



# Urinary C-Type Natriuretic Peptide

A New Heart Failure Biomarker



Article présenté par: Dr Bouida Wahid

# Objectifs

Cette étude a été menée afin de déterminer:

- si l'excrétion urinaire du C-peptide natriurétique (CNP) est élevée dans l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée (ADHF).
- si des niveaux élevés sont associés à un mauvais pronostic.

# Background:

- L'insuffisance cardiaque aiguë décompensée (ADHF) est la principale cause d'hospitalisation chez les patients > 65 ans et un taux élevé de mortalité.
- La stratification du risque est importante pour améliorer les résultats dans l'ADHF. C'est une aide à la prise de décision clinique et la sélection appropriée des patients pour les essais cliniques.

- Le peptide NT-proBNP est un marqueur de ventriculaire, de remodelage et de l'activation neuro-humorale. Il est fortement associé à un pronostic dans l'ADHF et a été largement intégré dans l'évaluation clinique.
- La dysfonction rénale est un facteur prédictif répandu et indépendant de pronostic chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque décompensée.

- Le nouveau biomarqueur urinaire le peptide (CNP) est produit dans le rein, ainsi que dans l'endothélium, il a été localisé au niveau des tubules rénaux, et en tant qu'une partie de la famille des peptides natriurétiques peut fournir une plus grande information concernant l'intégrité du rein et de l'interaction cardio-rénale en insuffisance cardiaque décompensée.
- Le peptide CNP urinaire a été détectée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, mais sa signification clinique et pronostique reste inconnue, par rapport aux biomarqueurs de lésions rénales, en insuffisance cardiaque décompensée.

Nous avons testé l'hypothèse qui dit que l'excrétion du NT-CNP53 peut avoir une demi-vie plus longue avec une moindre dégradation de sa forme mature biologiquement active, le CNP22. Par conséquent, son niveau sérique:

- 1) Serait associé au pronostic chez les patients atteints insuffisance cardiaque décompensée.
- 2) Va donner une plus grande information pronostique que les biomarqueurs urinaires de lésion tubulaire.
- 3) Aura une meilleure valeur prédictive que le NT-proBNP dans la stratification du risque des patients avec insuffisance cardiaque aigüe décompensée.

# Méthodes

- Nous avons mesuré l'excrétion urinaire et les concentrations plasmatiques simultanées du CNP22, CNP53, et NT-CNP53 chez 58 patients ayant une ADHF et 20 sujets témoins en bonne santé pendant 24 heures.
- Le marqueur urinaire de l'atteinte rénale (KIM) -1, la lipocaline associée-neutrophile gélatinase (NGAL) et le NT-proBNP ont également été mesurés.
- La mortalité et la cause de réhospitalisation / décès ont été évaluées au cours d'un suivi de  $1,5 \pm 0,9$  ans.

**Table 1** Clinical Characteristics

Characteristic	ADHF (n = 58)	Control (n = 20)	p Value
Age, yrs	70.1 ± 10.4	53.5 ± 6.1	<0.0001
Male	35 (59)	10 (50)	0.50
Ischemic etiology	19 (33)	0	-
Comorbidity			-
Hypertension	36 (62)	0	-
Diabetes	25 (43)	0	-
Thyroid disease	11 (19)	0	-
Atrial fibrillation	38 (66)	0	-
Previous CVA	7 (12)	0	-
CRT	14 (24)	0	-
Medications on admission			
ACEI or ARB	38 (66)	0	-
Beta-blocker	44 (76)	0	-
Loop diuretic	49 (84)	0	-
Aldosterone antagonist	12 (21)	0	-
Measurements			
LVEF, %	38.0 ± 18.9	-	-
Serum creatinine, mg/dl	1.2 ± 0.8	0.7 ± 0.18	<0.0001
eGFR, ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	60.5 ± 30.3	115.9 ± 21.1	<0.0001
Plasma biomarkers, pg/ml			
NT-proBNP	2,461 (1,222–6,994)	37.8 (21.9–67.3)	<0.0001
CNP22	11.7 (8.3–19.6)	6.4 (4.3–18.8)	0.005
CNP53	5.8 (5.0–7.6)	3.8 (3.6–4.3)	0.0001
NT-CNP53	6.1 (5.3–6.9)	6.5 (5.4–7.7)	0.56
Urine variables			
Volume, ml	1,824.8 ± 1,129.3	1,878.0 ± 653.7	0.80
Collection time, h	22.9 ± 4.0	24.0 ± 0	0.05
Creatinine, mg/dl	55.3 ± 37.8	75.5 ± 38.1	0.04
Protein/creatinine ratio, mg/mg	0.03 (0.02–0.08)	0.02 (0.01–0.02)	0.0007
Biomarker excretion, ng/g Cr			
KIM-1	1,354.0 (876.5–2,101.5)	475.0 (198.9–604.9)	<0.0001
NGAL	350.2 (137.2–1,405.7)	298.8 (225.2–458.3)	0.94
CNP22	14.0 (8.1–27.0)	7.2 (6.7–9.6)	0.0003
CNP53	115.2 (63.1–227.8)	64.7 (21.6–109.1)	0.02
NT-CNP53	35.8 (20.0–72.6)	19.4 (13.3–29.6)	0.002

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range).

