

SIMPOSIO

Utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco

Use of natriuretic peptides in screening, diagnosis, and monitoring of heart failure

Michela Vergani^{1,2}, Rosa Cannistraci², Gianluca Perseghin^{1,2}, Stefano Ciardullo^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza.

²Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza

Corresponding author: stefano.ciardullo@unimib.it

Abstract

Natriuretic peptides (NPs) are polypeptide hormones produced by myocardocytes that regulate volemia and natremia to ensure cardiovascular system homeostasis. BNP and NT-proBNP are the NPs with the most robust evidence and their use is currently indicated by international guidelines. Low NPs values can exclude a diagnosis of heart failure (HF) with a high negative predictive value, both in emergency (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml) and in outpatient settings (BNP <35 pg/ml and NT-proBNP <125 pg/ml). In addition, the ESC 2023 consensus document suggests threshold values for inclusion diagnosis. High NPs values are also associated with increased risk of major cardiovascular events, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in both inpatient and outpatient setting. In patients at risk for HF (with diabetes mellitus, hypertension, or vascular disease), assessment of NPs is useful in stratifying their cardiovascular risk, optimizing therapy, and reducing the risk of developing overt HF. Risk stratification by NPs can guide the diabetologist to a more informed and appropriate therapeutic choice. NPs must be interpreted in light of certain variables that may affect their reliability, such as renal function, body weight, sex and age. In conclusion, NPs are known to be useful in the diagnosis and prognosis of SC, but they also offer advantages in preventive setting.

KEY WORDS natriuretic peptides; NT-proBNP; BNP; heart failure; diabetes mellitus.

Riassunto

I peptidi natriuretici (PN) sono ormoni polipeptidici prodotti dai miocardiociti in grado di regolare la volemia e la natremia per garantire l'omeostasi del sistema cardiovascolare. BNP e NT-proBNP sono i PN per cui esistono più evidenze e il cui utilizzo è attualmente indicato dalle linee guida internazionali. Valori ridotti di PN permettono di escludere la diagnosi di scompenso cardiaco (SC) con elevato valore predittivo



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Vergani M, Cannistraci R, Perseghin G, Ciardullo S. Utilizzo dei peptidi natriuretici nello screening, nella diagnosi e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco. *JAMD* 27:54-67, 2024.

DOI 10.36171/jamd 24.27.1.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 S. Ciardullo. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

negativo, sia in un setting emergenziale (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml) che ambulatoriale (BNP < 35 pg/ml e NT-proBNP < 125 pg/ml). Inoltre, il documento di consenso ESC 2023 suggerisce valori soglia per la diagnosi di inclusione. Valori elevati di PN si associano a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori, mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause sia in regime di ricovero che in ambito ambulatoriale. In un paziente sano a rischio di SC (con diabete mellito, ipertensione o malattia vascolare) la valutazione dei PN è utile per stratificarne il rischio cardiovascolare e ottimizzarne la terapia. La stratificazione del rischio del paziente diabetico mediata dai PN può guidare il diabetologo ad una scelta terapeutica più consapevole ed appropriata. I PN devono essere interpretati alla luce di alcune variabili che possono inficiarne l'attendibilità, quali funzione renale, peso corporeo, sesso ed età. In conclusione, i PN, notoriamente utili per la diagnosi e la prognosi dello SC, sono vantaggiosi anche in ambito preventivo.

PAROLE CHIAVE peptidi natriuretici – NT-proBNP – BNP – scompenso cardiaco – diabete mellito.

Introduzione

Il sistema dei peptidi natriuretici prevede un insieme di ormoni polipeptidici prodotti dalle cellule del miocardio, la cui funzione principale consiste nella regolazione di volemia e natremia, finalizzate a mantenere l'omeostasi del sistema cardiovascolare. La scoperta della funzione endocrina cardiaca risale al 1964, mentre una chiara definizione dei peptidi natriuretici è stata raggiunta circa 20 anni dopo. ⁽¹⁾ Queste molecole hanno dimostrato di possedere anche un'azione pleiotropica e sono tutt'ora oggetto di studio, soprattutto per quanto riguarda i loro risvolti clinici, prognostici e predittivi.

Tra i peptidi natriuretici (PN) distinguiamo: il peptide natriuretico atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP) e il peptide natriuretico di tipo B (*brain natriuretic peptide* o *B type – natriuretic peptide*, BNP) sintetizzati prevalentemente il primo nei cardiomiociti atriali e il secondo in quelli ventricolari, oltre che in una serie di altre sedi extra-cardiache, tra cui i neuroni encefalici (prima sede in cui venne identificato BNP, da cui il nome), le gonadi e i reni. Entrambi vengono rilasciati in seguito ad uno stress della parete cardiaca, causato da un'espansione volemica determinante l'aumento delle pressioni di riempimento delle camere cardiache. Il peptide natriuretico di

tipo C è sintetizzato prevalentemente a livello cerebrale oltre che nell'endotelio e, pur condividendo la struttura primaria con ANP e BNP, non è in grado di svolgere un'azione natriuretica in quanto privo della porzione C-terminale, e pertanto non verrà trattato in questo contesto.

Il proANP è il precursore di ANP ed è prevalentemente immagazzinato in granuli secretori nei cardiomiociti atriali. Dopo essere stato rilasciato in circolo, il proANP viene clivato da un enzima proteolitico atriale portando alla formazione di NT-proANP e ANP, quest'ultimo maggiormente rappresentato e composto da 28 aminoacidi, con emivita di circa 2-4 minuti. Il BNP è stato isolato dopo ANP e viene prevalentemente rilasciato dalle cellule del miocardio ventricolare sotto forma del suo precursore, il proBNP, che viene così clivato da un enzima proteolitico (denominato corina) in BNP, costituito da 32 aminoacidi, e nella rimanente parte N-terminale inattiva, l'NT-proBNP. L'emivita di BNP è maggiore di ANP e si attesta intorno a 20 minuti⁽²⁾.

Tramite il legame al medesimo recettore, il natriuretic peptide receptor-A (NPR-A), ANP e BNP agiscono inibendo il sistema renina – angiotensina – aldosterone (SRAA). Essi hanno effetto a livello endoteliale inibendo la secrezione di endotelina e a livello del sistema nervoso, sia centrale con riduzione del senso della sete e della secrezione di vasopressina, che autonomico con l'inibizione del sistema nervoso simpatico. Al netto, gli effetti sortiti dai PN sono quindi: aumento della diuresi e della natriuresi; riduzione della pressione arteriosa; azione anti-apoptotica e anti-fibrotica che protegge il cuore dal rimodellamento patologico che precede l'insufficienza cardiaca; riduzione della vasocostrizione sistemica; riduzione della stimolazione cardiovascolare simpatica.⁽³⁾

In un soggetto sano il rapporto tra le molecole di BNP e ANP è circa pari a uno, mentre in caso di scompenso cardiaco (SC) si osserva un aumento significativo del rapporto fra il numero di molecole circolanti di BNP e quelle di ANP, in maniera proporzionale alla gravità della disfunzione cardiaca e della sintomatologia. Ad esempio, in una condizione di SC avanzato (classe funzionale III-IV secondo la New York Heart Association, classificazione descritta in Tabella 1) il rapporto BNP/ANP risulta mediamente da 3 a 5.⁽⁴⁾ È per questo motivo che il dosaggio di BNP possiede generalmente una sensibilità ed un'accuratezza diagnostica migliori di quello dell'ANP. Per quanto riguarda i peptidi derivanti da proBNP, si osserva

