www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio Italiano

Daniela Zanella, Marina Ceretta,
Giovanni Orso Giacone

Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

201

... il futuro ha il cuore antico

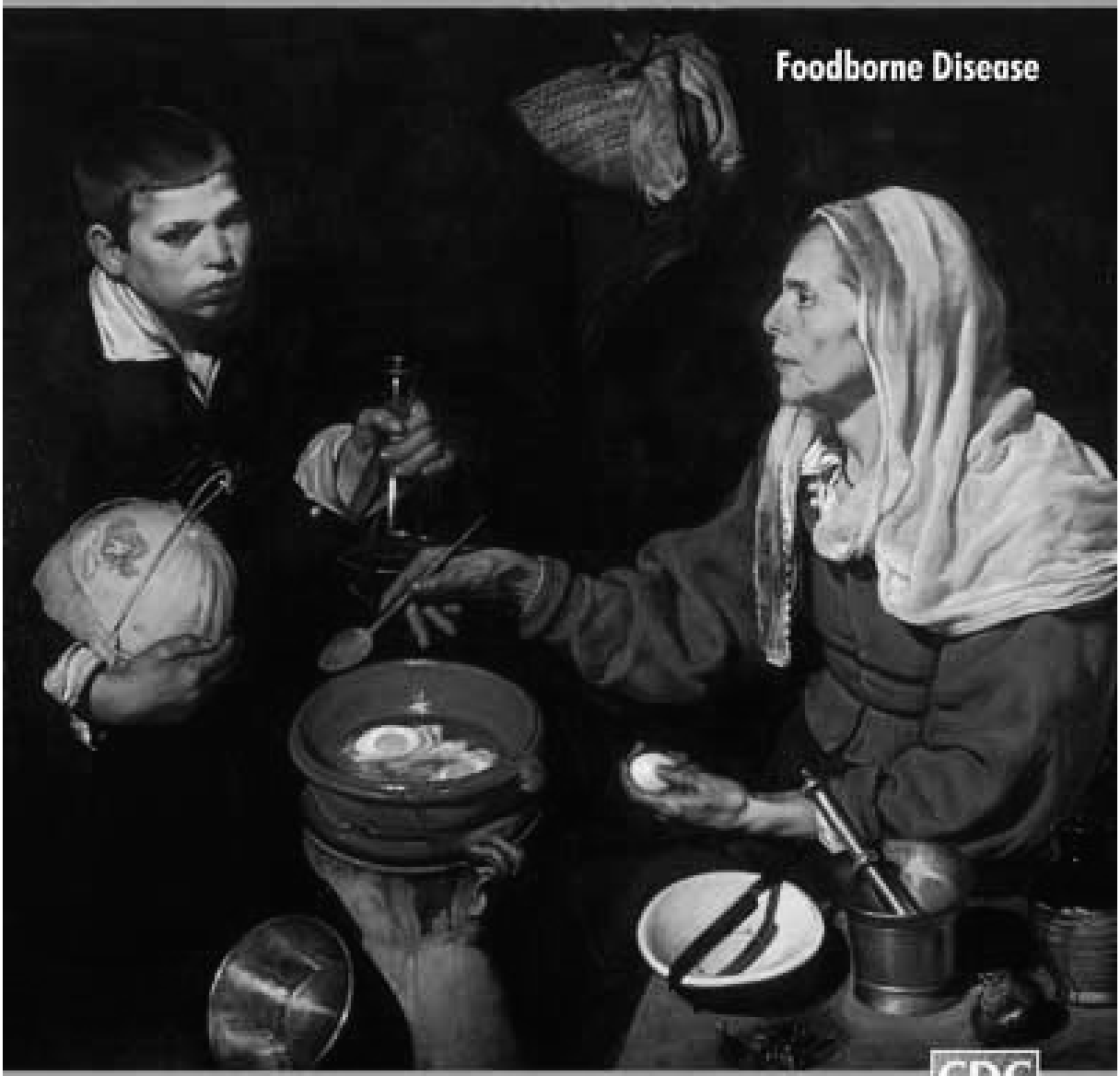
MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova" - n° 201 - Maggio 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

EMERGING INFECTIOUS DISEASES

EID Online

A Peer-Reviewed Journal Tracking and Analyzing Disease Trends



CDC

Edizione Italiana: Numero 0 - Luglio 2005

Editore: ... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Caleidoscopio
Italiano

Daniela Zanella, Marina Ceretta,
Giovanni Orso Giacone*

Laboratorio analisi cliniche di Giaveno (TO);
**Laboratori analisi di Rivoli, Giaveno, Collegno (TO)*

Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

201

... il futuro ha il cuore antico
MEDICAL SYSTEMS SpA

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. Caleidoscopio pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'International Committee of Medical Journal Editors. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

TESTO. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte ovvero 100-130.000 caratteri (spazi inclusi). Si invita a dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi.

TABELLE E FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

UNITÀ DI MISURA. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre il dattiloscritto, le fotografie, una copia del testo in formato .doc oppure .rtf, ed copia di grafici e figure in formato Tiff con una risoluzione di almeno 240 dpi, archiviati su CD in buste separate.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spediti al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista Caleidoscopio rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al seguente indirizzo:

Restless Architect of Human Possibilities sas
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

I livelli di B-type natriuretic peptide (BNP) and di N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) possono indicare una serie di problemi a livello cardiaco e stanno suscitando in questi ultimi anni un notevole interesse. Il dosaggio del BNP e dell'NT-proBNP sono utilizzati nella valutazione del paziente che si presenta con dispnea acuta poiché bassi livelli del peptide natriuretico possono aiutare ad escludere l'insufficienza cardiaca congestizia. Allo stesso tempo il dosaggio di questi ormoni può essere utile per riconoscere una insufficienza cardiaca in un paziente che si presenta con un quadro di dispnea acuta e che ha una storia di broncopneumopatia cronica ostruttiva. L'interesse di queste ormoni non è solo diagnostico ma anche terapeutico poichè un analogo ricombinante del B-type natriuretic peptide si è dimostrato capace di indurre un rapido miglioramento soggettivo nei pazienti con insufficienza cardiaca in fase di scompenso acuto, con miglioramento sia della morbilità che della mortalità sebbene non siano ancora noti gli effetti a lungo termine su questi stessi parametri.

Proprio per fare una preliminare sintesi su questo importante capitolo della medicina, ospitiamo questa monografia con la convinzione che si tratta solo di una tappa nel percorso delle conoscenze sempre in continua crescita su questo tema. D'altra parte l'impostazione molto didattica e schematica data al lavoro potrà permettere a coloro che ancora non hanno avuto modo di conoscere questa problematica di trovare gli elementi fondamentali di orientamento mentre gli approfondimenti potranno essere fatti facendo riferimento alla ricca bibliografia contenuta.

Gli Autori di questa monografia sono noti ai nostri lettori per aver già contribuito alla collana con altri interessanti contributi.

La dott.ssa Zanella Daniela è Responsabile di U.O.S del Laboratorio di Analisi Cliniche dell'Ospedale di Giaveno (TO). La dott.ssa Zanella ha conseguito la Laurea in Medicina e Chirurgia e le Specializzazioni in Igiene e Medicina Preventiva e in Patologia Clinica presso l'Università degli Studi di Torino. Autrice di oltre 80 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste

italiane del settore, ha partecipato a oltre 100 corsi e convegni, anche in qualità di relatore. Attualmente svolge attività didattica Integrativa presso la Scuola di specializzazione di Patologia Clinica Dell'università degli Studi di Torino. Dal 2002 ricopre la carica di vice Presidente della SIMeL Piemonte.

Il dottor Giovanni Orso Giacone ha conseguito il diploma di laurea in Medicina e Chirurgia e la specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva ed in Patologia Generale presso l'Università degli Studi di Torino. Ha prestato servizio in Laboratorio Analisi dal 1975 al 1983 presso l'Ospedale M. Vittoria di Torino e dal 1983 presso l'Ospedale di Giaveno come Primario. Dal 1995 è responsabile dei Laboratori degli Ospedali di Rivoli e Giaveno e del Poliambulatorio di Collegno. Dal 2003 Direttore del Dipartimento dei Servizi Diagnostici dell'ASL5 del Piemonte. Professore a contratto e successivi incarichi di insegnamento presso la Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica dell'Università degli Studi di Torino dal 1989. Autore di circa 90 pubblicazioni scientifiche sulle principali riviste italiane del settore, ha partecipato a circa 200 convegni e congressi anche in qualità di relatore o moderatore. Membro, infine, delle principali Società scientifiche di Medicina di Laboratorio, è attualmente Presidente regionale della SIMeL (Società Italiana di Medicina di Laboratorio).

La sig.ra Ceretta Marina ha conseguito il diploma di Tecnico di Laboratorio Chimico Biologico e quindi è stata assunta presso l'ospedale civile di Giaveno dove è inquadrata come Tecnico coordinatore (DS). E' coadiutrice pubblicazioni scientifiche ed ha svolto attività di relatore in numerosi corsi e convegni.

Sergio Rassu

Introduzione

Lo scompenso cardiaco rappresenta il punto d'incontro di nuove patologie cardiache quali la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, le cardiomiopatie, le cardiopatie valvolari ed altre affezioni primarie del miocardio (1).

Generalmente un'anamnesi condotta con cura ed un attento esame obiettivo sono sufficienti per porre diagnosi corretta (2).

La misurazione dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici è recentemente entrata nella pratica clinica cardiologica, ad esempio le Linee Guida Europee sulla diagnosi ed il trattamento dello scompenso li hanno inclusi tra i test che possono essere effettuati per porre diagnosi (vedi Tab. 1).

Tuttavia l'uso dei peptidi natriuretici atriali sta assumendo importanza anche nelle seguenti situazioni:

1. nella diagnosi di scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra in fase asintomatica.
2. nella diagnosi differenziale di dispnea acuta in Pronto Soccorso
3. nel trattamento farmacologico dei pazienti con scompenso cardiaco
4. nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta (82).

Elettrocardiogramma	(obbligatorio)
RX torace	(obbligatorio)
Misurazione peptidi natriuretici	(obbligatorio, se disponibile)
ecocardiografia	(obbligatorio)
Ecocardiografia da stress	(facoltativo)
Scintigrafia miocardica	(facoltativo)
Risonanza magnetica nucleare	(facoltativo)
Prove di funzionalità respiratoria	(facoltativo)
Test da sforzo	(facoltativo)
Angiografia coronarica	(in casi selezionati)
Monitoraggio emodinamico	(in casi selezionati)
Biopsia endomiocardica	(in casi selezionati)

Tabella 1. Test che possono essere effettuati per la diagnosi di scompenso cardiaco.

Biochimica e fisiopatologia dei peptidi natriuretici cardiaci

Sin dal 1956 era nota la presenza di granuli di secrezione (69) nelle cellule atriali di mammifero, ma solo ultimamente è stato dimostrato che il cuore dei mammiferi (compreso l'uomo) produce ormoni peptidici. Studi successivi fisiologici dimostrarono la relazione endocrina tra cuore e rene (18), inoltre che la sintesi e la secrezione in circolo di peptidi dai granuli delle cellule mioendocrine atriali era stimolata dalla distensione dell'atrio. Alcuni Autori proposero per questi fattori ormonali la denominazione di cardiodilatina (CDD) considerate le loro funzioni vasorilassanti sulla muscolatura liscia dei vasi. Negli stessi anni altri gruppi di ricerca determinarono l'esistenza di un peptide di origine atriale con azioni diuretiche e natriuretiche e lo denominarono Cardionatrina.

Sono stati studiati i seguenti peptidi natriuretici (Fig. 1) (70-72).

ANP: è presente negli atri (ma anche in altri tessuti). La sua secrezione è correlata con la pressione atriale. E' codificato da un gene del cromosoma 1. La sua presenza nell'atrio cardiaco è rilevante, infatti la quantità di mRNA codificante ed osservata in questa sede supera di 40 volte quella codificante il BNP. Nel miocita atriale si forma il pro-ormone proANP (1-126). I frammenti ormonali ANP (99-126) e proANP (1-98) si formano dal pro-ormone 1-126 in risposta ad uno stiramento cardiaco che è uno stimolo secretorio. La forma molecolare circolante dell'ormone attivo αANP umano è caratterizzata da una struttura di 17 aminoacidi ad anello che si forma per la presenza di un ponte disolfuro tra Cys105 e Cys121 che chiude il caratteristico anello. Alla porzione C-terminale mostra 5 residui aminoacidici e all'N-terminale 6. Per quanto riguarda i frammenti proANP inizialmente si ritenne che la funzione biologica degli ANF fosse basata unicamente sulla presenza della struttura ad anello caratteristica della forma molecolare di tutti i membri della famiglia. Winters et al. hanno osservato invece che i peptidi derivanti dalla porzione N-terminale del pro-ormone hanno una potente azione vasodilatatoria uguale a quella dell'αANP ed hanno dimostrato una simile azione anche a livello renale anche in assenza dell'anello di 17 aminoacidi.

BNP: è presente principalmente nei ventricoli, ma anche nel cervello. La sua emivita nel plasma è più lunga rispetto ad ANP. E' stato ritrovato anche nell'atrio ma solo in piccola parte (circa il 25% rispetto all'αANP). Il BNP deriva da un gene situato sullo stesso cromosoma di quello in grado di codificare l'αANP. Il suo precursore è il pre-proBNP costituito da 134 aminoacidi da cui si forma il pro-ormone, pro-BNP di 108 aminoacidi. A seguito dello stimolo secretorio di stiramento ventricolare, nell'uomo dal pro-ormone è for-

mata e secreta la porzione C-terminale di 32 aminoacidi. Diversamente da quanto accade per l'αANP la lisi del pro-BNP avviene già all'interno del tessuto cardiaco, e precede la formazione di granuli, quindi non si forma al momento della secrezione dai miociti (37, 42-44).

CNP: fu isolato per la prima volta nel cervello di maiale; non è tuttavia presente solo a livello cerebrale ma il suo mRNA è stato dimostrato essere ampiamente distribuito anche nell'endoltelio vascolare, nel rene, nell'intestino e nel liquido cerebrospinale. Nel cervello resta comunque il più abbondante tra i fattori appartenenti alla famiglia ANF. Dal gene situato sul cromosoma due, il pro-CNP derivante presenta una sequenza di 103 aminoacidi. La catena di aminoacidi finale della porzione C-terminale del precursore è di 22 aminoacidi. La forma molecolare circolante condivide la struttura ad anello di 17 aminoacidi chiusa dal ponte disolfuro (92, 93).

URODILATINA: è prodotta nei reni, non circola nel sangue ed è escreta nelle urine (36-38). La sua funzione non è ancora chiara. Questo ormone è un composto glicosilato cosituito da 32 aminoacidi ed è considerato un mediatore natriuretico paracrino. La molecola URO è differente dall'αANP. La sua maturazione ed elaborazione avviene a livello renale anche se è codificata dallo stesso gene e deriva dallo stesso precursore proANP (1-126). Mantiene il caratteristico anello di 17 aminoacidi chiuso da un ponte disolfuro fra i residui di cisteina (Cys105-Cys121), ma rispetto all'αANP presenta quattro aminoacidi in più nella porzione N-terminale. Nella zona C-terminale mostra 5 residui aminoacidici (91).

