

# Baseline Plasma NT-proBNP And Clinical Characteristics: Results From the Irbesartan In Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial

Doç. Dr. Mehmet Yokşoğlu

**Amaç:** N-terminal B tip natriüretik peptid (NT-proBNP) ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmış hastalarda genellikle yükselir. Korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde NT-proBNP hakkındaki bilgilerimiz sınırlıdır. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezlikli Hastalarda Irbesartan (I-PRESERVE) çalışmasına alınan 3562 KEF-KY olgusunda başlangıç NT-proBNP değerlerini ölçtük.

**Metod ve Sonuçlar:** Ejeksiyon fraksiyonu  $\geq 45$ , yaşı  $\geq 60$ , son 6 ay içinde hospitalize edilmiş ve NYHA II-IV semptomları olan veya KEF-KY delili olarak yapısal değişiklikleri olanlarda merkezi laboratuvar NT-proBNP seviyeleri ölçüldü. Hastaların ortalama yaşı  $72 \pm 7$  yıl, %60'ı kadın, kalp yetmezliği etiyojisi hastaların %64'ünde hipertansiyon ve büyük çoğunluğunun NYHA sınıf III semptomları vardı. Hastaların %82'si diüretik, %26'sı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, %59'u beta bloker ve %15'i spironolakton kullanıyordu. Medyan NT-proBNP 341 pg/mL (interquartile range 135-974 pg/mL) ve geometrik ortalama 354 pg/mL idi. Çok değişkenli analizde başlangıç özelliklerinden yüksek NT-proBNP ile en kuvvetli ilişki atriyal fibrilasyon (geometrik ortalamaya oranı 2.59,  $p < 0.001$ ), NYHA sınıf IV semptomlar (1.52,  $p < 0.001$ ), tahmini glomerüler filtrasyon hızının düşük olması (1.44,  $p < 0.001$ ) ve son 6 ay içinde kalp yetmezliği nedeniyle hospitalizasyonu (1.37,  $p < 0.01$ ).

**Sonuç:** Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olgularının büyük bölümünde NT-proBNP seviyeleri artmıştır. NT-proBNP konsantrasyonları başlangıç değişkenlerinden genellikle kalp yetmezliğinin kötü prognozuyla ilişkili özellikleriyle ilişkilidir.

Kalp yetmezliği (KY) hastanın semptomları, bulguları ve kalp yapı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesiyle tanınan klinik bir sendromdur. Ejeksiyon fraksiyonu (EF)'nin azalmasıyla olan KY iyi tanımlanmıştır. Ancak gittikçe daha fazla tanınan korunmuş EF ile olan KY (KEF-KY)'de oluşabilmektedir.

KY'de B tip natriüretik peptid (BNP) ventriküler volüm artışına (miyokardiyal strain atışı) ve basınç yüküne (miyokardiyal stres artışı) yanıt olarak salınır. KEF-KY olgularında BNP'yi araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Buna karşın KEF-KY olgularında BNP seviyeleri önceki çalışmalarda nispeten hasta sayısının azlığına bağlı olarak tam ortaya konamamıştır. KEF-KY olgularında natriüretik peptid belirginliğini belirleyen faktörleri daha iyi anlamak için KEF-KY'li olgularda Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezlikli Hastalarda Irbesartan (I-PRESERVE) çalışmasındaki başlangıç N-terminal BNP (NT-proBNP) seviyeleri ölçüldü. Bu analiz I-PRESERVE hastalarında NT-proBNP seviyeleri ile diğer başlangıç değişkenleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. Başlangıç NT-proBNP değerleri aynı zamanda literatürdeki aynı yaştaki sağlıklı bireyler ve KEF-KY olgularındaki değerlerle karşılaştırıldı.

## METODLAR

I-PRESERVE çalışmasının amaçları irbesartanın KEF-KY olgularında morbidite ve mortalite, semptom skorları, NT-proBNP değişiklikleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmaktır. Bu analiz I-PRESERVE çalışmasına randomize edilen hastalardaki başlangıç NT-proBNP seviyeleri ile diğer başlangıç değişkenlerinin ilişkisini değerlendirmektedir.

