

Valore prognostico del *brain natriuretic peptide* plasmatico in pazienti ambulatoriali ultrasessantenni affetti da scompenso cardiaco

M. Feola, F. Rolfo, N. Aspromonte¹,
V. Ceci¹, L. Milani², R. Ricci¹,
R. Valle², G. Visconti³, E. Uslenghi

*Dipartimento di Malattie Cardiovascolari
Ospedale S. Croce-Carle, Cuneo*

¹*Heart Failure Unit, Dipartimento di
Cardiologia, Ospedale Santo Spirito, Roma*

²*Heart Failure Unit, Dipartimento
di Cardiologia, Ospedale Civile,
San Donà di Piave*

³*Laboratorio Analisi, Ospedale
S. Croce-Carle, Cuneo*

Abstract

Background. Scopo di questo studio è stato quello di valutare la rilevanza del brain natriuretic peptide (BNP) e dell'ecocardiografia nel predire gli eventi cardiovascolari in un'ampia popolazione di pazienti anziani (>70 anni) affetti da scompenso cardiaco (HF).

Materiali e metodi. Trecentoquattro pazienti scompensati (51,6% maschi, età 78,6 anni) sono stati sottoposti a ecocardiogramma transtoracico e dosaggio di BNP nel periodo predimissione. Obiettivo dell'ecocardiogramma era di documentare una disfunzione sistolica [frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <50%] oppure diastolica (LVEF ≥50% associata ad alterazioni del rilasciamento ventricolare). Sono state registrate la mortalità per tutte le cause e le riospedalizzazioni per un follow-up ambulatoriale di 6 mesi.

Risultati. Una disfunzione diastolica era presente in 117 pazienti, mentre una disfunzione sistolica si era verificata in 187 pazienti. Al follow-up clinico di 6 mesi, la mortalità per tutte le cause e i nuovi ricoveri per scompenso sono stati rispettivamente pari al 10,9% (33/304) e al 20,4% (62/304). Nella popolazione totale, l'analisi univariata ha dimostrato una correlazione significativa tra incidenza di eventi cardiovascolari ed età ($r = 0,14$; $p = 0,01$), BNP plasmatico ($r = 0,36$; $p = 0,0001$), EF ($r = 0,16$; $p = 0,003$), urea ($r = 0,35$; $p = 0,0001$), creatinina sierica ($r = 0,27$; $p = 0,0001$) e classe funzionale NYHA ($r = 0,35$; $p = 0,0001$).

Conclusioni. Nei pazienti ultrasessantenni con scompenso cardiaco, il BNP, la classe NYHA e la funzione renale sono stati predittivi di eventi avversi. Nello scompenso cardiaco avanzato, il BNP ha predetto meglio della classe NYHA l'incidenza di eventi cardiovascolari.

Parole chiave: Brain natriuretic peptide; Scompenso cardiaco; Funzione sistolica ventricolare sinistra.

Background. The aim of the study was to analyse the relevance of plasma brain natriuretic peptide (BNP) and echocardiography in predicting cardiovascular events in a large population >70 years old with heart failure (HF).

Methods. Three hundred and four CHF out-patients (51.6% males, age 78.6) underwent transthoracic echocardiography and plasma BNP shortly before hospital discharge. The echocardiograms were aimed at revealing either systolic dysfunction [left ventricular ejection fraction (EF) <50%] or diastolic dysfunction (LVEF ≥50% and abnormalities of ventricular relaxation). During the 6-month follow-up, all causes death and readmission were scheduled.

Results. One hundred and seventeen patients had diastolic dysfunction with preserved systolic LV function and 187 had systolic dysfunction. At 6-month clinical follow-up 33/304 (10.9%) subjects had died and 62/304 (20.4%) needed readmission for cardiac decompensation. In the whole population, univariate logistic regression demonstrated a significant correlation between age ($r = 0.14$; $p = 0.01$), plasma BNP ($r = 0.36$; $p = 0.0001$), LVEF ($r = 0.16$; $p = 0.003$), urea nitrogen ($r = 0.35$; $p = 0.0001$), serum creatinine ($r = 0.27$; $p = 0.0001$), NYHA class ($r = 0.35$; $p = 0.0001$) and the occurrence of cardiovascular events.