DEONDRASPIS NATRIURETIC PEPTIDE: la sua origine, come anche la sua importanza in fisiopatologia è ancora, al momento incerta (78).

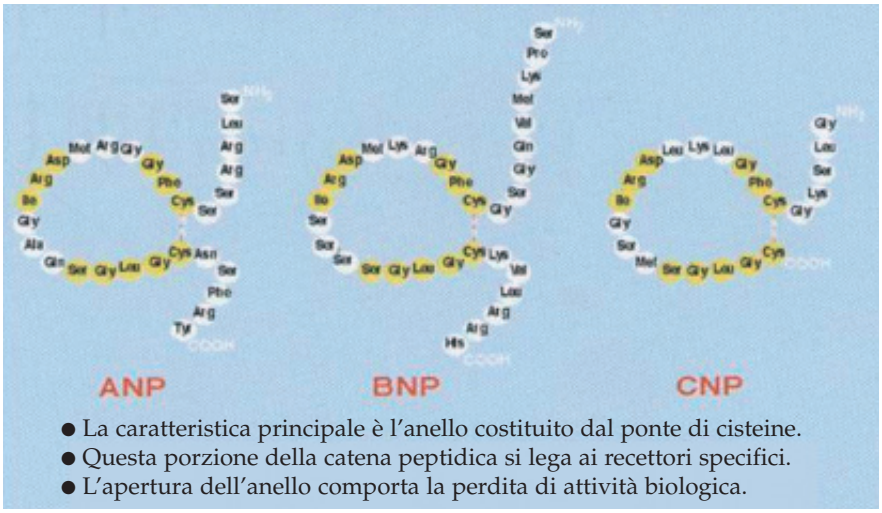


Figura 1. Struttura dei peptidi natriuretici.

I 4 peptidi natriuretici noti risultano correlati, l'uno con l'altro, sia per la biochimica che per la funzione fisiologica:

Atrial Natriuretic Peptide (**ANP**)

Brain (o B-type) Natriuretic Peptide (**BNP**)

C-type Natriuretic Peptide (**CNP**)

Urodilatina (una forma leggermente più estesa di ANP).

Possiedono una comune struttura ad anello chiuso da un ponte cisteinico con 17 amminoacidi, tale struttura ad anello è fortemente conservata; 11 aminoacidi su 17 sono omologhi; la struttura ad anello è essenziale per l'attività fisiologica

La sequenza aminoacidica di questo anello risulta conservata nelle diverse specie animali, poiché è proprio questa porzione della molecola che si lega ai recettori specifici. Per contro, le sequenze aminoacidiche ormonali poste ai due estremi terminali dei vari peptidi si differenziano notevolmente, sia per la lunghezza sia per il tipo di residui aminoacidici.

La famiglia dei Peptidi

Tipologia	**ANP**	**BNP**	**CNP**	**Urodilatina**
amminoacidi	28	32	22 o 53	32(=ANP+4)
origine	Endocrino	endocrino	Autocrino paracrino	paracrino
	cardiospecifici			
funzione	Regolazione del sale, della secrezione di acqua e della pressione sanguigna (proprietà vasodilatatorie ed inibitorie del sistema renina-angiotensina-aldosterone)		Regolazione del tono vascolare	Regolazione del riassorbimento di acqua e sodio nel dotto renale

Sia l'ANP che il BNP sono peptidi prodotti dalle cellule cardiache in forma di pro-ormoni. Al momento del rilascio nel circolo, la catena del pro-ormone viene tagliata da enzimi specifici che determinano la formazione di una catena più corta, (l'ormone vero e proprio, ANP e BNP) e di una catena più lunga costituita da ciò che rimane del pro-ormone originario (NT-pro-ANP e NT-pro-BNP, inattivi). Gli ormoni attivi hanno una velocità di degradazione molto rapida, con un'emivita plasmatica di pochi minuti; per contro,

i pro-ormoni hanno un'emivita molto più lunga e concentrazioni plasmatiche molto più elevate rispetto ai peptidi attivi (87-89, 90).

Il BNP è immagazzinato come pro-ormone con una catena di 108 aminoacidi (pro-BNP) che al momento del rilascio si suddivide per via enzimatica in un frammento inattivo, NH2-terminale pro-BNP 1-76 (NT-proBNP) e nella forma biologicamente attiva il vero e proprio BNP (frammento COOH-terminale del proBNP 77-108) (Fig. 2 e 3).

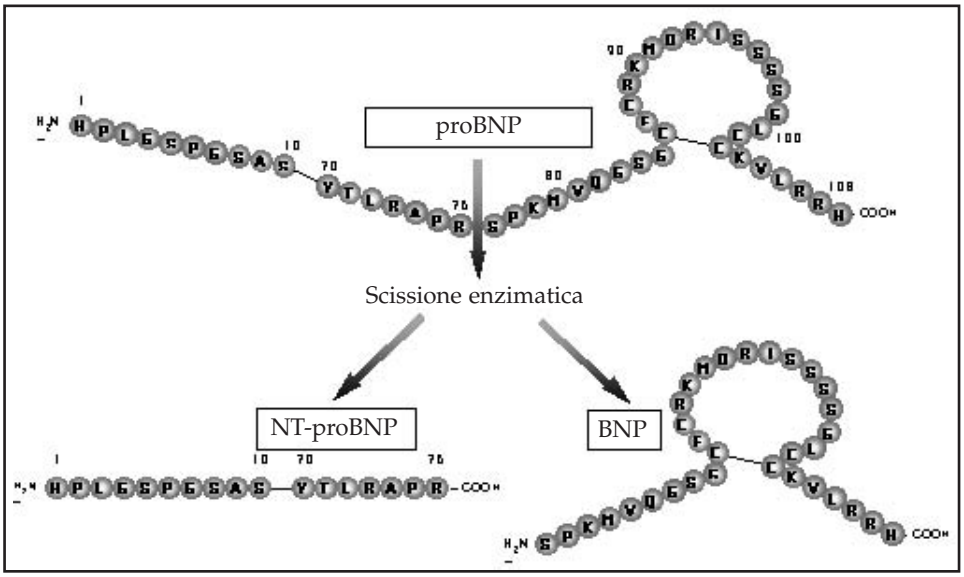


Figura 2. Biochimica di NT-proBNP.

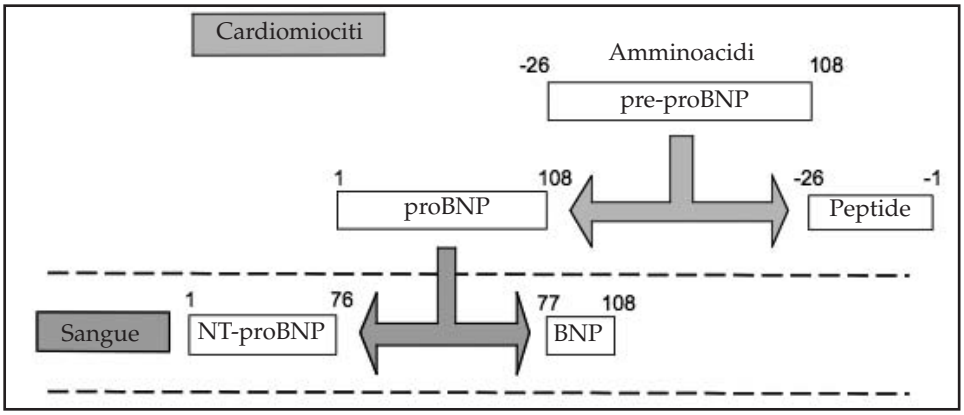


Figura 3. Biochimica di NT-proBNP. *(J. Remme and K. Swedberg, European Heart Journal 2001; 22:1535)*

Secrezione e regolazione della produzione dei peptidi natriuretici

Negli ultimi 25 anni è stato dimostrato che le miocellule cardiache atriali e ventricolari sono in grado di secernere peptidi con attività natriuretica:

- l'ANP prodotto prevalentemente a livello atriale (Fig. 4) in risposta allo stiramento della parete, quindi tutte le cause che determinano stiramento con aumento di ritorno venoso (esercizio fisico, variazioni posturali etc), producono un rapido aumento di ANP (79).
- il BNP, prodotto in seguito alla distensione delle pareti ventricolari e al processo di ipertrofia con fibrosi, situazioni proprie del processo di rimodellamento ventricolare nei pazienti con disfunzione da danno ischemico.

Nel complesso, il sistema dei PNC (peptidi natriuretici cardiaci) può essere considerato il naturale controregolatore dell'azione dei sistemi neuroormonali con attività vasocostrittrice e sodio-ritentiva, sistema adrenergico, sistema renina-angiotensina-aldosterone, endoteline, sistema vasopressina-(adiuretina), specialmente nelle affezioni cardiovascolari che colpiscono la funzionalità cardiaca (vedi figura 5).

Gli effetti biologici più importanti dei PNC sono:

1. inibizione della secrezione e azione dei sistemi neuroormonali ricordati e di alcune citochine
2. aumento di diuresi e natriuresi per un'azione diretta sul tubulo renale e per l'inibizione dei sistemi neuroormonali
3. azione vasodilatatrice su arterie e vene diretta e mediata dall'inibizione della funzione dei sistemi neuroormonali (Fig. 6).
4. azione sul rimodellamento cardiaco post infarto/noxa per un'azione diretta anti-ipertofica sul tessuto muscolare liscio e quello cardiaco, come anche per l'inibizione dell'azione di molti neuroormoni, fattori di crescita e citochine come Tumor Necrosis Factor α ed interleuchina 6.

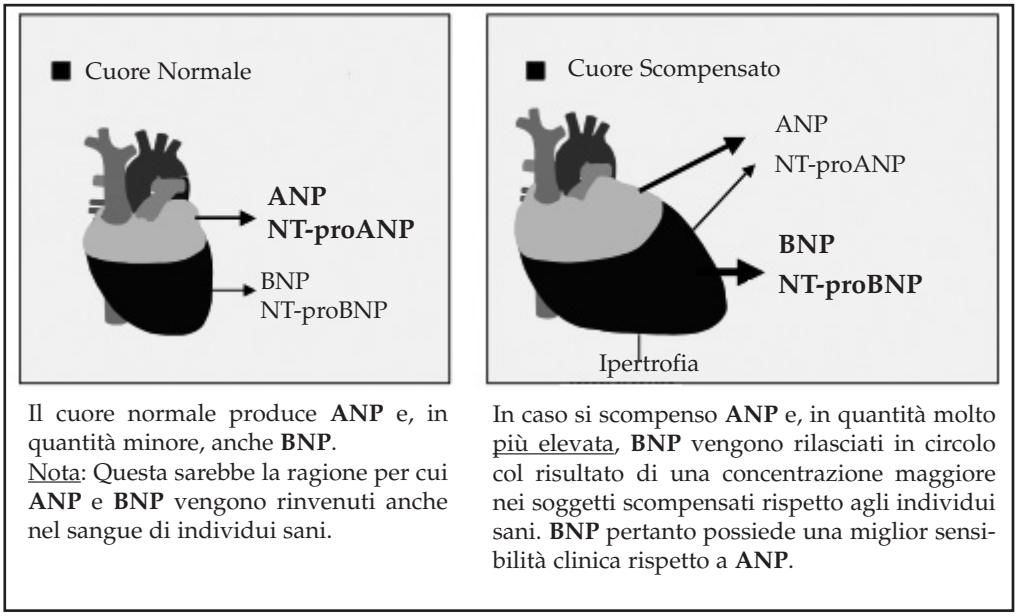


Figura 4. Rilascio dal Cuore. *(W.J. Remme and K. Swedberg, European Heart Journal 2001; 22:1535).*

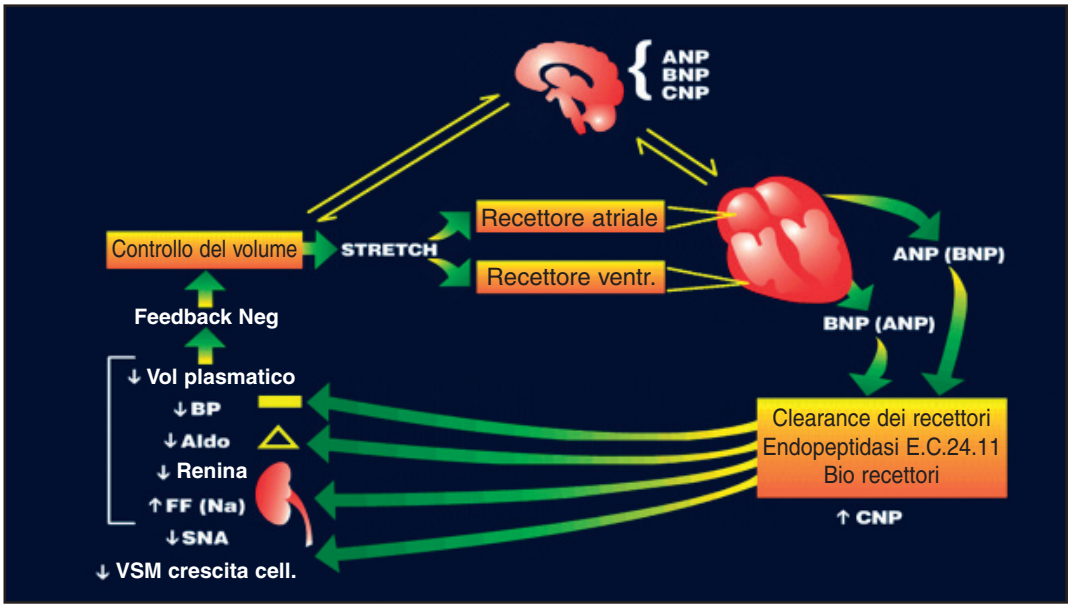


Figura 5. Peptidi natriuretici: ormoni coinvolti nell'omeostasi cardiovascolare per evitare il sovraccarico cronico di volume.

A differenza delle miocellule atriali, quelle ventricolari non presentano granuli di secrezione nei soggetti normali, mentre sono stati evidenziati in pazienti con cardiomiopatia. Inoltre la massa ventricolare è molto maggiore rispetto a quella atriale, per cui uno stimolo cronico induce l'immissione in circolo di molte più molecole di BNP che di ANP. Le molecole di BNP rispetto a quelle di ANP tendono ad aumentare con la gravità del problema cardiaco e della sintomatologia. Mentre in soggetti normali il rapporto fra molecole di BNP ed ANP è circa uguale all'unità, nello SCC di classe funzionale NYHA III-IV il rapporto è di 5 unità di molecole di BNP contro 1 circa di ANP.

La produzione di BNP è provocata anche dall'attivazione del sistema dei neurormoni e la risposta a questi stimoli è di tipo logaritmico; a brevi e piccole oscillazioni corrispondono talvolta ampie variazioni delle concentrazioni circolanti.

