Valore prognostico della determinazione di MR-proadrenomedullina e copeptina nello scompenso cardiaco cronico

Monica Maria Mion[1], Martina Zaninotto[1], Giovanni Maria Boffa[2], Francesco Tona[2], Giulia Masiero[2], Federica Calabrò[2], Sabino Iliceto[2], Mario Plebani[1]

[1]Servizio Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova

[2]Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

Questo lavoro è stato in parte presentato al 42° Congresso Nazionale SIBioC, 5-8 ottobre 2010, Roma, sotto forma di poster (Biochim Clin 2010;34:495), ricevendo, nella persona del suo primo autore (M.M. Mion), il premio SIBioC destinato ai 4 migliori poster presentati.

ABSTRACT

MR-proadrenomedullin and copeptin: prognostic role in chronic heart failure. Chronic heart failure (CHF) is recognized as a major health problem in industrialized countries with ageing populations. The identification of CHF patients at high risk of mortality that may benefit of more aggressive therapies remains a challenge. Recent evidence demonstrates the pathophysiological role in CHF of the mid-regional proadrenomedullin (MR-proADM) and of the COOH-terminal fragment of provasopressin (copeptin, CT-proAVP). The aim of this study was to investigate the prognostic value of these two biomarkers in CHF patients. Plasma concentrations of MR-proADM and CT-proAVP were measured in 103 CHF patients (92 males, 11 females; median age, 61 years, range: 17-83) (New York Heart Association functional class, I+II = 48, III+IV = 55). Major end-points were all causes of death and heart transplantation. During the follow-up (mean±SD, 14±8 months) 26 patients (25%) underwent combined end point (death, n=11; heart transplantation, n=15). On univariate Cox regression analysis the following markers exhibited a significant prognostic information: MR-proADM (P=0.010), CT-proAVP (P <0.001), sodium (P <0.001), interleukin-6 (IL-6) (P=0.040), C reactive protein (P=0.018), body mass index (BMI) (P=0.008), left ventricular ejection fraction (LVEF) (P=0.001). On multivariate Cox regression analysis, independent predictive risk factors were MR-proADM (P=0.006), CT-proAVP (P=0.001), sodium (P <0.001), IL-6 (P=0.020), BMI (P=0.015), and LVEF (P=0.010). Kaplan-Meier analysis revealed a higher mortality risk for patients with MR-proADM and CT-proAVP concentrations above the median values (0.876 nmol/L and 10.74 pmol/L, respectively). In conclusion, MR-proADM and CT-proAVP resulted independent predictors of the combined endpoint (death and cardiac transplantation) in patient with CHF.

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica nella quale un'anomalia della struttura o della funzione cardiaca è responsabile dell'incapacità da parte del cuore di pompare il sangue (insufficienza sistolica) o di riempirsi (insufficienza diastolica) a una velocità adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti (1). La gravità dello scompenso cardiaco è comunemente descritta da due classificazioni, rispettivamente basate su criteri funzionali e anormalità strutturali. La classificazione funzionale della "New York Heart Association" (NYHA) stabilisce la relazione tra i sintomi e il livello di sforzo richiesto per provocarli (2), mentre l'"American College of Cardiology/American Heart Association Task Force" classifica l'insufficienza cardiaca associando la presenza di sintomi ai cambiamenti strutturali a livello di pericardio, miocardio e valvole cardiache (3).

Negli ultimi anni l'insufficienza cardiaca è divenuta la condizione più comune tra le patologie cardiovascolari e la sua incidenza aumenta proporzionalmente con l'aumentare dell'età (4). Lo scompenso cardiaco riguarda il 20% delle ospedalizzazioni tra le persone con età al di sopra dei 65 anni. Per tale ragione sono stati fatti molti sforzi per identificare e trattare i fattori predittivi di ospedalizzazione. Allo stato attuale sono considerati marcatori biochimici di scompenso cardiaco i peptidi natriuretici (e i frammenti loro correlati) di tipo A [peptide natriuretico di tipo A (ANP); frazione NH_2-terminale del

