Suppl 2): S94–S101, 2008.
31. Tarnow L, Gall M-A, Hansen BV, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and mortality in type 2 diabetes. *Diabetologia* 49: 2256–2262, 2006.
32. Astrup AS, Kim WY, Tarnow L, et al. Left ventricular function, mass and volumes in type 1 diabetic patients and relation to NT-proBNP. *Diabetes Care* 31: 968–970, 2008.
33. Miyashita K, Itoh H, Tsujimoto H, et al. Natriuretic peptides/cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascades promote muscle mitochondrial biogenesis and prevent obesity. *Diabetes* 58: 2880–2892, 2009.
34. Betti I, Castelli G, Barchielli A, et al. The role of N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. *J Card Fail* 15: 377–384, 2009.
35. Çiftel S, İçağasıoğlu S, Yıldız G, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-proBNP in type 2 diabetes mellitus patients with preserved ejection fraction: The supplementary role of tissue doppler imaging parameters and NT-proBNP levels. *Diabetes Res Clin Pract* 96: 179–186, 2012.
36. Kim JY, Lee EY, Jee JH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetes with left ventricular dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 77 (Suppl 1): S238–242, 2007.
37. Cosson E, Nguyen MT, Pham I, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: An independent marker for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients. *Diabet Med* 26: 872–879, 2009.
38. Landi A, Gruden G, Ghezzo G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: The Casale Monferrato survey. *Diabetologia* 55 (Suppl 1): S137, 2012.
39. Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. NH2-terminal pro-brain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. *Diabetes Care*, 2013 Apr 5. [Epub ahead of print].
40. Salem M, El Behery S, Adly A, et al. Early predictors of myocardial disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 10: 513–521, 2009.
41. Grauslund J, Nybo M, Green A, Sjølie AK. N-terminal pro brain natriuretic peptide reflects long-term complications in type 1 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 70: 392–398, 2010.
42. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, et al. NH2-terminal probrain natriuretic peptide is associated with diabetes complications in the EURODIAB Prospective Complications Study: The role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Diabetes Care* 35: 1931–1936, 2012.
43. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 109: 594–600, 2004.
44. Park SJ, Cho KI, Jung SJ, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in overweight and obese patients with and without diabetes: An analysis based on BMI and left ventricular geometry. *Korean Circ J* 39: 538–544, 2009.
45. Bertoni AG, Wagenknecht LE, Kitzman DW, et al. Impact of the look AHEAD intervention on NT-pro brain natriuretic peptide in overweight and obese adults with diabetes. *Obesity (Silver Spring)* 20: 1511–1518, 2012.

46. Kim BH, Kim IJ, Cho KI, et al. The influence of diabetes on the relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and body mass index. *J Int Med Res* 38: 1737–1748, 2010.
47. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL Jr. Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol* 101: 89–94, 2008.
48. Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: Natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiol* 85: 125–132, 2002.
49. Zhou M, Bao Y, Lu J, et al. Serum A-FABP is increased and closely associated with elevated NT-proBNP levels in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone. *PLoS One* 6: e27032, 2011.
50. Reinhard H, Hansen PR, Persson F, et al. Elevated NT-proBNP and coronary calcium score in relation to coronary artery disease in asymptomatic type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Nephrol Dial Transplant* 26: 3242–3249, 2011.
51. Reinhard H, Hansen PR, Persson F, et al. NT-proBNP levels, atherosclerosis and vascular function in asymptomatic type 2 diabetic patients with microalbuminuria: Peripheral reactive hyperemia index but not NT-proBNP is an independent predictor of coronary atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 10: 71, 2011.
52. Herrmann M, Taban-Shoma O, Hübner U, et al. Hyperhomocysteinemia and myocardial expression of brain natriuretic peptide in rats. *Clin Chem* 53: 773–780, 2007.
53. Görmüş U, Özmen D, Özmen B, et al. Serum N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 87: 51–56, 2010.
54. Roselló-Lletí E, Calabuig JR, Morillas P, et al. Variability of NT-proBNP and its relationship with inflammatory status in patients with stable essential hypertension: A 2-year follow-up study. *PLoS One* 7: e31189, 2012.
55. Romeo R, Scalisi C, Tafuri L, et al. Different characteristics of chronic heart failure (CHF) in elderly diabetics and non-diabetics. *Arch Gerontol Geriatr* 50: 101–104, 2010.
56. Feinkohl I, Sattar N, Welsh P, et al. Association of N-Terminal pro-brain natriuretic peptide with cognitive function and depression in elderly people with type 2 diabetes. *PLoS One* 7: e44569, 2012.