Conclusions. In HF patients >70 years old, BNP, NYHA class and renal function were predictive of adverse outcome. In severe CHF cases, BNP was better than NYHA class in predicting future events.

Key words: Brain natriuretic peptide; Heart failure; Left ventricular systolic function.

Il *brain natriuretic peptide* (BNP) è un peptide di 32 aminoacidi il cui effetto fisiologico principale è di aumentare il filtrato glomerulare attraverso una costrizione dell'arteriola efferente e una dilatazione dell'arteriola afferente¹ (Fig. 1). Nel dotto collettore, il BNP riduce il riassorbimento di sodio (potenziando la natriuresi) e inibisce la secrezione di renina e aldosterone.² L'aumento dei valori plasmatici di BNP è considerato un marcatore sensibile di disfunzione ventricolare sinistra, sia sintomatica sia asintomatica.³ Il livello plasmatico di BNP possiede una chiara rilevanza prognostica nel predire gli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da scompenso^{4,5,6} e nei soggetti asintomatici.⁷ L'utilità del BNP plasmatico nei pazienti ambulatoriali non è ancora stata indagata. L'obiettivo dello studio è stato di analizzare la rilevanza di BNP plasmatico, urea, creatinina ed ecocardiogramma TT nel predire gli eventi cardiovascolari in una popolazione ampia di ultrasessantenni affetti da scompenso e seguiti presso ambulatori dedicati.

Questo studio osservazionale è stato condotto in 3 ospedali differenti da aprile 2000 a dicembre 2002. Sono stati inclusi tutti i pazienti scompensati inviati agli ambulatori dedicati dopo una dimissione ospedaliera da un ricovero per scompenso cardiaco acuto. I criteri di esclusione sono stati: (1) età <70 anni; (2) grave disfunzione renale (con o senza trattamento emodialitico); (3) grave broncopneumopatia cronica ostruttiva; (4) immagini ecografiche non adeguate; (5) scarsa compliance alla terapia e ai controlli periodici. Alla

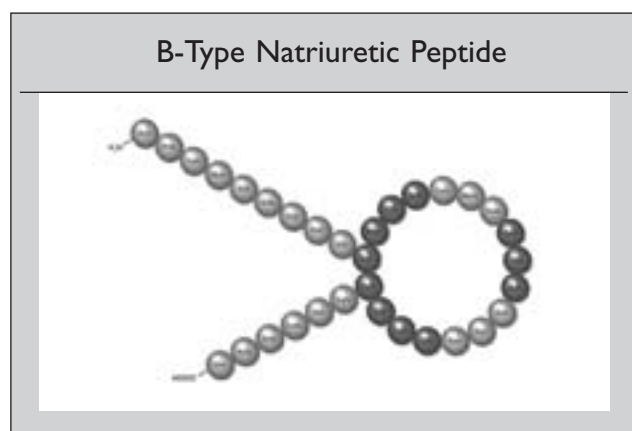


Figura 1. Struttura del *brain natriuretic peptide*.

dimissione, tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame clinico, ECG a 12 derivazioni, dosaggio plasmatico di BNP ed ecocardiogramma transtoracico. Sono stati controllati ambulatorialmente 3 e 6 mesi dopo la dimissione o prima, secondo le condizioni cliniche (dispnea ingravescente, aumento del peso corporeo o edemi, aritmie cardiache). Le terapie prescritte hanno incluso ACE-inibitori (enalapril, ramipril), sartanici (candesartan, losartan) in caso di intolleranza a enalapril/ramipril, β -bloccanti (metoprololo, bisoprololo o carvedilolo), digossina, diuretici dell'ansa e spironolattone a basse dosi. Per β -bloccanti, ACE-inibitori e sartanici è stata usata la massima dose tollerata dal paziente dopo un adeguato periodo di titolazione. Sono stati considerati eventi cardiovascolari registrati al follow-up clinico: morte per ogni causa e peggioramento dello scompenso cardiaco con necessità di nuovo ricovero ospedaliero.