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; CNP22 = C-type natriuretic peptide-22; CNP53 = C-type natriuretic peptide-53; CRT = cardiac resynchronization therapy; CVA = cerebrovascular accident; eGFR = estimated glomerular filtration rate; KIM-1 = kidney injury molecule-1; LVEF = left ventricular ejection fraction; NGAL = neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NT-CNP53 = N-terminal C-type natriuretic peptide-53; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; p = probability; SD = standard deviation.



# Résultats:

- Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque aigüe décompensée avaient une excrétion urinaire plus élevée des 3 molécules CNP par rapport au groupe témoin.
- Les concentrations plasmatiques des CNP22 et CNP53 ont été élevées dans le cas d'ADHF mais ont montré une corrélation limitée avec l'excrétion urinaire.
- Les concentrations plasmatiques des NT-proBNP et des KIM-1 étaient également élevées chez les patients atteints d'une ADHF ( $p < 0,0001$ ); alors que pour celles du NGAL urinaire étaient similaires à celles des témoins.
- A 6 mois, le taux de mortalité était de 86% pour les patients ayant une ADHF et 59% pour toutes causes de réhospitalisation / mort.

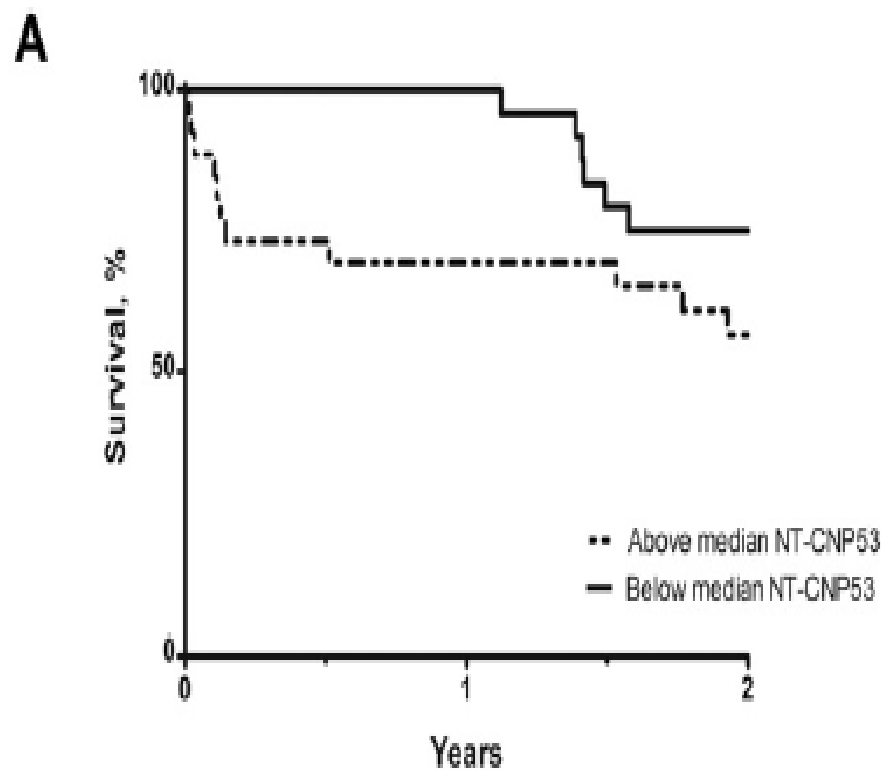
- Selon l'analyse par régression de Cox, le taux urinaire de NT-CNP53 était le seul facteur prédictif de mortalité (hazard ratio: 1,7; 95% d'intervalle de confiance: 1.1 à 2.4,  $p = 0,01$ ) et toutes les causes de réhospitalisation / décès (hazard ratio: 1,8; intervalle de confiance à 95%: 1.3 à 2.4;  $p = 0,0004$ ) même après ajustement.
- L'analyse intégrée de discrimination suggère que le taux urinaire des NT-CNP53 combiné avec la concentration plasmatique des NT-proBNP a amélioré la prédiction.