Corrispondenza a: Monica Maria Mion, Servizio Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova. Tel. 0498212781, Fax 0498211915, E-mail monica.mion@sanita.padova.it

Ricevuto: 07.02.2011 Revisionato: 03.03.2011 Accettato: 07.03.2011

propeptide di tipo A (NT-proANP)] e B [peptide natriuretico di tipo B (BNP); frazione NH_2-terminale del propeptide di tipo B (NT-proBNP)], la norepinefrina, l'endotelina, il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α), l'interleuchina 6 (IL-6), la proteina C reattiva (PCR) e le troponine cardiache T e I (cTnI) (4). Più recentemente, nuovi marcatori biochimici, espressione dell'attivazione neuro-ormonale che si verifica in corso di tale sindrome, sono emersi come potenziali candidati per una più efficace valutazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco cronico sistolico: la "mid-regional" proadrenomedullina (MR-proADM) e la copeptina.

L'adrenomedullina (ADM) è un peptide di 52 amminoacidi, inizialmente isolato in cellule umane di feocromocitoma (5). Essa è rilevabile nel plasma e ampiamente distribuita in diversi tessuti. E' secreta dalle cellule endoteliali e della muscolatura liscia vasale (6, 7). L'ADM è coinvolta nel controllo sistemico della circolazione e svolge una probabile azione vasoattiva autocrina/paracrina. Il potente e duraturo effetto ipotensivo dell'ADM, che si manifesta in modo predominante a livello dei tessuti in cui il peptide è maggiormente espresso, in associazione alla riduzione delle resistenze sistemiche vascolari, suggeriscono un ruolo di tale peptide nella regolazione della pressione sanguigna e del tono vascolare (8). La molecola svolge inoltre un'azione diuretica e natriuretica aumentando la velocità di filtrazione glomerulare e riducendo l'assorbimento distale del sodio (9). Le concentrazioni plasmatiche di ADM nei pazienti con scompenso cardiaco aumentano proporzionalmente alla gravità del quadro clinico. La concentrazione plasmatica di ADM è risultata inoltre un potente e indipendente predittore di eventi avversi (morte e trapianto) nell'insufficienza cardiaca cronica (10). MR-proADM non presenta l'attività biologica propria della forma matura, ma è secreta in quantità equimolari. MR-proADM è risultata un indicatore prognostico di eventi avversi in pazienti affetti da diverse patologie (11, 12). Il "Biomarkers in Acute Heart Failure Trial" (BACH) ha dimostrato la superiorità di MR-proADM rispetto a BNP e NT-proBNP nel predire la mortalità in pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta (13), mentre in un altro studio MR-proADM è risultato un'importante fattore prognostico di mortalità in pazienti affetti da scompenso cardiaco di grado moderato (14). Infine, elevate concentrazioni di MR-proADM sono risultate fortemente associate a un aumentato rischio di morte in un'ampia popolazione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, indipendentemente da altri fattori prognostici (15).

