

B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure

Uzm. Dr. Hamza Duygu

Amaç: B-tipi natriüretik peptid (BNP) gerek sistolik gerekse diyastolik kalp yetersizliğinin (KY) klinik değerlendirmesinde ve yönetiminde başvurduğumuz önemli bir göstergedir. Ancak KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar sonuçları değerlendirmede bazı karışıklıklara yol açabilmektedir. Bu çalışmada KY hastalarında BNP salınımına yol açan uyarıların araştırılması amaçlanmıştır. Yöntemler: Çalışmaya 160 ardışık KY hastası alındı. Tüm hastaların BNP düzeyleri ölçüldü, ekokardiyografi ve kardiyak kateterizasyonları yapıldı. Hemodinamik ve ekokardiyografik verilerden sistolik ve diyastolik duvar gerilimleri hesaplandı. Bulgular: Daha önceden de bildirildiği gibi BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptanırken ($r^2= 0.296$, $p<0.001$), BNP ile diyastol sonu duvar gerilimi (DSDG) arasındaki ilişki daha güçlüydü ($r^2= 0.887$, $p<0.001$). Diyastolik KY'li 67 hastada da benzer sonuçlar alındı (DSB için $r^2= 0.143$, DSDG için $r^2= 0.704$). Sistolik ve diyastolik KY hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise BNP düzeyleri sistolik KY'de daha yüksekti ($p<0.001$). DSB iki grupta da benzerken DSDG sistolikte daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Sonuçlar: Bu çalışmada hem sistolik hem de diyastolik KY'de BNP düzeyleri ile önceden bildirilen diğer göstergelerle karşılaştırıldığında sol ventrikül DSDG arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir.

BNP'nin kronik KY hastalarında sol ventrikül (SV) disfonksiyonuna ek olarak mortalite ve morbiditeyi öngörebilen önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (1,2). Son zamanlarda BNP kılavuzluğunda tedavi yöntemleri de gündeme gelmiştir. Troughton ve ark (3) da BNP'ye göre düzenlenen farmakoterapinin klinik olarak düzenlenen tedavi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olayları azalttığı ve ilk olay görülene kadar geçen süreyi geciktirdiğini göstermiştir. Ayrıca diyastolik KY (DKY)'de de BNP'nin tanısal gücü kanıtlanmıştır (4).

Ancak KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar sonuçları değerlendirmede bazı karışıklıklara yol açabilmektedir (5). Önceki çalışmalarda BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), SV volümleri ve pulmoner kapiller saplama basıncı (PKSB) ile BNP arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (6-9). Ancak bunların hiçbirinde BNP düzeylerindeki farklılıklar yeterince açıklanamamıştır. Bu nedenle KY'de BNP sekresyonunu uyarıcı temel etkenin açığa çıkarılması bir zorunluluk haline gelmiştir. İn vitro çalışmalarda BNP sekresyonuna neden olan temel uyarının kardiyomiyosit gerilimi olduğu gösterilmiştir (10,11). BNP'nin insanlarda da artmış duvar gerilimine bağlı olarak salgılandığına inanılmaktadır. BNP ve duvar stresi arasındaki ilişkiyi açıklayan birkaç insan çalışması bulunmaktadır (12,13). Bu çalışmada DKY'ni de kapsayan 160 ardışık KY hastasında plazma BNP düzeyleri araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Hasta popülasyonu: Çalışmaya Ekim 2003-Aralık 2004 arasında ardışık olarak KY nedeniyle başvuran hastalar alındı. SV kateterizasyonu yapılmayan ve renal disfonksiyonlu (kreatinin >2 mg/dl) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara kompanse hale geldikten sonra ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu uygulandı ve kalp kateterizasyonundan bir gün önce BNP düzeyleri ölçüldü. Hastaların klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

BNP ölçümü: EDTA'lı tüplere alınan kanlar immunassay kitleri ile analiz edildi (Tosoh Co.Ltd., Japan).

Kardiyak kateterizasyon: SV basınçları transdüserle bağlı 5F pigtail kateter ile ölçüldü.

Ekokardiyografi: Ekokardiyografik ölçümler Sonos 5500, 2.5-MHz cihazıyla yapıldı. Sol atriyum ve ventrikül çapları, SV kitle indeksi (SVKİ), mitral yetersizliği ve sinüs ritimli hastalarda diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi (E, A, E/A, deselerasyon zamanı) (14,15).

$$\text{Duvar gerilimi} = 0.334 \times P(\text{LVID})/\text{WT}(1 + \text{WT}/\text{LVID})$$

P= SV basıncı (pik sistolik basınç veya DSB), LVID = SV iç çapı, WT = duvar kalınlığı (16).

