

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**



**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA  
CLINICA E MEDICINA SPERIMENTALE  
XX CICLO**

**Coordinatore: Prof. Gianni Marone**

**TESI DI DOTTORATO**

**EFFETTI DEL TRAINING FISICO SUL RILASCIO DEL  
FRAMMENTO N-TERMINALE DEL BRAIN NATRIURETIC  
PEPTIDE (Nt-proBNP) NEI PAZIENTI COLPITI DA INFARTO  
MIOCARDICO ACUTO**

**TUTOR**

Ch.mo Prof. Carlo Vigorito

**CANDIDATO**

Dr. Francesco Giallauria

Anno Accademico 2006-2007

## **INDICE**

Peptidi Natriuretici: aspetti biochimici	pag. 3
Peptidi Natriuretici: aspetti clinici	pag. 6
Protocolli di Ricerca	pag. 12
Caratteristiche della popolazione di studio	pag. 13
Materiali e Metodi	pag. 16
Risultati	pag. 23
Discussione	pag. 29
Bibliografia	pag. 34
Tabelle	pag. 47
Figure	pag. 52

## **Peptidi Natriuretici**

### **Aspetti biochimici**

I peptidi natriuretici sono un gruppo di sostanze naturali che operano fisiologicamente in opposizione all'attività svolta dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) nel complesso processo di regolazione della ritenzione idrosalina e della pressione arteriosa.

Nei mammiferi [1], la famiglia dei peptidi natriuretici è composta da ormoni cardiaci polipeptidici estremamente omologhi (Fig. 1):

- il peptide natriuretico atriale (**ANP**), di origine cardiaca (atriale e ventricolare);
- il peptide natriuretico tipo B (**BNP**), di derivazione cerebrale, prodotto dalle cellule ventricolari;
- il peptide natriuretico tipo C (**CNP**), di origine cerebrale, sintetizzato a livello endoteliale.

L'ANP e il BNP svolgono un ruolo importante nell'omeostasi cardiovascolare [2,3], agendo come antagonisti dell'azione dell'angiotensina II (AngII) (Tab. 1).

La completa distruzione dei geni che codificano per l'ANP determina una marcata ipertrofia nei topi con un modesto incremento della pressione arteriosa [4], mentre topi transgenici che iperesprimono l'ANP presentano un inferiore peso cuore [5].

Sebbene topi con geni knockout per il BNP mostrano cuori di taglia normale, pressione arteriosa e livelli circolanti di ANP, essi sviluppano fibrosi, suggerendo, per il BNP, un ruolo antifibrotico cardio-miocitico derivato [6].

Una volta immessi in circolo, i peptidi natriuretici possono legarsi a tre diversi recettori di membrana (NPRs) accoppiati a proteine G, sia per la trasduzione del segnale all'interno della cellula sia per la rimozione ed inattivazione degli stessi ormoni (Fig. 2).

La clearance ormonale può anche essere legata all'azione di specifiche endopeptidasi neutre che presiedono ai processi di degradazione enzimatica.

Nel 1988, Sudoh et al. [7] scoprirono il BNP nel cervello porcino, con proprietà biologiche e strutturali omologhe all'ANP [8].

Conseguentemente, il BNP è stato trovato essere più abbondante negli atri cardiaci e nei ventricoli rispetto al sistema nervoso centrale [9,10].

Il gene che codifica per il BNP è composto da tre esoni e due introni [11] (Fig. 3). Rispetto all'ANP, il BNP presenta una considerevole diversità interspecie nella composizione aminoacidica. Il processo post-translazionale dei precursori del BNP sembra essere differente da quello dell'ANP, e i siti di processamento non sono conservati tra le due specie, risultando in diverse lunghezze per il BNP [12]. Le forme circolanti predominanti di BNP hanno 26, 45 e 32 aminoacidi (aa) rispettivamente nel maiale, nei topi e negli uomini [13] (Fig. 3).

La maggiore forma di deposito del BNP nel cuore è composta da peptide maturo clivato, sebbene nel tessuto atriale si può riscontrare il pro-ormone [12]. Si ritiene che il BNP viene rilasciato costitutivamente dopo secrezione [14], sebbene granuli di deposito contenenti sia ANP e BNP sono stati descritti, dimostrando anche un *pathway* regolatorio per la secrezione del BNP [15,16]. Le concentrazioni plasmatiche basali sono circa 1fmol/ml negli uomini, che rappresentano circa 1/6 delle concentrazioni plasmatiche di ANP determinate simultaneamente [17].

Il principale stimolo per il controllo del rilascio del BNP dagli atri e dai ventricoli appare essere lo stiramento miocitico [18] (Fig. 4).

Il metabolismo del BNP è ancora decisamente poco conosciuto, e sembra che sia l'ANP che il BNP dividano identici *pathways* metabolici. Tuttavia, sebbene le endopeptidasi clivano l'ANP generalmente nello stesso sito, il BNP porcino sembra essere clivato in siti differenti [19].

Nell'uomo, la più bassa attività di legame del BNP rispetto all'ANP ai recettori di clearance viene suggerita essere una ragione per la più lunga emivita plasmatica del BNP (circa 22 minuti) rispetto all'ANP [20] (Fig. 2).

### **Aspetti clinici**

Nell'uomo, il BNP viene sintetizzato dai miociti ventricolari a partire da un precursore ormonale, il pre-proBNP (134 aa) il cui clivaggio enzimatico determina la formazione di due strutture proteiche, il proBNP e il Peptide segnale, rispettivamente di 108 e 26 aminoacidi [21] (Fig. 5).

Il proBNP viene a sua volta scisso in due frammenti: il frammento N-terminale del proBNP (NT-proBNP) (1-76 aa) e il BNP (77-108 aa) [21] (Figura 5). Tali frammenti presentano una caratteristica struttura ad anello di 17 aminoacidi comune a tutti i peptici natriuretici.

Queste molecole vengono secrete in quantità equimolari da appositi granuli membranosi nell'ambiente extracellulare in risposta ad espansioni del volume ventricolare o a sovraccarico pressorio, e dividono lo stesso significato clinico e diagnostico [21].

Mentre l'NT-proBNP risulta biologicamente inattivo, il BNP promuove la vasodilatazione periferica sia venosa che arteriosa e favorisce i processi di natriuresi e diuresi al fine di ridurre il ritorno venoso al cuore.

Come conseguenza diretta delle azioni periferiche di questo peptide si assiste così alla riduzione del riempimento ventricolare e alla compensazione delle modificazioni fisiopatologiche (in particolare lo stress di parete) che ne hanno indotto la secrezione (Fig. 4).

Data l'elettività della sede di sintesi, il BNP e l'NT-proBNP possono essere considerati i principali rappresentanti del sistema dei peptidi natriuretici in grado

di riflettere eventuali alterazioni nella pressione di riempimento ventricolare sinistro e nella pressione di incuneamento capillare polmonare [12,22,23], con conseguente aumento dello stress di parete e relativo danno della funzione ventricolare [24].

Questo assunto è alla base dell'utilizzo del BNP come marker diagnostico dell'insufficienza cardiaca (Fig. 6) e come indicatore prognostico della mortalità nei pazienti con disfunzione ventricolare sistolica e/o diastolica [25-28].

È tuttavia fondamentale considerare una serie di fattori che possono influenzare i livelli plasmatici di BNP e NT-pro-BNP:

1) età: la concentrazione plasmatica media di BNP è  $26.2 \pm 1.8$  pg/mL nei soggetti con età compresa fra i 55 e 64 anni;  $31.0 \pm 2.4$  pg/mL per i soggetti tra i 65 e 74 anni;  $63.7 \pm 6$  pg/mL per i pazienti ultrasettantacinquenni (U.S. Food and Drug Administration [FDA], Biosite Diagnostics) [25,29];

2)  sesso: i valori di BNP nelle donne sono più elevati di circa 5-10 pg/ml rispetto agli uomini ( $76.5 \pm 3.5$  versus  $63.7 \pm 6$  pg/mL dei pazienti con più di 75 anni), probabilmente in correlazione ad una maggiore rigidità di parete a livello ventricolare [25,30,31];

3) patologie polmonari: spesso alterazioni della pressione polmonare sono associate alla presenza di disfunzioni del ventricolo destro con conseguente incremento dei livelli di BNP [21,32];

4) funzione renale: una riduzione rilevante della clearance della creatinina si associa ad un sovraccarico ventricolare, secondario alla ritenzione di acqua e sali, da cui dipendono le modificazioni dei valori di BNP [21,25].

In particolare, è possibile apprezzare una forte correlazione soprattutto tra i livelli plasmatici di NT-proBNP e tali parametri, dato che questo peptide viene escreto a livello renale ed ha un cut-off strettamente dipendente dall'età dei pazienti, verosimilmente in relazione alla stessa riduzione funzionale età-correlata dei glomeruli renali [33].

L' NT-proBNP, adottato quindi come espressione della funzione cardio-renale, trova ampia applicazione in ambito sperimentale secondariamente al basso costo della sua determinazione benché il BNP presenti una minore suscettibilità alle variazioni connesse all'età e alla funzione renale (Tab. 2) [21].

Bisogna infine ricordare la pressoché nulla influenza di ipertensione arteriosa e diabete sui valori plasmatici dei peptidi natriuretici, entrambe condizioni patologiche estremamente frequenti nella popolazione anziana [34,35].