## Çalışma Popülasyonu

Bu analize alınan hastalar I-PRESERVE çalışmasına alınan hastaların alt grubundan oluşmaktadır. I-PRESERVE çalışması plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, uluslararası, paralel grup çalışmadır ve toplam 4128 hastayı randomize etmektedir. I-PRESERVE çalışmasına hastaların dahil edilme ve dışlanma kriterleri daha önce yayınlanmıştır. Bu analize alınan hastalar 60 yaş ve üzeri EF'u  $\geq 45$  ve üzerinde olan hastalardır. Aynı zamanda fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf II-IV arasında olup randomizasyondan 6 ay önce hastaneye yatırılmış veya halen NYHA sınıf III-IV ile birlikte KY'nin objektif belirtileri olan veya KEF-KY'nin nedeni olarak EKG veya ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi, veya sol atriyum genişlemesi (atriyal fibrilasyon olmaksızın) bulguları olan hastalardır. Ciddi kalp kapak hastalığı, hipertrofik, restriktif veya infiltratif kardiyomyopati, perikardiyal hastalık veya kontrol edilemeyen aritmisi olan hastalar dışlandı. Ek olarak ciddi kronik pulmoner hastalığı, ciddi anemisi, tiroid hastalığı, kontrolsüz hipertansiyonu veya ileri evre renal disfonksiyon gibi eşlik eden patolojileri olanlar da dışlandı. Dışlanmanın diğer nedenleri yaşam beklentisi 3 yıl altında olan sistemik hastalıklar ve uzun süreli çalışmaya katılmaya mani diğer nedenlerin varlığıydı.

## Çalışma Tasarımı

I-PRESERVE çalışmasına hastalar 1:1 oranında plasebo veya irbesartan grubu şeklinde otomatize merkezi randomizasyonla randomize edildiler. Hipertansiyon ve özel endikasyonlar (komplike DM ve ciddi koroner veya periferik arter hastalığı gibi) dışında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri sınırlandırıldı. Ek olarak her merkezde hastaların 1/3'ü kadarında eşlik eden tedavi olarak ACE-inhibitörü kullanımına izin verildi.

## Başlangıç Ölçümleri

Başlangıçta yaş, cinsiyet, KY etiyojisi, koroner arter hastalığı veya miyokard infarktüsü, hipertansiyon, diyabet (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, son 6 ay içinde KY nedeniyle hospitalizasyon, NYHA sınıfı, EF (merkez araştırmacı tarafından lokal olarak ölçülen) EKG, göğüs röntgeni, kan basıncı, kalp hızı, tıbbi tedavi, rutin laboratuvar testleri kaydedildi. KY etiyojisi ve hipertansiyon, DM, koroner arter hastalığı veya miyokard infarktüsü öyküsü araştırmacılar tarafından vaka rapor formlarında elde edildi. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) diet in Renal Disease formülünün basitleştirilmiş modifikasyonu

kullanılarak hesaplandı.

### NT-proBNP Ölçümleri

Randomize edilen 4128 hastadan 3562'sinde geçerli NT-proBNP ölçümleri elde edildi. NT-proBNP örneklerini toplamaya tüm merkezler iştirak etti ve çalışmaya alınan hastaların %86'sından örnek alındı. Çalışmaya alınan ilk %14'lük hastada NT-proBNP ölçülemedi, zira asıl çalışmanın başlangıcıyla aynı zamanda NT-proBNP ölçümleri başlamamıştı. NT-proBNP örnekleri çalışma başlangıcında antekübital venden alınan kanda merkezi laboratuarda çalışıldı (LabCorp). Kan alımından önce hastaların en az 15 dk oturur veya yatar pozisyonda istirahat etmeleri önerildi ve 10 mL kan standart EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan 30 dk içinde 5°C'da 2000 devir/dk hızda 15 dk süreyle santrifüj edildi. Bunu takiben 3-4 mL plazma etiketli plastik tüplerde -20°C'da donduruldu. NT-proBNP Elecsys NT-proBNP sandviç/Elecsys 2010 immunassay (Roche Diagnostics, Bazel, İsviçre) kullanılarak belirlendi. NT-proBNP örnekleri diğer laboratuvar ölçümleri veya kan basıncı, kalp hızı ölçümlerinin yapıldığı aynı günde yapılmadı.

