

# I Peptidi Natriuretici Cardiaci in gravidanza

Alessandra Barassi<sup>a</sup>, Gian Vico Melzi d'Eril<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi dell'Insubria, Varese

<sup>b</sup>Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria, Università degli Studi di Milano, Milano

## Peptidi Natriuretici: struttura e funzione

I cardiomiociti producono e secernono una famiglia di ormoni denominati Peptidi Natriuretici Cardiaci che possiedono una potente azione diuretica, natriuretica e di vasodilatazione; oltre a ciò presentano anche complesse interazioni con altri sistemi ormonali e con il sistema nervoso<sup>1</sup>. Tale famiglia di ormoni include il Peptide Natriuretico Cerebrale (o di tipo B) (BNP), il Peptide Natriuretico Atriale (ANP), il Peptide Natriuretico di tipo C e l'urodilatina; queste ultime due molecole sono strutturalmente connesse alla famiglia del BNP/ANP, ma vengono secrete in modo predominante da tessuti non cardiaci (endotelio e rene, rispettivamente).

I Peptidi Natriuretici derivano da precursori comuni, i proormoni. In particolare, il BNP deriva dal preproBNP che è composto da 134 aminoacidi e possiede una sequenza peptidica eguale di 26 aminoacidi all'estremità aminoterminale (pre). La lisi di quest'ultima porzione, dovuta a specifici segnali di rilascio, porta alla formazione del proormone di 108 aminoacidi (proBNP<sub>1-108</sub>) che poi viene ulteriormente scisso in un frammento N-terminale di 76 aminoacidi (NT-proBNP) e nel peptide C-terminale (BNP) che è l'ormone biologicamente attivo. BNP e NT-proBNP vengono quindi secreti in quantità equimolecolare nel circolo sanguigno<sup>2</sup>.

Il proormone dell'ANP (proANP) è un polipeptide di 126 aminoacidi che viene scisso in un frammento (NT-proANP<sub>1-98</sub>) contenente la porzione N-terminale e nella forma attiva dell'ormone, l'ANP<sub>99-126</sub>.

Il BNP e l'ANP hanno un'emivita più breve rispetto ai corrispondenti propeptidi N-terminali e conseguentemente presentano una più bassa concentrazione plasmatica<sup>3</sup>.

Il più importante stimolo alla secrezione di BNP ed ANP è rappresentato dallo stretch dei cardiomiociti<sup>4</sup> che è presente in molte patologie cardiache.

Questa famiglia di peptidi svolge molteplici azioni fisiologiche, tra cui le più importanti sono l'effetto vasodilatatore ed ipotensivo, la promozione della diuresi e della natriuresi, l'inibizione sia del sistema nervoso simpatico sia dell'attività di importanti sistemi ormonali quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone, le endoteline, le citochine e la vasopressina. Essi, inoltre, sono implicati nell'inibizione dei meccanismi fisiopatologici responsabili dell'ipertrofia ventricolare e vasale ed hanno effetti benefici sulle disfunzioni endoteliali secondarie ai processi aterosclerotici, inclusa la regolazione della

coagulazione, della fibrinolisi e l'inibizione dell'attivazione piastrinica<sup>5</sup>.

## Modificazioni emodinamiche durante la gravidanza

In gravidanza si verificano imponenti cambiamenti a livello cardiovascolare che si manifestano già nel primo trimestre, raggiungono l'apice nel secondo e rimangono tali fino al termine del periodo gestazionale<sup>6-7</sup>.

Una delle prime manifestazioni di questo adattamento fisiologico è rappresentata dall'incremento del volume plasmatico materno che si accompagna ad una diminuzione dell'osmolarità plasmatica e ad un aumento della gittata cardiaca; questo è dovuto a diversi fattori quali l'aumento del precarico e della compliance vasale, la diminuzione del postcarico, il rimodellamento cardiaco ed infine a modificazioni ormonali<sup>8</sup>. Tutti questi meccanismi di adattamento sono essenziali per il normale sviluppo del feto e per il benessere della madre, rendendo possibile il proseguimento della gravidanza e permettendo un'appropriata nutrizione ed ossigenazione fetale.

