

# NT-pro BNP e angina instabile

M. Lotzniker<sup>a</sup>, N. Covini<sup>a</sup>, G. Re<sup>a</sup>, S. Finazzi<sup>a</sup>, C. Inserra<sup>a</sup>, R. Pacifici<sup>b</sup>, P.G. Zuccaro<sup>b</sup>

Laboratorio Analisi A.O. Ospedale Civile di Legnano

<sup>a</sup> U.O. Cardiologia A.O. Ospedale Civile di Legnano

<sup>b</sup> Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Riassunto

**Premesse:** I peptidi natriuretici e, più recentemente, il frammento N-terminale della proforma di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) hanno suscitato grande interesse sia nel monitoraggio dell'insufficienza cardiaca che nella stratificazione del rischio nella patologia coronarica acuta. Peraltro, a fronte della consistenza di questi studi, la conoscenza dei meccanismi di sintesi, rilascio, regolazione dei peptidi natriuretici è ancora relativamente incompleta. Oltre alla necrosi miocardica anche lo stato infiammatorio è stato indicato quale possibile fattore inducente il loro incremento.

**Metodi:** Allo scopo di chiarire l'importanza di questi due fattori, su una casistica di 58 pazienti con angina instabile, sono stati determinati all'ingresso in unità coronarica, oltre a NT-proBNP, anche Troponina T, PCR e le citochine IL1b, IL6, IL10, IL18, IL1Ra.

**Risultati:** NT-proBNP evidenzia correlazione positiva con le citochine pro infiammatorie IL6 e IL18 e negativa con IL1b e IL10. In presenza di necrosi, le mediane di NT-proBNP e di IL6 presentano significativo incremento, quelle di IL10 diminuzione. L'estensione della coronaropatia valutata in base a interessamento mono/plurivasale appare caratterizzata dall'aumento di NT-proBNP in presenza di ridotte concentrazioni di IL1b.

**Conclusioni:** Nell'angina instabile NT-proBNP rappresenta un'efficace indicatore globale del danno arrecato dall'evento ischemico proprio in funzione dei multipli meccanismi di attivazione coinvolti. NT-proBNP e citochine evidenziano rapporti dinamici e diversificati, suggerendo che i peptidi natriuretici svolgano anche un ruolo immunomodulante in aggiunta ai più noti effetti cardiovascolari.

## Summary

### Nt-pro BNP in unstable coronary artery disease.

**Introduction.** The natriuretic peptides and, more recently, the N-terminal fragment of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) caused great interest both in monitoring cardiac insufficiency and in the risk stratification in acute coronary disease. Anyway, the knowledge of the mechanism of natriuretic peptides synthesis, release and regulation is still incomplete. Besides myocardial necrosis any inflammatory state may be considered a possible factor inducing their increase.

**Materials and methods.** In order to point out the importance of these two factors, besides NT-proBNP, Troponin T, PCR and cytokines (IL1 $\beta$ , IL6, IL10, IL18, IL1Ra) were tested in 58 patients with unstable angina when entering the coronary unit.

**Results.** NT-proBNP reveals a positive correlation with proinflammatory cytokines IL6 and IL18 and a negative one with IL1 $\beta$  and IL10. In case of necrosis NT-proBNP and IL6 medians reveal a significant increase; on the contrary IL10 medians reveal a decrease. The severity of the coronary disease valued according to the mono/plurivessel affection is characterised by an increase of NT-proBNP with a reduced concentration of IL1 $\beta$ .

**Conclusions.** In unstable angina NT-proBNP represents an efficacious global marker of the damage caused by ischemia because of the several activation mechanisms involved. NT-proBNP and cytokines reveal a dynamic and different relations, showing that natriuretic peptides have a immunomodulant role in addition to the better known cardiovascular effects.