Tabella 1 | Classificazione funzionale dell'insufficienza cardiaca secondo la New York Heart Association, basata sulla gravità dei sintomi e sull'attività fisica.

| | |
|-------------------|---|
| Classe I | Nessuna limitazione dell'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa dispnea, affaticamento o palpitazioni |
| Classe II | Leggera limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma comparsa di dispnea, affaticamento, palpitazioni o angina in caso di attività fisica ordinaria |
| Classe III | Marcata limitazione dell'attività fisica. Benessere a riposo, ma comparsa di dispnea, affaticamento, palpitazioni o angina in caso di un'attività fisica inferiore all'ordinaria |
| Classe IV | Incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio. I sintomi possono essere presenti anche a riposo. Se viene intrapresa una qualsiasi attività fisica, il disagio aumenta |

come nel sano i valori di BNP e NT-proBNP siano simili, mentre in presenza di disfunzione del ventricolo sinistro NT-proBNP aumenti di più di BNP, con concentrazioni di NT-proBNP circa quattro volte maggiori di BNP. La diversa concentrazione dei due peptidi è giustificata da una differente durata dell'emivita, stimata di circa 21 minuti per BNP e di 70 minuti per NT-proBNP. Quest'ultimo inoltre è stabile a temperatura ambiente rendendo più semplice la gestione del campione in laboratorio, a differenza di BNP, la cui stabilità viene compromessa a temperatura ambiente e dipende dal tipo di test utilizzato.^(5,6) In uno studio condotto su 164 pazienti ricoverati per SC, i livelli di NT-proBNP e BNP erano predittivi di mortalità cardiaca e mortalità per tutte le cause ad un follow-up a 90 giorni, con una superiorità di NT-proBNP rispetto a BNP nel predire la mortalità per tutte le cause.⁽⁷⁾ Ciononostante, i dati disponibili circa la superiorità diagnostica e prognostica di NT-proBNP rispetto a BNP sono limitati rendendo necessari ulteriori studi. Non esiste inoltre un fattore di conversione universale che permetta di confrontare i valori dei due peptidi. Secondo le più recenti linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco dell'American College of Cardiology/American Heart Association/ Heart Failure Society of America (ACC/AHA/HFSA) del 2022 e dell'European Society of Cardiology (ESC) del 2021, i peptidi natriuretici sono una risorsa importante per la diagnosi, la valutazione prognostica e la gestione non solo del paziente con SC, ma anche in coloro che sono ad alto rischio di svilupparlo.^(8,9) Secondo le linee guida, l'utilizzo di BNP e di NT-proBNP è raccomandato in egual modo, utilizzando i rispettivi cut-off. Per questo mo-

tivo, d'ora in avanti per peptidi natriuretici verranno intesi BNP e NT-proBNP, a meno di ulteriori specificazioni.

Le linee guida ESC menzionano anche il peptide natriuretico pro-atriale medio-regionale (MR-proANP), marker più affidabile di ANP per l'emivita più lunga, ma con ancora poche evidenze a sostegno del suo utilizzo.^(10,11)

Valore diagnostico

La diagnosi di scompenso cardiaco è basata sul rilievo di segni e sintomi indicativi di SC (tra cui dispnea, astenia e edemi periferici) in aggiunta ad un'anamnesi suggestiva di SC (storia di infarto del miocardio, ipertensione arteriosa, diabete mellito, coronaropatia cronica). La definizione dei peptidi natriuretici è indicata, insieme all'elettrocardiogramma, all'inizio del work-up diagnostico dello SC (Figura 1). La diagnosi definitiva, che consente, tra l'altro, la distinzione di SC in sottogruppi distinti dall'entità della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, è ecocardiografica (Tabella 2). A seconda dell'ambito di presentazione dello scompenso cardiaco, è doveroso fare delle precisazioni.

Scompenso cardiaco acuto (SCA)

In ambito emergenziale, l'iter diagnostico prevede l'esecuzione di esami strumentali generalmente disponibili e che consentano di ottenere risposte chiave in tempi brevi, quali l'elettrocardiogramma e l'ecocardiografia. Il dosaggio dei peptidi natriuretici (insieme ad altri esami ematici quali le troponine, gli elettroliti e gli esami di funzione renale, epatica e tiroidea) è comunque consigliato. Valori di peptidi natriuretici quali BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml e MR-proANP <120 pg/ml consentono di escludere lo SCA come causa della dispnea, con elevato VPN.⁽⁸⁾ La misurazione di BNP e NT-proBNP presenta elevata sensibilità, ma bassa specificità ed è per questo che in passato è sempre stato consigliata prevalentemente per escludere, piuttosto che diagnosticare lo SC. Ciononostante, il recente documento di consenso della Heart Failure Association dell'ESC propone dei cut-off di NT-proBNP utili per l'inclusione (e quindi per la diagnosi) di SC specifici per età: NT-proBNP ≥ 450 pg/ml per i pazienti di età inferiore a 50 anni; NT-proBNP ≥ 900 pg/ml per i pazienti di età compresa tra 50 e 75 anni; NT-proBNP ≥ 1800 pg/ml per i pazienti di età superiore a 75 anni.⁽¹²⁾ È necessario inoltre fare attenzione a potenziali

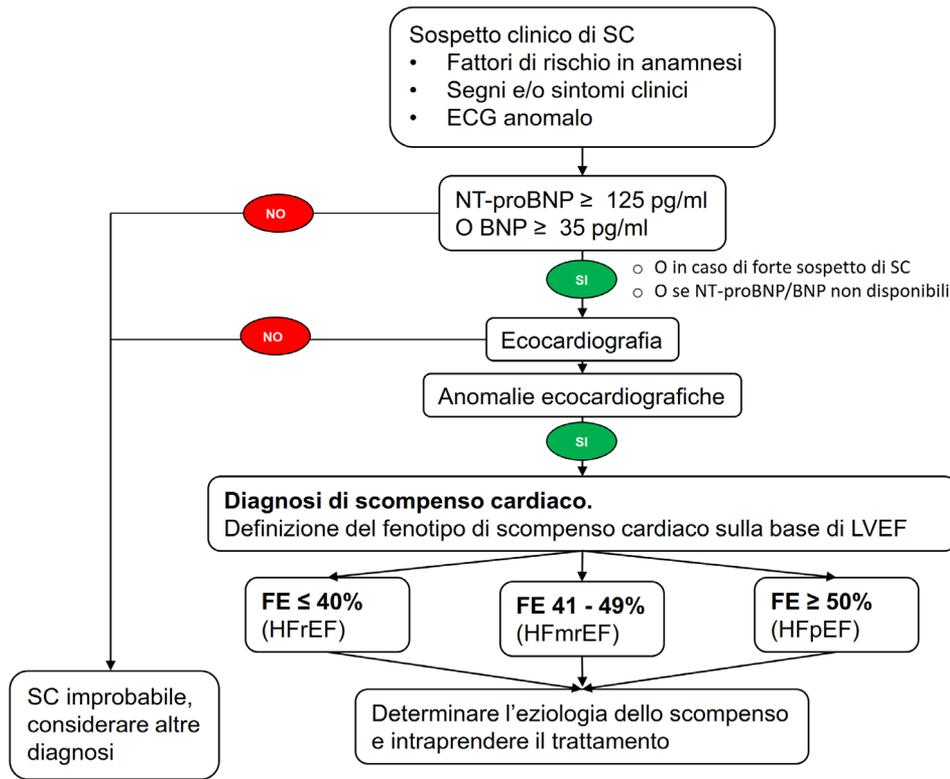


Figura 1 | Work up diagnostico dello Scompenso cardiaco (SC).

altre cause di dispnea (polmonite o altre cause polmonari), non escludibili in presenza di un'elevata concentrazione di BNP o NT-proBNP.