Anche il sesso e l'età giocano un ruolo fondamentale. Si è visto che in donne in età fertile i valori di BNP e pro-BNP sono di circa due volte superiori rispetto a soggetti di sesso maschile di pari età. Inoltre dopo i 50 anni i valori di PCN aumentano in entrambi i sessi. Le concentrazioni plasmatiche in alcune condizioni fisiologiche, come ad esempio esercizio fisico e gravidanza, oppure in alcune condizioni patologiche, caratterizzate da un effettivo aumento del volume circolante con ritenzione di liquidi e sali con iperaldosteronismo primitivo o secondario in seguito a somministrazione di farmaci quali estroprogestinici, ormoni tiroidei, cortisonici, digitatici determinano un aumento del BNP e pro-BNP.

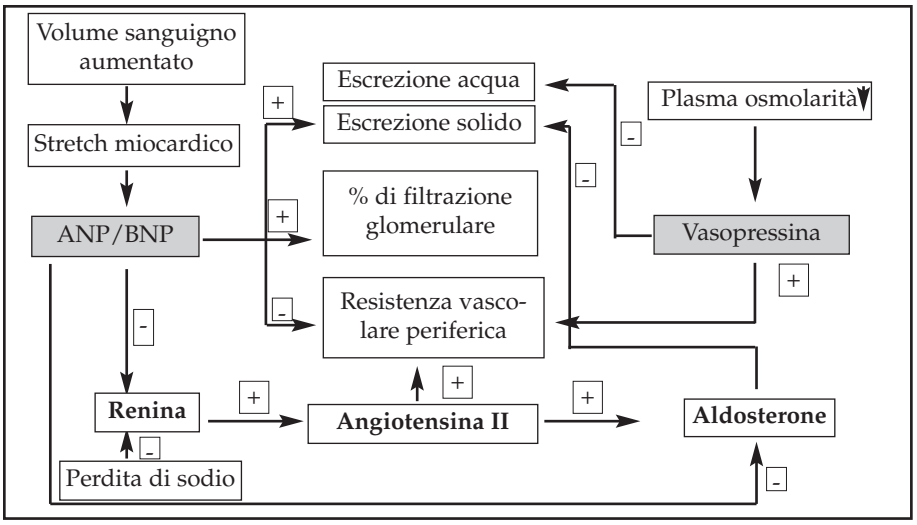


Figura 6. Funzioni di ANP e di BNP.

Meccanismo d'azione

Due distinte classi di recettori mediano gli effetti dei peptidi natriuretici nei tessuti:

1. i recettori ad attività guanilato-ciclasica
2. i recettori di clearance.

I recettori dotati di attività **guanilato ciclasica** o recettori di tipo I sono distinti in due sottoclassi a seconda della specifica affinità del dominio extracellulare per il ligando:

1. il recettore di tipo A (NPRA, anche noto come NPR1) interagisce con BNP ed ANP e media la gran parte degli effetti dei peptici natriuretici a livello cardiaco;
2. il recettore di tipo B (NPRB, o NPR2) presenta alta affinità di legame per il CNP.

Sono stati individuati recettori per i peptidi natriuretici in numerosi tessuti: cuore, vasi sanguigni, reni, surreni, cervello, polmoni ed intestino. I recettori NPRA sono maggiormente rappresentati a livello di miocardio ed endocardio, mentre sembra che le cellule muscolari lisce poste in coltura in stato proliferativo presentino prevalentemente recettori NPRB per il CNP.

I recettori di clearance dei peptidi natriuretici o recettori di II tipo legano con analoga affinità ANP, BNP, CNP e sono caratterizzati da un breve segmento proteico intracellulare di soli 37 aminoacidi. Essi regolano i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici attraverso un meccanismo di endocitosi del ligando mediata dal recettore seguita dall'idrolisi lisosomiale delle molecole ad opera di un'endopeptidasi neutra. La popolazione di tipo C rappresenta più del 95% del totale dei recettori per i peptidi natriuretici.

Aspetti preanalitici ed analitici del BNP

Esistono notevoli discrepanze metodologiche e questo è dovuto alla eterogenicità dei peptidi derivati dal pro-BNP in circolo nei soggetti sani e in pazienti con SCC, la cui natura non è ancora completamente chiarita. Ad esempio la sequenza amminoterminale del proBNP e dei peptidi da esso derivati contiene una zona ricca di leucina che favorirebbe la formazione in circolo di oligomeri in cui alcuni epitopi sono più esposti ed altri invece sono nascosti. Infine il BNP viene degradato sia in vitro che in vivo attraverso il distacco di 2 aminoacidi amminoterminali: serina 77 e prolina 78 per azione di proteasi plasmatiche. Esiste una diversa specificità degli anticorpi usati nei

test. Vi sono anticorpi rivolti contro la struttura ad anello con un anticorpo contro l'estremo N-terminale (specifico per il BNP) oppure l'anticorpo anti-estremo C terminale verso la struttura ad anello in grado di rilevare anche il proBNP in aggiunta al BNP (19, 20, 21).

Per i principali metodi usati in commercio non sono state segnalate interferenze con i principali fattori quali: l'emolisi, l'iperbilirubinemia e l'ipertrigliceridemia.

Esistono vincoli particolari circa il tipo e la stabilità del campione. Per la corretta raccolta del campione, data la possibile degradazione in vitro si consiglia l'utilizzo di un campione in EDTA ed aggiunta di inibitori di proteasi plasmatiche (4, 23).

Per i metodi ECLIA, si consiglia di usare campioni di siero o plasma.

Sarebbe opportuno non usare provette di vetro per i metodi che utilizzano combinazioni anticorpali con epitopi 90-97/00 e 103-107 in quanto sono suscettibili all'effetto della callicreina, proteasi plasmatica che si attiva dal contatto con il vetro delle provette. Al fine di interpretare correttamente i risultati ottenuti è necessario valutare attentamente la variabilità fisiologica dell'individuo indagato (15,16) (Fig. 7).

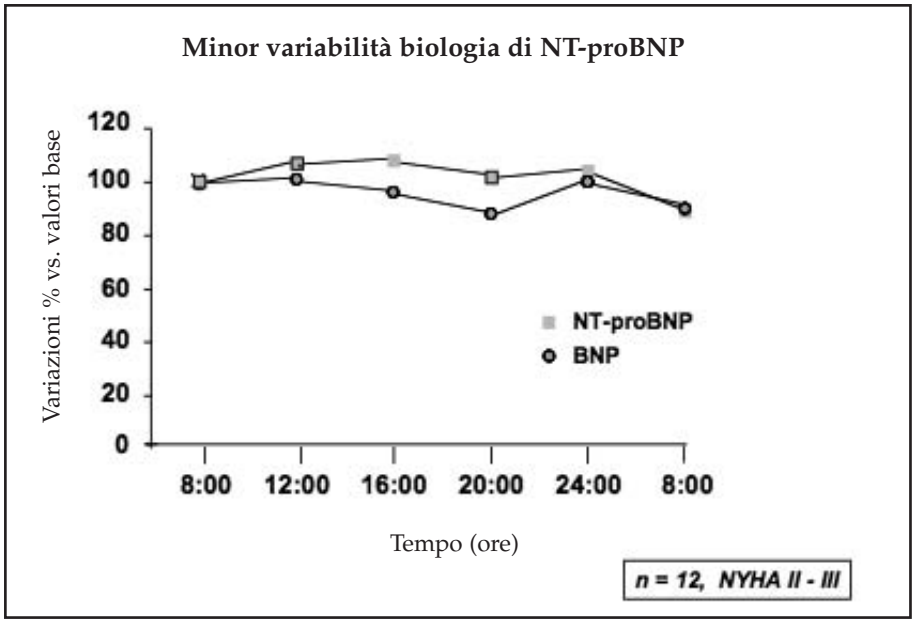


Figura 7. Confronto NT-proBNP & BNP. Variabilità biologica.

Utilità dei peptidi natriuretici nello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco compare quando una funzione cardiaca anomala non permette di fornire un flusso ematico adeguato alle necessità metaboliche dei tessuti e degli organi. Può originare da un gruppo eterogeneo di malattie (Tab. 2) (29-33).

Una delle cause più comuni è rappresentata dalla cardiomiopatia idiopatica, che costituisce una patologia miocardica primitiva ad etiologia sconosciuta. Clinicamente il termine cardiomiopatia può essere utilizzato per le disfunzioni miocardiche secondarie a patologie cardiache o sistemiche note. Queste cardiomiopatie "secondarie" possono essere correlate a numerose patologie, ma negli Stati Uniti sono prevalentemente secondarie a cardiopatia ischemica. La disfunzione ventricolare può essere in rapporto anche a un eccessivo carico pressorio, come si verifica nell'ipertensione inveterata o nella stenosi aortica, o di volume, condizione presente nell'insufficienza aortica o mitralica. Le patologie che determinano infiltrazione o sostituzione del tessuto miocardio, quali l'amiloidosi e l'emocromatosi, possono causare anomalie del riempimento o dello svuotamento del ventricolo: le patologie pericardiche, quali la pericardite cronica o il tamponamento pericardico, possono alterare la funzione cardiaca senza interessare direttamente il tessuto miocardio. I soggetti con patologia miocardica o valvolare sottostante inoltre spesso sviluppano uno scompenso cardiaco all'esordio acuto di un'aritmia.

Forme di scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco può essere classificato come sistolico o diastolico, a bassa o ad alta gittata, sinistro o destro, acuto o cronico (67, 68).

1 Il termine scompenso cardiaco sistolico si riferisce all'incapacità da parte del cuore di contrarsi in maniera sufficiente a fornire un flusso ematico adeguato ai tessuti periferici. Questa rappresenta l'anomalia fondamentale delle cardiomiopatie idiopatiche.
2 La disfunzione diastolica è in rapporto alla presenza di anomalie del rilassamento del miocardio, con riduzione del riempimento ventricolare, ed è associata a patologie quali la cardiomiopatia ipertrofica, l'amiloidosi cardiaca e la sarcoidosi.
3 Lo scompenso cardiaco ad alta gittata, talvolta presente nell'anemia

severa e nella tireotossicosi, si attua quando il cuore non è in grado di soddisfare le elevate richieste metaboliche dei tessuti interessati (74).

4 Lo scompenso cardiaco a bassa gittata è caratterizzato da un'eiezione insufficiente sia a riposo che in condizioni di domanda elevata (77).

5 Lo scompenso cardiaco acuto è una condizione in cui un soggetto completamente asintomatico si scompensa in presenza di una lesione cardiaca acuta come nell'infarto miocardico o a causa della rottura di una valvola cardiaca.

6 Il termine scompenso cardiaco cronico viene attribuito a quei soggetti i cui sintomi si sviluppano nell'ambito di un periodo prolungato, spesso in presenza di una cardiopatia preesistente.

Forme idiopatiche
Cardiomiopatia dilatativa
Cardiomiopatia restrittiva idiopatica
Cardiomiopatia ipertrofica idiopatica

Cardiopatia ischemica
Ischemia acuta
Aneurisma ventricolare sinistro
Cardiomiopatia ischemica

Sovraccarico di pressione
Ipertensione
Stenosi aortica

Sovraccarico di volume
Insufficienza mitralica
Insufficienza aortica

Tossine
Etanolo
Cocaina
Doxorubicina (adriamicina)

Cause endocrino-metaboliche
Deficit di tiamina
Diabete
Tireotossicosi

Cause infiltrative
Amiloidosi
Emocromatosi

Cause infiammatorie
Miocardite virale

Tabella 2. Cause di scompenso cardiaco congestizio e di cardiomiopatia.

Classe 1	Pazienti cardiopatici ma senza alcuna limitazione dell'attività fisica o che comunque possono svolgere senza alcun disturbo la loro attività ordinaria
Classe 2	Pazienti con lieve limitazione dell'attività fisica che accusano sintomi (dispnea, dolore anginoso, palpitazioni, affaticamento) soltanto dopo un'attività superiore a quella ordinaria.
Classe 3	Pazienti con marcata limitazione dell'attività fisica che non hanno disturbi solo a riposo, ma che accusano disturbi anche dopo lievi gradi di attività ordinaria
Classe 4	Pazienti incapaci di qualunque attività fisica che accusano disturbi anche a riposo.

***Tabella 3. Classificazione dello scompenso secondo la* New York Hearth Association (NYHA).**

Non vi è un singolo test diagnostico su cui fondare la diagnosi di insufficienza cardiaca, perciò il clinico si deve avvalere di tutti i dati disponibili, derivanti dall'anamnesi, dall'esame clinico e da appropriati esami strumentali e di laboratorio. Recenti studi hanno evidenziato come l'accuratezza della diagnosi clinica sia spesso inadeguata particolarmente nelle donne, nelle persone anziane e negli obesi. Per tali motivi la disponibilità di un esame di laboratorio che sia nel contempo accurato, affidabile e dotato di un buon rapporto costo/beneficio, così da essere in grado di aiutare il clinico nello screening, nella diagnostica differenziale e nel trattamento dei pazienti con SCC assume una grande rilevanza (Fig. 8).

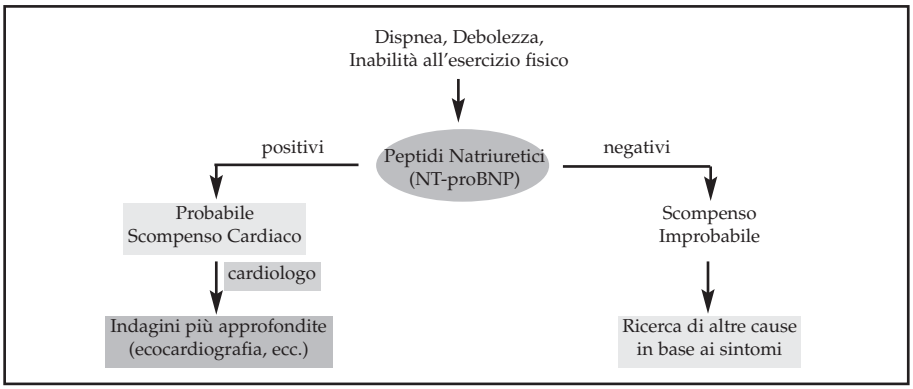


Figura 8. Algoritmo Diagnostico proposto.