La vasopressina (AVP) è un ormone vasoattivo sintetizzato a livello dei nuclei ipotalamici sopraottico e paraventricolare ed è escreta dalla neuroipofisi nel torrente sanguigno. Stimola il riassorbimento renale dell'acqua libera ed è inoltre un potente vasocostrittore. Dopo rimozione della sequenza segnale, il precursore provasopressina viene rilasciato a livello ipofisario sottoforma di tre frammenti: AVP, neurofisina II e porzione COOH-terminale del precursore o copeptina (CT-proAVP), secreta in quantità equimolari alle altre due molecole. L'AVP, caratterizzata da una breve emivita plasmatica con una rapida "clearance" e un'elevata percentuale di legame alle piastrine, risulta una molecola difficilmente dosabile. La CT-proAVP è invece caratterizzata da una maggiore stabilità che ne permette il dosaggio accurato (16). La determinazione dei livelli plasmatici di CT-proAVP è considerata un predittore indipendente di sopravvivenza in pazienti affetti da diverse patologie (17). In particolare, negli stadi più avanzati dello scompenso cardiaco il biomarcatore è risultato superiore al BNP nel predire gli eventi avversi (18, 19).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il valore prognostico della concentrazione plasmatica di MR-proADM e CT-proAVP in una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco cronico da disfunzione sistolica.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Da settembre 2007 a gennaio 2010 sono stati arruolati nello studio 103 pazienti ricoverati presso la Clinica Cardiologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova con diagnosi di scompenso cardiaco da disfunzione sistolica confermata ecocardiograficamente [frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) <45%]. I pazienti erano ricoverati per: a) riacutizzazione della malattia, b) necessità di formulare una diagnosi eziologica in presenza di recente riscontro di scompenso cardiaco, c) eseguire l'impianto di un defibrillatore cardiaco, e d) valutare l'indicazione al trapianto cardiaco. Pazienti affetti da neoplasia, malattie infiammatorie croniche, grave insufficienza renale cronica (creatininemia >300 µmol/L), malattie infettive o in terapia cortisonica o immunosoppressiva erano esclusi dallo studio. Durante il lavoro è stata applicata e rispettata la dichiarazione di Helsinki del 1975, emendata nel 1996, ed è stato ottenuto uno specifico consenso informato da ciascun soggetto arruolato nello studio. La popolazione è stata caratterizzata per età, sesso, indice di massa corporea (BMI), diagnosi di cardiopatia (differenziando tra cardiopatia dilatativa primitiva e post-ischemica), classe funzionale (classificazione NYHA), presenza di eventuali segni di stasi centrale o periferica (edemi declivi, epatomegalia e/o turgore giugulare), valori pressori arteriosi sistolici (PAS) e diastolici (PAD) al momento del prelievo, terapia farmacologia. È stato utilizzato un elettrocardiogramma standard a 12 derivazioni per valutare il ritmo cardiaco dei pazienti, oltre a un ecocardiogramma transtoracico bidimensionale per misurare il volume telediastolico indicizzato per la superficie corporea e la FE del ventricolo sinistro. Il valore di picco al consumo di ossigeno è stato misurato durante il test cardiopolmonare. Il monitoraggio dei parametri emodinamici è stato condotto mediante il cateterismo cardiaco destro, con misurazione delle pressioni media in atrio destro, in arteria polmonare e nei

capillari polmonari a catetere occludente; sono stati calcolati inoltre l'indice cardiaco, le resistenze vascolari polmonari totali e arteriolari. Sono state misurate infine le concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP, urea, creatinina e sodio, e la concentrazione di emoglobina ematica. Durante il "follow-up", la maggior parte dei pazienti è stata seguita ambulatorialmente con controlli periodici effettuati con una frequenza variabile in base alla gravità e al grado di instabilità della presentazione clinica, mentre nei pazienti in cui non è stato possibile eseguire un "follow-up" ambulatoriale, lo stato vitale è stato verificato mediante intervista telefonica diretta.

Metodi

MR-proADM

MR-proADM è stata determinata in campioni di plasma K_2EDTA utilizzando un metodo di tipo "sandwich" in immunofluorescenza completamente automatizzato (MR-proADM Kryptor, Thermo Fisher Scientific - Brahms GmbH). Il principio di misura si basa sulla tecnologia "time-resolved amplified cryptate emission" (TRACE), che misura il segnale emesso da un immunocomplesso (anticorpo anti-MR-proADM coniugato con criptato di europio - antigene - anticorpo anti-MR-proADM coniugato con XL665) a tempo ritardato. Il metodo (dati del produttore) ha un intervallo di misurazione tra 0,05 e 10,00 nmol/L, un limite di rilevabilità di 0,05 nmol/L e un'imprecisione tra le serie (CV) ≤11% per concentrazioni comprese tra 0,50 e 6,00 nmol/L e ≤6% per concentrazioni >6,00 nmol/L. Il limite superiore di riferimento (95° percentile) è pari a 0,52 nmol/L.

CT-proAVP

La copeptina é stata determinata in campioni di siero utilizzando il metodo Copeptin Kryptor (Thermo Fisher Scientific - Brahms GmbH) di tipo "sandwich" in immunofluorescenza completamente automatizzato. Il metodo (dati del produttore) ha un intervallo di misurazione di 4,8-500,0 pmol/L, un limite di rilevabilità di 4,8 pmol/L e un'imprecisione tra le serie (CV) <15%. Il limite superiore di riferimento (97,5° percentile) è 19,1 pmol/L nei maschi e 12,9 pmol/L nelle femmine.