Scompenso cardiaco cronico (SCC)

In un setting ambulatoriale il dosaggio dei peptidi natriuretici può essere utile per fare chiarezza qualora il quadro clinico non sia di univoca interpretazione. Infatti, molto spesso accade che pazienti che accedono in pronto soccorso con una prima diagnosi

di SC, si erano precedentemente rivolti al proprio medico curante descrivendo una serie di sintomi aspecifici, in cui la valutazione dei PN avrebbe potuto indirizzare la diagnosi e prevenire un potenziale ricovero. Proprio per evitare che si verifichi uno scenario simile, il documento di consenso dell'ESC pubblicato nel 2023 consiglia l'utilizzo di un acronimo mnemonico, il FIND-HF (Fatigue, Increased water accumulation, Natriuretic peptide testing, and Dyspnoea-Heart Failure) in modo tale da guidare l'o-

Tabella 2 | Classificazione di scompenso cardiaco su base ecocardiografica.

| Tipo di HF | HFrEF | HFmrEF | HFpEF |
|------------|--|--|---|
| 1 | Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC | Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC | Sintomi +/- segni ^a suggestivi per SC |
| 2 | LVEF ≤40% | LVEF 41-49% | LVEF ≥50% |
| 3 | - | - | Evidenza oggettiva di anomalie strutturali e/o funzionali cardiache coerenti con la presenza di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro, inclusi aumenti dei peptidi natriuretici |

Per la diagnosi di HFmrEF, l'evidenza di cardiopatia strutturale (ad esempio, aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, ipertrofia del LV o misure ecocardiografiche di compromissione del riempimento LV) rende la diagnosi più probabile, ma non è indispensabile. a: I segni possono non essere presenti nelle fasi iniziali dell'HF (soprattutto nell'HFpEF) e nei pazienti trattati in modo ottimale. Abbreviazioni: HF, insufficienza cardiaca; HFrEF, Heart failure with reduced ejection fraction; HFmrEF Heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, Heart failure with preserved ejection fraction; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

peratore sanitario ad una valutazione appropriata di NT-proBNP, effettuando una diagnosi precoce di insufficienza cardiaca, ben prima della comparsa dei segni di congestione, quali edema degli arti inferiori, crepitii polmonari e congestione della giugulare.⁽¹²⁾ Gli autori delle linee guida ESC 2021, attraverso l'analisi dei trial clinici disponibili in letteratura, hanno individuato dei limiti superiori di normalità appositi per questo contesto che sono di 35 pg/ml per BNP e di 125 pg/ml per NT-proBNP, con un valore predittivo negativo (VPN) elevato, che va da 0,94 a 0,98. Sono disponibili meno dati in letteratura per MR-proANP, ma, generalmente, un valore <40 pmol/L permette di escludere SC.⁽⁸⁾ Anche in questo contesto, il documento di consenso del 2023 dell'ESC propone un algoritmo diagnostico con valori di riferimento di NT-proBNP di inclusione, differenziati in base all'età del paziente. Quindi, di fronte ad un paziente ambulatoriale, un valore di NT-proBNP ≥ 125 pg/ml se di età inferiore a 50 anni, di NT-proBNP ≥ 250 pg/ml per età compresa tra 50 e 75 anni e un valore ≥ 500 pg/ml per età maggiore di 75 anni, indicano una probabile diagnosi di SC implicando la necessità di approfondimento diagnostico con un'ecocardiografia entro 6 settimane (Tabella 3). L'approccio suggerito da questo documento di consenso è semplicistico, basato esclusivamente sulla distinzione per età dei valori di riferimento di NT-proBNP, ma allo stesso tempo esistono approcci più complessi che tengono conto anche di sesso, BMI (body mass index), FA (fibrillazione atriale) e funzionalità renale (Tabella 4). Valori di riferimento di NT-proBNP modificati sulla base delle variabili citate, sono però derivanti dal parere di esperti e non ancora sostenuti da forti

evidenze. Sono quindi necessari ulteriori studi che definiscano quale dei due approcci (semplificato o complesso) possa determinare una riduzione delle prestazioni non necessarie comportando il minor spreco di risorse possibile.⁽¹²⁾

Scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF)

Lo scompenso cardiaco viene classificato dal punto di vista funzionale (Tabella 1) e sulla base all'entità della frazione di eiezione rilevata all'ecocardiogramma (Tabella 2).

Quest'ultima distinzione è fondamentale ai fini della gestione clinico-terapeutica. Lo SC viene definito: a frazione di eiezione ridotta (Heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) quando la frazione di eiezione (FE) ≤ 40%, a frazione di eiezione preservata (Heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) se FE ≥ 50% e a frazione di eiezione lievemente ridotta (Heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) se 40% < FE < 50%.

Per la diagnosi di HFpEF è necessario oggettivare la presenza di anomalie strutturali, funzionali o biochimiche che suggeriscano la presenza di disfunzione diastolica o l'aumento delle pressioni di riempimento, entrambe relative al ventricolo sinistro. L'aumento dei peptidi natriuretici è uno dei suddetti criteri diagnostici.⁽¹³⁾ In particolare, sono stati distinti valori di cut-off più elevati in caso di presenza di FA, condizione determinante un effettivo aumento dei peptidi natriuretici. Quindi, i valori ritenuti diagnostici sono: in caso di ritmo sinusale, BNP > 35 pg/mL o NT-proBNP > 125 pg/mL; se presente FA, BNP > 105 pg/mL e NT-proBNP > 365 pg/mL.⁽⁸⁾

Tabella 3 | Algoritmo diagnostico in pazienti con sospetto clinico di SC in ambito ambulatoriale.

| Sospetto di SC in ambito ambulatoriale (anamnesi, esame obiettivo, ECG) | | | |
|--|-----------------------|--|--|
| NT-proBNP (pg/ml) | Età (anni) | Diagnosi e gestione del paziente | |
| ≤ 125 | Indipendente dall'età | SC molto improbabile | Valutare una causa non cardiaca del quadro clinico |
| Zona grigia (da 125 a cut-off età-specifico) | | SC poco probabile (considerare BMI, FA, eGFR, terapia) | Considerare diagnosi alternative Se il sospetto clinico persiste, utile ecocardiografia |
| ≥ 125 | < 50 | SC probabile | Trattamento per SC Richiedere ecocardiografia entro 6 settimane |
| ≥ 250 | 50 – 74 | | |
| ≥ 500 | ≥ 74 | | |
| ≥ 2000 | Indipendente dall'età | SC probabile, ad alto rischio | Ecocardiografia con urgenza Valutazione da un team di esperti per SC entro 2 settimane |