Gli ecocardiogrammi sono stati eseguiti con apparecchi Sonos 5000 Philips MS System e Vingmed System Five, secondo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia.⁸ Per la misurazione dei volumi sono state utilizzate le proiezioni 2 e 4 camere apicali; la LVEF è stata calcolata con il metodo di Simpson modificato (proiezioni 2 e 4 camere apicali). Sono stati registrati i volumi telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro. Tutti gli ecocardiogrammi sono stati eseguiti da operatori esperti, in cieco rispetto ai risultati del dosaggio del BNP; la variabilità intraosservatore è risultata <5%. I pazienti hanno regolarmente assunto la terapia medica prima dell'esecuzione dell'ecocardiogramma; il dosaggio del BNP è stato eseguito prima dell'ecocardiogramma. Le misurazioni ecocardiografiche (che hanno incluso il diametro telediastolico VS e lo spessore diastolico di setto e parete posteriore) sono state ottenute in accordo alle raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia.⁸

Abbiamo considerato come *funzione ventricolare normale* un normale diametro telediastolico VS (3,5-5,5 cm), assenza di anomalie maggiori delle pareti, LVEF $\geq 50\%$ e assenza di anomalie della funzione diastolica.

La *disfunzione sistolica* è stata definita come la presenza di una LVEF <50% o di alterazioni della cinesi.

Si è considerata *disfunzione diastolica* la presenza di:

(a) alterato rilasciamento ventricolare ($E/A < 0,8$ e tempo di decelerazione [DT] > 140 ms in soggetti di età > 55 anni); (b) quadro pseudonormale (E/A tra 1 e 2 e DT > 140 ms con onda diastolica maggiore della sistolica al Doppler delle vene polmonari, come differenza dal quadro normale) o (c) quadro restrittivo ($E/A > 2$ e DT < 140 ms). La presenza di uno di questi 3 quadri, associato a una LVEF $\geq 50\%$, è stata definita *disfunzione diastolica isolata*. Nei pazienti in fibrillazione atriale al momento dell'ecocardiogramma, la funzione diastolica è stata definita come restrittiva (DT < 140 ms) o indeterminata (DT > 140 ms).⁹

Tutti i campioni ematici sono stati raccolti con prelievo venoso e immediatamente analizzati con il sistema bedside Triage BNP, con immunoassay a fluorescenza (Biosite Diagnostics, La Jolla, CA, USA). Il Triage Meter misura la concentrazione plasmatica di BNP analizzando un'emissione di fluorescenza che riproduce la quantità di BNP nel sangue. Secondo questo metodo, 250 μ l di sangue intero sono inseriti nell'apparecchio, le cellule sono separate dal plasma e quest'ultimo è messo a contatto con anticorpi anti-BNP fluorescenti. Dopo un'incubazione di 2 minuti, il composto migra in un'area contenente anticorpi immobilizzati e viene fissata. La quantità "non fissata" di anticorpi viene lavata dal campione in eccesso. Quindi, il Triage Meter misura l'intensità di fluorescenza dell'area di BNP e il risultato del test è completo in 15 minuti.