Negli ultimi anni il dosaggio delle concentrazioni plasmatiche del BNP ha assunto sempre maggiore rilevanza nella diagnosi rapida, in emergenza, di

insufficienza cardiaca congestizia e nella diagnostica differenziale tra dispnea di natura cardiaca e dispnea da altra causa (embolia polmonare, asma, insufficienza renale) [21,31,36].

Infatti, le concentrazioni ematiche di BNP sono direttamente proporzionali al grado di dispnea definito dalla classificazione della New York Heart Association ( NYHA) in base alla stretta dipendenza esistente tra i livelli del peptide natriuretico e la pressione telediastolica che a sua volta correla con la severità della sintomatologia manifestata dal paziente [25,31] (Fig. 6).

Ovviamente il dosaggio del peptide natriuretico deve essere integrato con i reperti anamnestici, obiettivi e strumentali affinché possa essere attuata un'adeguata analisi comparativa.

Il cut-off del BNP utilizzato a scopo diagnostico è  $\geq 100$  pg/ml, a cui corrisponde una sensibilità e specificità maggiori del 90% [25]; il cut-off dell' NT-pro-BNP è pari a 125 pg/mL per soggetti con età inferiore ai 75 anni, 450 pg/mL per gli ultrasessantacinquenni [21].

Il BNP potrebbe trovare indicazioni anche nei programmi di screening per la disfunzione ventricolare sinistra in associazione all'ecocardiografia, con cut-off inferiore rispetto ai valori prima citati ( $>20$  pg/mL) [37,38].

BNP e NT-proBNP possono inoltre trovare applicazione nell'ambito della diagnostica di patologie quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e soprattutto la sindrome coronarica acuta [21,39-42].

I parametri ormonali possono infatti incrementarsi in corso di angina instabile o di infarto miocardico acuto in diretta proporzione con la severità della malattia coronarica e dell'estensione del miocardio a rischio [43,44].

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta, le concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP assumono anche un forte valore prognostico così come i livelli di BNP possono essere predittivi di eventi ischemici ricorrenti [45].

Infine, va tenuto in considerazione il ruolo prognostico di questi parametri laboratoristici nei soggetti anziani, in cui le concentrazioni plasmatiche dei peptidi natriuretici sono indicative non solo di una eventuale peggioramento età-correlato della funzione diastolica (indipendente dalla funzione renale), ma anche di possibili processi patologici caratterizzati da incrementi delle pressioni ventricolari e riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Il BNP risulta essere correlato all'ampiezza dell'area infartuale del miocardio ed al deterioramento della funzione ventricolare sinistra [46], ed i suoi incrementi si associano ad un aumentato rischio di mortalità a cinque anni [47].

Pertanto, il BNP potrebbe essere considerato un forte predittore indipendente del rimodellamento ventricolare in pazienti post-infartuati ed eventuali modifiche nei suoi livelli plasmatici mediate dall'esercizio fisico potrebbero assumere rilevanza nella prognosi *quoad vitam* sia della popolazione generale che di quella anziana.

È noto ormai da anni che, dopo infarto miocardio acuto (IMA), il training fisico determina effetti benefici sulla capacità funzionale cardiovascolare, sulla qualità di vita e la condizione psicologica del paziente, sui fattori di rischio per malattia cardiovascolare, sui tassi di mortalità e morbilità [48-50].

Sebbene alcuni studi hanno riportato che l'esercizio fisico in pazienti con recente infarto miocardico potrebbe influenzare negativamente l'evoluzione della cicatrice infartuale [51], altri studi hanno dimostrato che il training fisico ha effetti benefici contrastando il processo fisiopatologico caratteristico della fase post-infartuale, il "rimodellamento cardiaco", costituito da un incremento dello spessore di parete nei segmenti miocardici non coinvolti nel danno necrotico, un aumento della rigidità parietale secondaria ad involuzione fibrotica e una dilatazione della cavità ventricolare [52-56].

### **Protocolli di Ricerca**

L'attività di ricerca svolta nell'ambito del Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale (Coordinatore: Prof. Gianni Marone; Tutor: Prof. Carlo Vigorito) presso il Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Area Funzionale di Riabilitazione Cardiologica, Università di Napoli "Federico II", ha avuto i seguenti obiettivi:

1. valutare l'effetto del training fisico sui livelli plasmatici dell'NT-pro-BNP in pazienti adulti (Protocollo di Ricerca A) e anziani (Protocollo di Ricerca B) colpiti da infarto miocardico acuto.
2. valutare gli effetti a lungo termine del training fisico sul rimodellamento ventricolare sinistro post infartuale, chiarendo, parallelamente, il ruolo del monitoraggio seriato dell' NT-pro-BNP come marker biologico dell'evoluzione della funzione e del rimodellamento ventricolare sinistro (Protocollo di Ricerca C).

## Caratteristiche delle popolazione di studio

### Protocollo di Ricerca A

	Training (n=22)	Controllo (n=22) *
Età (anni)	55 ± 2	54 ± 3
M/F	19/3	20/2
IMA anteroseptale (n, %)	16 (73)	15 (68)
CK (valore max) (U/L)	2659 ± 536	2492 ± 662

\*  $p = ns$ .

**Legenda:** IMA, infarto miocardico acuto; CK, creatin chinasi; PTCA, angioplastica coronarica transluminale percutanea; NYHA, New York Heart Association, FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

## Protocollo di Ricerca B

	Training (n=20)	Controllo (n=20) *
Età (anni)	68.6 ± 2.3	68.2 ± 2.6
M/F	16/4	17/3
IMA anterosettale (n, %)	16 (80)	15 (75)

\*  $p = ns$ .

**Legenda:** IMA, infarto miocardico acuto; PTCA, angioplastica coronarica transluminale percutanea; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

## Protocollo di Ricerca C

\*  $p = ns$ .

	<b>Training (n=30)</b>	<b>Controllo (n=31) *</b>
Età (anni)	55.9 ± 2	55.1 ± 3
M/F	22/8	22/8
IMA anteroseptale (n, %)	17 (60)	17 (55)
CK (valore max) (U/L)	2852 ± 473	2738 ± 565

**Legenda:** IMA, infarto miocardico acuto; CK, creatin chinasi; PTCA, angioplastica coronarica transluminale percutanea; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra.

**Materiali e Metodi utilizzati nei Protocolli di Ricerca A, B e C**

### **Test Ergometrico Cardiopolmonare**

Tutti i pazienti inclusi nei Protocolli di Ricerca A, B e C hanno eseguito il test ergometrico cardiopolmonare (TECP) mediante utilizzo di un cicloergometro a freno elettromeccanico.

Prima di ogni test gli analizzatori di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> e un sensore di flusso di massa sono stati calibrati mediante, rispettivamente, l'uso di precisi misuratori di gas e di un insufflatore da tre litri di volume. Per stabilizzare le misurazioni dei gas, è stato chiesto a ciascun paziente di stare in posizione di riposo per 3 minuti sull'ergometro, prima di cominciare l'esercizio. Dopo circa un minuto di pedalata a carico 0 Watt, ha avuto inizio un protocollo di pedalata di 15 W/min con una frequenza costante di 55-65 giri/min, fino ad esaurimento muscolare del paziente. Durante il test, i soggetti sono stati costantemente monitorati con ECG e la pressione arteriosa è stata registrata manualmente ogni due minuti. Le misurazioni delle variazioni dei gas ematici sono ottenute respiro per respiro attraverso un carrello elettronico computerizzato (Vmax 29c, Sensor Medics, Yorba Linda, California).

Il picco del consumo di ossigeno (VO<sub>2picco</sub>) è registrato come il valore medio di VO<sub>2</sub> durante gli ultimi 20 secondi del test ed espresso in ml/kg/min; il valore predetto di VO<sub>2picco</sub> è determinato tenendo conto anche di sesso, età, peso ed altezza del paziente. Alla fine del test cardiopolmonare, è stato domandato ai pazienti il motivo che li inducesse ad interrompere l' esercizio. Il rapporto tra ventilazione minuto (VE) e produzione di CO<sub>2</sub> (VE/VCO<sub>2slope</sub>) è stata

rappresentata su grafico e registrata ogni 10 secondi dell'esercizio. Sia VE che  $VCO_2$  sono espresse in L/min e calcolate come una funzione lineare, escludendo quella porzione non lineare del rapporto presente all'inizio della fase acidotica della ventilazione [57-59].

**Esame ecocardiografico con valutazione Doppler**

L'esame ecocardiografico/Doppler è stato eseguito ad una media di giorni 1 (range 0-3) dopo il ricovero ordinario nell'Area Funzionale di Riabilitazione Cardiologica e nelle successive date prefissate per il follow-up. I dati riguardanti ciascun esame ecocardiografico sono stati raccolti prospetticamente, e i parametri di interesse sono stati specificati *a priori*. Le misurazioni sono state acquisite almeno in duplicato.

Proiezioni standard, comprendenti parasternale asse-lungo, asse-corto a livello dei muscoli papillari, e apicale 4- e 2-camere, sono state ottenute in accordo alle Linee Guida dell'America Society of Echocardiography (ASE) [60].

La valutazione della camera atriale sinistra comprendeva l'acquisizione dei seguenti parametri: diametro atriale (AS), area AS in 4 camere, volume AS indicizzato. In accordo con la pratica clinica, è stato acquisito anche il diametro AS non-indicizzato, considerando 40mm come cut-off di normalità [61]. Il volume AS è stato valutato in tutti i pazienti mediante metodica area-lunghezza biplanare modificata all'inizio della sistole atriale (onda P all'ecg). Questo metodo, così come il metodo dei dischi di Simpson, sono stati ampiamente validati [62,63].