Abbreviazioni: SC, scompenso cardiaco; ECG, elettrocardiogramma; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; BMI, body mass index; FA, fibrillazione atriale; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Tabella 4 | Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP suggeriti dal documento di consensus ESC 2023 basati sulle variazioni di eGFR e BMI.

| eGFR (ml/min/1.73 m ²) | Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP |
|------------------------------------|--|
| eGFR < 30 | Aumento del 35% |
| 30 ≤ eGFR < 45 | Aumento del 25% |
| 45 ≤ eGFR < 60 | Aumento del 15% |
| BMI (Kg/m ²) | Modifiche dei valori di riferimento di NT-proBNP |
| 30 ≤ BMI < 35 | Riduzione del 25% |
| 35 ≤ BMI < 40 | Riduzione del 30% |
| BMI ≥ 40 | Riduzione del 40% |

Abbreviazioni: eGFR, estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; BMI, body mass index.⁽¹²⁾

È importante tener presente che circa il 20% dei pazienti con HFpEF presenta un valore dei peptidi natriuretici non diagnostico, in particolare in presenza di obesità. L'accuratezza diagnostica dei peptidi natriuretici nello stabilire la presenza di HFpEF è simile a HFrEF, anche se i valori sono generalmente più elevati in caso di frazione di eiezione ridotta. Ad ogni modo non esistono attualmente delle soglie consentano di differenziare le due condizioni.^(14,15)

Prognosi

Nei pazienti con SC, valori elevati di BNP e NT-proBNP si associano a rischio maggiore di eventi cardiovascolari maggiori, morte cardiovascolare e morte per tutte le cause, a breve e a lungo termine. Le linee guida raccomandano quindi la valutazione dei biomarkers per la stratificazione del rischio del paziente con SC e quindi un'ottimale gestione nel tempo della malattia.⁽⁹⁾

Ciononostante, per alcuni pazienti la misurazione dei peptidi natriuretici è sconsigliata, ovvero in caso di SC avanzato con prognosi infausta o con valori dei peptidi natriuretici costantemente elevati. In particolare, è utile distinguere ancora una volta il differente impiego dei peptidi natriuretici nei due setting, ospedaliero e ambulatoriale.

Degenza ospedaliera

In un paziente ricoverato per SC è consigliata la valutazione dei peptidi natriuretici al momento dell'ingresso in reparto e poco prima della dimissione.⁽⁹⁾ Il registro ADHERE ha dimostrato come valori ele-

vati di BNP all'ingresso in reparto nei pazienti con SC acuto scompensato (sia con FE ridotta che preservata) correlano, in maniera quasi lineare, con la mortalità intraospedaliera, indipendentemente da altre variabili cliniche e di laboratorio.⁽¹⁶⁾

Allo stesso modo, anche NT-proBNP è un ottimo fattore prognostico e la sua valutazione all'inizio di un ricovero per SC è consigliata in ugual modo a BNP, come dimostrato dallo studio ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) e da un'estesa metanalisi della letteratura, the International Collaborative of NT-proBNP Study.^(17,18)

In pre-dimissione è consigliata la rivalutazione del dosaggio dei peptidi natriuretici, in quanto forti predittori del rischio di morte e di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Secondo Logeart et al., il valore di BNP pre-dimissione rappresenta un fattore prognostico importante, anche più dei parametri clinici ed ecocardiografici e delle modifiche di BNP durante il ricovero.⁽²²⁾ I peptidi natriuretici potrebbero quindi essere potenzialmente utili per valutare l'efficacia terapeutica e programmare la dimissione, ma attualmente sono necessari ulteriori studi per definire l'implicazione clinica di queste osservazioni. Infatti, attualmente non è stata dimostrata l'esistenza di target terapeutici o una data entità di riduzione dei valori dei peptidi nella gestione della degenza ospedaliera che si associno ad un miglioramento degli esiti.⁽²³⁾

Gestione ambulatoriale, post-dimissione

Le linee guida suggeriscono una gestione ambulatoriale seriale per i pazienti con SC, anche se in condizioni di stabilità e con buon controllo dei sintomi. In particolare, il follow-up dovrebbe prevedere un controllo ogni 6 mesi al fine di ottimizzare la terapia e di rilevare la progressione asintomatica dello scompenso cardiaco e delle sue comorbidità. Una frequenza maggiore dei controlli è suggerita nel periodo post-dimissione o a seguito di modifiche della terapia. Secondo le linee guida ESC, l'esame da eseguire annualmente è l'ECG, mentre l'ecocardiogramma andrebbe riservato in caso di modifiche del quadro clinico o della terapia.⁽⁸⁾ Le linee guida americane pongono l'accento sull'utilità dei peptidi natriuretici nel follow-up del paziente con SC cronico, raccomandandone la misurazione per ottenere un'appropriata stratificazione del rischio. Sono infatti sostanziose le evidenze a favore del valore prognostico dei peptidi natriuretici nella gestione dello SC cronico.^(17,24-28)

Una revisione sistematica della letteratura ha esaminato 19 studi basati sulla relazione tra BNP e il rischio di eventi cardiovascolari maggiori o morte evidenziando come ogni aumento di 100 pg/ml del BNP determinasse un aumento del 35% del rischio relativo di morte, rendendo il BNP un forte indicatore prognostico.⁽²⁷⁾

In una popolazione di 85 pazienti con SC cronico, valori di BNP < 73 pg/ml erano associati a sopravvivenza marcatamente e significativamente più elevata, rispetto a valori di BNP maggiori.⁽²⁹⁾ In un altro studio comprendente 102 pazienti con SC in classe III e IV, un BNP persistentemente > 240 pg/ml dopo trattamento aveva una sensibilità del 73% e una specificità del 74% nel predire la mortalità a 2 anni.⁽³⁰⁾ I peptidi natriuretici potrebbero rappresentare un potenziale surrogato dello stato funzionale di un paziente con SC, in grado di indicare la presenza di un eventuale deterioramento funzionale. La misurazione di BNP e NT-proBNP potrebbe quindi costituire uno strumento di screening utile e costo-efficace in grado di aiutare lo specialista nella gestione della malattia, riducendo la necessità e la frequenza di ulteriori test cardiaci più costosi.⁽²⁶⁾

Guida all’ottimizzazione della terapia

È stato osservato come la riduzione di BNP o NT-proBNP a seguito di trattamento farmacologico per SC ottimizzato come da linee guida, comporti un’evoluzione più favorevole del quadro clinico, rispetto alla stabilità o risalita dei peptidi natriuretici.⁽³¹⁻³⁴⁾ Anche in questo contesto, i peptidi natriuretici assumono una valenza prognostica e ci si è interrogati circa la possibilità del loro utilizzo per la gestione della terapia. Ci sono diversi studi clinici che hanno indagato l’utilizzo dei biomarkers (in particolare BNP e /o NT-proBNP) per la guida della terapia farmacologica dello SC a frazione di eiezione ridotta, ma i risultati sono contrastanti.⁽³⁵⁻⁴⁰⁾

Le evidenze a favore del loro utilizzo in qualità di marcatori prognostici abbondano, ma ad oggi non è chiaro se una scelta terapeutica basata sui biomarkers possa offrire dei benefici aggiuntivi rispetto all’assidua applicazione delle linee guida. Le attuali evidenze, quindi, non supportano la misurazione di routine di BNP e /o NT-proBNP per la gestione della terapia.