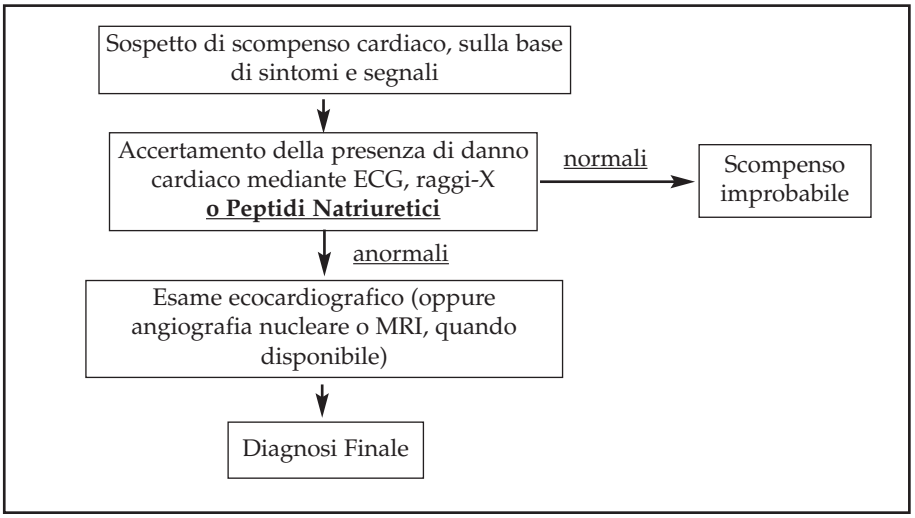


Tabella 4. Diagnosi di scompenso cardiaco: Ruolo dei peptidi natriuretici (ESC guidelines) W.J. Remme and K. Swedberg, European Heart Journal 2001; 22: 1530**.**

Prognosi nell'insufficienza cardiaca sintomatica

Concentrazioni elevate di PNC predicono un esito negativo in termini di sopravvivenza in pazienti ambulatoriali con SCC. Questo dato è stato recentemente confermato in uno studio clinico randomizzato (17). Le linee guida della Società Europea di Cardiologia riportano che i PNC possono essere utilizzati come test iniziale per le esclusione di SCC. Esistono ancora notevoli discordanze nella definizione del livello decisionale. Si è visto che la "soglia" discriminante fra "soggetto con patologia" e " soggetto normale" tende ad aumentare con l'età e ad essere più elevata nelle donne rispetto agli uomini (da cui la proposta di usare livelli decisionali in funzione dell'età e del sesso) (Tab. 5).

Soggetti di sesso maschile		
Età	**Valori**	**Unità di misura**
55-64	26,2±1,8	Pg/mL
65-74	31±2,4	Pg/mL
>75	63,7±6	Pg/mL
Soggetti di sesso femminile		
>75 anni	v.m. 72,5±3,5 Pg/mL	

Tabella 5. Valori di BNP espressi per età e per sesso.

Vi sono poi altri fattori che possono influenzare la concentrazione plasmatica di BNP/pro-BNP; in particolare l'obesità, fattori genetici, disfunzione renale, epatica e/o polmonare, e l'eventuale trattamento medico. Grazie a tutte queste variabili vi è dispersione delle concentrazioni di PNC in pazienti con SCC con relativa e significativa sovrapposizione fra concentrazioni circolanti di PNC determinati in pazienti sani ed in pazienti con SCC sintomatico. Esiste comunque una correlazione tra valori di BNP e classe di appartenenza del soggetto secondo la classificazione NYHA (Fig. 9 - 10).

Esiste inoltre una elevata variabilità biologica intraindividuale.

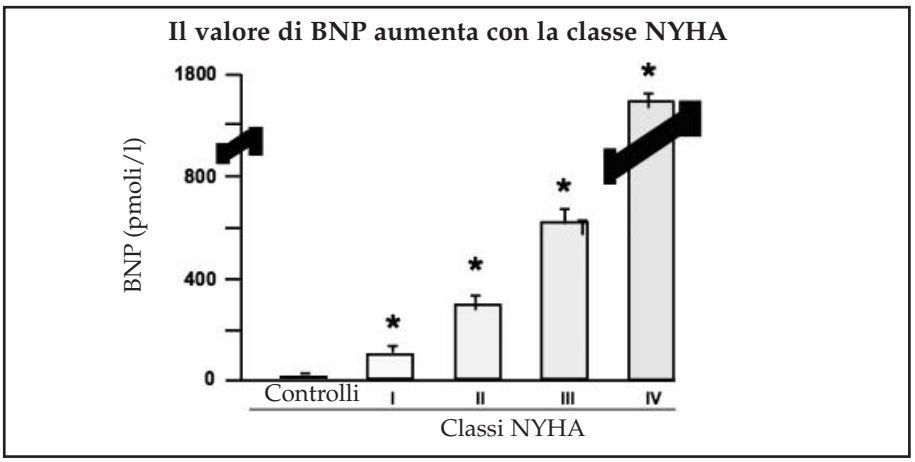


Figura 9. Utilità Clinica del test.

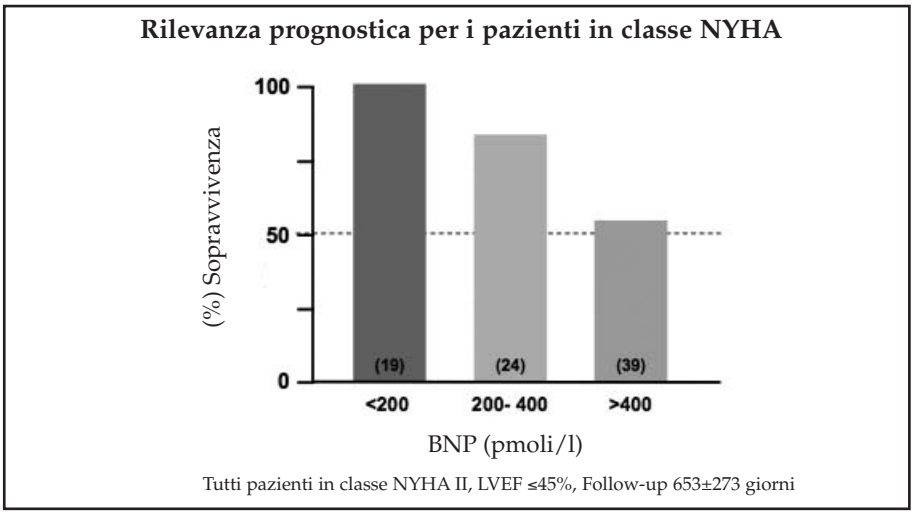


Figura 10. Utilità Clinica del test.

Il valore di BNP è utile per confermare LVD dopo una diagnosi iniziale di Scompenso

BNP è superiore rispetto a ANP e NT-ANP
(Peninsulatest; Davidson et al., 1996)

Popolazione Studiata
87 casi randomizzati con diagnosi di disfunzione ventricolare (75) o prima di intervento chirurgico vascolare (12).

Maschi/Femmine 57/30
Età media 64,2±9,9 anni

Classi NYHA

I	24 (28%)
II	44 (51%)
III	15 (17%)
IV	4 (5%)

Curve ROC per i Peptidi Natriuretici per individuare pazienti con LVEF <35%

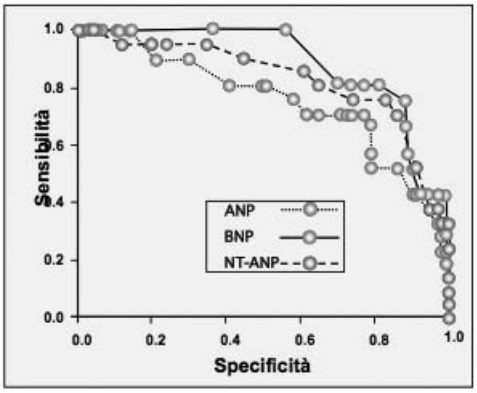


Figura 11. Conferma della Disfunzione Ventricolare Sinistra (LVD).

Valutazione della disfunzione ventricolare sinistra cronica asintomatica

In genere l'efficienza diagnostica del test veniva messo in relazione alla diminuita funzione ventricolare. In uno studio in cui la frazione di eiezione ventricolare sinistra era < 45% la determinazione del BNP consentiva di identificare i pazienti senza disfunzione con un valore predittivo negativo del 96%. Un altro studio in cui la definizione della disfunzione ventricolare (frazione di eiezione) era < 50% (o disfunzione diastolica) consentiva di identificare naturalmente la prevalenza al 47% (Fig.11 e 12).

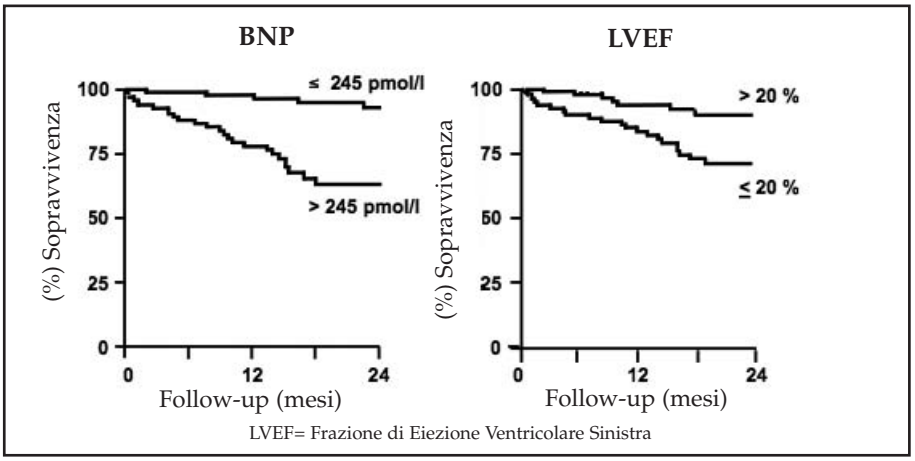


Figura 12. Correlazione con LVEF.

Il valore di BNP è utile per confermare o smentire nuove diagnosi iniziali di Scompenso Cardiaco

BNP è superiore rispetto a ANP e NT-ANP e CTR

(Peninsulatest; Cowie et al., THE LANCET, 1997)

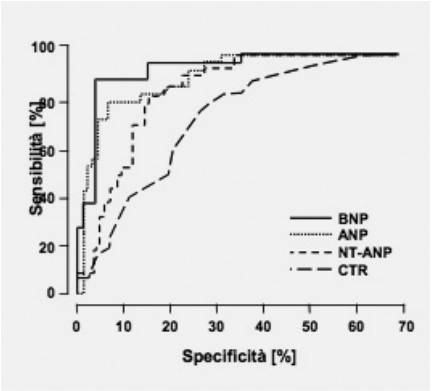
Popolazione Studiata

122 nuove diagnosi consecutive di scompenso cardiaco da Medici generici
- 35 (29%) scompenso confermato*
- 87 (71%) scompenso smentito

COPD	19	(22%)
Obesità	17	(20%)
Angina	12	(14%)
Insufficienza Venosa	7	(8%)
Ansietà	7	(8%)
Palpitazioni/Aritmie	5	(6%)
Fibrosi Polmonare	2	(2%)
Tumore	2	(2%)
Altra Diagnosi	9	(10%)
Diagnosi Sconosciuta	7	(8%)

* Criteri della European Society of Cardiology.

Curve ROC per Peptidi Natriuretici e Ratio Cardiotoracico (CTR) su radiografia toracica posteroanteriore



Valutazione del BNP/pro-BNP nel monitoraggio farmacologico

Un ulteriore supporto diagnostico può essere usato per aiutare e guidare il cardiologo nel valutare l'efficacia terapeutica dell'insufficienza cardiaca. Esistono tuttavia pochi studi al riguardo.

Un primo studio condotto su 20 pazienti affetti da insufficienza cardiaca lieve-moderata valutava la concentrazione di BNP in pazienti trattati con ACE-inibitori. In seguito a determinazioni seriate di BNP si notava una riduzione significativa di questo analita ed una inibizione più marcata e duratura del sistema renina-angiotensina a fronte di una minore riduzione della frequenza cardiaca.

In un secondo studio condotto su 69 pazienti con funzione sistolica compromessa e trattati con ACE-inibitori ed altri farmaci si nota una riduzione del 65% di eventi cardiovascolari durante un periodo di 9 mesi e mezzo.

Per concludere, se da un lato la concentrazione circolante media dei BNP può riflettere la risposta terapeutica in una popolazione relativamente omogenea di pazienti, l'uso di questo metodo può essere delicato a causa dell'elevata variabilità biologica di questo parametro (Fig. 13).

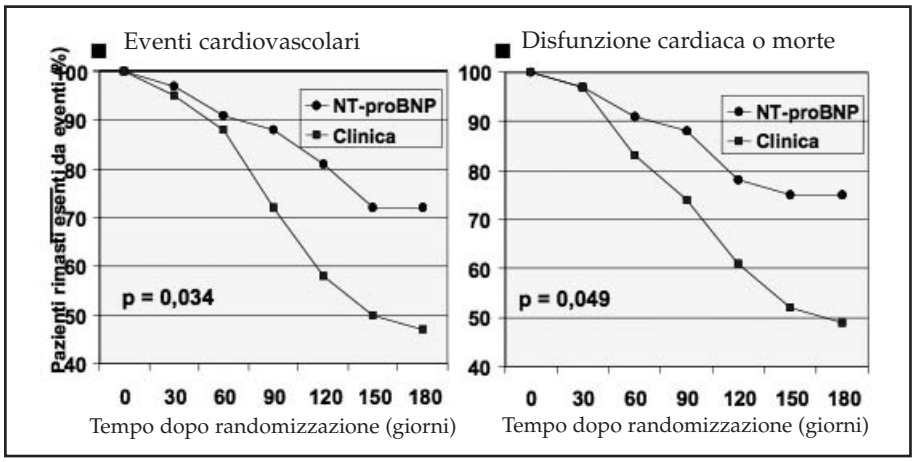


Figura 13. Monitoraggio e guida della terapia per lo scompenso cardiaco: risultati. *(Troughton R.W. et al. Lancet 2000; 355: 1126-30).*

Valutazione del BNP/pro-BNP nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta

Nei pazienti con infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici aumentano rapidamente nella prime 24 ore per poi rimanere stabili nei 3-4 giorni successivi (27, 28).

L'entità dell'aumento è in relazione all'estensione del danno subito ed inversamente correlata ai valori di FEV misurata.

Il significato prognostico dell'aumento dei peptidi natriuretici è simile anche nei pazienti con sindromi coronariche acute senza ST sopraslivellato che sono caratterizzati da entità di danno miocardio nettamente inferiori a quello che si realizza nei pazienti con ST sopraslivellato oppure assente. Pare che l'aumento del BNP /pro-BNP in assenza di compromissione ventricolare sia dovuto ad un aumento di stress della parete legato all'ischemia. L'innalzamento dei peptidi natriuretici nei soggetti con sindromi coronariche acute si realizza dalle prime ore della comparsa dei sintomi e rappresentano un parametro utile nella stratificazione precoce del rischio di questi pazienti (Fig. 14).