### İstatistiksel Yöntemler

Başlangıç özellikleri sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kesikli değişkenler için frekans olarak tanımlayıcı istatistiklerle ifade edildi. NT-proBNP değerleri ortalama ve interquartile range (IQR) olarak ifade edildi ek olarak logaritmik transformasyon uygulandı ve analizler geometrik ortalama olarak ifade edildi. NYHA sınıfı ve önceki KY hospitalizasyonu bu değişkenlerin kombinasyonuyla belirlendi.

NT-proBNP'nin geometrik ortalaması ve standart hata başlangıç değişkenlerinin her kategorisi için hesaplandı ve NT-proBNP değerleri her kategori için başlangıç kategorisine göre karşılaştırıldı. Medyan NT-proBNP değeri aynı zamanda bu değişkenlerin her birisi için verildi. Bu analiz için eGFR (<30, 30-<60, 60-<90, ≥90 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup>) kategorize edildi, ek olarak EF (<%50, %50-<%55, ≥%55), sistolik kan basıncı (<130, 130-<140, 140-<150, ≥150 mm Hg), diyastolik kan basıncı (<80, 80-<85, 85-<90, ≥90 mm Hg) ve kalp hızı (<60, 60-<70, 70-<80, ≥80 vuru/dk) benzer şekilde kategorize edildi. Bu guruplandırmada belirlenen kategorilerin çok değişkenli analizi potansiyel eğilimleri belirlemek için kullanıldı.

Başlangıç özellikleri ile NT-proBNP ilişkisi log NT-proBNP'nin bağımlı değişken olduğu çok değişkenli regresyon modelinde iki değişkenli analize konuldu. Son model geriye doğru elemeye belirlendi. Bu modele alınan parametrelerde p<0.1 şartı arandı. Bu analiz için kalp hızı, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı tek bir kesim noktası olacak şekilde eGFR ve EF için kategorize edildi. Çoklu kategorinin olduğu değişkenler için p değeri son modele dahil edilme kriteri olarak kullanıldı.

## SONUÇLAR

### Hasta Özellikleri

Başlangıçta NT-proBNP ölçümü yapılan 3562 hastanın özellikleri tablo-1'de verilmektedir. Hastaların ortalama yaşı 72±7 idi ve %60'ı kadındı, %77'si NYHA sınıf III'dü. Randomizasyondan 6 ay önce hospitalize edilen hastaların oranı %43'dü. Ortalama EF %60±9'du ve KEF-KY'nin etiolojisinde en sık neden hipertansiyondu (%63), hastaların %89'unda hipertansiyon öyküsü mevcuttu. Olguların %28'inde DM, %9'unda kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü vardı (protokole göre kronik akciğer hastaları dışlanmasına rağmen). Hastaların %59'u beta bloker, %82'si diüretik ve %15'i sprirolakton tedavisi alıyordu. Ortalama kan basıncı 136±15/79±9 mm Hg ve ortalama kalp hızı 71±10/dk idi. Göğüs röntgeninde hastaların %39'unda pulmoner konjesyon vardı ve EKG'de %34'ünde sol ventrikül hipertrofisi, %26'sında atriyal fibrilasyon vardı. Olguların %41'i obezdi (BMI≥30), %23'ünde Hb <13g/dL ve eGFR 73±22 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> idi. Başlangıç özellikleri ve NT-proBNP ölçümleri tüm hastalarda plasebo ve ilaç verilenlerde benzerdi.