Le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard (SD) e sono state analizzate con il *t*-test di Student (per dati non appaiati). Le variabili categoriche (classe NYHA, eventi cardiovascolari) sono state analizzate con il test del chi-quadro o il test esatto di Fisher. È stata usata la regressione logistica univariata per determinare se il dosaggio BNP o i parametri ecocardiografici possano offrire informazioni prognostiche indipendenti rispetto alle variabili cliniche comunemente valutate. L'associazione tra le variabili in studio e gli eventi registrati è stata valutata con il modello proporzionale di Cox (rischio relativo e intervallo di confidenza [IC] al 95%). Il rischio relativo per variabili continue si riferisce al rischio imposto per unità della variabile considerata. È stata condotta l'analisi ROC (*receiver-operated curve*) per individuare valori

soglia per il BNP, per poter identificare pazienti a rischio di manifestare un evento nei 6 mesi dopo la dimissione. Per tutte le probabilità sono state utilizzate curve a 2 code e le differenze considerate significative con un valore di $p < 0,05$. È stato utilizzato il software SPSS per Windows (release 12.0, SPSS Inc. Chicago USA) nella versione 7.5.

In questo studio osservazionale sono stati arruolati 304 pazienti, di età media pari a $78,6 \pm 6$ anni (range 70-96); 157 (51,6%) erano maschi. Le cause di scompenso cardiaco sono rappresentate nella Tabella 1. Alla registrazione ECG, 83 pazienti (27,3%) erano in fibrillazione atriale cronica e 50 (16,4%) mostravano un blocco di branca sinistra completo. La classe funzionale New York (NYHA) media era di $2,3 \pm 0,6$ suddivisa come segue: 22 (7,2%) in classe I, 177 (58,2%) in classe II, 95 (31,3%) in classe III e 10 (3,3%) in classe IV. Il BNP plasmatico medio alla dimissione è risultato pari a $371,4 \pm 542,9$ pg/ml. La funzione renale era generalmente compromessa (creatinina sierica $1,5 \pm 0,9$ mg/dl e urea $72,4 \pm 42,1$ mg/dl) con un normale livello di sodio plasmatico ($140,2 \pm 3,57$ mEq/l).

Tabella 1. Cause di scompenso cardiaco nei 304 pazienti

Causa	Numero (%)
Cardiopatia ischemica	130 (43%)
Cardiomiopatia dilatativa	76 (25%)
Cardiopatia ipertensiva	58 (19%)
Malattia valvolare	36 (12%)
Altre	4 (1%)

L'ecocardiogramma transtoracico è stato eseguito alla dimissione in tutti i soggetti. La LVEF media era $44,8 \pm 13,9\%$; è stata riscontrata disfunzione sistolica (LVEF $< 50\%$) in 187 casi (61,5%). In 117 soggetti (38,5%) è stata dimostrata una disfunzione diastolica isolata (alterato rilasciamento in 54 [46,1%], pattern pseudonormale in 24 [20,5%] e pattern restrittivo in 39 [33,3%]). Un'insufficienza mitralica lieve è stata riscontrata in 112 pazienti (36,8%), mentre 46 (15,1%) avevano un rigurgito moderato e 20 (6,6%) un rigurgito grave. In

Tabella 2. Principali differenze nei pazienti con disfunzione diastolica isolata e pazienti con disfunzione sistolica

Variabili	Disfunzione diastolica (n = 117)	Disfunzione sistolica (n = 187)	P
Età (anni)	79 ± 6	78 ± 6	0,15
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 0,5	1,7 ± 1	0,008
Urea (mg/dl)	64 ± 32	81 ± 49	0,01
Sodio (mEq/l)	140 ± 3,2	140 ± 3,8	0,5
BNP (pg/ml)	276 ± 307	431 ± 642	0,01
Classe NYHA	2,1 ± 0,6	2,4 ± 0,6	0,0001
Uomini	47	110	0,002
Donne	70	77	0,002
Fibrillazione atriale	39	44	0,08
Blocco di branca sinistra	8	42	0,0001

BNP = *brain natriuretic peptide*; NYHA = *New York Heart Association*.

7 pazienti (2,3%) si è osservata un'insufficienza aortica lieve o moderata, mentre un lieve versamento pericardico senza segni di compromissione emodinamica era presente in 12 pazienti (3,9%).