**Keywords:** Natriuretic peptides, NT-pro BNP, unstable angina, cytokines, C-reactive protein.

## Introduzione

I peptidi natriuretici e, più recentemente, il frammento N-terminale della proforma di Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) hanno suscitato grande interesse sia nel monitoraggio dell'insufficienza cardiaca<sup>1</sup> che nella stratificazione del rischio nella patologia coronarica acuta<sup>2</sup> quali marcatori di stress emodinamico; il loro effetto su diuresi e natriuresi rappresenta un meccanismo "compensatorio" della

noxa che ha interessato le cellule miocardiche e sintesi/rilascio da parte dei miociti sono strettamente correlati alla distensione della parete<sup>3</sup> e alla disfunzione ventricolare valutata mediante frazione di eiezione del ventricolo sinistro in ecocardiografia<sup>4</sup>.

Nella patologia coronarica acuta la cinetica di incremento è rapida con un picco circa a 24 ore dall'evento; pazienti con infarti di grosse dimensioni possono avere un secon-

do picco tardivo circa 5 giorni dopo, ascritto a fenomeni di rimodellamento<sup>4,5,6</sup>. Numerosi trials clinici ne sottolineano il significato prognostico a breve e lungo termine indipendentemente dal momento di osservazione/misurazione<sup>7</sup>; peraltro, a fronte della consistenza di questi studi, la conoscenza dei meccanismi di sintesi, rilascio, regolazione dei peptidi natriuretici è ancora relativamente incompleta<sup>8</sup>. Oltre alla necrosi miocardica anche lo stato infiammatorio<sup>9</sup> è stato indicato quale possibile fattore inducente il loro incremento; le concentrazioni tessutali sono descritte aumentate non solo nella zona infartuata ma anche nel tessuto miocardico circostante<sup>10</sup> e l'ischemia di per sé, anche in assenza di necrosi, è in grado di attivare la risposta neuroormonale<sup>11</sup>.

Allo scopo di chiarire l'importanza di questi fattori NT-proBNP, Troponina T (c-TnT), Proteina C Reattiva (PCR) e le citochine maggiormente studiate nella letteratura cardiologica sono state valutate nei loro reciproci rapporti su una casistica di pazienti con angina instabile. Tale condizione clinica è stata selezionata come specifico oggetto di studio in quanto la stratificazione del rischio di questi pazienti all'ingresso è particolarmente auspicata dalla cardiologia interventistica<sup>12</sup>. Allo scopo di favorire la lettura dei risultati i principali effetti biologici e le interrelazioni tra le citochine esaminate sono riassunti nelle Tabelle I e II<sup>13,14,15</sup>.

## Materiali e Metodi

### Casistica

In 58 pazienti con angina instabile (Braunwald classe III B) è stato eseguito all'ingresso in unità coronarica (entro 8 ore) un campionamento di siero con aliquotazione e congelamento a -20°C fino alla determinazione analitica. L'iter diagnostico-valutativo e terapeutico di questi pazienti non è differente da quello standard; sono esclusi dal protocollo pazienti con angina post infartuale precoce, angioplastica coronarica eseguita entro i 3 mesi precedenti, interventi chirurgici nel mese precedente al ricovero, gravi malattie concomitanti, in trattamento con farmaci steroidei o portatori di malattie infiammatorie croniche.

### Metodi

Per tutti i pazienti sono stati determinati i seguenti parametri: c-TnT, NT-proBNP, PCR ultrasensibile e le citochine IL1 $\beta$ , IL6, IL10, IL18, IL1Ra. Le determinazioni di c-TnT e NT-proBNP sono state effettuate con tecnica ECLIA

su analizzatore Elecsys 2010, Roche Diagnostics (Mannheim, Germania), PCR mediante nefelometria su strumentazione BN II, Dade Behring (Marburg, Germania) e le diverse citochine mediante tecnica ELISA (Biosource International, Camarillo, CA, USA e Amersham Biosciences, Uppsala, Svezia). La sensibilità analitica delle singole determinazioni è 5 pg/mL per NT-proBNP, 0.01 ng/mL per c-TnT, 0.175 mg/L per PCR, 0.1 pg/mL per IL1 $\beta$  e IL6, 0.2 pg/mL per IL10, 2 pg/mL per IL18 e 4 pg/mL per IL1Ra. I CV nella serie sono < 5% per tutti gli analiti tranne IL6 (< 6.4%), e i CV tra le serie < 5% per c-TnT, NT-proBNP e PCR e < 10% per le citochine esaminate.