Stratificazione del rischio nel paziente sano

Lo scompenso cardiaco può essere prevenuto tramite una corretta selezione dei pazienti a rischio e un appropriato intervento di prevenzione. Le linee guida americane, infatti, riconoscono l’importanza della prevenzione definendo lo stadio A dello SC, categoria a cui appartengono individui asintomatici, privi di alterazioni cardiache funzionali o strutturali caratterizzati da una delle seguenti condizioni: diabete mellito, ipertensione o malattia vascolare (Tabella 5).

In questo contesto, la misurazione dei peptidi natriuretici può rappresentare un potenziale esame di screening fornendo al medico uno strumento aggiuntivo nella prevenzione dello SC. In parti-

Tabella 5 | Stadi dello scompenso cardiaco secondo le linee guida ACC/AHA/HFSA del 2022.

| STADIO di SC | Definizione e criteri |
|-------------------------------------|--|
| STADIO A A rischio di SC | A rischio di SC, ma senza sintomi, cardiopatia strutturale o rialzo dei PN. I fattori di rischio sono: Ipertensione CVD aterosclerotica DM Sindrome metabolica e obesità Esposizione ad agenti cardiotossici Cardiomiopatia su base genetica o familiarità per cardiomiopatia |
| STADIO B Pre - SC | Nessun sintomo o segno di SC ed evidenza di almeno 1 dei seguenti: Cardiopatia strutturale: Ridotta FE o alterato rilasciamento del ventricolo destro o sinistro Ipertrofia ventricolare Aumento del volume delle camere cardiache Discinesie di parete Valvulopatia Pressioni di riempimento aumentate (rilevate mediante misurazioni invasive o non) Pazienti con fattori di rischio per SC e: Aumento dei livelli di BNP o Troponina persistentemente elevata In assenza di diagnosi concorrenti che determinano aumenti dei PN quali: SCA, IRC, TEP o pericardite |
| STADIO C SC sintomatico | Cardiopatia strutturale con sintomi attuali o precedenti di SC. |
| STADIO D SC avanzato | Sintomi marcati di SC che interferiscono con la vita quotidiana e con ricoveri ricorrenti nonostante i tentativi di ottimizzare la GDMT. |

Abbreviazioni: SC, scompenso cardiaco; PN, peptidi natriuretici, CVD, malattia cardiovascolare; DM, diabete mellito; FE, frazione di eiezione; BNP, peptide natriuretico di tipo B; SCA, sindrome coronarica acuta; IRC, insufficienza renale cronica; TEP, tromboembolia polmonare; GDMT, terapia medica secondo linee guida.⁽⁹⁾

colare, nei pazienti in stadio A è raccomandata la valutazione di BNP o NT-proBNP nell'ottica di una gestione da parte di un team multidisciplinare, comprendente uno specialista in malattia cardiovascolare, poiché utile nel prevenire lo sviluppo di disfunzione del ventricolo sinistro e dello SC. I dati a sostegno dell'utilizzo dei peptidi natriuretici in ambito preventivo sono diversi.⁽⁴¹⁾ In uno studio clinico mono-centrico su larga scala, lo STOP-HF (The St Vincent's Screening to Prevent Heart Failure) 697 individui a rischio di SC sono stati sottoposti a valutazione di BNP e a successiva esecuzione di ecocardiogramma, follow-up specialistico e potenziamento della terapia con antagonisti del SRAA in caso di BNP > 50 pg/ml. Lo screening basato sul BNP ha dimostrato di ridurre l'incidenza della disfunzione del ventricolo sinistro e dello scompenso cardiaco rispetto ad un gruppo di controllo di altrettanti individui.⁽⁴²⁾ La misurazione di NT-proBNP sembra predire il rischio di morte ed eventi maggiori cardiovascolari anche meglio di altri tradizionali biomarkers, come la proteina C reattiva.^(43,44)

Più recentemente, nel già citato documento di consenso dell'Heart Failure Association dell'ESC i pazienti a rischio di SC vengono ulteriormente distinti in due categorie: *heart health* o *heart stress* caratterizzate rispettivamente dall'assenza o dalla presenza di valori di PN aumentati in pazienti asintomatici con fattori di rischio per SC. La novità di questo documento di consenso è la proposta di un algoritmo diagnostico che suggerisca una corretta prevenzione della malattia anche in questa nuova categoria di individui, caratterizzati da *heart stress*. I valori di cut-off si basano, tra l'altro, su studi condotti in pazienti diabetici, viste le numerose evidenze disponibili in questa popolazione. In

particolare, per l'esclusione di patologia cardiaca, viene suggerito un valore di NT-proBNP < 50 pg/ml, implicando la necessità di controlli di routine su base annuale. Per la diagnosi di inclusione, e quindi di *heart stress*, i valori di riferimento sono ancor una volta distinti in base all'età: per i pazienti di età inferiore a 50 anni si consiglia un livello di 75 pg/ml; per età compresa tra 50 e 74 anni, viene proposto un valore limite di 150 pg/ml; per coloro che hanno un'età superiore a 75 anni, viene proposto un valore di cut-off di 300 pg/ml. Concentrazioni di NT-proBNP maggiori ai valori di riferimento indicati suggeriscono la probabilità di stress cardiaco, determinando la necessità di ulteriori approfondimenti come un'ecocardiografia e un'attenta rivalutazione del paziente considerando anche l'eventuale presenza di FA e di malattia renale cronica. In questi casi è indicato istruire il paziente circa uno stile di vita sano, ottimizzando il trattamento dei fattori di rischio come ipertensione e diabete. Il follow-up prevede la rivalutazione di NT-proBNP entro i successivi 6-12 mesi ai fini di valutare la risposta ad un qualsiasi intervento e la necessità di ulteriori indagini (Tabella 6).⁽¹²⁾

La stratificazione del rischio cardiovascolare è oggi di fondamentale importanza perché permette di guidare la scelta terapeutica ottimizzando il trattamento antidiabetico, antipertensivo e ipolipemizzante offrendo la possibilità di rallentare l'evoluzione delle complicanze e di gestire in maniera ottimale il paziente a rischio, portando ad un miglioramento degli outcomes e alla riduzione della spesa sanitaria. È pur sempre necessario tener presente che queste indicazioni, derivanti da un documento di consenso, necessitano di ulteriori studi clinici che possano in futuro fornire nuove sostanziali evidenze.

Tabella 6 | Algoritmo diagnostico in pazienti sani a rischio di SC.

| Screening per heart stress in pazienti asintomatici con DMT2 (o altri FDR) | | | |
|--|-----------------------|---------------------------------------|--|
| NT-proBNP (pg/ml) | Età (anni) | Diagnosi e gestione del paziente | |
| ≤ 50 | Indipendente dall'età | <i>Heart stress</i> molto improbabile | Ripetere NT-proBNP annualmente |
| Zona grigia (da 50 a cut-off età-specifico) | | <i>Heart stress</i> poco probabile | Ripetere NT-proBNP a 6 mesi |
| ≥ 75 | < 50 | <i>Heart stress</i> probabile | Utile eseguire ecocardiogramma: se presenza di disfunzione cardiaca, utile invio ad uno specialista in SC Rivalutare NT-proBNP ogni 6 – 12 mesi |
| ≥ 150 | 50 – 74 | | |
| ≥ 300 | ≥ 74 | | |

Abbreviazioni: DMT2, diabete mellito di tipo 2; FDR, fattori di rischio; NT-proBNP, N-terminal pro B type – natriuretic peptide; SC, scompenso cardiaco.