Secondo i dati ecocardiografici, la popolazione è stata suddivisa in pazienti con disfunzione diastolica e funzione sistolica conservata (LVEF ≥50%; 117 pazienti) e con disfunzione sistolica (LVEF <50%; 187 pazienti). Le principali differenze nei parametri clinici e biochimici sono mostrate nella Tabella 2.

Al follow-up clinico a 6 mesi, 33 soggetti su 304 (10,9%) erano deceduti per un decesso di natura cardiaca e 62/304 (20,4%) avevano necessitato di ricovero per scompenso cardiaco. Non sono state osservate differenze negli eventi cardiovascolari registrati al follow-up nei 2 gruppi divisi a seconda della funzione sistodiastolica (rispettivamente 43/117 e 52/187; $p = 0,1$).

Nella popolazione totale, la regressione logistica univariata ha mostrato una correlazione significativa tra età ($r = 0,14$; $p = 0,01$), BNP plasmatico ($r = 0,36$; $p = 0,0001$), LVEF ($r = 0,16$; $p = 0,003$), urea ($r = 0,35$; $p = 0,0001$), creatinina sierica ($r = 0,27$; $p = 0,0001$), classe NYHA ($r = 0,35$; $p = 0,0001$) e l'incidenza di eventi cardiovascolari. Secondo la divisione nei 2 gruppi, la relazione statistica è stata confermata per tutte le variabili nei pazienti con disfunzione sistolica VS (età

$r = 0,16$; $p = 0,02$; plasma BNP $r = 0,37$; $p = 0,0001$; LVEF $r = 0,25$; $p = 0,0001$; urea $r = 0,30$; $p = 0,005$; creatinina $r = 0,26$; $p = 0,014$; classe NYHA $r = 0,37$; $p = 0,0001$) e solo per alcune variabili nei pazienti a funzione sistolica VS conservata (età $r = 0,15$; $p = 0,09$; plasma BNP $r = 0,39$; $p = 0,0001$; LVEF $r = 0,007$; $p = 0,4$; urea $r = 0,4$; $p = 0,0001$; creatinina $r = 0,25$; $p = 0,02$; classe NYHA $r = 0,32$; $p = 0,0001$). Con il modello di analisi proporzionale di Cox, il valore plasmatico di BNP è stata l'unica variabile correlata in modo forte e quantitativo alla prognosi clinica (Tab. 3). All'analisi ROC, un valore soglia di BNP pari a 200 pg/ml ha dimostrato di identificare i pazienti a maggior rischio di manifestare eventi cardiovascolari (morte cardiaca o nuova ospedalizzazione) nei 6 mesi dopo la dimissione (Fig. 2).

I soggetti anziani rappresentano la maggioranza (70%) di tutti i soggetti ospedalizzati per scompenso cardiaco; la durata dell'ospedalizzazione solitamente risulta superiore alle 2 settimane in ambiente geriatrico e le riospedalizzazioni sono frequenti.¹¹⁻¹³ Nella nostra popolazione, a un follow-up clinico di 6 mesi, 1/3 dei pazienti è morto o è stato riospedalizzato per scompenso cardiaco. In relazione a questa importante percentuale di eventi cardiovascolari, sarebbero necessari marcatori semplici in grado di predire la prognosi

Tabella 3. Analisi di Cox delle variabili significative all'analisi logistica univariata

Variabili	Hazard ratio	P	IC
Frazione di eiezione ventricolare sinistra	0,992	0,35	0,97-1
Età	1,017	0,29	0,98-1,04
Creatinina sierica	1,177	0,17	0,92-1,42
Urea	1,005	0,10	0,99-1,01
Classe NYHA	1,440	0,06	0,98-2,10
BNP <200 pg/ml	2,381	0,012	1,20-4,70
BNP >200 pg/ml	5,075	0,0001	2,40-10,62

NYHA = New York Heart Association; BNP = brain natriuretic peptide.

e permettere un migliore utilizzo delle risorse. Sebbene sia stato provato l'incremento dei valori plasmatici di BNP in relazione all'età in soggetti adulti sani,¹⁴⁻¹⁵ questo studio dimostra che il BNP mantiene un potere predittivo anche in pazienti anziani affetti da scompenso ($r = 0,36$; $p = 0,0001$) indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra ($r = 0,39$; $p = 0,0001$ e $r = 0,37$; $p = 0,0001$, rispettivamente in pazienti con disfunzione diastolica e con disfunzione sistolica).