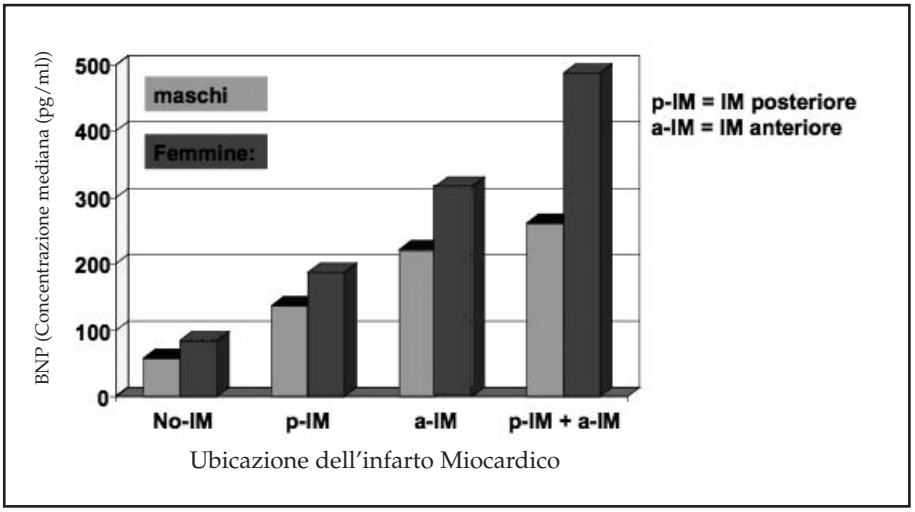


Figura 14. Valore di BNP ed Infarto del Miocardio (IM). *Da: S. Holmer, University Hospital, Regensburg.*

I peptidi natriuretici nella diagnosi differenziale di dispnea acuta in pronto soccorso

La diagnosi differenziale fra dispnea polmonare e dispnea di origine cardiaca appare talvolta piuttosto complicata. Ciò si traduce molto spesso in un ritardo di cura, una abbondanza di ricoveri impropri con conseguente dispendio di tempo e denaro. La determinazione del BNP attraverso un metodo POCT può sicuramente in questo caso esser di notevole aiuto. A questo proposito presso il laboratorio analisi cliniche dell'Ospedale di Giaveno (Regione Piemonte- ASL 5) è stato condotto uno studio in collaborazione con il P.S. nel periodo 01/10/2002 - 31/01/2003.

Sono stati studiati 57 pazienti (24 donne e 33 uomini di età compresa fra i 57 ed i 78 anni) che sono pervenuti al PS per problemi di dispnea. Il metodo usato era "TRIAGE BNP".

Il valore soglia considerato era 100 pg/mL.

Dei 30 pazienti a cui è stata diagnostica BPCO, 20 hanno mostrato valori compresi fra 8.2 e 127 pg/mL. Un solo paziente ha presentato valori > 1300 pg/mL.

Tutti i 17 pazienti con SCC hanno presentato valori compresi fra 744 e > 1300pg/mL

I restanti 10 soggetti hanno presentato valori compresi fra 711 e 1300 pg/mL. Di questi, 2 erano reduci da IMA ed un paziente era affetto da IRA.

Una importante osservazione deriva dal fatto che l'aumento dei BNP plasmatici si verifica anche in presenza di sovraccarico ventricolare come in caso di embolia polmonare. Quindi i soggetti che si presentano in P.S. per dispnea acuta con valori di BNP elevati debbono essere ulteriormente indagati.

Peptidi natriuretici ed ipertensione arterioso essenziale

Il sistema dei peptidi natriuretici è coinvolto nei meccanismi di regolazione della pressione arteriosa. I peptidi mediano i loro effetti attraverso l'interazione con specifici recettori biologici, mentre la loro concentrazione plasmatica e il loro livello di attività sono modulati dai recettori di clearance. E' stato dimostrato che nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa risulta alterata la concentrazione degli ormoni natriuretici e che alcuni polimorfismi dei recettori per i peptidi sono significativamente associati all'ipertensione arte-

riosa e all'ipertrofia miocardica. Attraverso lo studio di una popolazione di normotesi predisposti allo sviluppo di ipertensione è possibile indagare il ruolo del sistema dei peptidi natriuretici nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa. E' stato dimostrato che i livelli plasmatici di peptide natriuretico atriale e ventricolare sono significativamente ridotti nei normotesi con una storia familiare di ipertensione.

Lo studio condotto da Lucarelli et al. ha evidenziato per la prima volta l'esistenza di una relazione tra familiarità ipertensiva e polimorfismi dei recettori per i peptidi natriuretici. E' stato identificato una nuovo polimorfismo inserzione/delezione in posizione 15129 nella regione 3'-non tradotta (3'-UTR) dell'RNA messaggero per il recettore NPRA ed è stato dimostrato che la variante "delezione15129" è significativamente associata alla familiarità ipertensiva e a valori più elevati di pressione arteriosa sistolica. Tale variante potrebbe contribuire ad una compromissione funzionale del sistema dei peptdidi natriuretici conferendo un'aumentata suscettibilità genetica all'insorgenza di ipertensione arteriosa essenziale.

I peptidi natriuretici cardiaci in gravidanza

In gravidanza si verificano notevoli modificazioni emodinamiche (5). Una delle prime manifestazioni degli adattamenti fisiologici è rappresentato dall'aumento del volume plasmatico materno che si accompagna ad una diminuzione di osmolarità plasmatica e ad un aumento della gittata cardiaca (31, 32, 35). I meccanismi di adattamento che intervengono sono dovuti a:

1. Aumento del precarico;
2. Aumento della compliance vasale
3. Modificazione ormonali che peraltro sono essenziali per il normale progredire della gravidanza (83, 84).

L'incremento del volume plasmatico materno inizia intorno alla 6^ settimana di gestazione e continua fino a raggiungere un incremento del 40% tra la 24^ e la 34^ settimana.

Un inadeguato incremento del volume plasmatico o peggio una sua diminuzione è associata al rischio di preeclampsia e ritardo di crescita fetale. (6)

Le variazioni endocrine causano una diminuzione del tono vascolare sistemico con un meccanismo non completamente chiarito, con l'intervento di prostaglandine ed ossido nitrico (85). Tutti questi cambiamenti portano ad una ritenzione di sali ed acqua pari a 6-8 L a termine di gravidanza (7).

Esiste un andamento differente dei peptici natriuretici in gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli di ANP risultano essere più ele-

vati nella gravida rispetto alla donna della medesima età non gravida e ciò può essere dovuto all'aumento del volume plasmatico conseguente alla gravidanza.

Secondo uno studio di Yoshimura et al. (110) i livelli di BNP sono elevati a termine di gravidanza (37-41 settimana), risultando decisamente più elevati rispetto ai valori registrati nel 1^, 2^ e 3^ trimestre di gravidanza.

Scendendo nel dettaglio, nell'immediato post-partum, i valori di BNP materni rimangono simili a quelli registrati a termine, mentre nel puerperio sono decisamente più elevati.

L'ANP invece aumenta gradualmente durante la gravidanza raggiungendo valori massimi al 3^ trimestre, mentre diminuisce nel puerperio.

La spiegazione del diverso comportamento risiede nel diverso modello di secrezione dei 2 ormoni:

1 L'ANP svolge un ruolo importante immediatamente dopo la separazione della placenta.

2 Il BNP ha un importante ruolo durante il puerperio

3 Entrambi aiutano a ristabilire l'equilibrio idro-salino della madre nel periodo post-natale.

Sala et al. sostengono che durante il 1^ trimestre di gestazione la concentrazione plasmatica di ANP in posizione supina è doppia rispetto a quella nel periodo post-partum e questo a sua volta è differente rispetto a quella della donne non gravide (39, 40).

Viceversa in posizione eretta i valori risultano simili ai valori post-partum per tutta la gravidanza (12).

Questi dati che contrastano con quanto enunciato da Yoshimura (110) potrebbero essere dovuti allo stimolo prodotto dall'ipervolemia sulle pareti atriali che è più manifesto in posizione supina (14).

Presso il Laboratorio analisi di Giaveno, è stato testato un gruppo di giovani donne rispettivamente al 1^, al 2^ trimestre in gravidanza e nel post-partum. La metodica usata era NT-proBNP. Il dosaggio di tale analita ha dimostrato vantaggi come marcatore rispetto al BNP in quanto avendo una più lunga emivita presenta migliore stabilità *in vitro*, una ridotta fluttuazione intra-individuale ed una più alta concentrazione in circolo. Tutti i soggetti esaminati erano in buona salute e di età compresa fra i 21 e 35 anni.

I dati ottenuti riportati nel grafico sottostante mostrano concentrazioni decisamente elevate nel 1^ e moderatamente elevate nel 2^ trimestre, quindi in parziale accordo con la letteratura internazionale (Yashimura et al in particolare); mentre sono in disaccordo per quanto concerne i dati ottenuti da soggetti testati nel post-partum, in cui si sono rilevate concentrazioni decisamente inferiori rispetto ai 2 periodi precedentemente considerati. Il motivo di questo andamento rimane ancora da chiarire.

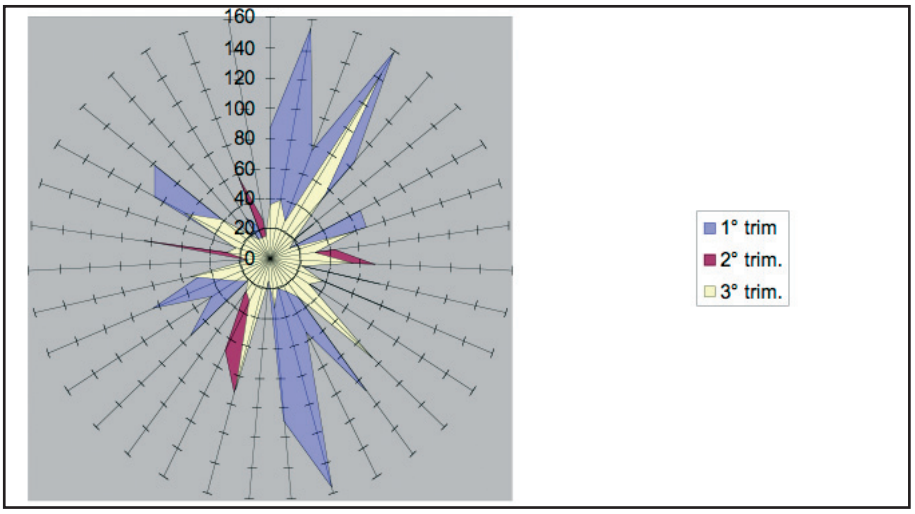


Figura 15. Nostra casistica.

Applicazione cliniche ed azione farmacologiche

Urodilatina

1. Insufficienza renale e/o trapianto d'organo

L'insufficienza renale acuta dopo gli interventi chirurgici maggiori è una frequente complicanza post-operatoria per alterazioni dell'emodinamica per ischemia o vasocostrizione (8). L'URO è stata proposta per l'azione vasorilassante sulla muscolatura liscia vascolare nel rene ed è stata usata per la prevenzione e la terapia dell'insufficienza renale acuta dopo trapianto d'organo e di midollo osseo (9). Saxenhofer et al. hanno studiato l'efficacia del farmaco a livello renale ed hanno dimostrato dopo iniezioni di URO in boli in soggetti sani induzione della diuresi e natriuresi due volte maggiore se confrontata con quella seguente la somministrazione esogena di αANP in dosi equimolari. Per produrre un effetto ipotensivo con URO sono invece necessarie dosi maggiori rispetto a quelle di αANP (10, 11, 54).

2. Cardiopatie

L'uso dei peptidi natiuretici in disturbi cardiovascolari e specialmente nell'insufficienza cardiaca è stato proposto da più Autori. In particolare uno studio di Elsner et al. ha confermato che le infusioni di URO diminuiscono significativamente la pressione sistolica e la pressione venosa centrale, inoltre si è osservato un significativo aumento di flusso urinario ed escrezione di sodio.

3. Broncocostrizione ed asma acuta

Fluge et al. hanno dimostrato in soggetti asmatici stabili un miglioramento significativo nella terapia di broncodilatazione con l'attivazione combinata di vie mediate da cGMP e cAMP a seguito di infusioni intravenose di URO in combinazione con Albuterolo. In particolare la simultanea applicazione di Salbutamolo inalato e URO intravenosa a basse dosi ha dimostrato marcata broncodilatazione maggiore rispetto agli effetti ottenuti con monoterapia con altri farmaci (22, 24, 26).

Frammenti proANP

1. Insufficienza renale e/o trapianto d'organo

Franz et al. hanno dimostrato un aumento di proANP urinario come pure di proANP (1-30) in pazienti con insufficienza renale. Le concentrazioni plasmatiche ed urinarie erano influenzate da insufficienza renale ma non dalla proteinuria. L'ipertensione, il trattamento immunosoppressivo ma anche l'età possono essere causa di alte concentrazioni plasmatiche e urinarie di frammenti N-terminali del pro-ANP.

2. Cardiopatie

In pazienti affetti da cardiopatia a vari livelli di classi NYHA, Winters et al. hanno proposto le variate concentrazioni di Md-ANP come marker per riconoscere soggetti cardiopatici appartenenti alla classe NYHA I dai soggetti sani. Secondo tali Autori, le concentrazioni plasmatiche circolanti del Md-ANP più alte sarebbero in relazione all'emivita maggiore del frammento in circolo rispetto a quella dell'αANP.

3. Danno al mioscheletro

In pazienti con danno al mioscheletro Onuoa et al. hanno dimostrato un aumento dei livelli plasmatici di Nt-ANP, mentre non hanno osservato variazioni dell'αANP; il rapporto molare Nt-ANP αANP è risultato circa 10. Questi Autori hanno proposto come causa del fenomeno osservato lo stress in associazione al trauma.

4. Ipotiroidismo

Bernstein et al. hanno dimostrato una diminuita concentrazione plasmatica di proANP (1-98). I livelli sono tornati normali dopo la terapia con tiroxina. Rimane da chiarire se gli ormoni tiroidei siano realmente responsabili dell'elevata concentrazione di proANP e ciò sia da porre in relazione ad un aumento della sintesi piuttosto che del rilascio di ormoni natriuretici atriali.

Bibliografia

1. A report American College of Cardiology/ American Heart Association task force on the practice guidelines. Evaluation and management of chron heart failure in the adult. ACC/AHA practice 2001;1-56 (pubblicato nel dicembre 2001 sia su guideline j Am Coll Cardiol che su Circulation e disponibile anche nei siti: www.acc.org and www.americaheart.org)

2. A report of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production. Revised July 25,2003,1-16. (http://www.escardio.org/initiatives/guidelines/guid_dev_overview.htm).

3. ACC/AHA Task Force on practice guidelines(Committee on the management of patients with unstable angina). ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002. circulation 2002;106: 1893-1900.

4. Belenky A, Smith A, Zhang B, Lin S. Despres N Wu ALH, Bluestein BL. The effect of class-specific protease inhibitors on the stabilization of B-typ natriuretic peptide in human plasma. Clin Chim Acta 2004;340:163-72.

5. Bond AL, August P, Druzin ML, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1112-6

6. Brace RA,Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989;161:382-8.

7. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. Obstet Gynecol Surv 2000; 55: 574-81.

8. Cartens J, Jensen KT, Pedersen EB. Effect of urodilatin infusion on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones. Clin Sci 1997;92:397-407

9. Cedidi C, Meyer M, Kuse ER, Schulz-Knappe P et al. Urodilatin a new

approach for the treatment of therapy-resistant acute renal failure after liver transplantation. Eur J Clin Invest 1994;24:632-639.

10. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamics changes in early human pregnancy in. Kidney Int 1998;54:2056-63. Erratum in:. Kidney Int 1999;55:1185.

11. Chaudhuri G, Buga GM, Gold ME, Wood KS, Ignarro LJ. Characterization and actions of human umbilical endothelium derived relaxing factor. Br J Pharmacol 1991;102:331-6.