La valutazione delle camera ventricolare sinistra comprendeva l'acquisizione dei seguenti parametri: volume telediastolico (LVEDV), volume telesistolico (LVESV), spessore telediastolico del setto anteriore e della parete posteriore, valutazione M-mode della frazione di eiezione (FEVS) [60]. Sono state inoltre

valutate la morfologia e la funzione delle sezioni cardiache destre (atrio e ventricolo) [60].

Il flusso transmitralico è stato valutato con metodica Doppler ad onda pulsata (prima e dopo manovra di Valsalva) dalla proiezione apicale 4-camere. [64].

Il flusso venoso polmonare è stato registrato con metodica Doppler ad onda pulsata con volume campione posizionato a circa 1 cm dalla vena polmonare superiore destra [64].

Il pattern di riempimento diastolico è stato categorizzato come normale (grado 0), anomalo rilasciamento (grado 1), pattern pseudonormalizzato (grade 2), o restrittivo (grado 3) [65]. E' stato infine valutato sia il flusso transvalvolare aortico che quello tricuspidalico [64].

Tutte le misurazioni ecocardiografiche sono state indicizzate per area di superficie corporea ( $m^2$ ), indice di massa corporea (BMI) ( $kg/m^2$ ), e altezza (cm).

### **Dosaggio dell'NT-proBNP**

I campioni ematici dei singoli pazienti sono stati raccolti tra le ore 8 e 9 del mattino, in apposite provette contenenti acido etilendiamino tetra-acetico (EDTA), sia a livello basale che nei diversi tempi di follow-up.

In particolare, è stata posta attenzione a non eseguire il prelievo ematico dei campioni a breve distanza di tempo (entro 24 ore) dalle sedute di training fisico o dall'esecuzione del test cardiopolmonare.

Il plasma-EDTA è stato separato mediante centrifugazione e conservato a -20°C. L'NT-pro-BNP è stato determinato con metodica immunochimica mediante apparecchiatura Elecsys 2010 (Roche diagnostics, Milano, Italia). Il range analitico era compreso tra 5 e 35.000 pg/ml [33].

### **Programma di Riabilitazione Cardiologica**

Il protocollo di training fisico è stato eseguito in regime ambulatoriale presso l'Area Funzionale di Riabilitazione Cardiologica, Università di Napoli "Federico II", con una media di 3-4 sedute settimanali. Le sessioni di training sono state effettuate in presenza di un cardiologo e un fisioterapista, con monitoraggio continua dell'elettrocardiogramma.

Ciascuna sessione di training è stata preceduta da un periodo di 5 minuti di riscaldamento muscolare e seguito da 5 minuti di decondizionamento post-stress. Il programma di esercizio è stato eseguito per una durata di 30 minuti su un cicloergometro alla frequenza cardiaca target del 60-70% del picco di  $VO_2$  raggiunto al test ergometrico cardiopolmonare limitato da sintomi iniziale. Il protocollo di esercizio è stato eseguito con un aumento graduale del carico lavorativo (watts) fino al raggiungimento del target predefinito.

In accordo alle recenti Linee Guida [66-68], ulteriori componenti del programma di Riabilitazione Cardiologica includevano: valutazione ed intervento psicologico individuale e di gruppo, counseling alimentare, controllo dei fattori di rischio e prevenzione secondaria, gestione dello stress, consigli sulla cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta e sull'implementazione del livello di attività fisica nel tempo libero.

### **Analisi statistica**

L'analisi statistica delle variabili di tipo descrittivo sono state fornite in termini di media (M)  $\pm$  deviazione standard (DS). Il confronto tra i gruppi per le variabili continue è stato eseguito mediante test *t* di Student. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per valutare l'associazione tra le modifiche dell'NT-proBNP e i parametri ecocardiografici e cardiopolmonari. Le differenze tra i due gruppi e le modifiche nel tempo in ciascun gruppo (*time effect*), così come ciascuna interazione (*interaction*, differenza della variazione nel tempo tra i due gruppi) sono state valutate mediante *two-way ANOVA* per misure ripetute. L'analisi di regressione lineare multivariata è stata utilizzata per valutare il grado di associazione tra età, sesso, BMI, VO<sub>2picco</sub>, valori basali di NT-proBNP e appartenenza al gruppo Training vs. rimodellamento ventricolare sinistro ( $\Delta$ LVEDV). La significatività statistica è soddisfatta per valori di  $p < 0.05$ . L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS versione 11.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## **Risultati**

### **Protocollo di Ricerca A**

I pazienti arruolati nel programma di training di 3 mesi (Training) mostravano una riduzione dei livelli plasmatici dell'NT-proBNP mentre non si osservavano variazioni nel gruppo controllo (Tab. 3) (Fig. 7A).

I pazienti del gruppo training, mostravano inoltre un incremento dei parametri cardiopolmonare di esercizio (Tab. 3); e una correlazione inversa tra le modifiche dei livelli di NT-proBNP e del consumo di ossigeno al picco dell'esercizio ( $VO_{2\text{picco}}$ ) (Fig. 8A).

Non abbiamo osservato invece, alcuna variazione significativa dei parametri ecocardiografico relativi a frazione di eiezione (FEVS), e volumetria ventricolare sinistra telediastolica e telesistolica (LVEDV, LVESV rispettivamente); mentre l'esame flussimetrico transvalvolare mitralico ha mostrato un incremento significativo sia dell'onda E che del rapporto E/A (Tab. 3), ed una significativa correlazione inversa tra le modifiche dei livelli di NT-proBNP e le modifiche del rapporto E/A ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.01$ ) (Fig. 8B).

Al follow-up del 3 mese, il gruppo controllo non mostrava variazioni significative nei parametri clinici, ecocardiografici e di funzione cardiopolmonare (Tab. 3).

## **Protocollo di Ricerca B**

Dopo 3 mesi di training, I pazienti del gruppo intervento (training) mostravano una riduzione significativa dei livelli di NT-proBNP e un miglioramento significativo dei parametri di funzione cardiopolmonare (Tab. 4).

Nel gruppo training è stata osservata una significativa correlazione inversa tra le modifiche dei livelli plasmatici di NT-proBNP e le modifiche del  $VO_{2\text{picco}}$  ( $r = -0.67, p < 0.01$ ) (Fig. 8C).

Non abbiamo osservato invece, alcuna variazione significativa dei parametri ecocardiografico relativi a frazione di eiezione (FEVS), e volumetria ventricolare sinistra telediastolica e telesistolica (LVEDV, LVESV rispettivamente) (Tab. 4).

L'esame flussimetrico transvalvolare mitralico ha mostrato un incremento significativo sia dell'onda E che del rapporto E/A (Tab. 4), ed una significativa correlazione inversa tra le modifiche dei livelli di NT-proBNP e le modifiche dell'onda E ( $r = -0.42, p < 0.01$ ) (Fig. 8D) e del rapporto E/A ( $r = 0.60, p < 0.01$ ) (Fig. 8E). Una correlazione significativa è stata inoltre osservata tra le modifiche dell'onda E e le modifiche del  $VO_{2\text{picco}}$  ( $r = -0.72, p < 0.01$ ) (Fig. 8F).

Al follow-up del 3 mese, il gruppo controllo non mostrava variazioni significative nei parametri clinici, ecocardiografici e di funzione cardiopolmonare (Tab. 4).

### **Protocollo di Ricerca C**

Al follow-up del 6 mese, il gruppo training mostrava un miglioramento significativo dei parametri cardiopolmonari e di capacità funzionale mentre nessuna variazione significativa veniva documentata nel gruppo controllo.

Dopo 6 mesi, il gruppo training mostrava valori dei parametri cardiopolmonare e di capacità funzionale più alti rispetto al gruppo controllo (Tab. 5).

Entrambi i gruppi hanno mostrato una significativa ( $p < 0.001$ ) riduzione dei livelli plasmatici di NT-proBNP; tuttavia, al 6 mese, i livelli plasmatici erano più alti nel gruppo controllo rispetto al gruppo training ( $p < 0.001$ ) (Tab. 5).

Nel gruppo training è stato osservato un aumento dell'onda E e del rapporto E/A, mentre nel gruppo controllo non sono state osservate variazioni significative (Tab. 5).

Il gruppo training ha mostrato una riduzione significativa dei volumi telediastolico e telesistolico ventricolare sinistro mentre nel gruppo controllo abbiamo osservato un aumento di entrambi i parametri (Tab.5).

Abbiamo inoltre osservato una correlazione significativa ( $r = 0.858$ ,  $p < 0.001$ ) tra le modifiche dei livelli di NT-proBNP e del volume telediastolico ventricolare sinistro (LVEDV) (Fig. 9).

L'analisi di regressione lineare multivariata ha evidenziato che soltanto i valori basali di NT-proBNP e l'appartenenza al gruppo training erano significativamente associati alle modifiche del LVEDV [Gruppo

(training/controllo),  $\beta=0.817$ ,  $r^2=0.686$ ,  $p<0.001$ ; valori basali di NT-proBNP,  $\beta=0.358$ ,  $r^2=0.814$ ,  $p<0.001$ ).