Il punto di vista del diabetologo

Secondo le linee guida ACC/AHA/HFSA, tutti i pazienti con diabete mellito rientrano per definizione nello stadio A dello scompenso cardiaco. Le alterazioni del metabolismo glucidico rappresentano infatti un noto fattore di rischio cardiovascolare e ad oggi, avendo a disposizione farmaci antidiabetici protettivi da eventi avversi cardiovascolari, il diabetologo deve essere sempre più consapevole dell'importanza di una corretta stratificazione del rischio.^(45,46)

L'American Diabetes Association (ADA) ha recentemente pubblicato un documento di consenso che pone l'accento sull'elevata prevalenza dello SC nei pazienti con diabete (fino al 22%) in modo da guidare il diabetologo verso la gestione ottimale dello screening e della diagnosi di SC nel paziente diabetico.⁽⁴⁷⁾ Le linee guida dell'ADA suggeriscono quindi l'utilizzo del calcolatore del rischio dell'ACC/AHA, l'ASCVD risk calculator, per stratificare il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito. La performance del suddetto calcolatore rimane però sub-ottimale rendendo necessario lo studio di nuovi biomarkers predittori del rischio.⁽⁴⁸⁾

L'utilità dei peptidi natriuretici

Come già descritto, sono diversi gli studi a favore della capacità dei peptidi natriuretici nel predire il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici. In particolare, in una popolazione di 1690 individui con diabete mellito di tipo 2 l'uso isolato di NT-proBNP ha dimostrato di predire il rischio di eventi avversi cardiovascolari in maniera addirittura superiore ad altri modelli di calcolo del rischio tradizionali.⁽⁴⁹⁾ Il valore predittivo dei peptidi natriuretici si è dimostrato inoltre essere indipendente dallo stato glicemico.⁽⁵⁰⁾ Dall'analisi di 5502 individui privi di SC, ma con diverso stato glicemico (3380 normoglicemici, 1125 con prediabete e 997 con diagnosi di diabete mellito) è emerso come, dopo un follow-up medio di 13 anni, valori di NT-proBNP elevati (> 100 pg/ml) fossero associati a morte per tutte le cause e morte cardiovascolare, indipendentemente dai livelli di glicemia, età, sesso, indice di massa corporea e classici fattori di rischio cardiovascolare.⁽⁵¹⁾

I benefici dell'applicazione di uno screening con NT-proBNP sono invece stati dimostrati da un piccolo studio randomizzato e monocentrico, lo studio PONTIAC (NT-proBNP Guided Primary Prevention of CV Events in diabetic patients) in cui i pazienti

con diabete mellito in prevenzione cardiovascolare primaria con NT-proBNP > 125 pg/ml sono stati sottoposti ad un potenziamento della terapia con antagonisti del SRAA e/o beta-bloccanti fino alla massima dose tollerata, ottenendo una riduzione significativa degli endpoint primari (morte e ospedalizzazione per cause cardiovascolari).⁽⁵²⁾

Gli studi descritti corroborano le evidenze a supporto dell'utilità della misurazione del NT-proBNP per la stratificazione del rischio nel paziente diabetico e la guida al trattamento medico. L'algoritmo diagnostico suggerito dal documento di consenso pubblicato dall'ESC nel 2023 (Tabella 6) si basa proprio sulla valutazione di valori di riferimento di NT-proBNP definiti a partire da studi condotti su pazienti diabetici. Nella pratica clinica quotidiana il diabetologo si trova spesso a dover introdurre un farmaco antidiabetico aggiuntivo in pazienti senza diagnosi di SC o in prevenzione cardiovascolare primaria. L'utilizzo del suddetto algoritmo può costituire un approccio utile per garantire una scelta terapeutica più consapevole, portando a preferire determinate classi di farmaci antidiabetici in grado di ridurre il rischio cardiovascolare.⁽⁵³⁾

Esistono anche altri biomarkers potenzialmente utili per la stratificazione del rischio. Un esempio è rappresentato dal Fibrosis-4 index (FIB-4) che, calcolato a partire dal valore di transaminasi e dal numero di piastrine, permette di stimare il rischio di fibrosi epatica. In uno studio è stato osservato come sia FIB-4 che NT-proBNP siano indipendentemente associati a mortalità cardiovascolare e mortalità per tutte le cause in pazienti con MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), una condizione spesso presente nel paziente con diabete mellito di tipo 2. Ciò suggerisce come il loro uso combinato possa fornire uno strumento di stratificazione del rischio utile nella pratica clinica.⁽⁵⁴⁾

Sono comunque necessari ulteriori studi clinici controllati e randomizzati, su larga scala, per verificare gli effettivi benefici clinici dei suddetti interventi di prevenzione.

Sodium Glucose Transporter 2-inhibitors (SGLT2-i) e peptidi natriuretici

Nonostante gli SGLT2i siano stati inizialmente sviluppati come farmaci antidiabetici, hanno poi dimostrato di possedere un significativo effetto protettivo dal punto di vista sia cardiovascolare che renale.⁽⁵⁵⁾ Infatti, dalle metanalisi di outcome cardiovascolare degli studi clinici randomizzati con-

dotti sugli SGLT2i è stata evidenziata una riduzione delle ospedalizzazioni per SC del 31% (HR 0.69, 95%-CI 0.61-0.79, $p < 0.001$) sia in soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria. Questo risultato assume anche maggior rilievo pensando al basso numero di soggetti da trattare per prevenire un'ospedalizzazione da scompenso (*number needed to treat*) pari a 100 (79-147) per un follow-up medio di 3,3 anni, indipendentemente da età, sesso, BMI, eGFR e terapia farmacologica basale. I benefici degli SGLT2 sono stati confermati anche da studi di real-life.⁽⁵⁶⁾ Ne consegue l'importante raccomandazione da parte di tutte le linee guida in ambito diabetologico, ma anche cardiologico, sull'utilizzo degli SGLT2-i nei pazienti che presentano una nota diagnosi di SC (sia con FE preservata che ridotta) o in prevenzione cardiovascolare secondaria.^(57,58) In questo contesto, si è andato a vedere l'influenza degli SGLT2-i sui PN. Gli effetti di dapagliflozin sono stati esaminati nello studio DEFINE in cui non si è osservata una differenza significativa sul valore medio di NT-proBNP a 12 settimane di trattamento con dapagliflozin rispetto al gruppo trattato con placebo. Bisogna però sottolineare come sia stata riscontrata una variabilità baseline di NT-proBNP maggiore di quella attesa precludendo, secondo gli autori, l'analisi del NT-proBNP medio e quindi l'identificazione di variazioni di piccola entità del biomarker. Ad ogni modo, è stata osservata una proporzione maggiore di individui trattati

con dapagliflozin che ha riscontrato una riduzione $\geq 20\%$ di NT-proBNP.⁽⁵⁹⁾ Il trattamento con empagliflozin invece, nello studio EMPEROR-Reduced, ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi maggiori cardio-renalmente indipendentemente dalla concentrazione di NT-proBNP al basale, con riduzione significativa di NT-proBNP in tutti i momenti esaminati. In particolare, a 52 settimane di follow-up, la riduzione di NT-proBNP medio rispetto al gruppo placebo era del 13% ($p < 0,001$). Inoltre, NT-proBNP ha dimostrato di confermare il suo valore prognostico nel gruppo di intervento: un NT-proBNP nel quartile più basso (< 1.115 pg/mL) 12 settimane dopo la randomizzazione era associato a un rischio inferiore di morte cardiovascolare successiva o di ricovero per insufficienza cardiaca, indipendentemente dalla concentrazione basale, dimostrando come la concentrazione di NT-proBNP dopo l'inizio del trattamento con empagliflozin predica meglio la prognosi rispetto al valore di NT-proBNP al basale.⁽⁶⁰⁾