### Analisi statistica

Le correlazioni tra i parametri sono state valutate mediante modello di regressione lineare non parametrico di Passing e Bablok; per il confronto tra mediane è stato utilizzato il test di Wilcoxon per campioni indipendenti. Sono state considerate significative le differenze con probabilità  $p < 0.05$ .

## Risultati

Nessuno dei parametri esaminati raggiunge una correlazione significativa alla regressione lineare. NT-proBNP evidenzia correlazione positiva con le citochine pro infiammatorie IL6 e IL18 e negativa con IL1 $\beta$  e IL10. Tra le citochine esaminate, IL1 $\beta$ /IL10 e IL18/IL1Ra sono correlate positivamente mentre IL1 $\beta$ /IL6, IL6/IL10, IL10/IL1Ra negativamente tra di loro (Tabella I): in entrambe le valutazioni IL1 $\beta$  e IL10 mostrano un comportamento inatteso sia nei confronti dell'attivazione neuroormonale che nell'ambito del network citochinico.

I rapporti dei parametri esaminati con la necrosi indotta dall'ischemia sono stati valutati utilizzando come soglia la concentrazione di 0.01 ng/mL di c-TnT: le mediane di NT-proBNP, di IL6 e di IL10 sono significativamente differenti ( $p < 0.001$ ) nei due gruppi con incremento dei primi due parametri e diminuzione di IL10 come illustrato nella Figura 1.

Analoga valutazione è stata eseguita suddividendo i pazienti in base a PCR  $< 0 > 3$  mg/L<sup>16,17,18</sup>, cut-off largamente utilizzato in ambito cardiologico, ma in questo caso solo le mediane di IL6 evidenziano una differenza significativa ( $p = 0.029$ ).

Quindi, mentre sia ischemia che risposta infiammatoria

**Tab. I:** Principali caratteristiche delle citochine esaminate.

CITOCHINA	Induzione	Sinergismo	Inibizione su	Effetto dose dipendente
IL1 $\beta$	Vari stimoli (endotossine, C3a, C5a, TNF, trombina, fattori piastrinici)	IL6/IL18	-	ad alte dosi induzione proteine della fase acuta
IL1Ra	IL1 $\beta$	-	IL1 $\beta$	-
IL6	IL1 $\beta$	IL1 $\beta$ /IL18	-	ad alte dosi down regolazione di TNF e IL1 $\beta$
IL10	Differente a seconda cellule d'origine (per monociti TNF, per linfociti T IL12/IL6)	-	IL1 $\beta$	ad alte dosi possibile viraggio ad azione proinfiammatoria
IL18	IL6	IL1 $\beta$ /IL6	-	-

**Tab. II:** Principali effetti biologici delle citochine esaminate. NO = ossido nitrico

CITOCHINA	Azione su stato	Produzione NO	Induzione infiammatorio	Effetto biologico proteine fase acuta
IL1 $\beta$	Pro	Induzione	Si (solo alcune)	induzione citochine Th1
IL1Ra	Anti	no	–	soppressione citochine Th1 antagonista recettore IL1 $\beta$
IL6	Pro	Induzione modesta	Tutte (anche PCR)	induzione citochine Th1
IL10	Anti	Riduzione	–	soppressione citochine Th1
IL18	Pro	Induzione (insieme a TNF/IL1 $\beta$ )	Si (no PCR)	costimolazione citochine Th1 (attraverso IL12)

sistemica sono in rapporto a incrementi di IL6, la necrosi appare il principale stimolo alla produzione di peptidi natriuretici.