Troponina I

cTnI è stata determinata su siero impiegando il metodo cTnI Loci applicato all'analizzatore Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics). Il metodo è un immunodosaggio di tipo "sandwich" in fase omogenea con rivelazione in chemiluminescenza, che impiega una tecnologia caratterizzata da un sistema di rivelazione a elevata sensibilità ["luminescent oxygen channelling immunoassay" (LOCI)]. Caratteristiche del metodo (dati del produttore) sono: limite di rilevabilità, 0,015 µg/L, concentrazione associata al CV del 10%, 0,040 µg/L e 99° percentile della distribuzione dei valori di riferimento, 0,045 µg/L.

Interleuchina 6

IL-6 è stata determinata in campioni di siero su analizzatore automatizzato Immulite One (Medical System S.p.A.). Il metodo è costituito da un immunodosaggio in fase solida con rivelazione in chemiluminescenza. Caratteristiche del metodo (dati del produttore) sono: limite di rilevabilità, 2,0 ng/L, imprecisione tra le serie (CV) 5,1%–7,5% e intervallo di riferimento <2,0–5,9 ng/L.

TNF-α

TNF-α è stato misurato in campioni di siero su analizzatore automatizzato Immulite One. Caratteristiche del metodo (dati del produttore) sono: limite di rilevabilità, 1,7 ng/L, imprecisione tra le serie (CV) 4,0%–6,5% e intervallo di riferimento <1,7–8,1 ng/L.

Proteina C reattiva

È stata determinata su siero impiegando un metodo immunonefelometrico a elevata sensibilità (Cardiophase hsCRP) applicato all'analizzatore BN II (Siemens Healthcare Diagnostics). Caratteristiche del metodo (dati del produttore) sono: limite di rilevabilità, 0,175 mg/L, imprecisione tra le serie (CV) 2,2%–5,8% e limite superiore di riferimento, 3,0 mg/L.

Analisi statistica

Nell'analisi descrittiva per le variabili continue normalmente distribuite sono stati riportati media ± DS. Le variabili continue non normalmente distribuite sono state descritte utilizzando mediana e differenza interquartile. Le variabili categoriali sono state espresse come frequenze. È stato considerato primario l'"end-point" combinato morte per tutte le cause e trapianto cardiaco. È stata eseguita un'analisi univariata di sopravvivenza di Cox utilizzando come covariata le concentrazioni plasmatiche di MR-proADM e CT-proAVP, oltre ad alcuni tra i parametri della popolazione studiata. Successivamente, nell'analisi multivariata di sopravvivenza di Cox sono state incluse nel modello le covariate risultate significative all'analisi univariata. Infine, sono state ottenute le curve di sopravvivenza mediante analisi di Kaplan-Meier e confrontate mediante "log rank test". Per l'analisi statistica dei dati è stato utilizzato il programma PASW statistics versione 18.0. Per la significatività statistica è stato accettato un valore di P <0,05.

RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e clinico-strumentali della popolazione studiata sono riassunte nella Tabella 1. Le concentrazioni dei parametri biochimici misurati durante il ricovero ospedaliero sono riportate nella Tabella 2. Durante il "follow-up" (media ± DS: 14 ± 8 mesi) 11 pazienti sono deceduti e 15 sono stati sottoposti a trapianto cardiaco: in totale, il 25% dei pazienti ha

Tabella 1
Principali caratteristiche demografiche e clinico-strumentali della popolazione studiata

Variabili demografiche	
Età (anni)	58±13
Sesso maschile	92 (89%)
BMI (kg/m^2)	25,9±4,2
PAS (mmHg)	114±19
PAD (mmHg)	73±13
FE (%)	27,4±7,3
Precedenti cardiovascolari	
CMPD	53 (52%)
Cardiopatia post-ischemica	47 (46%)
Classe funzionale NYHA:	
I+II	48 (47%)
III+IV	55 (53%)
Stasi centrale o periferica	47 (46%)
Fattori di rischio e comorbidità	
Ipertensione	51 (50%)
Diabete	35 (34%)
Precedente IMA	40 (39%)
IRC	31 (30%)
BPCO	14 (14%)
Arteriopatia periferica	17 (17%)
ICD	51 (50%)
ICD biventricolare	33 (32%)