SONUÇLAR

Hasta özellikleri

160 hastanın klinik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Bazal özellikler

	Toplam	SKY	DKY	p-değeri
n	160	98	62	

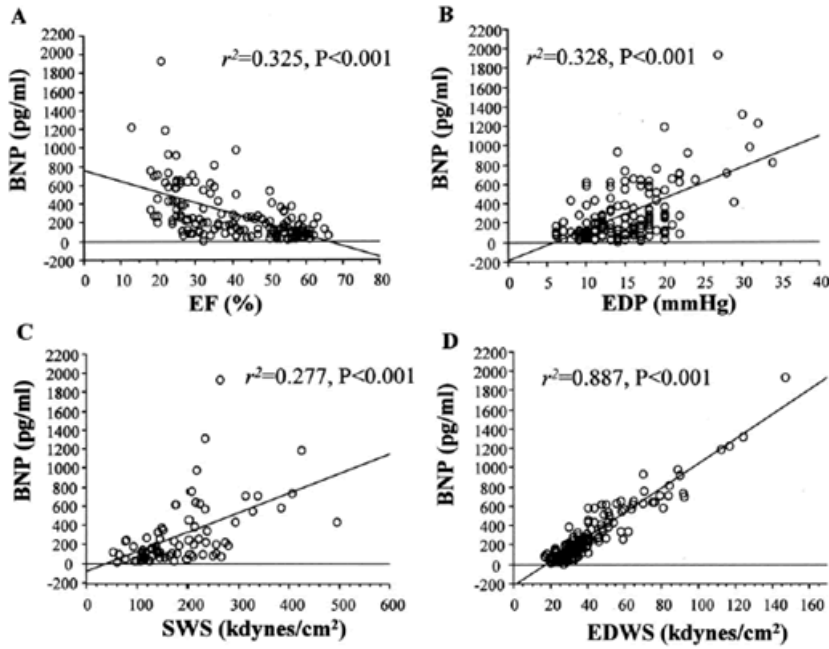
Kadın,%	31	25	40	0.05
Yaş, yıl	66.8 ± 1.0	66.3 ± 1.3	67.7 ± 1.6	AD
VKİ, kg/m2	22.9	22.8	23.1	AD
NYHA≥2, %	32	37	24	AD
HT, %	71	61	87	0.001
DM, %	35	35	34	AD
HLP, %	53	49	58	AD
AF, %	18	17	19	AD
Etyoloji,% DKMP	18	30	0	AD
İKMP/eski MI	29	44	6	
HKH	26	9	53	
VKH	26	17	40	
İlaçlar, % ACEI/ARB	70	77	57	0.01
Beta-bloker	51	54	46	AD
Diüretik	60	71	42	0.001
BNP,pg/ml	282±23	379±33	129±13	<0.001

SKY=sistolik kalp yetersizliği, DKY=diyastolik kalp yetersizliği, VKİ=vücut kitle indeksi, HT=hipertansiyon, DM=diyabetes mellitus, HLP=hiperlipidemi, AF=atriyal fibrilasyon, DKMP=dilate kardiyomiyopati, İKMP=iskemik kardiyomiyopati, HKH=hipertansif kalp hastalığı, VKH=valvüler kalp hastalığı.

Tablo 2. Hemodinamik ve ekokardiyografik göstergeler.

	Toplam	SKY	DKY	p-değeri
FK,%	27±1	20±1	38±1	<0.001
SVDSÇ, mm	57±1	61±1	50±1	<0.001
SVKİ, gr/m2	166±4	179±5	145±6	<0.001
SAÇ, mm	45±1	45±1	44±1	AD
E/A	1.3±0.1	1.5±0.2	1.0±0.1	0.02
SVEF, %	41.5±1.1	32±0.9	56.4±0.5	<0.001
SVDSVİ,ml/m2	106±4	125±15	76±2	<0.001
SVSB, mmHg	134±3	124±3	151±4	<0.001
SVDSB,mmHg	14.9±0.4	15±0.6	14.8±0.5	AD

FK=fraksiyonel kısalma, SVDSÇ=sol ventrikül diyastol sonu çap, SVKİ=sol ventrikül kitle indeksi, SAÇ=sol atriyal çap, SVEF=sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSVİ=sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi, SVSB=sol ventrikül pik sistolik basıncı, SVDSB=sol ventrikül diyastol sonu basıncı.



Şekil 1. BNP ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (A), diyastol sonu basınç (B), sistol (C) ve diyastol (D) sonu duvar gerilimi arasındaki ilişki.

BNP ile ekokardiyografik ve hemodinamik göstergeler arasındaki korelasyonlar

BNP ile SVEF, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi (SVDSVİ) ve diyastol sonu basınç (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptandı (Şekil 1). E/A ve deselerasyon zamanı ile BNP arasında zayıf bir ilişki mevcuttu (sırasıyla $R=0.201$ ve $R=0.101$). Sol atriyum çapı ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile BNP arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı. Sol ventrikül sistolik duvar gerilimi ile BNP arasında orta dereceli bir ilişki mevcutken, diyastolik duvar gerilimi ile BNP arasındaki ilişki daha güçlüydü (Şekil 1).