L'espansione del volume plasmatico materno inizia precocemente, verso la sesta settimana di gestazione<sup>9</sup>, e continua fino a raggiungere un incremento pari a circa il 40% tra la 24° e la 34° settimana, periodo oltre il quale si ha una stabilizzazione dell'espansione del volume plasmatico<sup>10</sup>.

Questo incremento di volume è accompagnato da un aumento non proporzionale della massa eritrocitaria; tale fenomeno è alla base della anemia gestazionale. L'assenza di un adeguato incremento del volume plasmatico materno o addirittura la sua diminuzione è associata ad aumentato rischio di preeclampsia, ritardo della crescita fetale intrauterina (IUGR), parto pretermine ed oligodramnios<sup>11</sup>. Le gravide normotese con ritardo di crescita fetale presentano da un lato un volume plasmatico ed una gittata cardiaca più bassi e dall'altro una resistenza vascolare periferica incrementata rispetto alle donne che partoriscono neonati di peso normale<sup>12</sup>.

Durante la gravidanza il cuore della donna è sottoposto a modificazioni strutturali con un significativo incremento del volume diastolico che si riscontra già al termine della prima metà della gestazione<sup>13</sup>.

Le precoci modificazioni emodinamiche materne sono la conseguenza di variazioni endocrine che causano una generalizzata diminuzione del tono vascolare sistemico anche prima della completa formazione del letto placentare<sup>7,14-15</sup>. Il mecca-

nismo che porta alla vasodilatazione risulta ancora poco chiaro e viene attribuito sia ad un incremento di agenti quali le prostaglandine<sup>16</sup> e l'ossido nitrico<sup>17</sup> che causerebbero vasodilatazione sia ad una ridotta risposta dei vasi all'angiotensina II<sup>18</sup> e alla norepinefrina.

Tutti questi cambiamenti portano ad una ritenzione di sali ed acqua<sup>19</sup> pari a 6-8 L al termine della gravidanza, distribuita tra il feto, il liquido amniotico e gli spazi intra ed extra cellulari materni<sup>15</sup>.

Infine, uno stimolo addizionale all'espansione del volume plasmatico è rappresentato dal circolo utero-placentare che funziona come uno shunt arterovenoso a bassa resistenza<sup>20</sup>.

### Variazioni dei Peptidi Natriuretici Cardiaci durante la gravidanza

Ancora oggi non vi è una visione univoca riguardo all'andamento della concentrazione dei Peptidi Natriuretici durante la gravidanza. Alcuni studi hanno dimostrato che i livelli di ANP risultano essere più elevati nella gravida rispetto alla donna non in gravidanza<sup>21-24</sup> e a sua spiegazione si invoca l'incremento della distensione atriale dovuta all'aumento del volume plasmatico conseguente alla gravidanza. Di contro, vi sono altri studi che non hanno rivelato queste differenze<sup>25-26</sup>, giustificando tale risultato con l'aumento del volume plasmatico ma solo graduale che non può essere quindi considerato un adeguato stimolo all'aumento dei livelli di ANP<sup>27</sup>.

Entrando maggiormente nel dettaglio, Yoshimura<sup>28</sup> afferma che i livelli di BNP rimangono costanti durante la gravidanza, mentre si elevano al termine (37°- 41° settimana) risultando significativamente ( $p < 0.05$ ) più alti rispetto ai valori registrati non solo nel primo (4°- 15° settimana), ma anche nel secondo (16°- 27° settimana) e pure nel terzo trimestre (28°- 36° settimana). Nei trenta minuti che seguono la separazione della placenta i valori materni rimangono comparabili a quelli registrati al termine, mentre nel puerperio sono significativamente più elevati rispetto a questi ultimi e a quelli dell'immediato post-partum. La concentrazione di ANP plasmatica a sua volta presenta un graduale incremento durante la gravidanza con valori significativamente più elevati sia durante il terzo trimestre di gestazione sia al termine della gravidanza rispetto al primo trimestre. Tale concentrazione diminuisce durante il puerperio tanto da essere più bassa di quella registrata nell'immediato post-partum, pur rimanendo significativamente più alta rispetto al primo trimestre di gestazione. A spiegazione del diverso comportamento di BNP ed ANP si nota che essi risultano differentemente espressi durante la gravidanza ed il periodo post-partum e questo sembra riflettere i diversi modelli secretori dei due ormoni. A tal proposito, l'ANP svolge un ruolo importante immediatamente dopo la separazione della placenta, mentre il BNP durante il puerperio, entrambi comunque aiutano a ristabilire l'equilibrio idrosalino della madre nel periodo postnatale. Una spiegazione dell'aumento dei livelli plasmatici di ANP nell'immediato post-partum e del suo declino nel puerperio risiede nel fatto che tale ormone si accumula nelle granulazioni dei cardiomiociti e viene secreto in risposta allo stretch atriale. Infatti, immediatamente dopo la separazione della placenta, il ritorno venoso aumenta significativamente come risultato della riduzione della compressione della vena cava inferiore e delle vene pelviche ed in seguito alle contrazioni uterine post-partum che provocano un'auto-trasfusione pari a 500-700 mL di sangue<sup>29</sup>. La conseguente