Il comportamento di NT-proBNP è stato ulteriormente studiato in rapporto ai quartili di citochine: le mediane di NT-proBNP relative a 1° e 4° quartile di IL1 $\beta$  e IL6 sono significativamente differenti ( $p < 0.01$ ) pur presentando opposto andamento come illustrato in Figura 2: le concentrazioni più elevate di NT-proBNP si accompagnano ad elevate concentrazioni di IL6 senza concomitante incremento di IL1 $\beta$ .

I parametri oggetto di studio sono stati esaminati anche in funzione dell'interessamento coronarico: suddividendo i pazienti in 2 gruppi in base al riscontro (da coronarografia) di interessamento mono o plurivasale solo le mediane di NT-proBNP ( $p = 0.003$ ) e di IL1 $\beta$  ( $p = 0.039$ ) sono statisticamente differenti (Figura 3). Anche l'estensione della coronaropatia appare quindi caratterizzata dall'aumento di NT-proBNP in presenza di ridotte concentrazioni di IL1 $\beta$ .

## Discussione

Esaminando i risultati ottenuti in base a diverse variabili (necrosi, entità dell'interessamento coronarico, rapporti con le citochine), l'andamento di NT-proBNP appare in relazione ad aumento di IL6/IL18 e a diminuzione di IL1 $\beta$ /IL10 a conferma che la predominanza Th1 gioca un ruolo nell'angina instabile<sup>19</sup>.

In condizioni cliniche diverse quali ad esempio lo shock settico<sup>20</sup> NT-proBNP è assai elevato ma specifico non tanto di scompenso cardiaco quanto di disfunzione cardiaca (frazione di eiezione  $< 50\%$ ) e non costituisce fattore prognostico: la depressione miocardica in corso di sepsi è caratterizzata da dilatazione ventricolare reversibile, riduzione della funzione sistolica e diminuita risposta ai trattamenti con fluidi e catecolamine. Gli agenti scatenanti sarebbero il fattore di necrosi tumorale (TNF) e IL1 $\beta$  in azione sinergica con mediazione di ossido nitrico; studi in vitro confermano che TNF e IL1 $\beta$  inducono depressione miocardica così come i sieri di pazienti con shock<sup>21</sup>. In analogia è verosimile che altre condizioni debbano associarsi per far evolvere aumenti di NT-proBNP in un indicatore di evoluzione sfavorevole nell'angina instabile.

Riduzione delle concentrazioni di IL10<sup>22</sup>, aumento di IL1 $\beta$ , IL6, IL18<sup>23,24,25</sup> o alterato rapporto tra citochine pro e anti infiammatorie<sup>26</sup> sono indicati quali importanti fattori di ri-

schio in angina instabile; in tale patologia sono descritte concentrazioni inferiori di IL10 rispetto ad infarto miocardico suggerendo che in queste due condizioni cliniche siano implicati differenti pattern di reazione infiammatoria<sup>27</sup>. IL10 è potente regolatore della funzione endoteliale; aumento di IL10 è associato a riduzione della vasoreattività endoteliale anche in presenza di PCR elevata<sup>28</sup>. Ancora, nelle cellule endoteliali, PCR induce produzione di IL18 ma il trattamento con IL10 è in grado di bloccare il fenomeno<sup>29</sup>.

L'insufficienza cardiaca cronica, la prima e più consolidata applicazione cardiologica dei peptidi natriuretici, presenta numerose analogie con i risultati del presente studio; aumento di IL6<sup>30</sup>, IL18<sup>31</sup>, TNF e Endotelina 1 in rapporto ad Atrial Natriuretic Peptide (ANP) e Brain Natriuretic Peptide<sup>32</sup> (BNP) e ultimamente ridotte concentrazioni di IL10<sup>33</sup> sono descritti associati alla progressione verso gli stadi più avanzati della classificazione NYHA (New York Heart Association). In caso di danno miocardico importante è possibile che un'unica, finale, risposta neuro-ormonale e citochinica caratterizzi patologie cardiologiche diverse, unificandone i parametri prognostici.