A ciascun livello di valore basali di NT-proBNP, le modifiche del LVEDV al 6 mese erano inferiori nel gruppo training rispetto al controllo (Fig. 10). Nei pazienti del gruppo training abbiamo inoltre osservato una correlazione inversa tra le variazioni al 6 mese dell' NT-proBNP e le variazioni del  $VO_{2\text{picco}}$  ( $r=-0.556$ ,  $p<0.001$ ) e dell'onda E ( $r=-0.435$ ,  $p<0.001$ ).

**I Protocolli di Ricerca A, B, e C hanno prodotto risultati che sono stati pubblicati su riviste internazionali:**

**Protocollo A**

**Giallauria F**, De Lorenzo A, Pilerci F, Manakos A, Lucci R, Psaroudaki M, D'Agostino M, Del Forno D, Vigorito C. Reduction of NT-pro-BNP Levels with Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13(4):625-632 [69]

**Protocollo B**

**Giallauria F**, Lucci R, De Lorenzo A, D'Agostino M, Del Forno D, Vigorito C. Favourable Effects of Exercise Training on N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction. *Age Ageing* 2006;35(6):601-607 [70]

**Protocollo C**

**Giallauria F**, Cirillo P, De Lorenzo A, Lucci R, Pacileo M, Manakos A, Del Forno D, Orio F, Vitale DF, Chiariello M, Vigorito C. Left Ventricular Remodeling in Patients with Moderate Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction: Favourable Effects of Exercise Training and Predictive Role of N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, in press [71]

## **Discussione**

Il risultato di maggiore interesse che abbiamo osservato è stato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di NT-proBNP indotta dal training fisico effettuato nell'ambito di una Programma di Riabilitazione Cardiologica post IMA [69]. Tale risultato è stato successivamente confermato in una popolazione di anziani infartuati [70].

Sebbene la ragione della riduzione dei livelli di NT-proBNP nei pazienti allenati è poco chiara, è verosimilmente probabile che la riduzione dello stress parietale ventricolare sinistro abbia avuto un ruolo fondamentale.

Il BNP è regolato principalmente da modifiche dello stress parietale e la sua induzione rappresenta una delle fasi precoci nell'induzione della cascata di dilatazione e rimodellamento anomalo del ventricolo sinistro post IMA [24,72]. Tuttavia, questa osservazione deve essere analizzata in assenza di evidenza di rimodellamento ventricolare sinistro in entrambi i gruppi di pazienti (training e controllo).

Il grado di rimodellamento ventricolare sinistro, un processo caratterizzato dall'aumento dello spessore parietale dei segmenti non infartuati e dalla dilatazione della cavità ventricolare sinistra [73], è un importante fattore prognostico dopo IMA [52].

Tuttavia, è stata posta una considerevole attenzione per chiarire se il training fisico in qualche modo interferisce sul rimodellamento ventricolare durante la fase cronica post IMA [52]. Jugdutt et al [51] ha riportato che in pazienti con

asinergia ventricolare sinistra del 18% o superiore mostravano un deterioramento topografico a bassi livelli di training nella fase cronica post IMA. Gli stessi Autori hanno ipotizzato che lo stress emodinamico indotto dall'esercizio poteva risultare in un ulteriore stiramento della cicatrice infartuale con dilatazione della camera cardiaca e formazione di aneurisma nei pazienti con IMA trasmurale esteso non completamente guarito [51].

Di contro, altri ricercatori hanno documentato il contrario rispetto alla relazione tra training e rimodellamento ventricolare sinistro. Nel trial *Exercise in Anterior Myocardial Infarction* (EAMI), Giannuzzi et al [52] ha riportato che i pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra post IMA hanno una maggiore predisposizione al rimodellamento cardiaco e che 6 mesi di training non influenzavano negativamente bensì prevenivano questo deterioramento spontaneo.

Lo studio *Exercise in Left Ventricular Dysfunction* (ELVD), ha mostrato una prevenzione del rimodellamento ventricolare sfavorevole in pazienti con disfunzione sistolica post IMA [54]. Questi risultati sono stati poi confermati nello studio ELVD-CHF in paziente con severa disfunzione ventricolare sinistra post infartuale (FEVS<30%) e storia di scompenso cardiaco cronico.

Otsuka et al [55] ha dimostrato che i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato-severo hanno effetti benefici indotti dal training iniziato precocemente dopo IMA, senza induzione del processo di rimodellamento ventricolare sinistro. Dubach et al [74] non ha riportato

differenze tra gruppo esercizio e controllo nelle misure volumetriche e di frazione di eiezione del ventricolo sinistro ottenute mediante risonanza magnetica cardiaca in pazienti post IMA.

Le differenze tra questi Autori circa l'influenza del training sul rimodellamento ventricolare sinistro sono verosimilmente dovute a differenze nella entità della cicatrice infartuale e della FEVS, al tempo intercorso tra IMA e programma di training, alla durata del training ed infine, al trattamento farmacologico somministrato.

I pazienti arruolati nei protocolli di ricerca A e B (sia nel gruppo training che nel gruppo controllo), con moderata disfunzione sistolica ventricolare sinistra e volumi telediastolici ai limiti superiori, arruolati subito dopo IMA, non mostravano nessun segno di rimodellamento ventricolare sinistro al 3 mese di follow-up, confermando l'assenza di influenza negativa del training nell'evoluzione della funzione ventricolare sinistra e nelle dimensioni cardiache.

Tuttavia, questo potrebbe essere spiegato, almeno in parte, dal piuttosto precoce tempo di osservazione (3 mesi) dei nostri pazienti post IMA, immediatamente arruolati nel programma di Riabilitazione Cardiologica.

Altre ricerche hanno documentato che le differenze circa il rimodellamento ventricolare sinistro dopo IMA tra pazienti sottoposti a programmi di training e controlli devono essere osservate dopo almeno 6 mesi [53,54].

L'osservazione dell'effetto del training sul rimodellamento ventricolare sinistro post IMA e la relazione con i peptidi natriuretici è stato l'oggetto del Protocollo di Ricerca C [71].

Questo studio randomizzato controllato ha documentato che 6 mesi di training in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post IMA di grado moderato hanno un effetto anti-rimodellamento, mentre nel gruppo controllo si verificava un rimodellamento sfavorevole del ventricolo sinistro [71].

Gli effetti favorevoli del training sul rimodellamento cardiaco post IMA possono essere dovuti sia all'effetto benefico del training sul bilancio simpato-vagale [75,76], diminuendo lo stress parietale durante esercizio, migliorando la funzione endoteliale [77], o migliorando la contrattilità del miocardio ibernato [78].

La diminuzione indotta dal training dello stress parietale ventricolare sinistro è anche suggerita dall'aumento, documentato con ecocardiogramma-Doppler, dell'onda E e del rapporto E/A, e dalla significativa correlazione inversa tra le modifiche dell'NT-proBNP e le modifiche dell'onda E, indice di miglioramento del riempimento diastolico precoce e, di riflesso, di riduzione dello stress ventricolare sinistro e del precarico [79]. L'onda E ed il rapporto E/A non variavano nel gruppo controllo, che mostrava rimodellamento ventricolare sinistro ed una modesta riduzione dei livelli di NT-proBNP.

Come già accennato, la riduzione dello stress parietale può anche essere attribuita al miglioramento indotto dall'esercizio della funzione endoteliale

[77,80], uno dei maggiori determinanti della capacità funzionale indotta dal training.

Questa interpretazione è supportata dalla significativa correlazione osservata tra le modifiche dell'NT-proBNP e del  $VO_{2\text{picco}}$ , un parametro che esprime la capacità funzionale massimale e ben correla con il miglioramento della funzione endoteliale [71,80].

In conclusione, i risultati dei tre Protocolli di Ricerca eseguiti durante il triennio di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale (XX ciclo) hanno evidenziato gli effetti benefici del training fisico nell'ambito di programmi di Riabilitazione Cardiologica post IMA sulla capacità funzionale cardiopolmonare e sul bilancio simpato-vagale [75], sulla funzione di riempimento diastolico e sullo stress parietale ventricolare sinistro [69-71], sui livelli di NT-proBNP e sul rimodellamento ventricolare sinistro [69-71], in popolazioni di pazienti adulti e anziani.

## **Bibliografia**

1. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992;44:479-602.
2. Fyhrquist F, Tikkanen I. Atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988;62:20A-24A.
3. Ogawa T, Linz W, Stevenson M, et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996;93:2059-67.
4. Calderone A, Takahashi N, Izzo NJ Jr, et al. Pressure- and volume-induced left ventricular hypertrophies are associated with distinct myocyte phenotypes and differential induction of peptide growth factor mRNAs. *Circulation* 1995;92:2385-90.
5. Klinger JR, Arnal F, Warburton RR, et al. Downregulation of pulmonary atrial natriuretic peptide receptors in rats exposed to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1994;77:1309-16.
6. Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, et al. Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79:723-9.
7. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.

8. Dagnino L, Drouin J, Nemer M. Differential expression of natriuretic peptide genes in cardiac and extracardiac tissues. *Mol Endocrinol* 1991;5:1292-300.
9. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, et al. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991;69:491-500.
10. Dagnino L, Lavigne JP, Nemer M. Increased transcripts for B-type natriuretic peptide in spontaneously hypertensive rats. Quantitative polymerase chain reaction for atrial and brain natriuretic peptide transcripts. *Hypertension* 1992;20:690-700.
11. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159:1427-34.
12. Yandle TG. Biochemistry of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994;235:561-76.
13. Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39.
14. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA, et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-9.

