

UTILITA' DEL DOSAGGIO DI BNP E NT-PROBNP NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN TRATTAMENTO DIALITICO. CONFRONTO FRA I DUE TEST

F. Veneziani¹, F. Petrucci¹, B. Tosi², V. Montemurro², C. Caputo², F. Manescalchi²

Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche ASL 10 Firenze

¹SOS Laboratorio Analisi Chimico Cliniche; ²SOS Emodialisi - P.O. Santa Maria Nuova, Firenze



INTRODUZIONE

I peptidi natriuretici cardiaci sono una famiglia di molecole altamente omologhe con funzione ormonale. Fra questi BNP o peptide natriuretico di tipo B o cerebrale è stato isolato per la prima volta nel cervello di suino. Origina dal proormone pro-BNP, per clivaggio enzimatico a livello degli aa 76-77 in 2 frammenti secreti in circolo in quantità equimolecolare. Il frammento biologicamente attivo è il C-terminale 77-108, noto come BNP. Il frammento N-terminale 1-76 noto come NT-proBNP è sprovvisto di attività ormonale. (1)

Entrambi i peptidi sono dosabili nel plasma. I valori di riferimento e i cut-off risentono sia del metodo di dosaggio che della presenza di altre patologie oltre a quella cardiaca. Per le loro differenti caratteristiche metaboliche, via di escrezione (quasi esclusivamente renale per NT-proBNP) ed emivita (20 m' BNP, 120 m' NT-proBNP) le due molecole hanno livelli di concentrazione in circolo molto differenti (mediamente i valori di NT-proBNP sono circa sei volte più elevati di quelli di BNP) e queste differenze si accentuano con la progressione dell'insufficienza renale ed in modo più cospicuo nei pazienti in trattamento dialitico.(5)

La sintesi del BNP viene regolata a livello ventricolare da stimoli parietali (distensione della parete ventricolare, fibrosi e ipertrofia parietale, ischemia) e endocrini (noradrenalina, endotelina, angiotensina II, glicocorticoidi, ormoni tiroidei, citochine). Gli effetti sistemici di BNP sono aumento della diuresi, natriuresi e vasodilatazione.

BNP ed NT-proBNP sono biomarcatori di malattia cardiovascolare, che è comune nei pazienti con CKD (chronic kidney disease.)

Nella popolazione in dialisi il BNP si correla significativamente con la funzione cardiaca e rappresenta un fattore prognostico per la stratificazione del rischio CV in questi pazienti (6-7).

La loro utilità nella diagnostica della dispnea acuta nei pazienti con vari gradi di CKD è controversa.

Un recente studio (2) ha dimostrato che nei pazienti in dialisi NT-proBNP non ha utilità clinica nel determinare l'eziologia della dispnea.

Pochi sono gli studi che confrontano le due molecole nella popolazione con CKD. Uno dei principali (3) conclude che i peptidi natriuretici sono importanti indicatori diagnostici e prognostici, ma il valore della eGFR deve essere tenuto in considerazione per poter interpretare il loro significato clinico.

SCOPO DELLO STUDIO

Valutare se il dosaggio di BNP e/o NT-proBNP nei pazienti in trattamento emodialitico possa essere correlato con il sovraccarico di volume, con la presenza di patologia cardiaca e di scompenso cardiaco acuto e con la funzione renale residua, e quanto i due biomarcatori differiscano nel loro comportamento.

MATERIALI E METODI

Sono stati confrontati i valori di BNP ed NT-proBNP in 34 pazienti afferenti al Servizio di Emodialisi del P.O. SMN. Il prelievo è stato eseguito a inizio dialisi. La determinazione del BNP è stata eseguita su strumentazione DxC 600i Beckman Coulter, con Kit TRIAGE BNP (Alere). Il dosaggio di NT-proBNP è stato eseguito su strumentazione Cobas E601 Roche con Kit proBNP II (Cobas). Per ogni paziente sono stati presi in considerazione anzianità dialitica, presenza o meno di diuresi, anamnesi di cardiopatia, episodi di scompenso cardiaco nel mese dell'esame, incremento ponderale assoluto e percentuale nella seduta dialitica in esame (Figura 1).