Studi in vitro su miociti in coltura hanno documentato la capacità stimolante di IL1 $\beta$ , IL6, IL18 sulla sintesi/secrezione di peptidi natriuretici<sup>34,35,36</sup>; ANP a sua volta regola la produzione di mediatori dell'infiammazione nei macrofagi (con riduzione significativa del rilascio di TNF e IL1 $\beta$ ) e di Monocyte Chemoattractant Protein-1 nelle cellule endoteliali<sup>37,38</sup>.

L'omogeneità della casistica oggetto di studio, peraltro a

**Tabella III:** Principali correlazioni tra i parametri esaminati.

NT-proBNP - IL6	r	0.194
NT-proBNP - IL18	r	0.277
NT-proBNP - IL1 $\beta$	r	-0.300
NT-proBNP - IL10	r	-0.126
IL 1 $\beta$ - IL10	r	0.360
IL 18 - IL1Ra	r	0.250
IL 1 $\beta$ - IL6	r	-0.240
IL 6 - IL10	r	-0.110
IL10 - IL1Ra	r	-0.180

numerosità limitata, e la simultanea determinazione delle principali citochine hanno consentito una possibile chiave interpretativa unitaria delle complesse interazioni tra attivazione neuro-ormonale e citochinica nelle cellule miocardiche.

## Conclusioni

NT-proBNP rappresenta un'efficace indicatore globale del danno arrecato dall'evento ischemico proprio in funzione dei multipli meccanismi di attivazione coinvolti. Necrosi, ischemia, risposta infiammatoria locale/sistemica, field citochinico possono esitare tutti in aumento delle concentrazioni circolanti di peptidi natriuretici.

La risposta "compensatoria" che essi rappresentano, volta a contenere e limitare il danno tessutale, non rappresenta di per sé un danno ulteriore ma rende ragione del significato prognostico di elevate concentrazioni dell'analita in rapporto a crescente compromissione miocardica. Recen-

ti segnalazioni<sup>2</sup>, oltre a proporre cut-off di valutazione all'ingresso, indicano come anche la successiva cinetica di incremento/decremento nel corso di 72 ore di osservazione abbia un significato prognostico; NT-proBNP quindi costituisce una preziosa e puntuale finestra di osservazione della lesione miocardica in evoluzione. I rapporti evidenziati con citochine pro e anti infiammatorie confermano che la funzione dei peptidi natriuretici non è ristretta ai soli effetti cardiovascolari ma estesa a potenziale immunomodulante, antinfiammatorio e citoprotettivo<sup>39</sup>. Peptidi natriuretici e citochine sono in rapporto dinamico e reciproco; IL1 $\beta$  in fase iniziale e poi IL6 e IL18 ne indurrebbero il rilascio ma a loro volta essi stessi sono in grado di operare down-regolazione di TNF e IL1 $\beta$  interrompendo o modificando l'attivazione citochinica.

Oltre ai peptidi natriuretici anche l'equilibrio citochinico ed in particolare IL6 e IL10 trovano in letteratura consistenti segnalazioni di utilità ai fini prognostici. Nel presente studio il diverso comportamento di IL1 $\beta$ /IL10 rispetto a IL6/IL18 in funzione della concentrazione di NT-proBNP potrebbe fornire una chiave interpretativa globale; nel modello osservato di angina instabile aumenti di NT-proBNP, IL6, IL18 e riduzione di IL10 potrebbero rappresentare il risultato finale del danno arrecato dall'evento ischemico ed è quindi attendibile che anche singolarmente tali parametri possano offrire informazioni cliniche a fini prognostici.