BMI, "body mass index"; PAS, valori pressori arteriosi sistolici; PAD, valori pressori arteriosi diastolici; FE, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; CMPD, cardiomiopatia dilatativa; IMA, infarto acuto del miocardio; IRC, insufficienza renale cronica; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile.

presentato l'evento avverso (morte o trapianto cardiaco).

Le variabili risultate significativamente associate alla sopravvivenza all'analisi univariata sono indicate nella Tabella 3. Sono stati esclusi dall'analisi i parametri derivanti dal test cardio-polmonare e dal cateterismo cardiaco destro perché non eseguiti in tutti i pazienti arruolati. All'analisi di sopravvivenza multivariata, in cui sono state considerate solo le variabili risultate significative all'analisi univariata, con l'eccezione della classe funzionale NYHA (P=0,064), sono risultati fattori predittivi indipendenti di mortalità la concentrazione plasmatica di sodio, CT-proAVP, MR-proADM, IL-6, FE, e presenza di obesità (BMI >30 kg/m^2) (Tabella 4). Nella Tabella 5 vengono riportate le percentuali di sopravvivenza durante il "follow-up" dei pazienti in funzione della concentrazione di MR-proADM e di CT-proAVP.

DISCUSSIONE

In questo studio le concentrazioni ematiche di MR-proADM e CT-proAVP sono risultate significativamente associate con la sopravvivenza in una popolazione di pazienti con scompenso cardiaco cronico sistolico, indipendentemente da altri riconosciuti fattori di prognosi, quali FE, BMI, concentrazione plasmatica di sodio, classe funzionale NYHA e le concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP. Oltre a MR-proADM e CT-proAVP sono risultati fattori predittivi indipendenti di prognosi la concentrazione plasmatica di sodio, una storia clinica di obesità (BMI >30 kg/m^2), la FE e l'IL-6. Non sono invece risultati fattori predittivi indipendenti la concentrazione plasmatica di NT-proBNP, di PCR e la classe funzionale NYHA. L'importante ruolo prognostico di MR-proADM era già stato dimostrato in pazienti con scompenso cardiaco di grado lieve/moderato e con un'eziologia non ischemica, così come in pazienti colpiti da un infarto acuto del miocardio (11, 14). Similmente, la potenza prognostica di CT-proAVP era già stata osservata in soggetti con insufficienza cardiaca successiva a un infarto del miocardio (20), così come negli stadi più avanzati dello scompenso cardiaco (NYHA III e IV), riconoscendo peraltro la superiorità di questo biomarcatore nel predire gli eventi avversi rispetto al BNP (18). Il presente studio dimostra il valore prognostico di CT-proAVP in una popolazione comprendente tutte le 4 classi funzionali NYHA.

L'analisi multivariata evidenzia come potente fattore prognostico indipendente la concentrazione plasmatica di sodio, confermando quindi i risultati di studi precedenti nei quali l'aumento della creatinina sierica, riflettendo il deterioramento della funzione renale, rappresentava un fattore prognostico sfavorevole in pazienti con un quadro di scompenso cardiaco cronico (21). Analogamente, l'analisi multivariata ha dimostrato il valore predittivo sfavorevole dell'obesità indipendentemente da altri parametri. Relativamente a questo aspetto, bisogna

Tabella 2
Valori dei parametri biochimici misurati nella popolazione studiata

P-creatinina (µmol/L)	114,0±44,9
P-urea (mmol/L)	10,4±5,6
P-sodio (mmol/L)	139,0±3,3
Emoglobina (g/L)	13,4±1,8
NT-proBNP (ng/L)	1962 (687-5626)
MR-proADM (nmol/L)	0,876 (0,585-1,289)
CT-proAVP (pmol/L)	10,74 (<4,80-23,96)
IL-6 (ng/L)	6,20 (3,45-10,35)
TNF-α (ng/L)	13,8 (9,6-20,2)
PCR (mg/L)	3,19 (1,41-8,58)
cTnI (µg/L)	0,133±0,346

NTproBNP, frazione NH_2-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; MR-proADM, regione media della proadrenomedullina; CT-proAVP, copeptina; IL-6, interleuchina 6; TNF-α, fattore di necrosi tumorale α; PCR, proteina C reattiva; cTnI, troponina cardiaca I.