15. Nakamura S, Naruse M, Naruse K, et al. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes. *Am J Hypertens* 1991;4:909-12.
16. Ogawa T, Vatta M, Bruneau BG, et al. Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria. *Am J Physiol* 1999;276:H1977-86.
17. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
18. Ruskoaho H, Leskinen H, Magga J, et al. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. *J Mol Med* 1997;75:876-85.
19. Vogt-Schaden M, Gagelmann M, Hock D, et al. Degradation of porcine brain natriuretic peptide (pBNP-26) by endoprotease-24.11 from kidney cortical membranes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;161:1177-83.
20. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, et al. Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69:1500-6.
21. McCullough PA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide and multimarker approaches in cardiovascular medicine. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 4):S1-2.

22. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy. Evidence for BNP as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1280–1287.
23. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509–516.
24. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961-1970.
25. Maisel AS. B-type Natriuretic Peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2(Suppl 2):S13-S18.
26. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High level of plasma BNP at discharge is an independent risk factor for mortality and morbidity in patients with congestive heart failure [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:192A.
27. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392–2397.

28. Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666-675.
29. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, et al. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:371-377.
30. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976–982.
31. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure: primary results from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *N Engl J Med* 2002; 347:161–167.
32. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202–208.
33. Roche Diagnostics. ProBrain Natriuretic Peptide package insert. Indianapolis: Roche Diagnostics Inc., 2002.
34. Omland T, Knudsen CW, Westheim A, et al. The effect of hypertension on B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnoea: an analysis from the Breathing Not Properly Study [abstract]. *Circulation*. 2002;106:II-477.

35. Maisel AS, Kazanegra R, McCord J, et al. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnoea [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:182.
36. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-385.
37. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997; 350:1347–1351.
38. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998; 351:9–13
39. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002; 288:1252–1259.
40. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180:431–6.
41. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92:29–34.
42. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertropic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88:372-380.

43. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 132:101–107.
44. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Plasma N terminal probrain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84:421-424.
45. SoRelle R. Long reach of the N-terminal of B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;106:e9059.
46. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, et al. Relationship between plasma levels of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994; 85:334–40.
47. Wallen T, Landahl S, Hedner T, et al. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77:264–267.
48. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000; 102:1069-1073.
49. Ades PA. Medical progress: cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 345:892-902.

50. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation of patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116-682-692.
51. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional LV function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 12:362-372.
52. Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al. Long-term physical training and LV remodeling after myocardial infarction: results of the exercise in anterior myocardial infarction (EAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1821-1829.
53. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, et al. for the ELVD-CHF study group. Antiremodelling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2003; 108:554-559.
54. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, et al. Attenuation of unfavourable remodeling by exercise training in postinfarction patients with LV dysfunction. *Circulation* 1997; 96:1790-1797.
55. Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al. Effect of exercise training on myocardial remodeling in patients with reduced LV function after myocardial infarction. Application of magnetic resonance imaging. *Circulation* 1997; 95:2060-2067.
56. Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Bacior B, et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity

and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:85-91.

57. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation. Part I: definition of cardiopulmonary exercise testing parameters for appropriate use in chronic heart failure. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation Prevention; Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:150-164.

58. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part II: How to perform cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:300-311.

59. Statement on cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure due to left ventricular dysfunction: recommendations for performance and interpretation Part III: Interpretation of cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure and future applications. Task Force of the Italian Working Group on Cardiac Rehabilitation and Prevention (Gruppo Italiano

- di Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione, GICR); Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:485-494.
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
61. Tsang TS, Abharayatna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1018-23.
62. Kircher B, Abbott JA, Pau S, et al. Left atrial volume determination by biplane two-dimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Heart J* 1991;121:864-71.
63. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am J Cardiol* 1995;75:754-7.
64. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task

- Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-84.
65. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:865-75.
66. AHA; ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute; Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2130-9.
67. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:S1-S10.
68. Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, Fioretti P, Mendes M, Cohen-Solal A, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1273-1278.
69. Giallauria F, De Lorenzo A, Pilerici F, et al. Reduction of NT-pro-BNP Levels with Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Patients with Left

- Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:625-632.
70. Giallauria F, Lucci R, De Lorenzo A, et al. Favourable Effects of Exercise Training on N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide Plasma Levels in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction. *Age Ageing* 2006;35:601-607.
71. Giallauria F, Cirillo P, De Lorenzo A, et al. Left Ventricular Remodeling in Patients with Moderate Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction: Favourable Effects of Exercise Training and Predictive Role of N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, in press.
72. Tokola H, Hautala N, Marttila M, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79:646–653.
73. Mitchell GF, Lamas GA, Pfeffer MC. Ventricular remodelling after myocardial infarction. *Circulation* 1984; 70:645–649.
74. Otsuka Y, Takaki H, Okano Y, et al. Exercise training without ventricular remodelling in patients with moderate to severe LV dysfunction early after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2003; 87:237–244.
75. Giallauria F, De Lorenzo A, Pileggi F, et al. Long-Term Effects Of Cardiac Rehabilitation On End-Exercise Heart Rate Recovery After Myocardial Infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:544-550.

76. Giallauria F, Lucci R, Pietrosante M, et al. Exercise-based Cardiac Rehabilitation improves Heart Rate Recovery in Elderly Patients after Acute Myocardial Infarction. *J Gerontol Ser A-Biol Sci Med Sci* 2006; 61:713-717.
77. Walther C, Gielen S, Hambrecht R. The effect of exercise training on endothelial function in cardiovascular disease in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 2004; 32:129–134.
78. Belardinelli R, Georgiou D, Purcaro A. Low dose dobutamine echocardiography predicts improvement in functional capacity after exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy: prognostic implication. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1027–1034.
79. Wallmeyer K, Wann LS, Sagar KB, et al. The effect of changes in afterload on Doppler echocardiographic indexes of left ventricular performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1:135–140.
80. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98:2709–2715.

**Tabella 1.** Effetti dei peptidi natriuretici e dell'angiotensina II (AngII)

<b>Effetti biologici</b>	<b>Peptidi natriuretici</b>	<b>Angiotensina II</b>
<b>Vasocostrizione</b>	↓	↑
<b>Ipertrofia miocitica</b>	↓	↑
<b>Secrezione renale di sodio</b>	↑	↓
<b>Diuresi</b>	↑	↓
<b>Attività nervosa simpatica</b>	↓	↑
<b>Attività nervosa parasimpatica</b>	↑	↓
<b>Concentrazione aldosterone</b>	↓	↑
<b>Fibrosi</b>	↓	↑
<b>Secrezione reninica</b>	↓	↓

**Tabella 2.** Caratteristiche distintive dei peptici natriuretici ventricolari

<b>Caratteristica</b>	<b>BNP</b>	<b>NT-pro-</b>
<b>BNP</b>		
Componenti	Molecola BNP	Frammento NT (1-76) NT-pro-BNP (1-108)
Peso molecolare	3,5 Kd	8,5 Kd
Attività ormonale	Si	No, peptide inattivo
Genesi	Clivaggio dall' NT-pro-BNP	Rilasciato dai miociti ventricolari
Emivita	20 minuti	120 minuti
Meccanismo di clearance	Endopeptidasi neutre Clearance recettoriale	Clearance renale
Incrementi età-correlati	+	++++
Correlazione con tasso di filtrazione glomerulare	-0,20	-0,60
Cut-off(s) approvato per diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia	100 pg/ml	125 pg/ml per età <75 anni 450 pg/ml per età ≥75 anni
Approvato per valutazione severità dell'insufficienza cardiaca congestizia	Si	No
Approvato per prognosi in SCA	Si	No
Studi prospettivi nel dipartimento di emergenza completati	Si	No
Studi su screening di comunità completati	Si	Si

**Tabella 3.** Risultati Protocollo di Ricerca A

	Training (n = 22)		<i>P</i>	Controllo (n = 22)		<i>P</i>	Training vs. Controllo
	Base	3 mesi		Base	3 mesi		
<b>NT-proBNP, pg/mL</b>	1498 ± 438	470 ± 375	0.003	1384 ± 312	1296 ± 232	0.723	0.005
<b>VO<sub>2</sub>picco, mL/Kg/min</b>	16.3 ± 1.5	20.5 ± 2.3	<0.001	17 ± 0.2	17.8 ± 1.1	0.832	0.007
<b>VO<sub>2</sub>AT, mL/Kg/min</b>	11.6 ± 2.9	14 ± 3.1	0.019	11.5 ± 2.8	11.4 ± 3.5	0.788	0.121
<b>Watt<sub>max</sub>, watts</b>	97 ± 8	135 ± 6	<0.001	100 ± 4	107 ± 6	0.049	<0.001
<b>Watt<sub>max</sub>/VO<sub>2</sub>peak</b>	5.2 ± 0.3	6.5 ± 0.4	<0.001	6.1 ± 0.3	5.8 ± 0.3	0.137	<0.001
<b>FC<sub>riposo</sub>, beats/min</b>	74 ± 4	72 ± 3	0.035	70 ± 3	73 ± 2	0.032	0.021
<b>FC<sub>picco</sub>, beats/min</b>	128 ± 5	140 ± 6	0.026	130 ± 3	132 ± 5	0.254	0.018
<b>PAS<sub>riposo</sub>, mmHg</b>	121 ± 4	117 ± 4	0.312	122 ± 5	117 ± 5	0.464	0.732
<b>PAS<sub>picco</sub>, mmHg</b>	167 ± 4	162 ± 4	0.641	166 ± 4	164 ± 2	0.473	0.677
<b>LVEDV, mL/m<sup>2</sup></b>	72.8 ± 17.7	66.3 ± 20.2	0.342	73.6 ± 18.6	74.2 ± 16.1	0.624	0.556
<b>LVESV, mL/m<sup>2</sup></b>	32.8 ± 8.8	31.2 ± 8.9	0.671	32.4 ± 7.1	32.9 ± 6.4	0.710	0.724
<b>E/A ratio</b>	0.94 ± 0.12	1.25 ± 0.16	<0.001	0.98 ± 4.6	1.01 ± 4.9	0.216	<0.001
<b>FEVS, %</b>	45 ± 4.0	46.6 ± 3.1	0.346	45 ± 3.2	45 ± 2.9	0.814	0.758