Condizioni di ridotta attendibilità dei peptidi natriuretici

È bene sapere che esistono diverse cause in grado di determinare un'alterazione dei peptidi natriuretici (Tabella 7) indipendentemente dal danno cardiaco. Le condizioni più frequenti di alterazione

Tabella 7 | Condizioni che aumentano dei valori di BNP e di NT-ProBNP.

| Cardiache | Non cardiache |
|--|---|
| Scompenso del ventricolo destro | Età avanzata |
| Sindrome coronarica acuta | Anemia |
| Ipertrofia del ventricolo destro e/o sinistro | Insufficienza renale |
| Pericardite | Gravi ustioni |
| Miocardite | Embolia polmonare |
| Cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva | Ictus ischemico |
| Valvulopatie | Emorragia subaracnoidea |
| Anomalie cardiache congenite | Disfunzione epatica (cirrosi epatica con ascite) |
| Tachiaritmie atriali e ventricolari | Iperensione arteriosa polmonare |
| Tamponamento cardiaco | Sindrome paraneoplastica |
| Cardioversione, shock erogati da ICD | BPCO, OSAS |
| Interventi di cardiocirurgia | Infezioni gravi (sepsi batterica, polmonite) |
| Insulti miocardici tossico-metabolici, inclusa la chemioterapia antitumorale | Anomalie endocrino-metaboliche gravi (chetoacidosi diabetica, tireotossicosi) |

Abbreviazioni: ICD: Implantable cardioverter-defibrillator; BPCO: bronco-pneumopatia cronica ostruttiva; OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

del valore dei peptidi natriuretici sono trattate di seguito.^(8,9)

Insufficienza renale

Il BNP viene eliminato tramite il legame alla neprilisi-
na e tramite la filtrazione glomerulare. L'NT-proBNP,
invece, viene eliminato esclusivamente in maniera
passiva dall'apparato emuntorio renale. Ciò deter-
mina, in caso di riduzione della velocità di filtrazione
glomerulare (eGFR), un incremento dei valori di BNP
e, in misura maggiore, di NT-proBNP. Dunque, nei
pazienti affetti da insufficienza renale i peptidi na-
triuretici risultano meno attendibili come marker di
SC⁽⁶¹⁾, comportando la necessità di cut-off diagnosti-
ci appropriati, come osservato nel già citato studio
PRIDE, in cui utilizzando dei valori diagnostici più
elevati e differenziati a seconda del filtrato e dell'età
del paziente, venivano raggiunti livelli accettabili
di sensibilità e specificità valori.^(62,63) Il documento
di consenso dell'Heart Failure Association dell'ESC
suggerisce delle modifiche dei valori di riferimento
di NT-proBNP in base alla riduzione di eGFR (Tabella
4).⁽¹²⁾ Ciononostante, rimangono necessari ulteriori
studi per corroborare queste indicazioni.⁽¹²⁾

Età, sesso e indice di massa corporea

I pazienti con obesità presentano valori di BNP e
NT-proBNP tendenzialmente minori rispetto a indivi-
dual non obesi, riducendone la sensibilità diagnosti-
ca. Ciononostante, valori maggiori di BNP all'interno
di ciascuna categoria di BMI, sono associati a esiti
peggiori, mantenendo il loro valore prognostico.⁽⁶⁴⁾
Ad ogni modo, il già citato documento di consenso
dell'Heart Failure Association dell'ESC fornisce delle
indicazioni sull'interpretazione di NT-proBNP sulla
base del BMI (Tabella 4).⁽¹²⁾ Al contrario, l'età avvan-
zata si associa a valori maggiori dei peptidi natriuretici
così come il sesso femminile presenta generalmente
valori di BNP e NT-proBNP maggiori rispetto ai pa-
zienti di sesso maschile.

Effetti della terapia dello scompenso

Nella gestione del paziente con scompenso cardiaco
in trattamento con sacubitril/valsartan è bene sape-
re che i livelli plasmatici di BNP diventano meno at-
tendibili. Il sacubitril, infatti, inibendo la neprilisi-
na, l'enzima responsabile della degradazione del BNP,
ne determina l'aumento. Al contrario, l'NT-proBNP
non viene degradato dalla neprilisi-
na e ha dimostrato infatti di ridursi consensualmente all'utilizzo

dell'ARNI, in modo maggiore di BNP, in PIONEER-HF
e PARADIGM-HF. L'uso di NT-proBNP risulta quindi
attendibile e può così essere utilizzato per la valuta-
zione dell'andamento della malattia.^(65,66)

Scompenso cardiaco destro

Un aumento di BNP e NT-proBNP può essere inter-
pretato in maniera inappropriata qualora si verifichi
uno scompenso cardiaco destro secondario esclusi-
vamente a patologie polmonari (come l'embolia
polmonare o l'ipertensione arteriosa polmonare)
escludendo dallo scompenso cardiaco sinistro.

Variabilità interindividuali e di laboratorio

Come ogni qualsiasi test diagnostico, anche la mi-
surazione dei peptidi natriuretici risente della vasta
gamma di variazioni interindividuali. In una revisio-
ne sistematica che ha compreso un totale di 558
pazienti con scompenso cardiaco cronico sottopo-
sti ad un follow-up ambulatoriale è stato osservato
come tra 449 pazienti sintomatici il 24% presentava
valori di BNP < 100 pg/ml, mentre in alcuni dei 109
pazienti asintomatici è stato osservato un aumen-
to del BNP plasmatico, fino a valori pari ai 572 pg/
ml.⁽⁶⁷⁾ Sicuramente l'uso di concentrazioni seriali di
BNP e NT-proBNP fornisce una guida più affidabile
di una singola misurazione nel monitoraggio del de-
corso clinico del paziente.

Anche i diversi test utilizzati possono comportare
un errore di interpretazione del valore dei PN ed è
necessario considerare questa variabilità quando si
interpretano dei risultati seriali. Ad ogni modo, sem-
bra che la variabilità analitica per NT-proBNP sia mi-
nore rispetto a BNP.^(68,69)

Applicazioni diverse dallo scompenso cardiaco

Un valore di NT-proBNP sproporzionatamente ele-
vato rispetto al grado di scompenso cardiaco, asso-
ciato a livelli persistentemente elevati delle troponi-
ne, deve destare il sospetto di amiloidosi cardiaca
e portare all'esecuzione di ulteriori accertamenti.⁽⁸⁾

Conclusioni

I PN sono notoriamente utili per la diagnosi e la
prognosi dello SC, ma possono rivelarsi vantaggiosi
anche in ambito preventivo. Il paziente con diabe-

te mellito è per definizione a rischio di sviluppare lo SC, indipendentemente dalla funzione cardiaca e da altre comorbidità. Di conseguenza, l'ambulatorio di diabetologia è un contesto che ben si presta all'utilizzo dei PN per la stratificazione del rischio cardiovascolare. Infatti, una valutazione periodica dei PN può permettere, in caso di valori elevati, di indirizzare tempestivamente il paziente ad ulteriori approfondimenti diagnostici e di ottimizzare la terapia antidiabetica, antiipertensiva e ipolipemizzante, prevenendo e rallentando la progressione dello SC.

