

## Screening di danno renale cronico

Nonostante che la disponibilità di un metodo semplice per la misura della creatininemia renda agevole la precoce identificazione di soggetti con danno renale cronico, studi clinici ed epidemiologici hanno indicato che tuttora molte situazioni di danno renale non sono tempestivamente riconosciute; ciò si verifica in particolare modo nei diabetici e negli ipertesi nei quali, ad esempio, recentemente la creatininemia è stata misurata soltanto nel 22% e nel 28% dei pazienti, rispettivamente (Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. **Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among US adults, 1999 to 2000. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 180.**)

Tutto ciò, nonostante che vi sia unanime accordo nel ritenere che la diagnosi di nefropatia cronica ai primi stadi di malattia sia ritenuta essenziale per iniziare un trattamento capace di rallentare la progressione del danno renale e che un tempestivo intervento terapeutico consenta di ritardare l'insufficienza renale di almeno 2 anni, sia in pazienti giovani che di media età, riducendo nel contempo la morbilità e la mortalità cardiovascolare associata alla malattia renale (Go M, Chertov GM, Fan D, et al. **Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296.**)



Recentemente Bang et al hanno eseguito un'analisi incrociata su di una vasta popolazione, avvalendosi di un sistema d'indagine denominato SCORED (Screening for Occult Renal Disease) che utilizza informazioni demografiche e mediche facilmente disponibili per identificare individui predisposti a nefropatie croniche (Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, et al. **Screening for occult renal disease (SCORED). A simple prediction model for chronic kidney disease. Arch Intern Med 2007; 167: 374.**) Sono stati esaminati 8530 adulti partecipanti alla National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) svoltasi negli Stati Uniti dal 1999 al 2002. La creatininemia è stata misurata con il metodo cinetico di Jaffe modificato. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato misurato avvalendosi del metodo abbreviato MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) che usa la seguente formula.

$$\text{GFR (mL/min} \times 1,73^2\text{m)} = 186 \times \text{creatininemia (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{età (anni)}^{-0,203} \times 1,212 \text{ (neri)} \times 0,742 \text{ (femmine)}.$$

È stato definita nefropatia una condizione patologica con  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min} \times 1,73 \text{ m}^2$ . Questi valori corrispondono allo stadio 3 o superiore di malattia renale secondo la classificazione della National Kidney Foundation e identificano soggetti con danno renale significativo (Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. **National Kidney**

## Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Ann Intern Med 2003; 139: 137).

Gli autori hanno fatto uso del sistema di informazioni demografiche e mediche da loro proposto prima di eseguire esami di laboratorio e hanno rilevato che spesso in uno stesso individuo sono state osservate più caratteristiche che influenzano cumulativamente la predisposizione al danno renale.

Nel complesso è stato osservato che età ( $P < 0,001$ ), sesso femminile ( $P=0,03$ ), arteriopatia periferica ( $P=0,008$ ), storia di malattia cardiaca ( $P=0,001$ ), insufficienza cardiaca congestizia ( $P=0,04$ ), proteinuria ( $P < 0,0001$ ) e anemia ( $P=0,003$ ) sono state le caratteristiche indicative di predisposizione a danno renale.

Utilizzando un punteggio limite di 4 caratteristiche, gli autori hanno rilevato che il modello di esame da loro adottato ha una sensibilità del 92% e un valore predittivo negativo del 99%, mentre riconoscono che specificità e valore predittivo positivo sono risultati bassi e che soltanto il 18% dei soggetti esaminati con punteggio di 4 o più caratteristiche ha presentato predisposizione a danno renale cronico.

Concludendo, gli autori ritengono che il semplice metodo da loro seguito sia utile per identificare precocemente soggetti a rischio di andare incontro a malattie renali, consentendo un tempestivo intervento terapeutico.