**Tabella 4.** Risultati Protocollo di Ricerca B

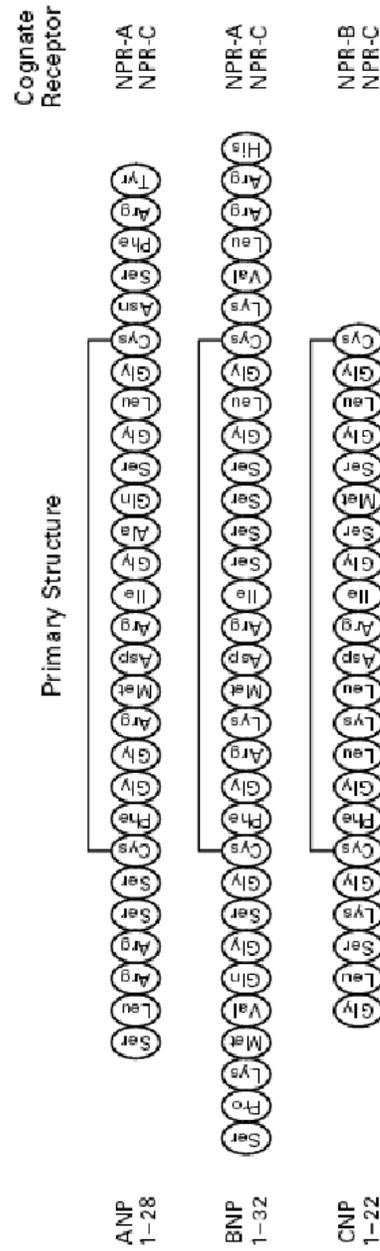
	Training (n = 20)		<i>P</i>	Controllo (n = 20)		<i>P</i>	Training vs. Controllo
	Base	3 mesi		Base	3 mesi		
<b>NT-proBNP, pg/mL</b>	1446.5 ± 475.2	435 ± 251	<.001	1506.2 ± 490.4	1490.4 ± 437.1	.637	<.001
<b>VO<sub>2</sub>picco, mL/Kg/min</b>	16.3 ± 1.4	20.8 ± 2.4	<.001	15.7 ± 1.5	15.3 ± 1.6	.142	<.001
<b>VO<sub>2</sub>AT, mL/Kg/min</b>	12.1 ± 1.1	15.7 ± 1.7	<.001	12.1 ± 0.9	12 ± 0.8	.396	<.001
<b>VE/VCO<sub>2</sub>slope</b>	34.1 ± 3.11	28.6 ± 1.6	<.001	34.2 ± 2.6	36.9 ± 2.1	.002	<.001
<b>Watt<sub>max</sub>, Watt</b>	85.7 ± 13.1	120.3 ± 14.5	<.001	84.8 ± 12.1	85.3 ± 12.3	.504	<.001
<b>FC<sub>riposo</sub>, beats/min</b>	71.1 ± 4.4	68.5 ± 3.1	.001	72.2 ± 7.4	73.0 ± 6.1	.310	.006
<b>FC<sub>picco</sub>, beats/min</b>	125.6 ± 5.7	140.6 ± 4.7	<.001	126.1 ± 5.0	126.6 ± 5.1	.411	<.001
<b>PAS<sub>riposo</sub>, mmHg</b>	128.8 ± 14.7	128.0 ± 6.5	.776	129.7 ± 13.3	131.7 ± 8.7	.447	.134
<b>PAS<sub>picco</sub>, mmHg</b>	162.2 ± 6.6	159.0 ± 7.7	<.001	162.5 ± 8.3	164.5 ± 6.0	.134	.016
<b>E/A ratio</b>	0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1	<.001	0.97 ± 0.1	0.99 ± 0.2	.612	.001
<b>LVEDV, mL/m<sup>2</sup></b>	75.7 ± 15.2	75.13 ± 15.7	.517	75.9 ± 11.7	77.2 ± 11.1	.208	.637
<b>LVESV, mL/m<sup>2</sup></b>	34.1 ± 8.1	33.9 ± 7.7	.693	34.0 ± 5.1	34.4 ± 5.2	.379	.833
<b>FEVS, %</b>	44.8 ± 4.0	44.6 ± 1.5	.894	44.8 ± 2.1	44.5 ± 1.6	.230	.840

**Tabella 5.** Risultati Protocollo di Ricerca C

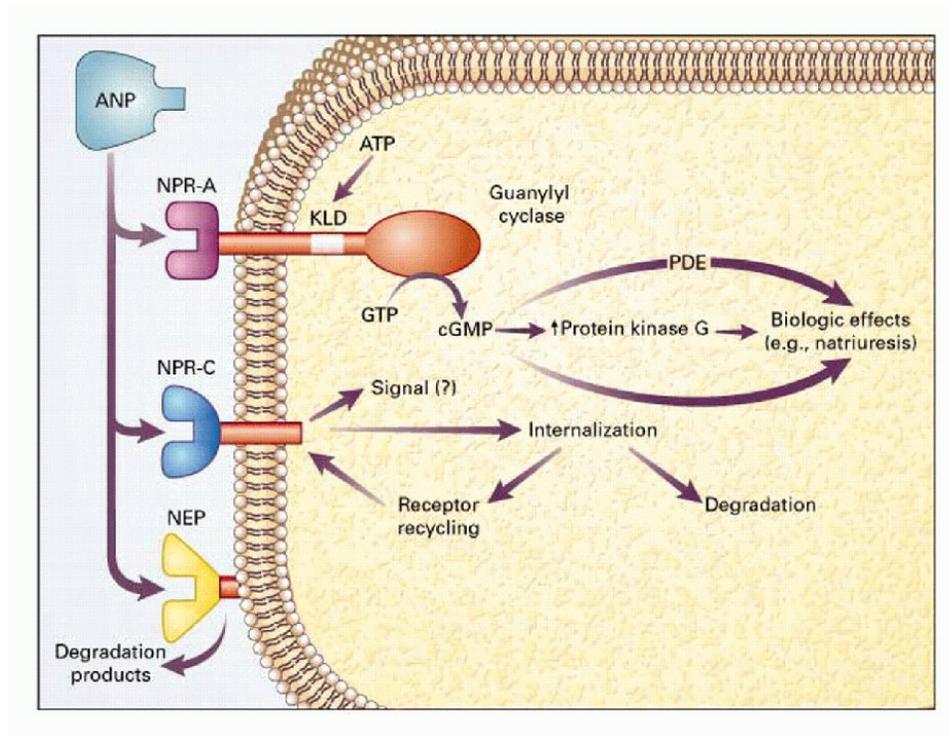
	Training (n = 28)		Controllo (n = 26)	
	Base	6 mesi	Base	6 mesi
<b>NT-proBNP, pg/mL</b>	1306 ± 278	413 ± 302 ¶	1323 ± 281	821 ± 347 ¶†
<b>VO<sub>2</sub>picco, mL/Kg/min</b>	16.4 ± 1.6	21.4 ± 2.3 ¶	16.3 ± 2.0	16.9 ± 1.3 †
<b>VO<sub>2</sub>AT, mL/Kg/min</b>	12.2 ± 1.5	15.2 ± 1.7 ¶	12.5 ± 1.3	11.8 ± 1.5 §†
<b>VE/VCO<sub>2</sub>slope</b>	34.1 ± 4.3	29.7 ± 3.7 ¶	32.9 ± 3.0	36.0 ± 3.1 ¶†
<b>Watt<sub>max</sub>, W</b>	97.9 ± 12.9	121.5 ± 13.0 ¶	98.1 ± 13.2	99.3 ± 15.2 †
<b>FC<sub>riposo</sub>, beats/min</b>	70.8 ± 4.7	68.3 ± 3.6 §	70.0 ± 5.3	71.3 ± 6.2 *
<b>FC<sub>picco</sub>, beats/min</b>	124.9 ± 5.1	140.7 ± 4.6 ¶	122.9 ± 5.4	125.7 ± 8.7 †
<b>PAS<sub>riposo</sub>, mmHg</b>	122.0 ± 11.9	118.2 ± 10.0	121.1 ± 10.0	122.2 ± 8.1
<b>PAS<sub>picco</sub>, mmHg</b>	162.8 ± 7.1	159.5 ± 6.3 §	161.4 ± 10.8	159.7 ± 7.7
<b>F/A ratio</b>	0.98 ± 0.1	1.22 ± 0.2 ¶	1.0 ± 0.14	1.0 ± 0.15 †

\*p<0.05, †p<0.001, *interaction*; §p<0.05, ¶p<0.001, *time effect*.