ipervolemia che con questi meccanismi si genera è in grado di provocare la distensione delle pareti atriali ed il conseguente rilascio di ANP. Di contro, i livelli di BNP continuano ad aumentare anche durante il puerperio sempre a causa dell'ipervolemia che provoca in questo caso sintesi *ex novo* di mRNA in risposta allo stretch parietale<sup>30</sup>. Quindi, la liberazione di BNP risulta essere di tipo costitutivo e non è dovuta alla liberazione di riserve precedentemente formate. In conclusione, secondo questo studio i Peptidi Natriuretici svolgerebbero un ruolo importante nel controllare il volume plasmatico materno soprattutto nelle fasi terminali della gravidanza e durante il periodo di transizione verso il periodo post-partum.

Altri autori<sup>31</sup> sostengono che durante il primo trimestre di gestazione la concentrazione plasmatica di ANP in posizione supina è doppia rispetto a quella nel periodo post-partum e che questa, a sua volta, risulta differente rispetto a quella delle donne in stato non gravidico. Col progredire della gravidanza il livello tende invece progressivamente a diminuire fino a raggiungere il valore registrato dopo il parto. Diversamente, i livelli di ANP in posizione eretta risultano mantenersi simili ai valori del post-partum per tutta la gravidanza. Tali risultati, differenti rispetto a quelli registrati da Yoshimura<sup>28</sup>, potrebbero essere dovuti allo stimolo prodotto dall'ipervolemia sulle pareti atriali che risulta più pronunciato in posizione supina, quando è maggiore il ritorno venoso, mentre in posizione eretta risulta controbilanciato da uno spostamento della massa sanguigna verso le parti declivi del corpo. A prova di ciò, è stata documentata da diversi studi elettrocardiografici<sup>32-33</sup> una dilatazione delle camere cardiache durante la fase precoce della gravidanza, mentre con il suo progredire il ritorno venoso in posizione supina diminuisce a causa della compressione sulla vena cava da parte dell'utero gravidico, condizione che porta alla riduzione del riempimento delle camere cardiache.

In conclusione, come si evince dai risultati riportati, il ruolo dei Peptidi Natriuretici in gravidanza non è ancora stato del tutto chiarito. Infatti, nonostante alcuni riscontri promettenti, non è stata raggiunta una conclusione univoca ed ulteriori ricerche sono necessarie. A tal scopo sarebbe auspicabile che le valutazioni venissero fatte su più vasta popolazione al fine di identificare, se c'è, un impiego dei Peptidi Natriuretici nello studio della regolazione dell'omeostasi del volume plasmatico e della pressione durante questo delicato periodo della vita della madre e del nascituro.