Bibliografia

- Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *Journal of Cell Biology* 1964; 23:151–172.
- Della Corte V, Pacinella G, Todaro F, Pecoraro R, Tuttolomondo A. The Natriuretic Peptide System: A Single Entity, Pleiotropic Effects. *Int J Mol Sci* 24(11):9642, 2023.
- McGrath MF, Kuroski De Bold ML, De Bold AJ. The endocrine function of the heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 16:469–477, 2005.
- Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: Are they merely markers of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 40:752–760, 2002.
- Christenson RH, Azzazy HME, Duh SH. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clinica Chimica Acta* 384:176–178, 2007.
- Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG et al. Deconvolution Analysis of Cardiac Natriuretic Peptides During Acute Volume Overload. *Hypertension* 36:355–359, 2000.
- Waldo SW, Beede J, Isakson S et al. Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 51:1874–1882, 2008.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14]. *Eur Heart J* 42(36):3599–3726, 2021.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 145(18):e876–e894, 2022.
- Masson S, Latini R, Carbonieri E et al. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *Eur J Heart Fail* 12:338–347, 2010.
- Maisel A, Mueller C, Nowak R et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55:2062–2076, 2010.
- Bayes-Genis A, Docherty KF, Petrie MC et al. Practical algorithms for early diagnosis of heart failure and heart stress using NT-proBNP: A clinical consensus statement from the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 25:1891–1898, 2023.
- Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105:595–601, 2002.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 141:367–374, 2001.
- Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 111:274–279, 2001.
- Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49(19):1943–1950, 2007.
- Chen AA, Wood MJ, Krauser DG et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 27:839–845, 2006.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27:330–337, 2006.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients, 2004.
- O'Brien RJ, Squire IB, Demme B et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 5:499–506, 2003.
- Flint KM, Allen LA, Pham M, Heidenreich PA. B-type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes. *J Am Heart Assoc* 3(3):e000806, 2014.
- Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43(4):635–641, 2004.
- Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:713–720, 2017.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 107:1278–1283, 2003.
- De Groote P, Dagorn J, Soudan B et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43:1584–1589, 2004.
- Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38(7):1934–1941, 2001.
- Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in

- patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 330(7492):625, 2005.
28. Hartmann F, Packer M, Coats AJS et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 110:1780–1786, 2004.
 29. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96:509–516, 1997.
 30. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36(5):1587–1593, 2000.
 31. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53(25):2343–2348, 2009.
 32. Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, et al. NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *J Card Fail* 11(5 Suppl):S3–S8, 2005.
 33. Mark DB, Cowper PA, Anstrom KJ et al. Economic and Quality-of-Life Outcomes of Natriuretic Peptide-Guided Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 72:2551–2562, 2018.
 34. Januzzi JL, Ahmad T, Mulder H et al. Natriuretic Peptide Response and Outcomes in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 74:1205–1217, 2019.
 35. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355:1126–1130, 2000.
 36. Berger R, Moertl D, Peter S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 55(7):645–653, 2010.
 37. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 49(16):1733–1739, 2007.
 38. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 55(1):53–60, 2009.
 39. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimet H et al. B-Type Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy: A Meta-analysis. *Arch Intern Med* 170:507–514, 2010.
 40. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca H-P et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 35:1559–1567, 2014.
 41. Rutten JHW, Mattace-Raso FUS, Steyerberg EW et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population: The rotterdam study. *Hypertension* 55:785–791, 2010.
 42. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA* 310:66–74, 2013.
 43. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, C-Reactive Protein, and Urinary Albumin Levels as Predictors of Mortality and Cardiovascular Events in Older Adults. *JAMA* 293:1609–1616, 2005.
 44. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improves cardiovascular risk prediction in the general population. *Eur Heart J* 28:1374–1381, 2007.
 45. Sarwar N, Gao P, Kondapally Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet* 375:2215–2222, 2010.
 46. Ciardullo S, Cannistraci R, Mazzetti S et al. Twenty-year trends in heart failure among U.S. adults, 1999–2018: The growing impact of obesity and diabetes. *Int J Cardiol* 362:104–109, 2022.
 47. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 45(7):1670–1690, 2022.
 48. Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A et al. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30:1070–1079, 2020.
 49. Prausmüller S, Resl M, Arfsten H et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 20:1–12, 2021.
 50. Nguyen K, Fan W, Bertoni A et al. N-terminal Pro B-type Natriuretic Peptide and High-sensitivity Cardiac Troponin as Markers for Heart Failure and Cardiovascular Disease Risks According to Glucose Status (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol* 125:1194–1201, 2020.
 51. Ciardullo S, Rea F, Cannistraci R et al. NT-ProBNP and mortality across the spectrum of glucose tolerance in the general US population. *Cardiovasc Diabetol* 21:1–9, 2022.
 52. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M et al. PONTIAC (NT-proBNP Selected PreventiOn of cardiac eveNts in a populaTion of dIabetic patients without A history of Cardiac disease): A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol* 62:1365–1372, 2013.
 53. Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A et al. Risk stratification tools for heart failure in the diabetes clinic. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 30:1070–1079, 2020.
 54. Ciardullo S, Cannistraci R, Muraca E, Zerbini F, Perseghin G. Liver fibrosis, NT-ProBNP and mortality in patients with MASLD: A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 34(4):963–971, 2024.
 55. Margonato D, Galati G, Mazzetti S, et al. Renal protection: a leading mechanism for cardiovascular benefit in patients treated with SGLT2 inhibitors. *Heart Fail Rev* 26(2):337–345, 2021.
 56. Ciardullo S, Cannistraci R, Perseghin G. Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia. *Il Diabete* 2020 Vol 32 N 1-03.

57. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46:S140–S157, 2023.
58. Authors/Task Force Members: McDonagh TA, Metra M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 26(1):5-17, 2024.
59. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients with Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 140(18):1463-1476, 2019.
60. Januzzi JL, Zannad F, Anker SD et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol* 78:1321–1332, 2021.
61. McCullough PA, Duc P, Omland T et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Journal of Kidney Diseases* 41:571–579, 2003.
62. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 47(1):91-97, 2006.
63. Takami Y, Horio T, Iwashima Y, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 44(3):420-428, 2004.
64. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47:85–90, 2006.
65. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin–Nepri-lysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *New England Journal of Medicine* 380:539–548, 2019.
66. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 131(1):54-61, 2015.
67. Tang WHW, Girod JP, Lee MJ et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 108:2964–2966, 2003.
68. Wu AHB. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: The role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 152:828–834, 2006.
69. Clerico A, Zucchelli GC, Pilo A et al. Clinical relevance of biological variation: The lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 44:366–378, 2006.