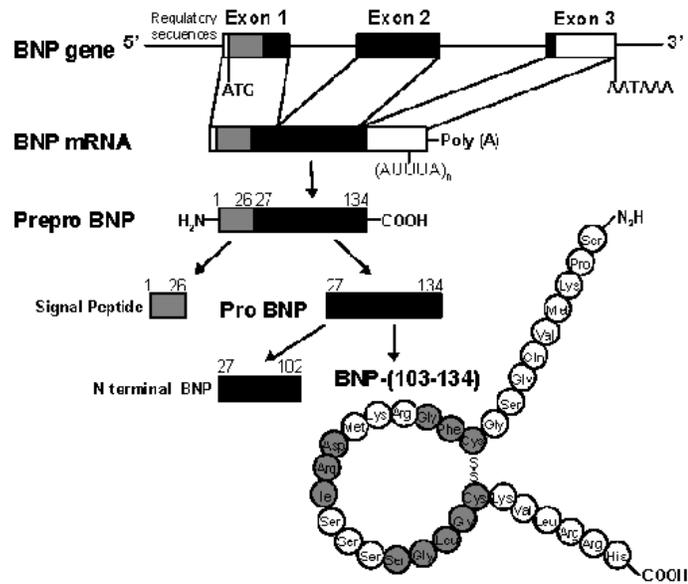
**Figura 1:** Famiglia dei peptidi natriuretici nei mammiferi



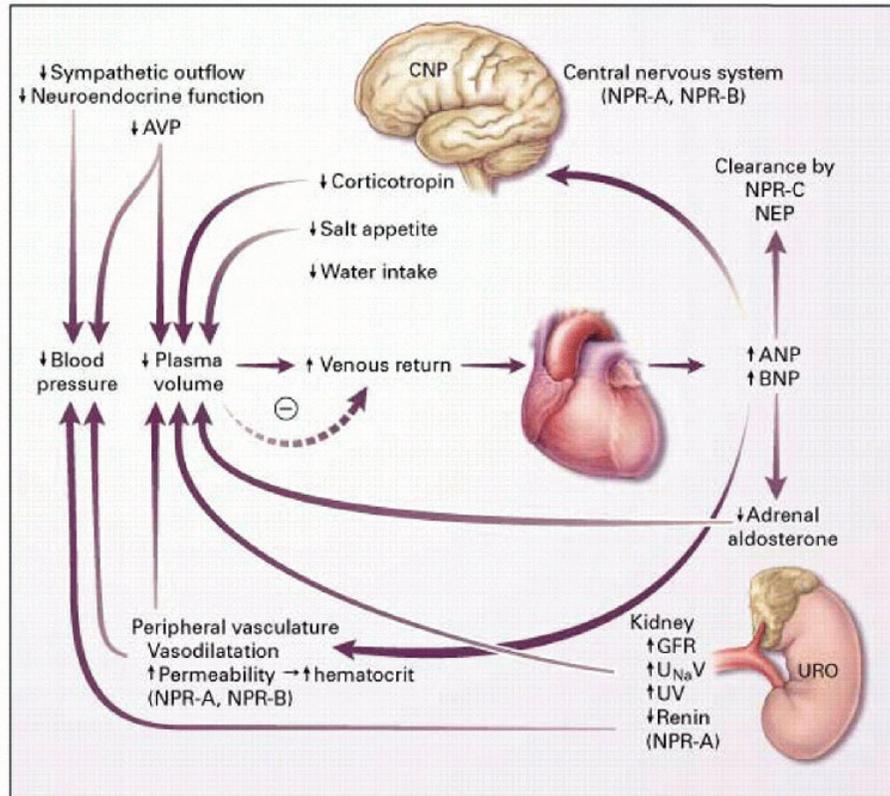
**Figura 2:** Trasduzione del segnale all'interno della cellula e rimozione ed inattivazione degli stessi ormoni mediante legame dei peptidi natriuretici circolanti a tre diversi recettori di membrana (NPRs) accoppiati a proteine G.



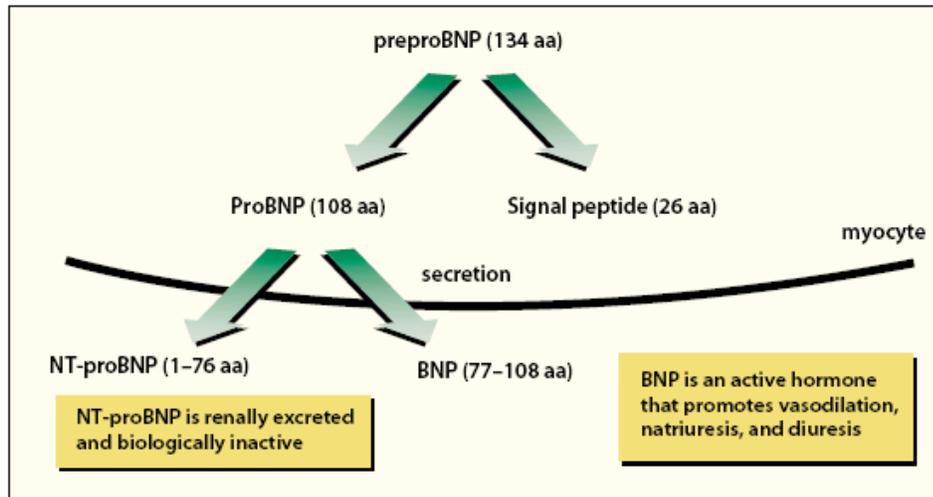
**Figura 3:** Struttura del gene e pathway biosintetico del BNP umano (modificato da Nakao et al, 1991, #20). Le aree ombreggiate del peptide indicano identici aminoacidi tra BNP, ANP e CNP.



**Figura 4.** Meccanismi di azione dei peptidi natriuretici.

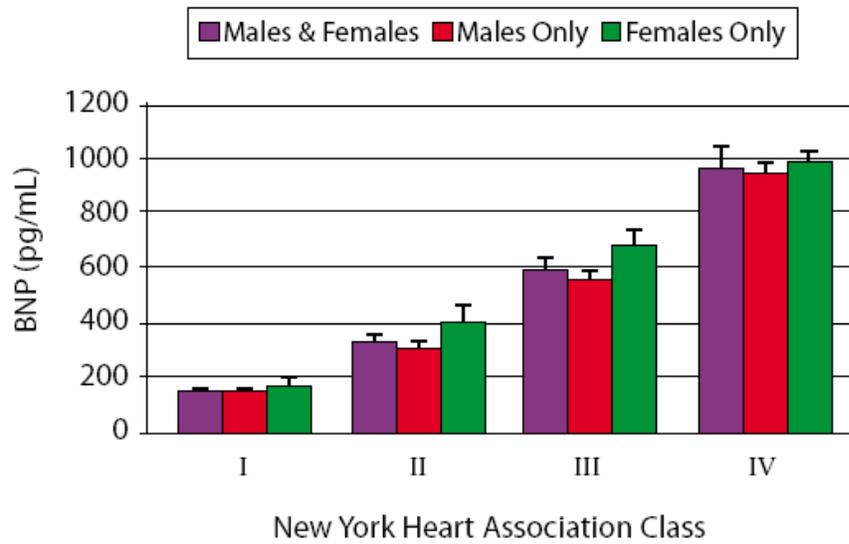


**Figura 5.** Peptidi natriuretici cardiaci nell'uomo.  
BNP, B-type natriuretic peptide; NT, N-terminale; aa, aminoacidi.



McCullough PA et al., Rev Cardiovasc Med 2003;4:72-80

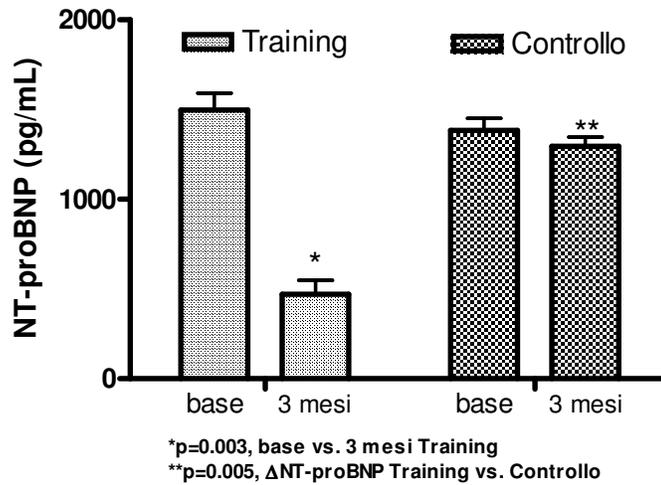
**Figura 6.** Correlazione tra livelli plasmatici di B-type Natriuretic Peptide (BNP) e dispnea, secondo la Classe NYHA in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia.



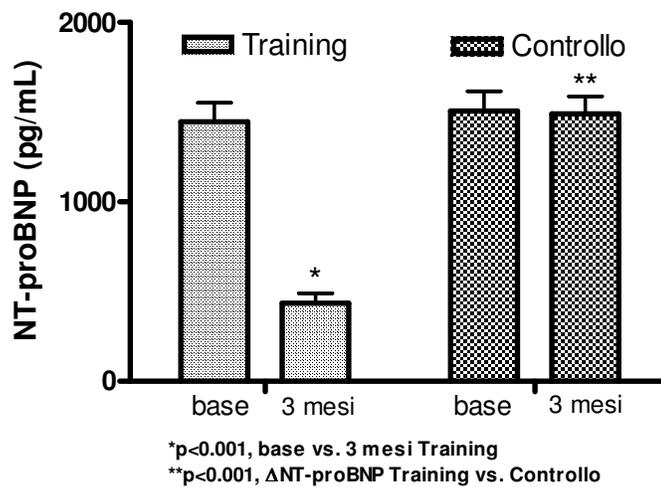
Maisel AL, Rev Cardiovasc Med 2001;2(Suppl. 2):S13-S18.