### Bibliografia

1. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992; 44:479-602.
2. Prontera C, Emdin M, Zucchelli GC, Ripoli A, Passino C, Clerico A. Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:37-44.
3. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31:487-98.
4. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O,

- Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134:2505-34.
5. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001; 39:571-88.
  6. Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:1061-9.
  7. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, *et al.* Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54:2056-63. Erratum in: *Kidney Int* 1999; 55:1185.
  8. Gilson GJ, Mosher MD, Conrad KP. Systemic hemodynamics and oxygen transport during pregnancy in chronically instrumented, conscious rats. *Am J Physiol* 1992; 263:H1911-8.
  9. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1382-92.
  10. Brace RA, Wolf EJ. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:382-8.
  11. Salas SP, Rosso P, Espinoza R, Robert JA, Valdes G, Donoso E. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1993; 81:1029-33.
  12. Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Fernandez C, Salas SP. Maternal hemodynamic adjustments in idiopathic fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35:162-5.
  13. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58:434-41.
  14. Rang S, Wolf H, Montfrans GA, Karemaker JM. Non-invasive assessment of autonomic cardiovascular control in normal human pregnancy and pregnancy-associated hypertensive disorders: a review. *J Hypertens* 2002; 20:2111-9.
  15. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55:574-81.
  16. Gerber JG, Payne NA, Murphy RC, Nies AS. Prostacyclin produced by the pregnant uterus in the dog may act as a circulating vasodepressor substance. *J Clin Invest* 1981; 67:632-6.
  17. Chaudhuri G, Buga GM, Gold ME, Wood KS, Ignarro LJ. Characterization and actions of human umbilical endothelium derived relaxing factor. *Br J Pharmacol* 1991; 102:331-6.
  18. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52:2682-9.
  19. Salas SP, Altermatt F, Campos M, Giacaman A, Rosso P. Effects of long-term nitric oxide synthesis inhibition on plasma volume expansion and fetal growth in the pregnant rat. *Hypertension* 1995; 26:1019-23.
  20. Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Fernandez C, Salas SP. Maternal hemodynamic adjustments in idiopathic fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35:162-5.
  21. Mikkelsen AL, Schutten G, Asping U, Schutten HJ. Plasma concentration of atrial natriuretic peptide in normal pregnant women and in pregnant women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31:192-5.
  22. Miyamoto S, Shimokawa H, Sumioki H, Touno A, Nakano H. Circadian rhythm of plasma atrial natriuretic peptide, aldosterone, and blood pressure during the third trimester in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:393-9.
  23. Nisell H, Carlstrom K, Cizinsky S, Grunewald C, Nylund L, Randmaa I. Atrial natriuretic peptide concentrations and hemodynamic effects of acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79:902-7.
  24. Chemtob S, Potvin W, Varma DR. Selective increase in placental blood flow by atrial natriuretic peptide in hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:477-9.
  25. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:962-8.
  26. Bond AL, August P, Druzin ML, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1112-6.
  27. Ozcan T, Senoz S, Sahin N, Direm B, Gokmen O. Change in atrial natriuretic peptide concentration after acute plasma volume expansion in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39:229-33.
  28. Yoshimura T, Yoshimura M, Yasue H, Ito M, Okamura H, Mukoyama M, *et al.* Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal human pregnancy and the postpartum period. *J Endocrinol* 1994; 140:393-7.
  29. Ferguson JE 2nd, Ueland FR, Stevenson DK, Ueland K. Oxytocin-induced labor characteristics and uterine activity after preinduction cervical priming with prostaglandin E2 intracervical gel. *Obstet Gynecol* 1988; 72:739-45.
  30. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, *et al.* Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 1991; 17:1152-5.
  31. Sala C, Campise M, Ambroso G, Motta T, Zanchetti A, Morganti A. Atrial natriuretic peptide and hemodynamic changes during normal human pregnancy. *Hypertension* 1995; 25:631-6.
  32. Limacher MC, Ware AJ, O'Meara ME, Fernandez GC, Young JB. Tricuspid regurgitation during pregnancy: two dimensional and pulsed doppler echocardiographic observations. *Am J Cardiol* 1985; 55:1059-62.
  33. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during normal pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256:H1060-5.







# La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio

## Italian Journal of Laboratory Medicine

Periodico ufficiale della Società Italiana di Medicina di Laboratorio

### “Informazioni per gli Autori”

Si riassume brevemente l'iter che segue la redazione:

I lavori della Rivista vengono da noi registrati con una numerazione.