**Table 2****Predictive Values of Urinary NT-CNP53 Excretion and Plasma NT-proBNP for Clinical Outcome in Patients With ADHF**

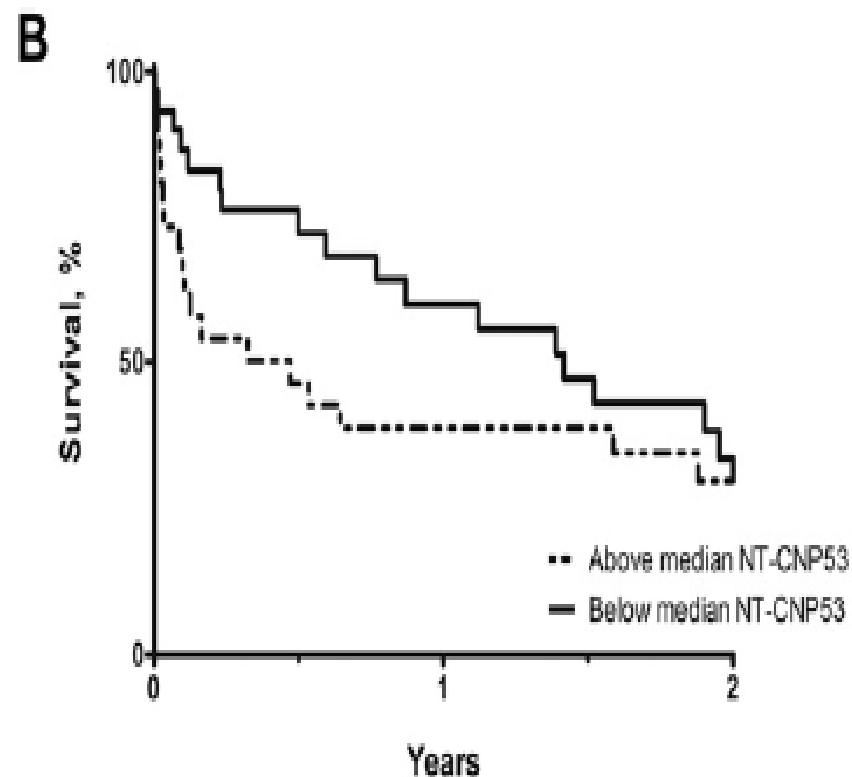
Model	Outcome			
	Death		All-Cause Rehospitalization/Death	
	HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value
<b>Urinary NT-CNP53</b>				
Unadjusted	1.67 (1.14–2.37)	0.01	1.78 (1.30–2.39)	0.0004
Model 1	1.54 (1.05–2.22)	0.03	1.75 (1.28–2.36)	0.0007
Model 2	1.60 (1.06–2.38)	0.03	1.74 (1.26–2.36)	0.001
Model 3	1.67 (1.08–2.57)	0.02	1.79 (1.28–2.47)	0.0009
<b>Plasma NT-proBNP</b>				
Unadjusted	1.28 (0.85–1.93)	0.24	1.24 (0.94–1.65)	0.13
Model 1	1.35 (0.89–2.04)	0.16	1.26 (0.95–1.67)	0.11
Model 2	1.30 (0.85–1.98)	0.21	1.22 (0.91–1.63)	0.17

Univariate and adjusted Cox proportional hazard analysis, Ln-transformed data (hazard ratio are per 1 log unit increase). Model 1, adjusted for age; model 2, adjusted for age and urine protein/creatinine ratio; model 3, adjusted for age, urine protein/creatinine ratio, and plasma NT-proBNP.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; NT-CNP53 = N-terminal fragment of C-type natriuretic peptide-53; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.



Above median NT-CNP53	73.1 (19)	60.2 (18)	60.2 (17)	56.5 (12)
Below median NT-CNP53	98.7 (26)	98.7 (24)	76.5 (19)	72.5 (12)



Above median NT-CNP53	46.3 (12)	38.6 (10)	38.6 (9)	29.4 (6)
Below median NT-CNP53	69.8 (18)	57.9 (14)	45.5 (11)	32.2 (7)

## Figure 2 Mortality and All-Cause Rehospitalization/Death

Kaplan-Meier survival analysis for **(A)** mortality and **(B)** all-cause rehospitalization/death. Event-free survival curves for patients with urinary NT-CNP53 excretion above and including (**dashed lines**) and below (**solid lines**) the median value. Values are survival rates (%) and number of patients at risk (**in parentheses**) at each 6-month interval. Abbreviations as in Figure 1.

- Cette étude a examiné la valeur pronostique des CNP urinaire chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque décompensée.
- **La principale conclusion est que l'augmentation de l'excrétion urinaire des NT-CNP53 a été associée à une mortalité accrue et a correctement prédit les causes de réhospitalisation / décès chez les patients avec insuffisance cardiaque aigue décompensée, indépendamment de l'âge, de la fonction rénale glomérulaire et de la concentration plasmatique des NT-proBNP.**
- En outre, l'excrétion élevée des NT-CNP53 offre une valeur prédictive incrémentale à la concentration plasmatique des NT-proBNP et était le seul biomarqueur urinaire parmi ceux étudiés pour démontrer la valeur pronostique.
- Le CNP urinaire peut contribuer à la stratification du risque chez les patients atteints d'une ADHF.

# Conclusions

- Dans cette étude, l'excrétion urinaire élevée des NT-CNP53 était significativement associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints d'une ADHF, indépendamment de l'EGFR et complète l'information pronostique donnée par NT-proBNP.
- Ces résultats confirment le rôle potentiel des multimarqueurs natriurétiques, qui combine les concentrations plasmatiques du NT-proBNP et urinaire du NT-CNP53, pour la stratification du risque dans la population des ADHF.