RISULTATI

L'analisi dei dati, eseguita con tests statistici Rank correlation ed independent samples t-test e Mann Whitney test, pur con la limitazione numerica del campione esaminato, non ha rilevato correlazione statisticamente significativa fra i valori delle 2 molecole e anzianità dialitica, peso secco, incremento ponderale assoluto e percentuale, terapia antiipertensiva, episodi di scompenso cardiaco acuto nei 30 gg a cavallo dell'esame (Rank correlation)

Conferma i dati della letteratura riguardo alla correlazione fra i valori di BNP e NT-proBNP e presenza o meno di diuresi (Tabella 1 e 2) e anamnesi di cardiopatia ischemica, in particolare per NT-proBNP (Tabella 3), nei pazienti in dialisi. (5-6)

FIGURA 1 Valori di NT-proBNP e BNP dosati nei pazienti in dialisi

MESI DIALISI	NT	BNP	PS kg	>PESO	D-PESO%	TERAPIA	DIURESI	CARDIOPATIA	SCOMPENSO
255	2008,00	18,00	46,30	1,20	2,59	NO	NO	NO	NO
241	4511,00	31,00	78,50	4,20	5,36	SI	NO	SI	SI
82	9737,00	652,00	52,30	1,40	2,67	SI	NO	SI	NO
37	1219,00	10,00	55,00	1,30	2,36	SI	SI	NO	NO
50	18129,00	1352,00	95,20	6,30	6,60	SI	NO	SI	NO
44	18340,00	195,00	65,00	2,50	3,84	SI	NO	NO	NO
5	5016,00	122,00	68,00	3,10	4,55	SI	NO	SI	NO
74	16947,00	394,00	51,80	3,10	5,98	SI	NO	NO	NO
88	212,00	29,00	45,80	0,40	0,87	NO	SI	NO	NO
8	658,00	3,00	78,50	5,90	7,50	SI	SI	NO	NO
7	8000,00	81,00	72,50	2,00	2,75	SI	NO	SI	NO
14	617,00	61,00	125,50	5,30	4,22	SI	SI	NO	NO
117	2011,00	6,00	53	2	3,77	SI	SI	NO	NO
61	35000,00	2593,00	68,50	1,80	2,62	NO	NO	SI	SI
15	815,00	132,00	55,20	1,00	1,8	SI	SI	NO	NO
9	4819,00	354,00	72	2,6	3,6	SI	NO	NO	NO
39	1586,00	237,00	60,50	1,20	1,98	NO	SI	NO	NO
139	7465,00	502,00	47,20	3,20	6,78	SI	NO	NO	NO
23	7153,00	179,00	56,50	0,08	1,4	SI	SI	NO	NO
23	5227,00	295,00	67,50	2,10	3,11	NO	NO	NO	NO
18	4844,00	69,00	51,30	3,90	7,6	NO	SI	NO	NO
54	7214,00	675,00	74,70	3,30	4,41	NO	SI	NO	NO
34	7793,00	1235,00	54,5	2	3,66	SI	NO	NO	NO
5	12933,00	454,00	61,5	2,1	3,85	NO	NO	SI	NO
92	2028,00	277,00	70,50	3,50	4,86	NO	NO	NO	NO
119	29888,00	1914,00	52	2,4	4,61	SI	NO	SI	SI
4	666,00	42,00	66,2	1,2	1,81	SI	SI	NO	NO
31	10378,00	389,00	63	3,6	5,7	SI	NO	SI	NO
55	2462,00	90,00	81	2,5	3,08	SI	NO	SI	SI
27	7627,00	285,00	61	3,7	6,06	SI	SI	NO	NO
20	2684,00	87,00	66	3,2	4,84	SI	SI	SI	NO
4	1400,00	348,00	80	1,9	2,37	SI	SI	NO	NO
57	10343,00	177,00	64	4,3	6,71	SI	NO	NO	NO
1	25621,00	1079,00	89	2,5	2,8	NO	NO	SI	SI

TABELLA 1

BNP vs diuresi 0/1 (N= 20/14)
valori in mediana 371,5 vs 78 IQR 149-865 vs 29-237 p=0,005
Mann Whitney test