A seconda delle sezioni della Rivista, *la numerazione viene preceduta da una sigla.*

Per Vs. informazione, la struttura della Rivista comprende le seguenti sezioni:

- **Editoriale** (ns.sigla **E**)

Una messa a punto su temi rilevanti della disciplina, della professione o della Società, a cura dei Direttori.

- **Contributi scientifici** (no sigla)

suddivisi in:

*Rassegne*

affidate a specialisti, non necessariamente soci, dedicate con ampiezza diversa ma con costante rigore a temi di rilevanza professionale e scientifica.

*Il punto*

sezione che prende in esame argomenti di attualità e che va a coprire un'area intermedia tra le due precedenti.

*Articoli originali*

ospita articoli scientifici in italiano ed inglese relativi a tutte le branche della Medicina di Laboratorio.

*Lettere*

*Casi Clinici*

*Schegge di Storia di Medicina*

sezione che riprende una tradizione ultradecennale d'attenzione ai temi di storia della Medicina da parte della SIMeL.

- **Citazioni flash** (ns.sigla: **F**)

- **Flash powerpoint** (ns.sigla: **FP**)

agile strumento per ospitare le collaborazioni di colleghi.

- **Notizie SIMeL** (ns.sigla: **S**)

ospita notizie che si prestano ad una riflessione particolare da parte degli autori e dei lettori di queste righe.

- **Atti SIMeL** (ns.sigla: **A**)

il Congresso Nazionale ed il Convegno di Maggio di Vicenza sono istituzionalmente ospitati in queste pagine ma altre iniziative potranno esserlo in futuro.

- **Recensioni** (ns.sigla: **R**)

rappresenta uno strumento di dibattito utile nell'ambito della Società.

- **Bollettino CISMEL** (ns.sigla: **BC**)

lavori a cura del Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio

I lavori revisionati, su indicazione del capo-redattore e per conoscenza del direttore editoriale, vengono inviati a MAF in composizione.

L'impaginazione del lavoro dovrà seguire la standard della Rivista, che riassumiamo:

**Titolo:** alto/basso, Times-Bold 16, allineamento centrato.

**Autore:** alto/basso, Times-Bold 12, allineamento centrato.

Iniziale nome puntato/Cognome; in apice lettera per richiamo a provenienza professionale. virgola;  
altro Iniziale nome puntato/Cognome ecc.

**Provenienza:** alto/basso, Times-Italic 11, allineamento centrato

**Testo:** impaginato su 2 colonne, a giustezza, Times-Roman 11; sottotitoli Times-Bold 11.

A piede prima pagina di ogni articolo viene sempre specificato l'indirizzo dell'autore in "Corrispondenza a:" (sottotitolo in Times-Italic 9/ specifica della provenienza in Times-Roman 9). Fa eccezione la sezione *Editoriale* in quanto articolo sempre scritto dal direttore responsabile o dal dir. editoriale, il cui nome va indicato per esteso.

**N.B.** Oltre alla numerazione di ogni pagina (su lato esterno), viene indicato in apice sul lato interno di ogni pagina, la sigla abbreviata della rivista, vol ..., n ..., (anno)  
carattere: Times-Roman 8

Il nome della sezione (*Originale, CISMEL, Schegge di Storia della Medicina, Editoriale, ecc.*) viene scritto nella pagina del primo articolo di ogni sezione (Times-Bold 18; in alto a lato esterno pagina; segue sottile linea).

I lavori composti vengono restituiti a noi segreteria SIMeL che provvediamo a girarli ai rispettivi autori per l'autorizzazione alla pubblicazione, previo controllo errori.

È pertanto prevedibile la composizione di diverse bozze prima di quella definitiva.

Il pdf definitivo pronto per la stampa, resta a disposizione del Direttore editoriale che ci indicherà di volta in volta il *Contenuto* di ogni numero della Rivista



---

# LA RIVISTA ITALIANA DELLA MEDICINA DI LABORATORIO

## *ITALIAN JOURNAL OF LABORATORY MEDICINE*

---

*Periodico ufficiale della  
Società di Medicina di Laboratorio*

Vol. 1. N. 1 pp. 1-96, Gennaio-Marzo 2005

INSERZIONISTI

?????

?????

??????