La definizione e le implicazioni prognostiche della disfunzione diastolica isolata (con conservata funzione sistolica) sono oggetto di dibattito. Nel CHARM-Preserved Trial,¹⁶ la funzione sistolica conservata è stata definita come una LVEF >40%. I pazienti con scompenso, seguiti per 36 mesi, hanno mostrato un tasso di mortalità del 7,5% e di riospedalizzazione dell'11,2%, significativamente minore nel gruppo candesartan rispetto al gruppo placebo ($p = 0,017$). Una prognosi peggiore è stata riscontrata nel DIG Trial, che includeva solo pazienti scompensati con funzione sistolica conservata.¹⁷ Dopo un follow-up simile (3 anni), si è osservata una mortalità maggiore rispetto a quella del CHARM-Preserved Study (23%) ed età, funzione renale compromessa, sesso maschile e peggioramento della classe funzionale sono stati considerati fattori predittivi importanti di mortalità. Infine, lo studio EuroHeart Failure Survey¹⁸ ha considerato un valore di LVEF >40% per definire una funzione sistolica conservata nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Nell'analisi, i

pazienti con funzione sistolica conservata hanno mostrato una sopravvivenza migliore a medio termine rispetto ai pazienti con disfunzione sistolica, nonostante la loro età più avanzata e la maggiore prevalenza di fibrillazione atriale e sesso femminile. Nella nostra popolazione, abbiamo scelto un valore soglia di LVEF del 50% per definire la funzione sistolica. I pazienti con funzione sistolica conservata presentavano diversi

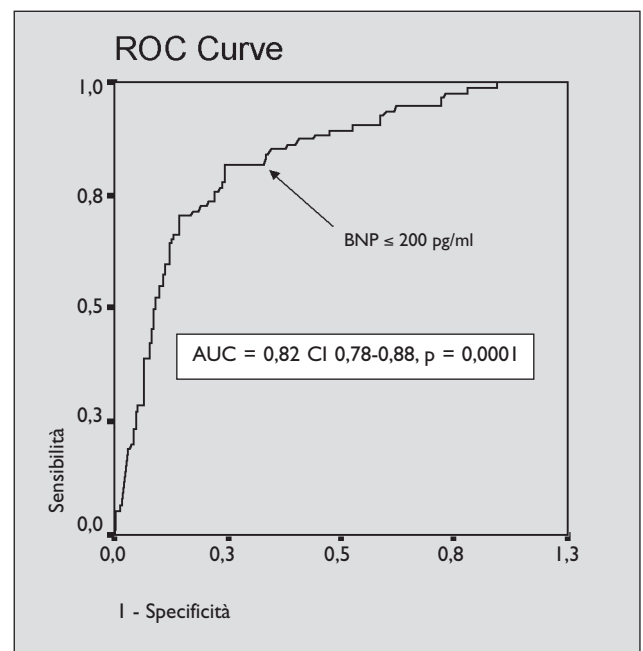


Figura 2. La figura mostra la probabilità di eventi cardiovascolari e differenti valori cut-off di BNP. AUC = area sottesa alla curva.

gradi di alterazione della funzione diastolica valutata con il metodo ecocardiografico. Al follow-up di 6 mesi, la presenza di alterata funzione sistolica non ha influenzato ($p = 0,1$) la prognosi cardiovascolare (morte per tutte le cause e riospedalizzazione per scompenso). L'incidenza di eventi cardiovascolari si è rivelata statisticamente correlata a età, BNP plasmatico, LVEF, funzione renale e classe NYHA. Nei pazienti con funzione sistolica conservata, il BNP plasmatico, la funzione renale e la classe NYHA hanno mantenuto il loro valore predittivo. Inoltre, è stata confermata l'implicazione prognostica del BNP plasmatico nei pazienti con scompenso cardiaco, con o senza disfunzione sistolica, indipendentemente dall'età della popolazione esaminata.