12. Chemtob S, Potvin W,Varma DR. Selective increase in placental blood flow by atrial natriuretic peptide in hypertensive rats. Am J Obstet Gynecol 1989;160:477-9

13. Chen HH, Burnet JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretich peptide system. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32(suppl 3):s22-8.

14. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment.. Am J Obstet Gynecol 1992;166:962-8.

15. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of natriuretic cardiac hormones (ANP,BNP, and related peptides) in clinical practice: the need a new generation of immunoassay methods. Clin Chem 2000;46:1529-34.

16. Clerico A, patophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? (Opinion Article) Clin Chem Lab Med 2002; 40;752-60

17. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D. The circulating levels of Cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects age and sex. Clin Chem Lab Med 2002;40:371-7.

18. Clerico A, Endin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review: Clin Chem 2004 50;33-50.

19. Clerico A, Prontera C, Endim M, Passino C, Storit S Poletti R, Zyw L, Zucchelli GC. Analytical performance and diagnostic accuracy of immu-

nometricassay for the measurement of plasma BNO and NT-proBNP concentrations Clin Chem2005;51:445-447.

20. Collison PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. analytical performance of the N terminal pro B-type natriuretic peptide (N pro BNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analyzer. Eur J Heart Fail 2004;6:365-8.

21. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ,. Biological and analytical components or variation in long term studye of serum constituent in normal subjects. III Physiological and medical implications. Clin Chem 1970;16:1028-32.

22. Currie MG, Geller DM,Cole BR, Boylan JG et al. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in mammalian atria. Science 1983;221:71-73.

23. Dasgupta A, Chow L, Tso G, Nazareno L. Stability of NT-proBNP in serum specimens collected in Becton Dickinson Vacutainer (SST) tubes. Clin Chem 2003;49: 958-60.

24. De Bold AJ, Borenstein HB,Veress AT, Sonnemberg H.A rapid and important natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. Life Sci 1981; 28; 89-94

25. De Bold AJ, Ma KK,Zhang Y, De Bold ML, Bensimon M, Khoshbaten A. The physiological and patophysiological modulation of the endocrine function of the heart. Can J Physiol Pharmacol. 2001;79:705-14.

26. De Bold AJ,Bruneau BG, Natriuretic peptides.In " handbook of physiology Section 7, volume III: endocrine regulation of water and electrolyte balance", Fray JCS ed Oxford University Press, Oxford 2000, page 377-400

27. De Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? Circulation 2002;106:2868-70

28. De Lemos JA,Mc Guire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. (Review)Lancet.2003; 362:316-22.

29. Deten A, Volz HC, Briest W, Zimmer HG. Cardiac cytokine expression is

upregulated in the acute phase after myocardial infarction. Experimental studies in rat. Cardiovasc Res 2002;55:329-40.

30. Deth RC, Wong K, Fukozawa S, Rocco R et al. Inhibition of rat aorta contractile response by natriuresis -inducing extract of rat atrium. Fed Proc 1982;41:983.

31. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustament triggered by a primary fall in systemic vascular tone. Am J Obstet Gynecol 1993;169:1382-92.

32. Easterlling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. Obstet Gynecol 1990;76:1061-9.

33. Emdin M,, Passino C, Prontera C, Iervasi A, Ripoli A, Masini S,et al. Cardiac natriuretic hormones, neuro-hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. Clin Chem Lab Med 2004;42:627-36.

34. Espiner EA. Phyliology of natriuretic peptide. J Int Med 1994,235:527-541.

35. Ferguson JE 2nd,Ueland FR, Stevenson DK, Ueland K. Oxytocin-induced labor characteristic and uterine activity after preinduction cervical priming with prostaglandin E2 intracervical gel. Obstet Gynecol 1988;72:739-45.

36. Forssmann WG, Birr C, Calquist M, Christmann M at al. the auricular myocardiocytes of the heart constitute an endocrine organ. Characterization of a porcine cardiac peptide hormone, cardiodilatin-126.Cell Tissue Res 1984;238:425-430.

37. Forssmann WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptide:histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. Histochem Cell Biol 1998;110:335-57.

38. Forssmann WG. Urodilatin (Ulantide, INN): a renal natriuretic peptide. Nephron 1995;69:211-222.

39. Gerber JG, Payne NA, Murphy RC, Nies AS. Prostacyclin produced by

the pregnant uterus in the dog may act as a circulating vasodepressor substance. I Clin Invest 1981;67:632-6.

40. Gilson GJ, Mosher MD, Conrad KP. Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. Am J Physiol 1992;263:h1911-8.

41. Goetze JP, Biochemistry of Pro-B-Type natriuretic peptide-derived peptides the endocrine heart revisited. (Review) Clin Chim Acta 2004;50:1503-10

42. Goetze JP, Kastrup J, Pederson F, Rehfeld JF. Quantification of pro-B-type natriuretic peptide and its products in human plasma by use of an analysis independent of precursor processing. Clin Chem 2002;48:1035-42.

43. Hama N, Itoh H, Shirakami G et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction; Circulation 1995;92:1158-68.

44. Hamanaka I, Saito Y, Nishikimi T, Magaribuchi T, Kamitani S, Kuwahara K, et al. effects of cardiotrophin-1 on hemodinamics and endocrine function of the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000;279:h388-96.

45. Harris EK. Effects of intra- and inter-individual variation on the appropriate use of normal range. Clin Chem 1974;20:1535-42,.

46. Hasegawa K, Fujjwara H, Doyama K, Nakao K, Fujjwara T et al. Ventrricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilate cardiomyopaty. An immunohistocytochemical study of endomyocardibiopsy specimens using specific monoclonal antibodies.Am J Pathol 1993 142:107-16.

47. Henry PJ., Geuuer OH,, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. Circ Res 1956;4:85-90.

48. Hiraoka E, Kawashima S, Takahashi T, Rikitake Y,Yokoyama M.P1 3-kinase-Akt-p70S6 KINASE IN hipertrophic responses to leukaemia inhibitory factor in cardiac myocytes. Kobe J Med Sci 2003;49:25-37.

49. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and BNP-32. Peptides 1997;18:1475-81.

50. Jamieson JD, Paldae GE.Specific granules in atrial muscle cell. J Cell Biol 1964;23;151-62.

51. Kapoun AM, Liang F, O'Young G, Damm DL, Quon D, White RT, et al. B-type natriuretic peptide exerts broad funciotnal opposition to transforming growth factor-beta in primary human cardiac fibroblast: fibrosis, myofibroblast conversion, proliferation, and infiammation. Circ Res 2004;94:453-61.

52. Katz R, KarlinerJS,Resnik R.Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. Circulation 1978;58:434-41.

53. Keimer AK, Lehner MD, Hartug T, Vollmar AM. Inhibition of cyclooxygenase-2 by natriuretic peptide. Endocrinology 2002;143:846-5.

54. Kentsch M, Ludwig D, Drummer CGerzer R, Muller -Esch G. Hemodynamic and renal effects of urodilatin bolus injections in patients with congestive heart failure. Eur J Clin Invest 1992;22:662-669.

55. Kiemer AK, Weber NC, Furst R, Bildner N, Kulhanek-Heinze S, Volmar AM. Inhibition of p38 MAPK activation via induction of MKP-1 atrial natriuretic peptide reduces TNF-alfa -induced actin polymerization and endothelial permeability. Circ Res 2002;90:874-81.

56. Kirsh B. Electronmocroscopy of the atrium of the heart. I.Guinea pig. Exp Med Surg 1956;14;99-112.

57. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig.Exp Med Surg 1956;14:99-112

58. Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for rat BNP. Biochem Biophys Res Comm 1989;159:1420-1426.

59. Kuroski de Bold ML. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. Cardiovasc Res 1999;41:524-31.

60. Ma KK, Ogawa t, de Bolt AJ. Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-infiammatory cytochines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 Map kinase. J Mol Cell Cardiol 2004;36;505-13

61. Maffei S, Del Ry S, Prontera C, Clerico A. increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in post-menopausal woman. Clin SCI 2001;101:44

62. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K.Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. Clin Sci (Colch).1995;88:551-6

63. Meyer M,Flüge T, Kruhoffer M, Forssmann WG. Basic aspect of vasorelaxant and bronchodilating peptides in clinical use: urodilatin (INN Ularitide), VIP, and PACAP, AnnN J Acad-Sci1996;26:461-463.

64. Mikkelsen AL, Schutten G, Asping U, Schutten HJ. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in normal pregnant women with preeclampsia. Ginecol Obstet Invest 1991;31:192-5.

65. MiyamotoS, Shimokawa H,Sumioki H, Touno A,Nakano H. Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamtic. AmJ Obstet Gynecol 1988;158:393-9.

66. Morishige K, Shimokawa H, Yamawaki T, Miyata K, Eto Y, Kandabashi T, et al. local adenovirus-mediated transfer of C-type natriuretic peptide suppresses vascular remodelling in porcine coronary arteries in vivo. J am Colll Cardiol 2000;35:1040-7.

67. Myocardial Infarction Redefined- A Consensus Document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Commit for the redefinition of Myocardial Infarction, j Am Coll Cardiol 2000; 36;959-69

68. Nice. Clinical guideline 5. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in Primary and secondary care. London, July 2003,1-44

69. Nicolau N, Butur G, Laky D. Electronmocroscopy observations regarding the presence of natriuretic granules in the ventricle of patients with cardiopathies. Rom j Morphol Embriol 1997;43:119-37.

70. Pagani F, Panteghini M. La determinazione del BNP;peptidi e propeptidi. Ligand Assay 2003;8:9-14.

71. Pagani F, Stefini F, Panteghini M. Biological variation in serum concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT pro BNP) Clin Chem 2003;49:A34.

72. Panteghini M, Clerico A. Understanding the clinical biochemistry of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: the prerequisite for its optimal clinical use. Clin Lab 2004;50:325-31.

73. Prontera C, Endim M, Zucchelli GC,Ripoli A, Passino, C,Clerico A. Analytical performance and diagnostic performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patient with cardiomyopatithy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. Clin Chem Lab Med 2004;42:34-44.

74. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, Lucci D, Gorini M, Leggio F, Porcu M, Scherillo M Opasich C, Di Lenarda A, Senni M, Maggioni AP; IN-CH Investigator. Clinical features and outcomes ofelderly outpatients with heart failure folowed up in hospital cardiology units; data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). Am Heart J.2002;143-44-55.

75. Quian JY,Hruno A, Asada Nishida T, Saito Y, Matsuda T, Ueno H. Loca expression of C-type natriuretic peptide suppresses inflammation, eliminate shear stress-induced thrombosis, and prevents neointina formation through enhanced nitric oxide production in rabbit injured carotid arteries. Circ Res 2002;91:1063-9

76. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy associated hypertensive disorders: a rewiew. Hipertens 2002;20:2111-9.

77. Remme WJ, Swedberg K. Task Force report, guideline for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.

78. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Cameron AV, Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? (editorial) Lance 2002;359:5-6.

79. Riegger GA, Elsner D, Forssmann WG, Kromer EP. Effects of ANP-(95-

126) in dogs before and after induction of heart failure. Am J Physiol 1990;259(6):1643-1648.

80. Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Salas SP, Fernandez C. Maternal hemodynamics adjustaments in idiopathic fetal growth retatardation. Ginecol Obstet Invest 1993;35:162-5.

81. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, Mano T, Nishikawa N, Kuzuya et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventriculae structural remodelling in hypertensive heart failure. J Hypertens 2001;19:1905-9

82. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, Mano T, Nishikawa N, Kuzuya et al. production of natriuretic peptides and ventriculae structural remodelling in hypertensive heart failure. J Hypertens 2001;19:1905-12.

83. Sala C, Campise M,Ambroso G., Motta T, Zanchetti A, Moranti A. Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes during normal human pregnancy. Hypertension 1995;25:631-6

84. Salas SP, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Valdes G, Donoso E. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in woman with idiopathic fetal growth retardation. Obstet Gynecol 1993;81:1029-33.

85. Salas SP,Altermatt F, Campos M, Giamaican A, Rosso P. Effects of long-term nitric oxide synthesis inhibition on plasma volume expansion and fetal growth in the pregnant rat. Hipertension 1995;26:1019-23.

86. Scardovi AB. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. Ital Heart J suppl.2004;5:343-56.

87. Seidler T, Pemberton C, Yandle T, et al. The ammino terminal regions of pro BNP and pro ANP oligomerise trhough leucine zipper-like coiled-coil motifs. Biochem Biophys Res Commun 1999-255:495-501.

88. Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H, Sasakura K, Tamaki M, et al. Moleclar forms of human brain natriuretic peptide in plasma. Clin Chim Acta 2002;316:129-35.

89. Shimizu H, Masuta K, Aono K, Asada H,Misaki A, Teraoka H. Degradation of human brain natriuretic peptide (BNP) by contact activation of blood coagulation system. Clin Chim Acta 2001,305:181-6.

90. Shimizu H, Masuta K, Asada H,Sugita K, Saireji T. Characterization of molecular forms of probrain natriuretic peptide in human plasma Clin Chim Acta 2003;334:233-9.

91. Shulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst, Hock D et al. Isolation and structural analysis of urodilatin a new peptide of the cardiolatin -(ANP) - family, extracted from human urine. Klin Wochenschr 1998;66:752-759.

92. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Hisayaki M. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member natriuretic peptide family Identified in porcine brain. Biochem Biophys Res Comm 1988;155:726-732.

93. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. Nature 1988;332:78-81.

94. Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K, Harada M, Kishimoto I, Ogawa Y et al. Angiotensin II-induced ventricular Hypertrophy and extracellular signal-regulated Kinase acivation are suppressed in mice overexpressing brain natriuretic peptide in circulation. Hypertens Res 2003;26:847-53.

95. Takeuchi H, Ohmori K, Kondo I, Oshita A, Shinomiya K,Yu Y, et al. potentiation of C-type natriuretic peptide with ultrasound and microbubble to prevent neointimal faormation afte vascular injury in rats. Cardiovasc R. 2003;58:531-8.

96. Tanaka T, Kanda T, Takahashi T, Saegusa S, Moriya J, KurabayashiM.Interleukin-6-induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. J INnt Med Res 2004;32:57-61.

97. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M et al. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Cardiol.2000;23:776-80.

98. Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, Hassinen IE, Uusimaa PA, Leppaluoto, Ruskoaho H. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium.Am J Physiol 1994;266(4Pt 2 H1572-80)

99. Tsukagoshi H, Shimuzu Y,Kawata T, Hisada T, Iwamae et al.activated protein kinase and nuclear factor-kappa B activation. Reg Pept 2001;99:21-9.

100. Walther T, Klostermann K, Hering-Walther S, Schultheiss HP, Tschope C, Stepan H. Fibrosisi rathe than blood pressure determines cardiac BNP expression in mice.Regul Pept 2003;116:95-100

101. Weber NC, Blumenthal SB, Hartung T, Vollmar AM, Kiemer AK. ANP inhibits TNF-alpha induced endhotelial MCP-1 expression-involvement of p38 MAKP and MKP -1.J Leukoc Biol 2003;74:932-41.