Plazma BNP düzeyleri SKY'de DKY'den daha yüksek bulundu (Tablo 2). DSB iki grupta da benzerken, sistolik ve diyastolik duvar gerilimi, diyastol sonu çapları, SVKİ, SVDSVİ ve SVSB SKY'de anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 2). BNP ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB) arasında anlamlı ilişki saptanırken ($r^2= 0.296$, $p < 0.001$), BNP ile diyastol sonu duvar gerilimi (DSDG) arasındaki ilişki daha güçlüydü ($r^2= 0.887$, $p < 0.001$).

TARTIŞMA

KY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıklar bazı karışıklıklara yol açabilmektedir. Örneğin düşük SVEF'li hastaların bazılarında BNP normal iken diğerlerinde çok yüksek çıkmakta, DKY hastalarında ise SKY hastalarındaki kadar yüksek değerlere rastlanabilmektedir. Bunun bir açıklaması SVDSB'daki farklılıklar olabilir (6). Diğer bir çalışmada ise SKY hastalarında BNP düzeylerindeki farklılıkların sağ ventrikül fonksiyonları, mitral yetersizliği ve diyastolik fonksiyonlardaki değişkenliklerden dolayı olabileceği vurgulanmıştır (7). Bu çalışmada ise hem SKY hem de DKY'de BNP salınımının regülasyonunda sol ventrikül DSDG'nin önemi ortaya konmuştur. Bu çalışma ile birlikte diğer çalışmalarda da BNP'nin dolmuş basınçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,17). Ancak O'Neill ve ark. (18) BNP'nin intrakardiyak dolmuş basınçları ile olan yakın ilişkisini doğrulamamışlardır. Aynı dolmuş basınçlarında BNP'nin farklı olması SVDSB'deki farklılıklarla açıklanabilir. Nitekim Wise ve ark. (19) in vitro modellerde izole insan miyokardındaki diyastolik gerilimin BNP gen ekspresyonunu başlattığını saptamışlardır. Mekanik gerilme ve nöro hormonal aktivasyona (anjiyotensin II) ek olarak miyokardiyal hipoksinin de BNP gen ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (20). Akut koroner sendromlarda da BNP'nin yükselmesi bununla açıklanabilir (21).

Miyokardın oksijen tüketimini belirleyen ana göstergelerden biri duvar gerilimidir (22). Artmış duvar gerilimi direkt veya indirekt yollarda hücrel uyarılar neden olarak anjiyotensin, endotelin, sitokin, serbest oksijen radikali ve matris metalloproteinazlarını indükleyerek miyokardın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirleyen hücrel ve moleküler değişikliklere neden olabilir (23-27). Bu nedenle SVDSB ve BNP arasındaki ilişkinin belirlenmesi BNP kılavuzluğunda yapılan KY tedavisini destekleyebilir.

Sonuçlar: Bu çalışmada DSDG'nin diğer göstergelerden daha güçlü bir şekilde BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak DSDG DKY'deki yüksek BNP değerlerini de açıklayabilir. Bu bulgular KY tanısı ve yönetiminde rastlanabilen BNP düzeylerindeki heterojeniteyi izah edebilir.

Kaynaklar

1. 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;347:161-7.
2. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.

3. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30.
4. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595–601.
5. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003;108:2964–6.
6. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825–32.
7. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:416–22.
8. Yamamoto K, Burnett JC Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988–94.
9. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195–203.
10. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1999;104:1603–12.
11. Tokola H, Hautala N, Marttila M, et al. Mechanical load-induced alterations in B-type natriuretic peptide gene expression. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:646–53.
12. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular endsystolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997;133:307–14.
13. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S, et al. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2349–54.
14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–67.
15. Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. Assessment of mitral regurgitation. *Heart* 2002;88 Suppl 4:IV11–9.
16. Douglas PS, Reichel N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:945–51.
17. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001;7:21–9.
18. O'Neill JO, Bott-Silverman CE, McRae AT 3rd, et al. B-type natriuretic peptide levels are not a surrogate marker for invasive hemodynamics during management of patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2005;149:363–9.
19. Wiese S, Breyer T, Dragu A, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000;102:3074–9.
20. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruechel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 2004;18:1928–30.
21. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–21.
22. Yin FC. Ventricular wall stress. *Circ Res* 1981;49:829–42.
23. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997;80:15L–25L.
24. Iwanaga Y, Kihara Y, Inagaki K, et al. Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure. *Circulation* 2001;104:606–12.
25. Di Napoli P, Taccardi AA, Grilli A, et al. Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:1105–11.
26. Wollert KC, Heineke J, Westermann, et al. The cardiac Fas (APO-1/CD95) receptor/Fas ligand system: relation to diastolic wall stress in volume-overload hypertrophy in vivo and activation of the transcription factor AP-1 in cardiac myocytes. *Circulation* 2000;101:1172–8.
27. Iwanaga Y, Aoyama T, Kihara Y, Onozawa Y, Yoneda T, Sasayama S. Excessive activation of matrix metalloproteinases coincides with left ventricular remodeling during transition from hypertrophy to heart failure in hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1384–91.