La decisione di dimettere pazienti con CHF è di norma basata sulla valutazione clinica (segni e sintomi) e sul raggiungimento della terapia adatta. Questa popolazione è caratterizzata da alti tassi di riospedalizzazione e di mortalità.⁹⁻¹² Il BNP plasmatico valutato alla dimissione si è dimostrato predittivo di prognosi a 30 giorni in 72 pazienti scompensati; infatti, i soggetti con valori di BNP alla dimissione <430 pg/ml hanno avuto una maggiore probabilità di non essere riospedalizzati.¹⁹ Recentemente, Bettencourt et al.²⁰ hanno osservato che la mancata riduzione dei livelli di NT-proBNP con la terapia medica durante il ricovero è un marcatore indipendente di eventi a 6 mesi. Durante l'ospedalizzazione, nei pazienti in classe NYHA III/IV alla dimissione molto più spesso non si è ottenuta una riduzione dell'NT-proBNP plasmatico. Tuttavia, l'equivalenza tra prognosi peggiore e classe funzionale compromessa (NYHA III/IV) dovrà prendere in considerazione i livelli plasmatici di BNP come dimostrato nello studio REDHOT.¹⁰ Il 90% dei pazienti osservati in Dipartimenti di Emergenza per dispnea è andato incontro a ricovero: 70% circa di questi era in classe NYHA III/IV. In ogni caso, un basso livello di BNP plasmatico (<200 pg/ml) si correla a una prognosi favorevole a breve termine (incidenza di eventi 9%) nonostante la gravità dei sintomi rappresentata dalla classe funzionale. Nei soggetti con classe NYHA III/IV, un livello di BNP >200 pg/ml identifica una prognosi peggiore (incidenza di eventi del 29%). I nostri

dati confermano, in una popolazione anziana, che i livelli di BNP alla dimissione sono in grado di stratificare la prognosi a medio termine, in particolare nei pazienti con grave compromissione dello stato funzionale.²¹ Considerando i costi sociali del trattamento e del follow-up dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, questo aspetto è meritevole di ulteriori studi, nell'ottica di un corretto utilizzo delle risorse per i pazienti con prognosi meno favorevole.

Bibliografia

1. Dunn BR, Ichikawa J, Pfeffer JM, et al. Renal and systemic haemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anaesthetised rat. *Circ Res* 1986;59:237-246
2. Boland DG, Abraham WT. Natriuretic peptides in heart failure. *Congestive Heart Fail* 1998;4:23-33
3. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13
4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167
5. 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
6. Latini R, Masson S, Anand I, et al. for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004;25:292-299
7. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-663
8. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardisation of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083
9. Chen HH, Burnett JC. Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:198-205
10. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatients trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1328-1333
11. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(38):1290-1295
12. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of worlds. The TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003;146:E12
13. Baruch L, Glazer RD, Aknay N, et al. Morbidity, mortality, physiologic and functional parameters in elderly and non-elderly patients in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2004;148:951-957
14. Clerico A, Del Ry S, Maffei S, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adult subjects: effects of ageing and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:371-373
15. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriure-

- tic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:976-982
16. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-781
17. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):1025-1029
18. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, et al. Differences between patients with a preserved and depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-1220
19. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391
20. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide predicts outcome after discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-2174
21. Feola M, Aspromonte N, Canali C, et al. Prognostic value of plasma Brain Natriuretic Peptide, Urea Nitrogen and Creatinine in Outpatients >70 years of Age with Heart Failure. *Am J Cardiol*, in stampa