## Bibliografia

- McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological study. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:269-73.
- Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, Witte HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110:3206-12.
- Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997; 273:2678-86.
- Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE et al. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2000; 21:1490-2.
- Gill D, Seidler T, Troughton RW, Yandle TG, Frampton CM, Richards M, et al. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2004; 106:135-9.
- Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004; 346:119-128.
- Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Failure* 2004; 6:327-33.
- Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 2004; 50(9):1503-10
- Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H,

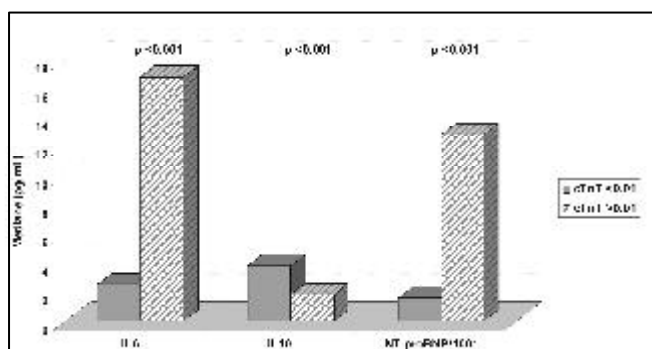


Figura 1

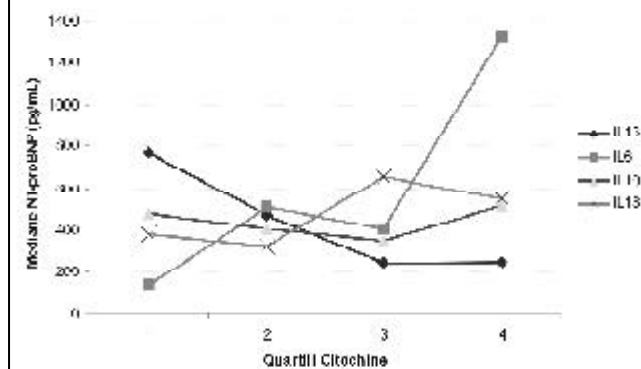


Figura 2

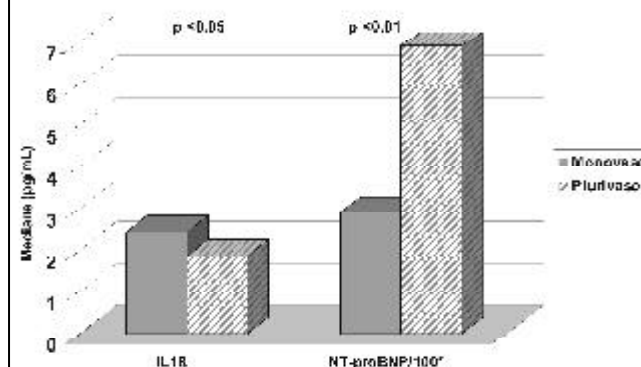


Figura 3

- Kamiya H, et al. Plasma C-reactive protein predict left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol* 2002; 25:112-6.
- 10 Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:1558-64.
  - 11 Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M, et al. Acute change in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1988-95.
  - 12 Jernberg T, James S, Lindahl B, Johnston N, Stridsberg M, Venge P, et al. Natriuretic peptides in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25(17):1486-93.
  - 13 Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Book of Clinical Chemistry Third Edition*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999.
  - 14 Dinarello CA, Moldawer LL. *Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokine in Rheumatoid Arthritis Third Edition*. Thousand Oaks: Amgen Inc.; 2001.
  - 15 Gulletta E. *Citochine. Ruolo in alcuni meccanismi fisiopatologici e implicazioni nella Medicina di Laboratorio*. Padova: Piccin Nuova Libreria; 2003.
  - 16 Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Dijkman L, et al. The prognostic value of markers of inflammation in patients with troponin T-negative chest pain before discharge from the emergency department. *Am J Med* 2003; 115:521-8.
  - 17 de Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta* 2002; 317:1-15.
  - 18 Rosenson RS, Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk in patients with coronary heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:325-31.
  - 19 Yasmashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91(2):133-6.
  - 20 Chua G, Kang-Hoe L. Marked elevations in N-terminal brain natriuretic peptide levels in septic shock. *Crit Care* 2004; 8:248-50.
  - 21 Kumar BA, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parillo JE. Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  and interleukin 1 $\beta$  are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183:949-58.
  - 22 Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107:2019-24.
  - 23 Simon AD, Yazdani S, Wang W, Schwartz A, Rabbani LE. Circulating levels of IL-1  $\beta$ , a prothrombotic cytokine, are elevated in unstable angina versus stable angina. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 9:217-22.