**Figura 7.** Effetto del training fisico nell'ambito di un programma di Riabilitazione Cardiologica sui livelli plasmatici di NT-proBNP (pg/mL) in pazienti adulti (**Protocollo di Ricerca A**) e in pazienti anziani (**Protocollo di Ricerca B**) colpiti da infarto miocardico acuto.

7A



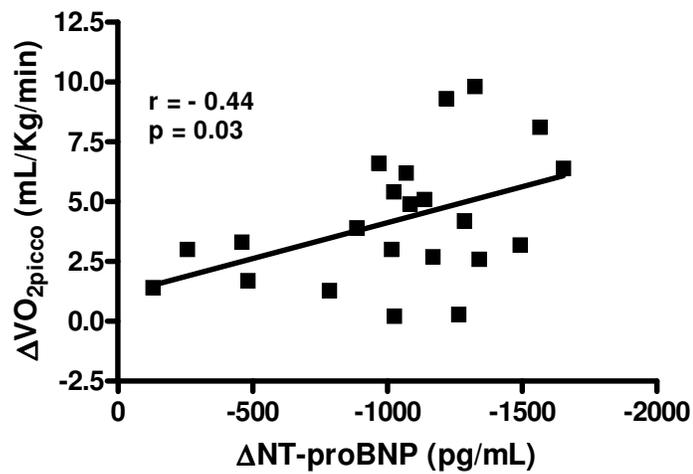
7B



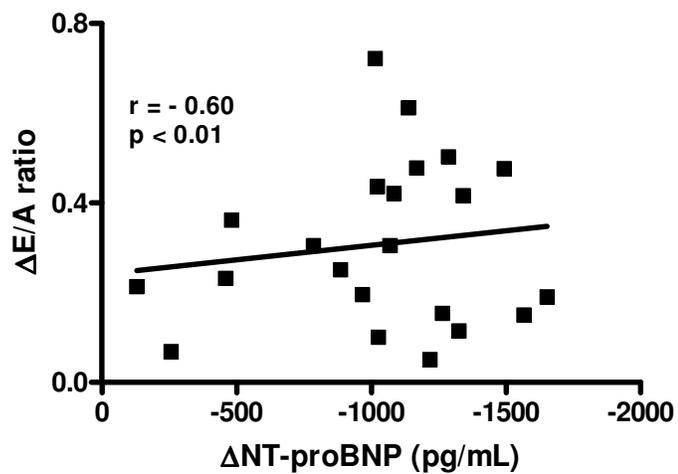
**Figura 8.** Correlazione tra le modifiche dei livelli plasmatici di NT-proBNP (pg/mL), e le modifiche del consumo di ossigeno al picco ( $\Delta VO_{2\text{picco}}$ , mL/Kg/min) e della funzione diastolica ventricolare sinistra [onda E (cm/s), onda A (cm/s), E/A ratio] indotte dall'esercizio in pazienti adulti (**Protocollo di Ricerca A**) e in pazienti anziani (**Protocollo di Ricerca B**) colpiti da infarto miocardico acuto.

**Protocollo di Ricerca A**

8A

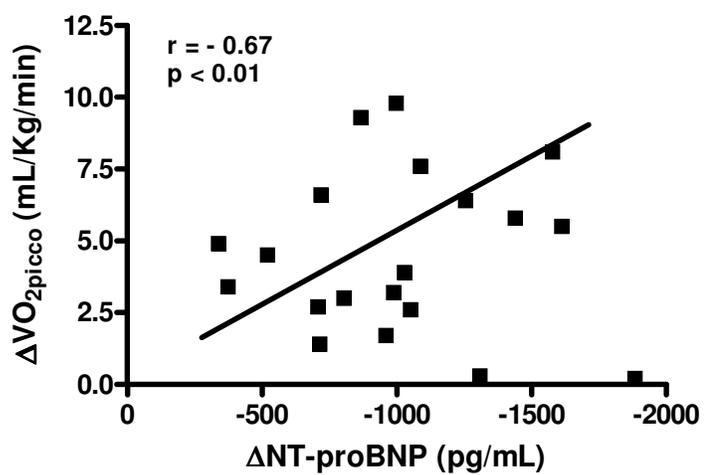


8B

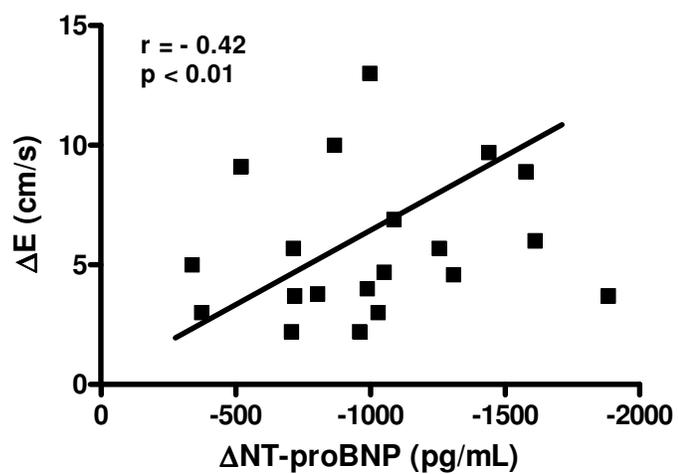


Protocollo di Ricerca B

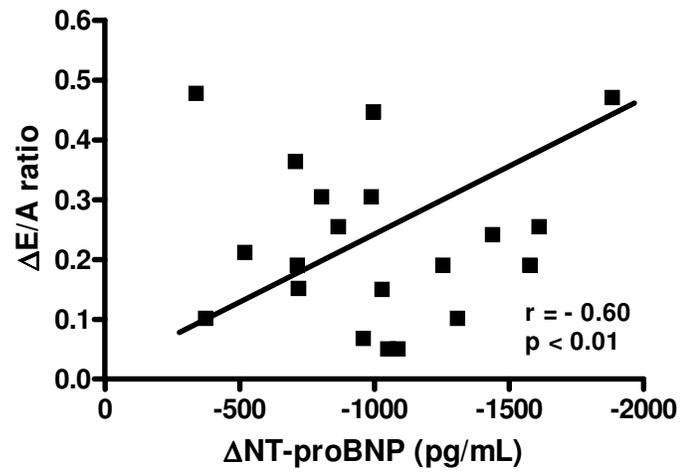
8C



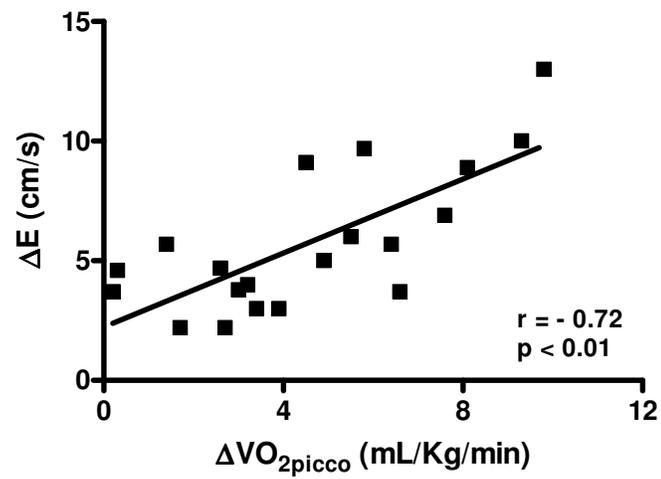
8D



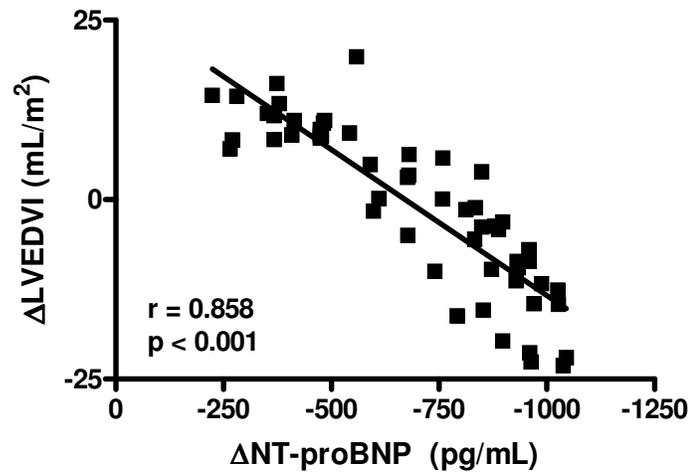
8E



8F



**Figura 9.** Correlazione tra modifiche dei livelli plasmatici di NT-proBNP (pg/mL) e modifiche del volume telediastolico ventricolare sinistro ( $\Delta$ LVEDV, mL/m<sup>2</sup>) in pazienti colpiti da infarto miocardico acuto arruolati nel gruppo training e nel gruppo controllo (**Protocollo di Ricerca C**).



**Figura 10.** Correlazione tra livelli plasmatici basali di NT-proBNP (pg/mL) e modifiche del volume telediastolico ventricolare sinistro ( $\Delta$ LVEDV, mL/m<sup>2</sup>) in pazienti colpiti da infarto miocardico acuto arruolati nel gruppo training e nel gruppo controllo (**Protocollo di Ricerca C**).