Tabella 3
Variabili significativamente associate alla sopravvivenza nell'analisi univariata

Covariata	HR	IC 95%	P
BMI >30 kg/m^2	1,12	1,04-1,25	0,008
FE	1,11	1,04-1,17	0,001
NT-proBNP	1,00	1,00-1,00	0,006
P-Sodio	1,27	1,14-1,40	<0,001
MR-proADM	1,84	1,16-2,92	0,010
CT-proAVP	1,03	1,01-1,05	<0,001
IL-6	1,00	1,00-1,01	0,040
PCR	1,03	1,01-1,06	0,018

HR, "hazard ratio"; IC, intervallo di confidenza; BMI, "body mass index"; FE, frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; NT-proBNP, frazione NH_2-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; MR-proADM, regione media della proadrenomedullina; CT-proAVP, copeptina; IL-6, interleuchina 6; PCR, proteina C reattiva.

Tabella 4
Analisi multivariata di sopravvivenza di Cox

Covariata	HR	IC 95%	P
P-Sodio	1,29	1,14-1,48	<0,001
CT-proAVP	1,04	1,02-1,07	0,001
MR-proADM	3,05	1,37-6,80	0,006
FE	1,08	1,02-1,14	0,010
BMI	1,16	1,03-1,31	0,015
IL-6	1,01	1,001-1,008	0,02
PCR	1,02	0,98-1,07	0,3
NYHA	1,16	0,43-3,13	0,8
NT-proBNP	1,00	1,00-1,00	1,0

Per le abbreviazioni vedere Tabella precedente.

tuttavia rilevare che gli studi finora condotti hanno fornito risultati contrastanti (22-25). In accordo con quanto riportato in letteratura (26), i risultati ottenuti nel nostro studio hanno evidenziato come le concentrazioni plasmatiche di IL-6 rappresentino un fattore di rischio indipendente di mortalità o trapianto cardiaco. Invece, a differenza di quanto osservato in altri studi (27, 28), le concentrazioni di NT-proBNP, di PCR e la classe funzionale NYHA non sono risultate fattori predittivi indipendenti di mortalità o trapianto cardiaco. In questo studio, le concentrazioni di PCR sono risultate significativamente correlate con la sopravvivenza, ma non predittive di mortalità o trapianto cardiaco all'analisi multivariata, a differenza di quanto dimostrato in altri lavori (29, 30).

Una limitazione del presente studio è rappresentata dalla scarsa numerosità della popolazione valutata, soprattutto in relazione ai risultati ottenuti all'analisi multivarita in cui il numero delle variabili indipendenti considerate richiederebbe un maggior numero di pazienti. La migliore capacità prognostica di MR-proADM e di CT-proAVP rispetto a quella di NT-proBNP, la cui determinazione viene raccomandata dalle attuali linee guida europee e nord-americane, dovrà essere confermata in ulteriori studi, arruolando una più ampia popolazione di pazienti e operando un monitoraggio di più lunga durata. La valutazione dell'efficacia prognostica di una strategia "multimarker" non rientrava tra gli scopi del presente studio. Gli studi della letteratura forniscono in tal senso risultati discordanti, anche a causa delle diversità di selezione dei pazienti studiati. I differenti biomarcatori, esplorando processi fisiopatologici diversi, possono, tuttavia, fornire informazioni potenzialmente complementari, utili per impostare la strategia terapeutica più adeguata.