  - 24 Bossowska A, Kiersnowska-Rogowska B, Bossowski A, Galar B, Sowinski P. Cytokines in patients with ischaemic heart disease or myocardial infarction. *Kardiologia Pol* 2003; 59:105-14.
  - 25 Blankenberg S, Tiret L, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Meyer J, et al. Interleukin-18 a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106:24-30.
  - 26 Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, et al. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 2002; 144: 811-7.
  - 27 Tziakas DN, Chalikias GK, Hatzinikolaou HI, Parissis JT, Papadopoulos ED, Trypsianis GA, et al. Anti-inflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int J Cardiol* 2003; 92: 169-75.
  - 28 Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:50-2.
  - 29 Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Masuda T, Machida Y, Kitano Y, Kurosawa T, et al. C-reactive protein-induced production of interleukin-18 in human endothelial cells: a mechanism of orchestrating cytokine cascade in acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2003; 18:183-7.
  - 30 Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, Deskur-Smielecka E, Szczepanik A, Banaszak A, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 94:283-7.
  - 31 Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Inomata T, Machida Y, Osada K, Izumi T. Circulating levels of interleukin 18 reflect etiologies of heart failure: Th1/Th2 cytokine imbalance exaggerates the pathophysiology of advanced heart failure. *J Card Fail* 2002; 8:21-7.
  - 32 Jolda-Mydlowska B, Salomon P. Cytokines and remodeling of the heart in patients with congestive heart failure. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109:23-33.
  - 33 Stumpf C, Lehner C, Yilmaz A, Daniel WG, Garlich CD. Decrease of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with advanced chronic heart failure. *Clin Sci* 2003; 105:45-50.
  - 34 He Q, LaPointe MC. Interleukin-1 $\beta$  regulation of the human brain natriuretic peptide promoter involves Ras, Rac-, and p38 kinase-dependent pathways in cardiac myocytes. *Hypertension* 1999; 33:283-9.
  - 35 Tanaka T, Kanda T, Takahashi T, Saegusa S, Moriya J, Kurabayashi M. Interleukin-6 induced reciprocal expression of SERCA and natriuretic peptides mRNA in cultured rat ventricular myocytes. *J Int Med Res* 2004; 32:57-61.
  - 36 Seta Y, Kanda T, Tanaka T, Arai M, Sekiguchi K, Yokoyama T, et al. Interleukin-18 in patients with congestive heart failure: induction of atrial natriuretic peptide gene expression. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 108:87-95.
  - 37 Kierner AK, Vollmar AM. The atrial natriuretic peptide regulates the production of inflammatory mediators in macrophages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:68-70.
  - 38 Weber NC, Blumenthal SB, Hartung T, Vollmar AM, Kierner AK. ANP inhibits TNF- $\alpha$ -induced endothelial MCP-1 expression—involvement of p38 MAPK and MKP-1. *J Leukoc Biol* 2003; 74:932-41.
  - 39 Vollmar AM, Kierner AK. Immunomodulatory and cytoprotective function of atrial natriuretic peptide. *Crit Rev Immunol* 2001; 21:473-85.