## Valore prognostico dei peptidi natriuretici nelle coronariopatie stabili

Vi è unanime accordo nel ritenere che la classificazione secondo i fattori di rischio cardiovascolare, sia nella popolazione generale che nei singoli individui predisposti, abbia grande importanza nella scelta dei provvedimenti di prevenzione primaria e secondaria. Negli ultimi anni numerosi studi epidemiologici e clinici hanno indicato che, a questo fine, è molto utile la misura del livello plasmatico del peptide natriuretico cerebrale (BNP, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "brain natriuretic peptide") e dell'amino-terminale del pro-ormone di BNP (NT-proBNP), che ha dimostrato un notevole valore prognostico nei pazienti ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca scompensata o per sindromi coronariche acute (Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. **N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. Eur Heart J 2003; 24: 1735.** Omland T, Persson A, Ng L, et al. **N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106: 2913.**) Inoltre, questo peptide ha assunto una grande importanza come marcatore di prognosi cardiovascolare a lungo termine (Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja, et al. **Comparative impact of multiple biomarkers and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the contest of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 2006; 114: 201.**) Permane tuttavia da chiarire il valore dell'NT-proBNP come biomaratore di alcune manifestazioni cardiovascolari (frazione di eiezione ventricolare sinistra, disfunzione diastolica e ipertrofia ventricolare

sinistra) e come misura di ischemia miocardica. Uno studio clinico è stato recentemente condotto per valutare l'associazione di accresciuti livelli plasmatici di NT-proBNP con successivi eventi cardiovascolari e con la mortalità in 987 pazienti ambulatoriali con coronariopatie (**Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, et al. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary heart disease. JAMA 2007; 297:169**). Per valutare il valore prognostico dell'NT-proBNP gli autori hanno corretto il valori plasmatici di questo marcatore con quelli di altri parametri prognostici, quali disfunzione sistolica e diastolica, indice di massa ventricolare sinistra, ischemia inducibile, prova dello sforzo, proteina C-reattiva (CRP), troponina T cardiaca e classificazione secondo la New York Heart Association (NYHA).

Gli autori hanno osservato che il valore di mediana di NT-proBNP nei 987 soggetti esaminati è stato di 174,8 pg/mL con variazione interquartile da 73,95 a 495 pg/mL. È stato rilevato che i soggetti con i valori compresi nel più alto quartile erano più anziani degli altri soggetti e prevalentemente di etnia caucasica; inoltre nel più alto quartile sono risultati compresi prevalentemente soggetti con fattori clinici di rischio di eventi cardiovascolari come storia clinica di ipertensione, infarto miocardico o interventi di rivascolarizzazione e, inoltre, aumentata pressione sistolica e ridotta clearance della creatinina. Inoltre questi soggetti erano prevalentemente in terapia con beta-bloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina e statine. Infine ciascuno degli altri marcatori prognostici sono risultati associati in maniera significativa con aumentati livelli plasmatici di NT-proBNP.

Gli autori hanno rilevato che la misura del livello plasmatico di NT-proBNP ha consentito di prevedere successivi eventi cardiovascolari e obitus, indipendentemente dai convenzionali fattori di rischio e altri noti biomarcatori prognostici, anche quando queste misure sono effettuate in combinazione. Pertanto gli autori sono convinti che la sola misura dell'NT-proBNP possa essere utile nell'identificazione e classificazione dei pazienti ad alto rischio, come quelli con coronariopatie, e possa guidare alla corretta scelta di altri esami e altri trattamenti, al fine di ridurre morbilità e mortalità. Gli autori rilevano che l'aver potuto dimostrare l'indipendente associazione del valore di NT-proBNP con molteplici eventi cardiovascolari in una popolazione ad alto rischio coronarico consente di estendere le attuali indicazioni della misura di questo marcatore. In questo contesto gli autori rilevano che l'aver osservato che l'NT-proBNP ha valore prognostico predittivo indipendente dalla disfunzione sistolica e dalla CRP, come segnalato da altri autori (**Schnabel S, Rupprecht HJ, Lackner KJ, et al. Analysis of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. Eur Heart J 2005; 26: 341**), potrebbe significare che l'aumento di NT-proBNP sia soltanto in rapporto ad aumentata pressione di riempimento dovuta alla disfunzione diastolica oppure all'ischemia. Gli autori sottolineano di avere osservato un'associazione indipendente tra NT-proBNP aumentato e morbilità e mortalità cardiovascolari, dopo aver valutato molti fattori prognostici, comprendenti disfunzione sistolica e diastolica, massa ventricolare sinistra, ischemia inducibile, prova dello sforzo, CRP, troponina T e condizioni funzionali generali; ciò significa, secondo gli autori, che questi parametri non possano esse-