### NT-proBNP Seviyeleri

NT-proBNP için geometrik ortalama 354 pg/mL idi. Medyan NT-proBNP (IQR) 341 (135-974) pg/mL idi.

### Başlangıç Özellikleri ile NT-proBNP Arasındaki İki Değişkenli İlişki

NT-proBNP seviyelerinde yaşı artmasıyla birlikte anlamlı bir artış vardı ve erkeklerdeki seviye kadınlardan belirgin olarak fazlaydı (Tablo-2). Son 6 ay içinde hospitalize edilenlerde edilmeyenlere göre NT-proBNP seviyeleri çok daha fazlaydı (Tablo-2). NT-proBNP NYHA sınıfı ile hem geçmiş KY hospitalizasyonu olmayan (NYHA III, geometrik ortalama 269±77 pg/mL; NYHA IV geometrik ortalama 385±988 pg/mL) ve hem de olanlarda (NYHA II geometrik ortalama 439±22.1 pg/mL; NYHA III geometrik ortalama 969±204.7 pg/mL) (Tablo-2) ilişkiliydi. İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon dışında etiolojisi olan hastalardan kronik obstrüktif akciğer hastalığı öyküsü olanlar ve DM öyküsü olanlarda NT-proBNP seviyeleri belirgin şekilde yüksekti (Tablo-2). Hipertansiyon öyküsü olan veya BMI≥30 olanlarda NT-proBNP seviyeleri daha düşüktü (Tablo-2). Sistolik kan basıncı >130 mm Hg, diyastolik kan basıncı >80 mm Hg ve kalp hızı <80/dk olan hastalarda NT-proBNP seviyeleri düşüktü (Tablo-2). ACE-inhibitör ve beta bloker kullanımı yüksek NT-proBNP seviyeleriyle birlikteydi (Tablo-2). EKG'de dökümanite edilmiş atriyal fibrilasyon (NT-proBNP'nin geometrik ortalaması 903±32.9 pg/mL) veya azalmış eGFR (özellikle <30 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlarda geometrik ortalama 1239±2220.6 pg/mL) olan hastalarda en yüksek NT-proBNP seviyeleri saptandı (Tablo 3). EF≥%45 ve <%55 olan hastalarda EF≥%55 olanlara göre daha yüksek NT-proBNP seviyeleri vardı (Tablo 3). Göğüs röntgeni olan 3434 hastada pulmoner konjesyon bulguları olanlarda NT-proBNP seviyeleri belirgin olarak daha yüksekti (Tablo 3). Hemoglobin değeri olan 3502 hastada Hb değeri <13 g/dL olanlarda NT-proBNP değeri daha yüksekti (Tablo 3). EKG'de sol ventrikül hipertrofisi bulgusunun varlığı daha yüksek NT-proBNP değerleriyle birlikteydi (Tablo 3).

### NT-proBNP'nin Başlangıç Belirteçleriyle Çok Değişkenli Analizi

Çok değişkenli analizler bu değişkenlerin birçoğunun NT-proBNP seviyeleriyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösteriyordu (n=3373, r<sup>2</sup> = 0.36). Başlangıç değişkenlerinden yüksek NT-proBNP seviyesiyle en güçlü olarak EKG'de atriyal fibrilasyon varlığı, NYHA sınıf IV, eGFR, son 6 ay içinde KY nedeniyle hospitalizasyon, Beta bloker kullanımı, ileri yaş, düşük EF, düşük hemoglobin ve sol ventrikül hipertrofisiyle ilişkiliydi (Tablo 4). BMI ≥30 olanlarda NT-proBNP seviyeleri düşük olma