102. Wilkins MR,Redondo J, Brown LA. The natriuretic peptide family. Lancet 1997;;349:1307-1310.

103. Witthaut R, Bush C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, Stuttmann R, Speichermann N, Verner L, Werdan K.Plasma atrial natriuretic peptide are increased in septic shock: inpact of interleukin and sepsin -associated left ventricular dysfunction. Intensive Care Med 2000;29:1696-702

104. Wu AH, Packer M,Smith A, Bijou R, Fink D,,Mair J, et al. analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assayin patients with heart failure: a multisite study. Clin Chem 2004;50:867-73.

105. Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF,Duncan B, White CM, et, al. Biological variation for N-terminal pro-and B-type natriuretic peptide and implications for thepeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 2003; 92-62831.

106. Wu AHB, Smith A. Biological variation of natriuretic peptide and their role in monitoring patients whit heart failure. Eur J Heart Fail 2004;6:355.

107. Yasuda S, Kanna M,Sakuragi S, Kojima S, Nakayama Y, Myazaki S, et al.Local delivery of single low-dose of C-type natriuretic peptide, en endogenous vascular modulator, inhibits neointima hyperplasia in a balloc injured rabbit iliac artery model. J Cardiovasc Pharmacol2002;39:784-8.

108. Yasue H, Yoshimura m. Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. J Card Fail 1996;2(4)277-285.

109. Yeo KT, Wu AH, Apple FS,Kroll MH,Christenson RH, Lewandroski KB et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comaparis to the Biosite Triage BNP assay. Clin Chem Acta 2003;338:107-15.

110. Yoshimura T, Yoshimura m,Yasue H, Ito M, Okamura H, Mukoyama M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during human pregnancy and the postpartum period. I Endocrinol 1994;140:393-7.

111. Zeidel ML. Hormonal regulation of inner medullary collecting duct sodium transport. Am J Physiol 1993;265(34)159-173.

Indice

Editoriale . . . . . .pag. 3
Introduzione . . . . . » 5
Biochimica e fisiopatologia dei peptidi natriuretici cardiaci . . . . . .» 6
Secrezione e regolazione della produzione dei peptidi natriuretici . . . . » 10
Meccanismo d'azione . . . . . .» 13
Aspetti preanalitici ed analitici del BNP . . . . . .» 13
Utilità dei peptidi natriuretici nello scompenso cardiaco . . . . . » 15
Forme di scompenso cardiaco . . . . . » 15
Prognosi nell'insufficienza cardiaca sintomatica . . . . . » 18
Valutazione della disfunzione ventricolare sinistra cronica asintomatica » 20
Valutazione del BNP/pro-BNP nel monitoraggio farmacologico . . . . . » 22
Valutazione del BNP/pro-BNP nella stratificazione prognostica dei pazienti con sindrome coronarica acuta . . . . . » 23
I peptidi natriuretici nella diagnosi differenziale di dispnea acuta in pronto soccorso . . . . . » 24
Peptidi natriuretici ed ipertensione arteriosa essenziale . . . . . » 24
I peptidi natriuretici cardiaci in gravidanza . . . . . » 25
Applicazioni cliniche ed azione farmacologiche . . . . . » 27
Urodilatina . . . . . » 27
Frammenti proANP . . . . . » 28
Bibliografia . . . . . » 29
Indice . . . . . .» 41

Caleidoscopio
Italiano

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia.* Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino.* Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi.* Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina.* Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino.* Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).* Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesita'.* Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1).* Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.* Gennaio'85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.* Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.* Aprile '85.
13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: *Il TSH.* Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β-endorfina plasmatica e liquorale.* Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1).* Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.* Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.* Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.* Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.* Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica.* Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma.* Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.* Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia.* Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico e fluoroimmunologico.* Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche.* Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina.* Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea.* Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale.* Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche.* Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica.* Novembre '87.

31. Kubasik N.P.: ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: ***Neuroendocrinologia dello stress.*** **Marzo '88.**
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: ***La fecondazione*** **in vitro. Maggio '88.**
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno '88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d'abuso (2).*** **Luglio '88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre '88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio '89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M.: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: ***Infezioni opportunistiche in corso di AIDS.*** **Gennaio '90.**
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: ***La coriogonadotropina umana.*** **Febbraio '90.**
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: ***L'immunologia del diabete mellito.*** **Marzo '90.**
50. Cappi F.: ***La trasfusione di sangue: terapia a rischio.*** **Aprile '90.**
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: ***I micobatteri.*** **Maggio '90.**
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: ***Anticorpi antinucleo.*** **Giugno '90.**
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: ***Le macchine in terapia intensiva.*** **Luglio '90.**
54. Goracci E., Goracci G.: ***Gli allergo-acari.*** **Agosto '90.**
55. Rizzetto M.: ***L'epatite non A non B (tipo C).*** **Settembre '90.**
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: ***Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali.*** **Ottobre '90.**
57. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).*** **Gennaio '91.**
58. La Vecchia C. ***Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).*** **Febbraio '91.**
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: ***Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.*** **Marzo '91.**
60. Bedarida G., Lizioli A.: ***La neopterina nella pratica clinica.*** **Aprile '91.**
61. Romano L.: ***Valutazione dei kit immunochimici.*** **Maggio '91.**
62. Dondero F. e Lenzi A.: ***L'infertilità immunologica.*** **Giugno '91.**
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: ***Gli Oncogèni.*** **Luglio '91.**
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: ***Infezione-malattia da HIV in Africa.*** **Agosto '91.**
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: ***L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.*** **Settembre '91.**
66. Gentilomi G.A.: ***Sonde genetiche in microbiologia.*** **Ottobre '91.**
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: ***Le sonde di DNA e la virulenza batterica.*** **Gennaio '92.**
68. Zilli A., Biondi T.: ***Il piede diabetico.*** **Febbraio '92.**

69. Rizzetto M.: ***L'epatite Delta.*** **Marzo '92.**
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: ***Gli screening neonatali.*** **Aprile '92.**
71. Tavani A., La Vecchia C.: ***Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.*** **Luglio '92.**
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: ***L'ormone della crescita.*** **Agosto '92.**
73. Contu L., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I).*** **Settembre '92.**
74. Ferrara S.:***Manuale di laboratorio I.*** **Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti.*** **Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II.*** **Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II).*** **Aprile '93.**
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale.*** **Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C.*** **Settembre '93.**
82. Andreoni S.: ***Diagnostica di laboratorio delle infezioni da lieviti.*** **Ottobre '93.**
83.Tarolo G.L., Bestetti A., Maioli C., Giovanella L.C., Castellani M.: ***Diagnostica con radionuclidi del Morbo di Graves-Basedow.*** **Novembre '93.**
84. Pinzani P., Messeri G., Pazzagli M.: ***Chemiluminescenza.*** **Dicembre '93.**
85. Hernandez L.R., Osorio A.V.: ***Applicazioni degli esami immunologici.*** **Gennaio 94.**
86. Arras M., Contu L.: ***Molecole di Membrana e funzione immunologica. Parte terza: I lnfociti B.*** **Febbraio '94.**
87. Rossetti R.: ***Gli streptoccocchi beta emolitici di gruppo B (SGB).*** **Marzo '94.**
88. Rosa F., Lanfranco E., Balleari E., Massa G., Ghio R.: ***Marcatori biochimici del rimodellamento osseo.*** **Aprile '94.**
89. Fanetti G.: ***Il sistema ABO: dalla sierologia alla genetica molecolare.*** **Settembre '94.**
90. Buzzetti R., Cavallo M.G., Giovannini C.: ***Citochine ed ormoni: Interazioni tra sistema endocrino e sistema immunitario.*** **Ottobre '94.**
91. Negrini R., Ghielmi S., Savio A., Vaira D., Miglioli M.: ***Helicobacter pylori.*** **Novembre '94.**
92. Parazzini F.: ***L'epidemiologia della patologia ostetrica.*** **Febbraio '95.**
93. Proietti A., Lanzafame P.: ***Il virus di Epstein-Barr.*** **Marzo '95.**
94. Mazzarella G., Calabrese C., Mezzogiorno A., Peluso G.F., Micheli P, Romano L.: ***Immunoflogosi nell'asma bronchiale.*** **Maggio '95.**
95. Manduchi I.: ***Steroidi.*** **Giugno '95.**
96. Magalini S.I., Macaluso S., Sandroni C., Addario C.: ***Sindromi tossiche sostenute da principi di origine vegetale.*** **Luglio '95.**
97. Marin M.G., Bresciani S., Mazza C., Albertini A., Cariani E.: ***Le biotecnologie nella diagnosi delle infezioni da retrovirus umani.*** **Ottobre '95.**
98.La Vecchia C., D'Avanzo B., Parazzini F., Valsecchi M.G.: ***Metodologia epidemiologica e sperimentazione clinica.*** **Dicembre '95.**
99.Zilli A., Biondi T., Conte M.: ***Diabete mellito e disfunzioni conoscitive.*** **Gennaio '96.**
100.Zazzeroni F., Muzi P., Bologna M.: ***Il gene oncosoppressore p53: un guardiano del genoma.*** **Marzo '96.**
101.Cogato I. Montanari E.: ***La Sclerosi Multipla.*** **Aprile '96.**
102.Carosi G., Li Vigni R., Bergamasco A., Caligaris S., Casari S., Matteelli A., Tebaldi A.: ***Malattie a trasmissione sessuale.*** **Maggio '96.**

103.Fiori G. M., Alberti M., Murtas M. G., Casula L., Biddau P.: ***Il linfoma di Hodgkin*****. Giugno '96.**
104.Marcante R., Dalla Via L.: ***Il virus respiratorio sinciziale*****. Luglio '96.**
105.Giovanella L., Ceriani L., Roncari G.: ***Immunodosaggio dell'antigene polipeptidico tissutale specifico (TPS) in oncologia clinica: metodologie applicative*****. Ottobre '96.**
106.Aiello V., Palazzi P., Calzolari E.: ***Tecniche per la visualizzazione degli scambi cromatici (SCE): significato biologico e sperimentale*****. Novembre '96.**
107.Morganti R.: ***Diagnostica molecolare rapida delle infezioni virali*****. Dicembre '96.**
108.Andreoni S.: ***Patogenicità di Candida albicans e di altri lieviti*****. Gennaio '97.**
109.Salemi A., Zoni R.: ***Il controllo di gestione nel laboratorio di analisi*****. Febbraio '97.**
110.Meisner M.: ***Procalcitonina*****. Marzo '97.**
111.Carosi A., Li Vigni R., Bergamasco A.: ***Malattie a trasmissione sessuale (2)*****. Aprile '97.**
112.Palleschi G. Moscone D., Compagnone D.: ***Biosensori elettrochimici in Biomedicina.*** **Maggio '97.**
113.Valtriani C., Hurle C.: ***Citofluorimetria a flusso*****. Giugno '97.**
114.Ruggenini Moiraghi A., Gerbi V., Ceccanti M., Barcucci P.: ***Alcol e problemi correlati*****. Settembre '97.**
115.Piccinelli M.: ***Depressione Maggiore Unipolare*****. Ottobre '97.**
116.Pepe M., Di Gregorio A.: ***Le Tiroiditi*****. Novembre '97.**
117.Cairo G.: ***La Ferritina*****. Dicembre '97.**
118.Bartoli E.: ***Le glomerulonefriti acute*****. Gennaio '98.**
119.Bufi C., Tracanna M.: ***Computerizzazione della gara di Laboratorio*****. Febbraio '98.**
120.National Academy of Clinical Biochemistry: ***Il supporto del laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle malattie della tiroide.*** **Marzo '98.**
121.Fava G., Rafanelli C., Savron G.: ***L'ansia*****. Aprile '98.**
122.Cinco M.: ***La Borreliosi di Lyme*****. Maggio '98.**
123.Giudice G.C.: ***Agopuntura Cinese*****. Giugno '98.**
124.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1)*****. Luglio '98.**
125.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Basofili*****. Settembre '98.**
126. Arcari R., Grosso N., Lezo A., Boscolo D., Cavallo Perin P.: ***Eziopatogenesi del diabete mellito di tipo 1*****. Novembre '98.**
127.Baccini C.: ***Allucinogeni e nuove droghe (1I)*****. Dicembre '98.**
128.Muzi P., Bologna M.: ***Tecniche di immunoistochimica*****. Gennaio '99.**
129.Morganti R., Pistello M., Vatteroni M.L.: ***Monitoraggio dell'efficacia dei farmaci antivirali*****. Febbraio '99.**
130.Castello G., Silvestri I.:***Il linfocita quale dosimetro biologico*****. Marzo '99.**
131.AielloV., Caselli M., Chiamenti C.M.: ***Tumorigenesi gastrica Helicobacter pylori - correlata.*** **Aprile '99.**
132.Messina B., Tirri G., Fraioli A., Grassi M., De Bernardi Di Valserra M.: ***Medicina Termale e Malattie Reumatiche.*** **Maggio '99.**
133.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Eosinofili.*** **Giugno '99.**
134.Fusco A., Somma M.C.: ***NSE (Enolasi Neurono-Specifica)*****. Luglio '99.**
135.Chieffi O., Bonfirraro G., Fimiani R.: ***La menopausa*****. Settembre '99.**
136.Giglio G., Aprea E., Romano A.: ***Il Sistema Qualità nel Laboratorio di Analisi.*** **Ottobre '99.**