re considerati la sola spiegazione dell'aumento del livello plasmatico di NT-proBNP.

Gli autori ricordano a questo riguardo le varie ipotesi emesse per spiegare perché l'aumento del livello plasmatico di NT-proBNP ha valore predittivo di eventi cardiovascolari.

1) Tale aumento può essere in correlazione con livelli subclinici di disfunzione ventricolare o di ischemia inducibile, non rivelabili all'ecocardiografia o con la prova dello sforzo.

2) L'aumento di NT-proBNP può rappresentare un segno di alterazioni emodinamiche non dimostrate dalle usuali prove.

3) L'aumento di NT-proBNP potrebbe essere in rapporto a disfunzione endoteliale attraverso alterazioni della proliferazione della muscolatura liscia vascolare che comportano in parte la sintesi dell'ossido nitrico (NO) e in parte l'intervento del GMP-ciclico.

Gli autori rilevano che questi potenziali meccanismi patogenetici non sono agevolmente dimostrabili dalle attuali prove diagnostiche cardiologiche e, comunque, rimarcano che i risultati da loro ottenuti indicano che la misura dell' NT-proBNP consente di predire eventi cardiovascolari che non manifestano alterazioni ecocardiografiche o disfunzione sistolica o diastolica.

Nel commentare i risultati ottenuti da Bibbins-Domingo et al (*loc cit*) Konstam (**Konstam MA. Natriuretic peptides and cardiovascular events. More than a stretch. JAMA 2007; 297: 212**) rileva che lo stimolo alla secrezione di peptidi natriuretici è dovuto, oltre che allo stress di parete del miocardio, anche ad altri fattori che comprendono l'ischemia miocardica, la produzione paracrina o endocrina di angiotensina II, endotelina A e fattore di necrosi tumorale alfa; inoltre, anche fibroblasti cardiaci e miociti cardiaci secernono BNP, determinando la regolazione della fibrosi attraverso l'induzione delle metalloproteinasi. Ciò significa, secondo l'autore, che il valore predittivo del livello plasmatico di NT-proBNP, specialmente in una popolazione "stabile", senza insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, non trae origine soltanto dalla sua correlazione con la stimolazione acuta del miocardio, ma dall'interdipendenza di questa con fattori locali e circolanti che influenzano infiammazione, fibrosi e ipertrofia attraverso il sistema cardiovascolare.

Konstam (*loc cit*) si domanda inoltre, se, nonostante il valore predittivo dell'NT-proBNP, sia utile uno screening di questo marcatore in pazienti con una coronariopatia "stabile" e cita a questo proposito recenti studi che hanno indicato che lo screening dei peptidi natriuretici appare giustificato in una popolazione con una prevalenza soltanto dell'1% di ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra.

L'autore conclude il suo commento ritenendo che siano necessarie ulteriori ricerche per determinare se i livelli plasmatici di peptidi natriuretici siano in correlazione con l'estensione e l'intensità del danno cardiovascolare e siano utili nel guidare interventi di monitoraggio in pazienti con cardiovasculopatie arteriosclerotiche in fase stabile e senza manifestazioni cliniche conclamate.