eğilimindeydi. İskemik veya diğer primer etiyojilere (kalp kapak hastalığı, DM, atriyal fibrilasyon, alkolik kardiyomiyopati, nedeni bilinmeyen kardiyomiyopati, diğer belirlenemeyen etiyojiler) karşın primer etiyojisi hipertansiyon olanlarda NT-proBNP seviyeleri daha düşük olma eğilimindeydi. Kuzey Amerika dışındaki bölgelerdeki hastalarda NT-proBNP seviyeleri daha düşük olma eğilimindeydi. Son modele ACE-inhibitör kullanımı da eklendi ancak ilişki zayıftı.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, KEF-KY olan geniş ve iyi belirlenmiş bir hasta grubunda NT-proBNP ölçümleri hakkında bilgi sağlamaktadır. İlk olarak, NT-proBNP seviyeleri genellikle bu hasta grubunda artmaktadır. Elde edilen bu bulgular, yapılan ölçümün, EF değeri düşük olmadığı için sorun oluşturabilecek ve tanıyı şüphe bırakabilecek KY olan grubun klinik tanısını doğrulayan duyarlı bir teknik olduğunu ortaya koymaktadır. Yinede bu çalışma, karşılaştırılan kalp yetersizliği olmayan bir grup olmadığı için özgül ve pozitif prediktif değer üzerine bilgi vermez. İkinci olarak, çoğu hastanın NT-proBNP seviyeleri artmış olsa da, ölçüm sonuçları geniş bir alanda hafif yükseklikten çok yüksek seviyelere kadar uzanıyordu ve bu seviyeler, genellikle kalp yetersizliği için kötü bir sonlanım ile birlikte olan klinik bulgular ile ilişkiliydi. Bu nedenle NT-proBNP yükseklik derecesi çok daha ciddi bir şekilde etkilenen hastaların belirlenmesinde ve olasılıkla takip ve tedavilerinin yapılabilmesinde yardımcı olabilir. Natriüretik peptidlerin birkaç çalışmada, daha önce elde edildiği gibi, değerler, 60 yaş üzeri bireyleri sınırlandırarak grup içerisinde yaş ile artmaktadır. I-PRESERVE çalışmasının başlangıç bulguları epidemiyolojik çalışmalar ile çok uyumludur. Bu çalışmada korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastaların daha yaşlı olduğu, sıklıkla kadın oldukları ve genellikle kalp yetersizliği nedenin hipertansiyon olduğu bulunmuştur.

NYHA sınıflaması ciddiyeti ve yakın dönem kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ile ilişkili olan NT-proBNP' de artış ile ortalama NT-proBNP değeri, 341 pg/mL (IQR 135-974) idi. Sağlıklı, yaşlı erkek ve kadınlarda bu özgül ölçüm için normal değerleri veren çok az toplum dayalı çalışmalar vardır. Costello-Boerrigter ve arkadaşlarının bir çalışmada 65-74 yaş arası erkekler (n=41) için ortalama (5inci 95nci persantil) NT-proBNP değeri 45 (14-140) pg/mL ve kadınlar (n=57) için 114 (25-458) pg/mL idi. 75-96 yaş arası bu değer, erkekler (n=2) için 57 (46-68) pg/mL ve kadınlar (n=18) için 124 (42-587) pg/mL idi. Avrupadaki 3 epidemiyolojik çalışmadan elde edilen NT-proBNP verilerini inceleyen başka bir çalışmada, 18-89 yaş aralığında 549 normal birey vardı. Bu normal bireyler için ortalama (IQR) NT-proBNP değeri 20 (10-30) pg/mL idi. 70 yaşından daha ileri yaşlı bireyler içerisinde, erkeklerin sadece %5'inde NT-proBNP değeri 67 pg/mL'den, kadınların sadece %5'inde 123 pg/mL'den daha fazlaydı. Avusturalya'da 60-86 yaş arasındaki bireylerin toplum dayalı bir çalışmada, kardiyovasküler hastalık yaşamayan 201 bireyin ortalama NT-proBNP değeri erkeklerde 66 pg/mL ve kadınlarda 110 pg/mL idi. Abhayaratna ve arkadaşlarının çalışması, kardiyovasküler hastalık yaşamayan grup ile hafif diyastolik disfonksiyonu olan grup arasında NT-proBNP değerlerinde örtüşme olduğunu bulmuştur. Bu nedenle düşük doluş basınçlı KEF-KY olan kompense hastalarda, düşük NT-proBNP seviyelerinin saptanması beklenmeyebilir.