BIBLIOGRAFIA

1. Braunwald E. Insufficienza cardiaca e cuore polmonare. In: Harrison - Principi di Medicina Interna, XVI ed. New York - Milano: McGraw-Hill, 2005:1543-55.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J 2008;29:2388-442.
3. Bonow RO, Bennett S, Casey DE jr, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of

Tabella 5
Sopravvivenza libera da eventi avversi in funzione delle concentrazioni di proadrenomedullina regione media (MR-proADM) e di copeptina (CT-proAVP)

"Follow-up" (mesi)	Sopravvivenza libera da morte o trapianto			
	MR-proADM ≤0,876 nmol/L	MR-proADM >0,876 nmol/L	CT-proAVP ≤10,74 pmol/L	CT-proAVP >10,74 pmol/L
6	96%	87%	96%	90%
12	91%	81%	94%	82%
24	85%	79%	91%	69%
36	69%	63%	81%	58%
	P=0,035		P <0,001	

Cardiology/American Heart Association Task Force on performance measures (Writing Committee to develop heart failure clinical performance measures) endorsed by the Heart Failure Society of America. J Am Coll Cardiol 2005;46:1144-78.
4. Dalla Volta S, Daliento L, Razzolini R. Insufficienza cardiaca cronica. Malattie del cuore e dei vasi. New York - Milano: McGraw-Hill, 2005.
5. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun 1993;192:553-60.
6. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, et al. Cloning and characterization of cDNA encoding a precursor for human adrenomedullin. Biochem Biophys Res Commun 1993;194:720-5.
7. Ishizaka Y, Ishizaka Y, Tanaka M, et al. Adrenomedullin stimulates cyclic AMP formation in rat vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun 1994;200:642-6.
8. Nuki C, Kawasaki H, Kitamura K, et al. Vasodilator effect of adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide receptors in rat mesenteric vascular beds. Biochem Biophys Res Commun 1993;196:245-51.
9. Jougasaki M, Wei CM, Aarhus LL, et al. Renal localization and actions of adrenomedullin: a natriuretic peptide. Am J Physiol 1995;268:F657-63.
10. Pousset F, Masson F, Chavirovskaia O, et al. Plasma adrenomedullin, a new independent predictor of prognosis in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2000;21:1009-14.
11. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, et al. Prognostic value of midregional pro-adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction: the LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide) study. J Am Coll Cardiol 2007;49:1525–32.
12. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. J Card Fail 2007;13:42–9.
13. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region prohormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:2062-76.
14. Adlbrecht C, Hülsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. Eur J Heart Fail 2009;11:361-6.
15. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2010;12:484-91.
16. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem 2006;52:112-9.
17. Katan M, Müller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. Critical Care 2008;12:117-24.
18. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. Eur J Clin Invest 2006;36:771-8.
19. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. J Am Coll Cardiol 2008;52:266-72.
20. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. Eur Heart J 2009;30:1187-94.
21. Akhter MW, Aronson D, Bitar F, et al. Effect of elevated admission serum creatinine and its worsening on outcome in hospitalized patients with decompensated heart failure. Am J Cardiol 2004;94:957-60.
22. Wu AH, Eagle KA, Montgomery DG, et al. Relation of body mass index to mortality after development of heart failure due to acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2009;103:1736-40.
23. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia: the importance of obesity. J Card Fail 2003;9:29-35.
24. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam study. Eur Heart J 2001;22:1318-27.
25. Frankenstein L, Zugck C, Nelles M, et al. The obesity paradox in stable chronic heart failure does not persist after matching for indicators of disease severity and confounders. Eur J Heart Fail 2009;11:1189-94.
26. Pan JP, Liu TY, Chiang SC, et al. The value of plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting the severity and prognosis in patients with congestive heart failure. J Chin Med Assoc 2004;67:222-8.
27. Gardner RS, Chong V, Morton I, et al. N-terminal brain natriuretic peptide is a more powerful predictor of mortality than endothelin-1, adrenomedullin and tumour necrosis factor-alpha in patients referred for consideration of cardiac transplantation. Eur J Heart Fail 2005;7:253-60.
28. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;37:1781-7.
29. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. for the Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. Circulation 2005;112:1428-34.
30. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. Am Heart J 2004;147:931-8.