Marcatori biochimici di insufficienza cardiaca: i peptidi natriuretici

Davide Giavarina
Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Dieci anni fa veniva scoperto il peptide natriuretico ventricolare, il secondo di una serie di ormoni polipeptidici chiamati natriuretici. Noti e studiati da più di quindici anni (1), questi peptidi hanno assunto negli ultimi tempi (2-3) sempre maggiore rilevanza sia nella letteratura scientifica specifica sia in quella generale.
Il sistema natriuretico è costituito da tre peptidi: l'Atrial Natriuretic Peptide (ANP-28); il Brain Natriuretic Peptide (BNP-32); il C-type Natriuretic Peptide (CNP-22). Quest'ultimo peptide riveste un'importanza limitata, con sintesi a livello endoteliale ed un'azione vasodilatativa locale.
La sintesi dell'ANP e del BNP prevede la formazione di un pre-propeptide e, immediatamente dopo, di un propeptide, dal clivaggio del quale si genera il peptide attivo ed un frammento inattivo, ma anch'esso misurabile N-terminale. La determinazione dei frammenti N-terminali è stata ricercata sia per l'ANP sia per il BNP per una maggiore sensibilità e stabilità, in alcuni casi dimostrata (4).
La sintesi dei due ormoni è diversa per sede e modalità.
L'ANP è secreto principalmente dall'atrio, in risposta a stiramento delle miofibre. Contenuto in granuli di accumulo, ha un rilascio immediato e pulsatile, in risposta anche a stimoli lievi, quali l'esercizio fisico. Lo stimolo volumetrico dell'atrio sembra essere predominante sullo stimolo pressorio nel determinismo del rilascio (5).
Il BNP è sintetizzato a livello del ventricolo sinistro. Non esiste una forma di accumulo, ma è la sintesi proteica ad essere attivata dallo stiramento delle miofibre ventricolari. Il rilascio è conseguentemente più ritardato, ma meno pulsatile e meno influenzabile da condizioni transitorie quali l'attivita fisica.

Corrispondenza a: D. Giavarina
Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia,
Ospedale San Bortolo
Via Rodolfi 37, 36100 Vicenza
tel. 0444 993402 - fax 0444 993254
e-mail: dgiavar@tin.it

Sinteticamente tre sono le azioni del sistema natriuretico(6):

l NATRIURESI
2. VASODILATAZIONE
3. INIBIZIONE DELLA RENINA

Queste azioni sono tutte dirette al controllo di due parametri fisiologici determinanti per la funzionalità cardiaca:

l. REGOLAZIONE DELLA VOLEMIA INTRAVASCOLARE
2. REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

Se l'azione di questi ormoni è di attivare meccanismi di compenso cardiocircolatorio, la determinazione dei loro livelli plasmatici mira a dimostrare l'esistenza di una condizione di scompenso.
Presenti nelle condizioni di normalità a livelli estremamente bassi, il loro incremento nelle condizioni di stiramento delle miocellule è di carattere esponenziale e precoce.
Nel 1993 Lerman A. et al. (7) dimostrarono come i livelli di NT-ANP erano in relazione con il grado di insufficienza cardiaca e potevano anche predire la classe NYHA di insufficienza stessa. Nello stesso anno Yoshimura et al. (8) mostravano le stesse capacità per il BNP. In altri termini, questi test potevano rilevare una condizione di insufficienza ventricolare lieve anche in pazienti asintomatici. Un livello elevato di BNP fornisce informazioni sulla mortalità e sulla morbilità in pazienti asintomatici o paucisintomatici per disfunzione ventricolare sinistra (9).
Nei pazienti con insufficienza ventricolare sinistra sintomatica inoltre il BNP sembra essere anche maggiormente correlato dell'ANP alla gravità della malattia (l0).
Oltre alle possibilità diagnostiche questi peptidi hanno anche capacità prognostiche. Gottlieb et al. (11) dimostravano come la classificazione dei pazienti

con insufficienza cardiaca sulla base della mediana della concentrazione plasmatica di ANP (125 pg/ml) permetteva di ottenere due popolazioni con sopravvivenze a medio termine significativamente diverse.
Le possibilità prognostiche hanno stimolato numerosi studi ad indagare la possibilità di applicazione di questi ormoni nella stratificazione del rischio dopo un infarto miocardico (12). Il BNP sembra avere maggior potere prognostico di sopravvivenza a lungo termine rispetto all'ANP e al NT-ANP (13). Inoltre, il BNP è fattore prognostico indipendente dalla frazione di eiezione ventricolare (14).
Un'ulteriore applicazione di questi ormoni deriva dalla possibilità di poter classificare meglio quei pazienti che possono beneficiare di una terapia a lungo termine con ACE inibitori dopo infarto miocardico (15).
Recenti segnalazioni indicano come il BNP aumenti in proporzione del livello di insufficienza anche per il cuore destro (16).
In conclusione, i peptidi natriuretici, ed in particolare il BNP o NT-proBNP, stanno acquisendo rilevanza nella diagnosi e nella prognosi di insufficienza ventricolare, in aggiunta ed in parte in possibile sostituzione dell'ecocardiografia. La facilità di utilizzo ed il relativamente basso costo ha fatto anche ipotizzare un possibile utilizzo come screening sulla popolazione generale (17-18-19) al fine di selezionare pazienti per ulteriori indagini diagnostiche.

Bibliografia

1. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic therapeutic use? BMJ 1994; 308:1615-9
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Eng J Med 1998; 339:321-8
3. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. Horm Metab Res. 1999; 31:487-98.
4. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997; 47:287-96.
5. Globits S, Frank H, Pacher B, Huelsmann M, Ogris E, Pacher R. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. Am Heart J 1997;135:592-7.
6. Richards M. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. Heart 1996;76:36-44.
7. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. Lancet 1993; 341:1105-9.
8. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure.Circulation 1993;87:464-9.
9. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. Eur Heart J 1999;20:1799-807.
10. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. Am Heart J 1998;135:825-32.
11. Gottlieb SS, Baruch L, Kukin ML, Bernstein JL, Fisher ML, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1989;13:1534-9.
12. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. Circulation 1993; 88: 82-91.
13. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma Brain Natriuretic peptide as indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma ANP and N-terminal proANP. Circulation 1996; 93:1963-9.
14. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.
15. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide for angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction. Lancet 1993; 341:1109-13.
16. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Kuribayashi S, Hamada S, Kakishita M, Nakanishi N, Takamiya M, Kunieda T, Matsuo H, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1998; 31:202-8.
17. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of 1eft-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998; 351:9-13.
18. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. BMJ 2000; 320:906-908.
19. Landray MJ, Lehman R, Arnold I. Measuring brain natriuretic peptide in suspected left ventricular systolic dysfunction in general practice: cross-sectional study. BMJ 2000; 320:985-986.