I-PRESERVE çalışmasındaki değerler KEF-KY olan hastalarda NT-proBNP seviyelerini değerlendiren diğer çalışmalardaki gibi aynı aralıktadır. Tschöpe ve arkadaşları KEF-KY olan 68 hasta ile normal sistolik ve diyastolik fonksiyonlu 50 asemptomatik kontrol hasta grubunu karşılaştırarak değerlendirmiştir. KEF-KY olan hastalar kontrol grubu için 52 pg/mL değeri ile karşılaştırıldığında 190 pg/mL ortalama NT-proBNP değerine sahipti. NT-proBNP seviyesi diyastolik disfonksiyon ciddiyeti ile ilişkiliydi (ekokardiyografik evre: bozulmuş relaksasyon; 152 pg/mL, psödonormalizasyon; 308 pg/mL, restriksiyon; 2307 pg/mL). Başka bir çalışma 81 KEF-KY olan hasta ile 43 kontrol arasında NT-proBNP seviyesini karşılaştırmıştır. Ortalama NT-proBNP değeri kontrol grubunda 53 pg/mL ve KEF-KY olan hasta grubunda 94 pg/mL idi. NT-proBNP değerleri, yakın zamanda kronik kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda perindopril çalışmasında tanımlanmıştır. NT-proBNP seviyeleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında artmış olsa da, bu seviyeler düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda bulunan seviyeler kadar artmamıştır. Ortalama NT-proBNP değerleri düşük EF'lu güncel 2 kalp yetersizliği çalışmasında kontrol grubunda 1806 (IQR 719-3949) pg/mL, CARE-HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure) çalışmasının tedavi grubunda 1920 (IQR 744-4288) pg/mL idi ve CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) çalışmasında pasebo grup NT-proBNP değeri 1404 (IQR 600-2960) pg/mL, tedavi grubunda bu çalışmada bulunan 341 pg/mL değerinden daha büyük olarak 1522 (IQR 626-3248) pg/mL idi. Diğer çalışmalar aynı toplumda KEF-KY olan hastalar ve düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalar arasında NT-proBNP seviyelerini karşılaştırmıştır. Abhayaratna ve arkadaşlarının çalışmasında, ileri diyastolik kalp yetersizliği olan hastalar ve normal EF olan bireyler EF  $\leq$  %40 olan kalp yetersizliği hastalarında yaklaşık 1742 pg/mL bulunan değer ile karşılaştırıldığında 457 pg/mL NT-proBNP değerine sahipti. Evde bakım hastalarında hemşirelik çalışması, NT-proBNP seviyelerini diyastolik disfonksiyonlu hastalarda (452 pg/mL) sistolik disfonksiyonu olan hastalardan (EF  $<$  %50; 5655 pg/mL) daha düşük bulmuştur. Akut kalp yetersizliği tablosunda bile NT-proBNP seviyeleri düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalar ile karşılaştırıldığında KEF-KY olan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Copenhagen hastanesi kalp yetersizliği çalışmasında, ortalama NT-proBNP değeri KEF-KY olan hastalarda 2740 pg/mL, düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda 8948 pg/mL bulunmuştur. Acil bölümünde dispne araştırmasında ProBNP çalışmasında KEF-KY olan hastalarda NT-proBNP değeri 2849 pg/mL, düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda 6196 pg/mL bulunmuştur. Uluslararası NT-proBNP çalışmasında düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda 6536 pg/mL ortalama değeri ile karşılaştırıldığında KEF-KY olan hastalarda ortalama NT-proBNP değeri 3070 pg/mL olarak bulunmuştur. Gerçekte KEF-KY olan hastaların yedisinde akut kalp yetersizliği atağı yaşasalar da NT-proBNP seviyeleri  $<$  300 pg/mL idi. Düşük sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalar ve KEF-KY olan hastalar arasındaki farklılığın nedeni tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Natriüretik peptid seviyelerinin önemli belirleyici faktörünün miyokardiyal sertlik ve miyokardiyal duvar stresi olabileceğine ait kanıtlar vardır. Diyastol sonu duvar stresinin, diyastolik kalp yetersizliği olan hastalar ile karşılaştırıldığında sistolik kalp yetersizliği hastalarından daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bu sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda natriüretik peptidlerin daha yüksek olmasını kısmen açıklayabilir.