137.Crotti D., Luzzi I., Piersimoni C.: ***Infezioni intestinali da Campylobacter e microrganismi correlati*****. Novembre '99.**
138.Giovanella L.: ***Tumori Neuroendocrini: Diagnosi e fisiopatologia clinica*****. Dicembre '99.**
139.Paladino M., Cerizza Tosoni T.: ***Umanizzazione dei Servizi Sanitari: il Case Management*****. Gennaio 2000.**
140.La Vecchia C.: ***Come evitare la malattia*****. Febbraio 2000.**
141.Rossi R.E., Monasterolo G.: ***Cellule dendritiche*****. Marzo 2000.**
142.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (I)*****. Aprile 2000.**
143.Dammacco F.: ***Il trattamento integrato del Diabete tipo 1 nel bambino e adolescente (II)*****. Maggio 2000.**
144.Croce E., Olmi S.: ***Videolaparoscopia*****. Giugno 2000.**
145.Martelli M., Ferraguti M.: ***AllergoGest*****. Settembre 2000.**
146.Giannini G., De Luigi M.C., Bo A., Valbonesi M.: ***TTP e sindromi correlate: nuovi orizzonti diagnostici e terapeutici*****. Gennaio 2001.**
147.Rassu S., Manca M.G., Pintus S., Cigni A.: ***L'umanizzazione dei servizi sanitari*****. Febbraio 2001.**
148. Giovanella L.: ***I tumori della tiroide*****. Marzo 2001.**
149.Dessì-Fulgheri P., Rappelli A.: ***L'ipertensione arteriosa*****. Aprile 2001.**
150. The National Academy of Clinical Biochemistry: ***Linee guida di laboratorio per lo screening, la diagnosi e il monitoraggio del danno epatico*****. Settembre 2001.**
151.Dominici R.: ***Riflessioni su Scienza ed Etica*****. Ottobre 2001.**
152.Lenziardi M., Fiorini I.: ***Linee guida per le malattie della tiroide*****. Novembre 2001.**
153.Fazii P.: ***Dermatofiti e dermatofitosi*****. Gennaio 2002.**
154.Suriani R., Zanella D., Orso Giacone G., Ceretta M., Caruso M.: ***Le malattie infiammatorie intestinali (IBD) Eziopatogenesi e Diagnostica Sierologica*****. Febbraio 2002.**
155. Trombetta C.: ***Il Varicocele*****. Marzo 2002.**
156.Bologna M., Colorizio V., Meccia A., Paponetti B.: ***Ambiente e polmone*****. Aprile 2002.**
157. Correale M., Paradiso A., Quaranta M.: I ***Markers tumorali*****. Maggio 2002.**
158. Loviselli A., Mariotti S.: ***La Sindrome da bassa T3*****. Giugno 2002.**
159. Suriani R., Mazzucco D., Venturini I., Mazzarello G., Zanella D., Orso Giacone G.: ***Helicobacter Pylori: stato dell'arte*****. Ottobre 2002.**
160. Canini S.: ***Gli screening prenatali: marcatori biochimici, screening nel 1° e 2° trimestre di gravidanza e test integrato*****. Novembre 2002.**
161. Atzeni M.M., Masala A.: ***La β-talassemia omozigote*****. Dicembre 2002.**
162. Di Serio F.: ***Sindromi coronariche acute*****. Gennaio 2003.**
163. Muzi P., Bologna M.: ***Il rischio di contaminazione biologica nel laboratorio biosanitario*****. Febbraio 2003.**
164. Magni P., Ruscica M., Verna R., Corsi M.M.: ***Obesità: fisiopatologia e nuove prospettive diagnostiche*****. Marzo 2003.**
165. Magrì G.: ***Aspetti biochimici e legali nell'abuso alcolico*****. Aprile 2003.**
166. Rapporto dello Hastings Center: ***Gli scopi della medicina: nuove priorità*****. Maggio 2003.**
167. Beelke M., Canovaro P., Ferrillo F.: ***Il sonno e le sue alterazioni*****. Giugno 2003.**
168. Macchia V., Mariano A.: ***Marcatori tumorali nel cancro della vescica*****. Luglio 2003.**
169. Miragliotta G., Barra Parisi G., De Sanctis A., Vinci E.: ***La Turbercolosi Polmonare: Diagnostica di Laboratorio*****. Agosto 2003.**

170. Aebischer T.: ***Il Comitato Internazionale della Croce Rossa ed il Diritto Internazionale Umanitario*****. Settembre 2003.**
171. Martino R., Frallicciardi A., Tortoriello R.: ***Il manuale della sicurezza*****. Ottobre 2003.**
172. Canigiani S. e Volpini M.: ***Infarto acuto del miocardio: biochimica del danno cellulare e marcatori di lesione*****. Novembre 2003.**
173. La Brocca A. Orso Giacone G. Zanella D. Ceretta M.: ***Laboratorio e clinica delle principali affezioni tiroidee*****. Dicembre 2003.**
174. Savron G.: ***Le Fobie*****. Gennaio 2004.**
175. Paganetto G.: ***Evoluzione storica del rischio di patologie umane per contaminazione chimica ambientale*****. Febbraio 2004.**
176. Giovanella L.: ***Iperparatiroidismo e tumori paratiroidei*****. Marzo 2004.**
177. Severino G., Del Zompo M.: ***Farmacogenomica: realtà e prospettive per una "Medicina Personalizzata".*** **Aprile 2004.**
178 Arigliano P.L.: ***Strategie di prevenzione dell'allergia al lattice nelle strutture sanitarie.*** **Maggio 2004.**
179. Bruni A.: ***Malattia di Alzheimer e Demenza Frototemporale.*** **Giugno 2004.**
180. Perdelli F., Mazzarello G., Bassi A.M., Perfumo M., Dallera M.: ***Eziopatogenesi e diagnostica allergologica.*** **Luglio 2004.**
181. Franzoni E., Gualandi P. Pellegrini G.: ***I disturbi del comportamento alimentare.*** **Agosto 2004.**
182. Grandi G., Peyron F.: ***La toxoplasmosi congenita*****. Settembre 2004.**
183. Rocca D.L., Repetto B., Marchese A., Debbia E.A: ***Patogeni emergenti e resistenze batteriche*****. Ottobre 2004.**
184. Tosello F., Marsano H.: ***Scientific English Handout*****. Novembre 2004.**
185. La Brocca A., Orso Giacone G., Zanella D.: ***Ipertensione arteriosa secondaria: clinica e laboratorio*****. Dicembre 2004.**
186. Paganetto G.: ***Malattie Neoplastiche: dalla Paleopatologia alle Fonti Storiche*****. Gennaio 2005.**
187. Savron G.: ***La sindrome dai mille tic: il disturbo di Gilles de la Tourette*****. Febbraio 2005.**
188. Magrì G., Baghino E., Floridia M., Ghiara F.: ***Leishmania.*** **Marzo 2005.**
189. Lucca U., Forloni G., Tiraboschi P., Quadri P., Tettamanti M., PasinaL.: ***Invecchiamento, deterioramento cognitivo e malattia di Alzheimer*****. Aprile 2005.**
190. Volpe G., Delibato E., Orefice L., Palleschi G.: ***Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili*****. Maggio 2005.**
191. Mazzarello M.G., Albalustri G., Audisio M., Perfumo M., L. Cremonte G.: ***Aerobiologia ed allergopatie*****. Giugno 2005.**
192. Scalabrino G., Veber D., Mutti E.:***Nuovi orizzonti biologici per la vitamina B12*****. Luglio 2005.**
193. Zepponi E.: ***Guida pratica per gli utenti del laboratorio analisi*****. Settembre 2005.**
194. Faricelli R., Esposito S., Martinotti S.: ***La sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.*** **Ottobre 2005.**
195. Baccini C., Bezzi F., Conti M., Tazzari V.: ***Doping e antidoping nello sport*****. Novembre 2005.**
196. Lozzi M.: ***La Mediazione pacifica dei conflitti. Una risorsa socio-relazionale in ambito medico-sanitario*****. Dicembre 2005.**

197. Bracco G.: ***Progettare un Laboratorio di Analisi*****. Gennaio 2006.**
198. Angelucci A.: ***Apoptosi e sistema immunitario: regolazione e patologie associate*****. Febbraio 2006.**
199. Commissione Tecnica sul Rischio Clinico: ***Risk management in Sanità. Il problema degli errori*****. Marzo 2006.**
200. Casati G., Marchese E., Roberti V., Vichi M.C.: ***La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi*****. Aprile 2006.**
201. Zanella D., Ceretta M., Orso Giacone G.: ***Peptidi natriuretici: nuove frontiere in cardiologia?*** **Maggio 2006.**

I volumi disponibili su Internet nel sito www.medicalsystems.it sono riportati in nero mentre in grigio quelli non ancora disponibili su Internet.

Inoltre sono disponibili un limitato numero di copie di alcuni numeri del Caleidoscopio che ormai sono "storiche". Qualora mancassero per completare la collana potete farne richiesta al collaboratore Medical Systems della Vostra zona. I numeri sono: Caleidoscopio 14, 18, 33, 40, 48, 49, 50, 54, 65, 68, 84, 100, 106, 118, 121, 126, 129, 130, 131, 132, 133, 134. I volumi verranno distribuiti sino ad esaurimento e non verranno ristampati se non in nuove edizioni.

www.medicalsystems.it

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio
Italiano

Giorgio Casati, Eva Marchese, Vincenzo Roberti, Maria Cristina Vichi

La gestione dei processi clinico assistenziali per il miglioramento delle prassi

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

200

... il futuro ha il cuore antico

MEDICAL SYSTEMS SpA

Tariffa R.O.C.: "Poste Italiane S.p.a. - Sped. in A.P. - D.L. 353/2003, (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova". nº 200- Aprile 2006 - Dir. resp.: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Nuova ATA - Genova

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 24, numero 201

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Tel. mobile 338 2202502
E-mail: sergiorassu@libero.it

Responsabile Ufficio Acquisti
Giusi Cunietti

Servizio Abbonamenti
Maria Grazia Papalia
Flavio Damarciasi

Progettazione e Realizzazione

Restless Architect
of Human Possibilities s.a.s.

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Maria Speranza Giola

EDITORE

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS SpA

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. 010 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax 010/8340310- 809070.
Internet URL: http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio Illustrato, Caleidoscopio Letterario, Giornale della Associazione per l'Automazione del Laboratorio, Guida Pratica Immulite®, Journal of Clinical Ligand Assay, Pandora, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia Nuova ATA
Via Gelasio Adamoli, 281 - Genova
Tel. 010 513120 - Fax 010 503320 - info@nuovaata.com - www.nuovaata.com

Registrazione Tribunale di Genova n. 34 del 31/7/1996
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989
Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n° 1188

Finito di stampare: Maggio 2006
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

Prossimi Corsi ECM

2-12-2006	Nutrizione ed intolleranze alimentari. Acqui (AL)
24-11-2006	La Qualità nel Laboratorio Analisi. I costi della non Qualità. Bologna
18-11-2006	Le tiroiditi Arezzo
17-11-2006	Nuovi esami di laboratorio per la cardiologia. Giaveno (TO)
14-11-2006	Il controllo di gestione in una azienda sanitaria. Avellino
14-11-2006	Marcatori cardiaci: passato, presente e futuro. Adria (RO)
10-11-2006	Comunicazione corretta ed efficace con l'utilizzo dei modelli comunicativo relazionali in sanità. Casarano (LE)
10-11-2006	Il supporto clinico e laboratoristico nella diagnostica delle patologie cardiache. Milano
9-11-2006	Sviluppo di una Cultura gestionale con la creatività e la capacità di soluzione dei problemi. Taranto
8-11-2006	Parlare in pubblico ed arte oratoria per le presentazioni Congressuali in Medicina. Bari
8-11-2006	VEQ - la valutazione di qualità che produce qualità. Vibo Valentia
7-11-2006	Sviluppo di una Cultura gestionale con la creatività e la capacità di soluzione dei problemi. Giovinazzo (BA)
7-11-2006	La Qualità nel Laboratorio Analisi. La gestione per processi. Acqui (AL)
6-11-2006	Comunicazione corretta ed efficace con l'utilizzo dei modelli comunicativo relazionali in sanità. Terlizzi (BA)
2-11-2006	Affezione e buona motivazione al lavoro in ambito sanitario. Catania
31-10-2006	Affezione e buona motivazione al lavoro in ambito sanitario. Messina
30-10-2006	Cultura della Qualità e costi della "Non Qualità" in ambito sanitario. Messina

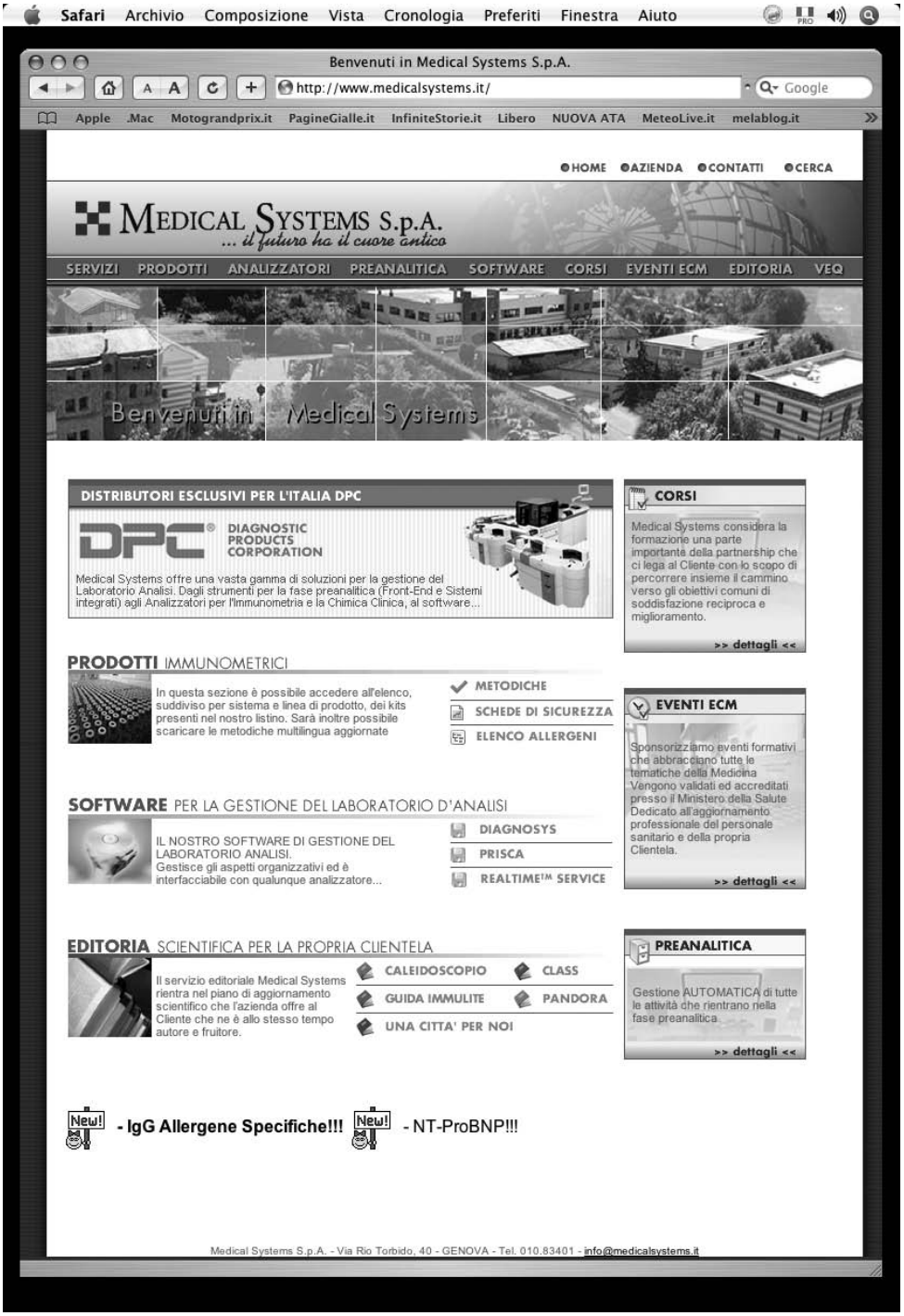
Sponsor Ufficiale

... il futuro ha il cuore antico MEDICAL SYSTEMS S.p.A.

RegioneLombardia

ECM

Restless Architect of Human Possibilities s.a.s. (R.A.H.P.) Sede Legale Via Pietro Nenni, 6 - 07100 Sassari
Tel/Fax 079 270464; - e-mail: rahp@libero.it - http://www.restelessarchitect.191.it
Sede Regione Lombardia: Via Mauro Macchi, 73 - 20124 Milano
P. IVA 01991360908



In caso di mancato recapito,
pregasi ritornare al mittente che pagherà la tassa dovuta.

CALEIDO 201

€ 10,33