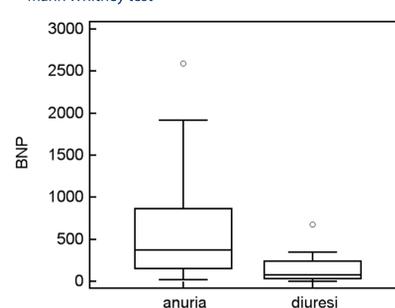


TABELLA 2

NT-proBNP vs diuresi 0/1 (N=20/14)
valori in mediana 8868 vs 1493 IQR 4917-17538 vs 666-4844 p=0,0001
Mann Whitney test

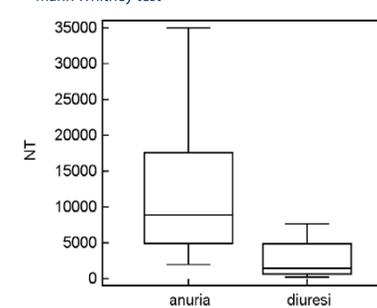


TABELLA 3

NT vs cardiopatia 0/1 (N= 22/12)
mediana 3423 vs 10057 ;IQR 1219-7465 vs 4763-21875 ;p= 0,004
Mann Whitney test

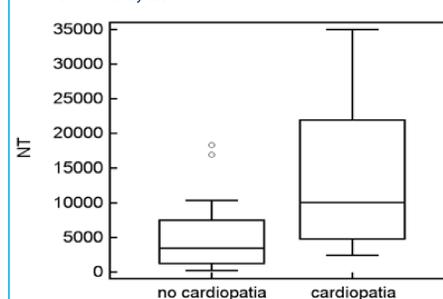


TABELLA 4

Valori medi e loro rapporto per gruppi secondo diuresi e cardiopatia

GRUPPI	N°PZ	NTproBNP	BNP	R NT/BNP
Diuresi conservata/ cardiopatia assente	14	2764	154,5	17,94
Diuresi assente/ cardiopatia assente	10	8330	383	21,74
Diuresi assente/ cardiopatia presente	10	14697	872	16,85

CONCLUSIONI

I dati confermano che i valori di BNP ed NTproBNP sono aumentati nei pazienti in dialisi anche in assenza di cardiopatia clinicamente evidente e/o scompenso (4). La presenza di una funzione renale residua, come espresso dalla diuresi, influenza i valori di entrambi che aumentano progressivamente con la perdita della diuresi residua e la comparsa di cardiopatia (5), senza significative variazioni del loro rapporto che è circa 3 volte quello riscontrabile nei pazienti con funzione renale normale (Tabella 4). L'assenza di una correlazione significativa fra BNP e cardiopatia potrebbe essere spiegata dalla mancanza di dati ecocardiografici di funzione. Si confermano i dati della letteratura sulla loro scarsa utilità nella valutazione clinica del singolo paziente (2).

E' necessario che tutti gli utilizzatori di questi marcatori siano informati sul significato, sui limiti e sulle differenze di queste molecole ormonali nei pazienti con insufficienza renale in dialisi(5-6).

Sono auspicabili studi di confronto su una popolazione più ampia e nei vari stadi della CKD al fine di identificare cutoff differenziati per stadio di insufficienza renale o confermare quelli proposti (5-6).

BIBLIOGRAFIA

1. Il laboratorio nelle urgenze ed emergenze -O.Porzio-Dipartimento di Medicina di Laboratorio-Policlinico di TorVergata
2. The NT-ProBNP Test in Subjects with End-Stage Renal Disease on Hemodialysis Presenting with Acute Dyspnea: Is Knowing Worth the Cost?- Shaffer R. S. Mok, ET AL.- Emergency Medicine International Volume 2013, Article ID 836497,
3. La rilevanza diagnostica e prognostica del peptide natriuretico di tipo B (BNP) e del suo frammento N terminale (NT-proBNP) nei pazienti con amiloidosi AL e insufficienza renale Paolo Dilani et al.- Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia 123(2):417-423
4. Natriuretic Peptides and the Dialysis Patient- Mathavakkannan Suresh et al - Seminars in Dialysis—Vol 18, No 5 (September–October)2005 pp. 409–419
5. Angela Yee-Moon Wang, Seminars in Dialysis—Vol 25, No 3 (May–June) 2012 pp. 326–333
6. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease-Am J Cardiol 2008- 101[suppl]:82A– 88A)
7. Prognostic value of B-type natriuretic peptide and its amino-terminal proBNP fragment for cardiovascular events with stratification by renal function_ Manabu Horii et al, Journal of Cardiology 61 (2013) 410–416