Sağlıklı bireylerdeki önceki çalışmalar erkeklerle karşılaştırıldığında kadınlarda NT-proBNP seviyelerinin daha fazla olduğunu bulmuştur. Fakat I-PRESERVE çalışma grubunda önemli değişkenler düzeltildikten sonra bile bu farklılık yoktu. Yine de I-PRESERVE çalışma bulguları NT-proBNP için cinsiyet farklılığı bulmayan diğer daha küçük çalışmalar ile uyumluydu.

Natriüretik peptidler kardiyak disfonksiyon ile ilişkili olarak gösterilmiştir ve sonlanımları öngörebilir. Çalışmalar NT-proBNP

değerinin diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tschöpe ve arkadaşları NT-proBNP seviyesinin diyastolik disfonksiyon ciddiyeti ile ilişkili olarak arttığını bulmuştur. Benzer olarak NT-proBNP seviyesinin anlamlı olarak NYHA sınıflandırması ile birlikte arttığını bulmuşlardır. Lubien ve arkadaşları da BNP seviyesinin hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda diyastolik disfonksiyonun ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada, diyastolik disfonksiyonunun aynı derecesi için semptomu olan hastaların semptomu olmayanlara göre BNP seviyesi daha fazlaydı. Dong ve arkadaşlarının bir çalışmasında, NT-proBNP seviyesinin diyastolik disfonksiyon ciddiyeti ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Ingle ve arkadaşlarının 228 pg/ml olan ortalama NT-proBNP konsantrasyonu ile 104 KEF-KY olan hastalarda yaptığı bir çalışmanın sonuçları, semptomların derecesinin NT-proBNP konsantrasyonu ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmalarının temel bulguları, hastaların nefes açlığı hissetmesinin NT-proBNP konsantrasyonu ile orantısız olduğunu göstermiştir. Fakat yapılan bu daha geniş çaplı çalışmada, daha ciddi semptomları olan hastalarda NT-proBNP konsantrasyonunun arttığı açıktır. Çalışmadaki bu bulgu, semptomların NT-proBNP konsantrasyonu ile orantısız olmadığını göstermiştir. Vale ve arkadaşları 233 KEF-KY'li hasta değerlendirmiş ve 6 ay takip etmiştir. Bu grup hastalarda araştırmacılar BNP değerinin kardiyovasküler mortalite ve erken dönemde yeniden başvuru için güçlü bir öngördürücü olduğunu bulmuşlardır. CHARM-Preserved (The Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity – Preserved) çalışmasının ekokardiyografik alt grubu 524 günlük ortalama bir takip süresi üzerinde 181 KEF-KY olan hastada, kardiyovasküler sonlanımları öngörmek için NT-proBNP seviyelerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, NT-proBNP'nin kardiyovasküler mortalite, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış, miyokard infarktüsü veya inmenin birleşik sonlanımlarının güçlü, bağımsız bir öngördürücüsü olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışma KEF-KY olan ayaktan hastaların geniş bir grubunda NT-proBNP'nin arttığını göstermiştir. Böylece bu biyolojik göstergenin kullanışlı olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak, genellikle kötü sonlanımlar ile ilişkili klinik bulguların olduğu bu hastalar daha fazla artmış NT-proBNP seviyesine sahiptir. Ayrıca bu grupta kullanışlı ve prognostik bir belirteç olduğunu kanıtlayabileceğini göstermiştir.