

Τα Επίπεδα του Εγκεφαλικού Νατριουρητικού Πεπτιδίου Τροποποιούν τη Σχέση Μεταξύ Κάθαρσης Κρεατινίνης και Εμφάνισης Συστολικής Δυσλειτουργίας της Αριστερής Κοιλίας σε Ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΧΟΥ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΑΠΕΛΕΠΚΕΥΛΗΣ¹, ΧΡΗΣΤΟΣ ΠΙΤΣΑΒΕΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΕΤΑΛΛΗΝΗΣ¹, ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ ΤΣΙΑΜΗΣ¹, ΔΗΜΕΤΡΙΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ², ΧΡΗΣΤΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ¹

¹ Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

² Τμήμα Διατροφής και Διατολογίας Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου

Λέξεις ευρετηρίου:
Οξύ στεφανιαίο
σύνδρομο, νεφρική
λειτουργία, BNP,
λειτουργία
αριστερής κοιλίας.

Ημερ. παραλαβής
εργασίας:
5 Ιανουαρίου 2009
Ημερ. αποδοχής:
20 Μαΐου 2009

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Χριστίνα Χρυσόχου

Παλαιών Πολυμοστών
46, 166 74 Γλυφάδα
e-mail:
chrysohou@usa.net

Εισαγωγή: Οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με το ρόλο της νεφρικής λειτουργίας στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι περιορισμένες. Έτσι στην παρούσα μελέτη έγινε μια προσπάθεια να μελετηθεί εάν η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Μέθοδος: Κατά τα έτη 2006-2007, 814 συνεχόμενοι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου εντάχθηκαν στην μελέτη. Από αυτούς 284 άνδρες (65±14 ετών) και 71 γυναίκες (71±12 ετών) ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης < 40%), ενώ 306 άνδρες (64±12 ετών) και 78 γυναίκες (67±10 ετών) διατήρησαν φυσιολογική συστολική απόδοση (κλάσμα εξώθησης > 50%), ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς (n=75) με κλάσμα εξώθησης μεταξύ 40 με 50% εξαιρέθηκαν από την παρούσα μελέτη. Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου του Cockcroft-Gault.

Αποτελέσματα: Οκτώ επί τοις εκατό των ασθενών εμφάνισαν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και 30% μέτρια. Η πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης ανέδειξε ότι η ελάττωση των επιπέδων κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10 μονάδες αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά 8% (95%CI per 1 unit: 0,986-0,998), μετά από στάθμιση της ανάλυσης για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επίσης τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης (r=-0,378, p<0,001). Όταν τα επίπεδα νατριουρητικού πεπτιδίου ελήφθησαν υπ' όψιν στην ανάλυση, η κάθαρση κρεατινίνης έχασε την ισχυρή συσχέτιση της με την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. (OR=0,997, 95%CI 0,989-1,005).

Συμπεράσματα: Η επίδραση της παρουσίας νεφρικής δυσλειτουργίας στην εμφάνιση συστολικής ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας, φαίνεται να εξηγείται μερικώς από τα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου, υποδηλώνοντας έναν πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και αυξημένα επίπεδα εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου χρήζουν πιο επιθετικής αντιμετώπισης μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο καθώς είναι πιο ευάλωτοι στην εμφάνιση συστολικής καρδιακής δυσλειτουργίας.

Tα οξέα στεφανιαία σύνδρομα αποτελούν την πιο επείγουσα κλινική εκδήλωση αθηροσκληρυντικής νόσου, η οποία συνδέεται με μεταβαλλόμενη νοσηρότητα και θνητότητα μεταξύ των πληθυσμών.^{1,2} Μεταξύ διάφορων προγνωστικών παραγόντων θανάτου και εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ασθενείς που νοσηλεύονται με ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας έχει σημαντική θέση.^{2,3} Έτσι η διαβάθμιση κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνει την εκτίμηση της απόδοσης της αριστερής κοιλίας, καθώς η εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας προδιαθέτει σε σημαντικό ποσοστό στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.^{1,2} Μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου η νεφρική δυσλειτουργία έχει αναγνωρισθεί ως ένας ανεξάρτητος δείκτης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας ακόμα και σε πληθυσμιακό επίπεδο.⁴ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι κάθε στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας (από ήπια έως σοβαρή) αποτελεί ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου βραχείας ή μακροχρόνιας θνητότητας μεταξύ ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁵⁻¹⁰ Επιπλέον, τα επίπεδα πλάσματος του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και μπορεί να αποτελέσουν και ένα χρήσιμο δείκτη πρόγνωσης των ασθενών αυτών.¹¹ Καθώς το BNP παράγεται από τις κοιλίες σε ανταπόκριση της αυξημένης τοιχωματικής τάσης που δέχονται τα μυοκαρδιακά κύτταρα, έχει ρόλο στην ομοίωση του όγκου και πίεσης του κυκλοφοριακού συστήματος ρυθμίζοντας την κατακράτηση νατρίου και νερού και αυξάνοντας την αγγειοδιαστολή.¹¹⁻¹³ Η σχέση όμως που έχουν τα επίπεδα του BNP με τη νεφρική λειτουργία, μπορεί να επηρεάζει την προγνωστική τους αξία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.¹⁴

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για το συνεργικό ρόλο μεταξύ επιπέδων BNP και νεφρικής λειτουργίας στην εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Έτσι ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του ρόλου της νεφρικής λειτουργίας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λαμβάνοντας υπόψιν τα επίπεδα του BNP καθώς και την παρουσία άλλων κλινικών και βιοχημικών παραγόντων που σχετίζονται επίσης με πτωχή κλινική πρόγνωση.

Μεθοδολογία

Δείγμα της μελέτης

Από τον Μάιο του 2006 έως τον Ιούνιο του 2007 όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που προσήλθαν με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο στο νοσοκομείο μας περιελήφθησαν στη μελέτη. Ο γενικότερος σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση δημογραφικών, κλινικών και παραμέτρων τρόπου ζωής στον κίνδυνο εμφάνισης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, σε επιβιώσαντες οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και η προοπτική παρακολούθηση του πληθυσμού αυτού. Η παρουσία συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξώθησης <40%) καταγράφηκε σε 355 ασθενείς (43,6%). Οι 284 ήταν άνδρες (65±14 ετών) και οι 71 γυναίκες (71±12 ετών). Επιπλέον από τους 384 από τους ασθενείς με ΟΕΣΣ οι 306 ήταν άνδρες (64±12 ετών) και οι 78 γυναίκες (67±10 ετών) και είχαν κλάσμα εξώθησης μεγαλύτερο του 50%. Οι υπόλοιποι ασθενείς με (n=75) κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας μεταξύ 40 με 50% δεν συμπεριελήφθησαν στην παρούσα ανάλυση.

Η μελέτη ισχύος έδειξε ότι ο παραπάνω αναφερόμενος αριθμός ασθενών ήταν ικανός για την εκτίμηση 2% μεταβολής του λόγου πιθανοτήτων για την εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ανά 10% μεταβολή της τιμής κάθαρσης κρεατινίνης με στατιστική ισχύ 70% στο 5% περιθώριο σφάλματος (P-value).

Διάγνωση ΟΕΣΣ και συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε σε όλους 12-κάναλο ηλεκτροκαρδιογράφημα καθώς και πλήρης εκτίμηση των κλινικών συμπτωμάτων. Σύμφωνα με τα ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα οι ασθενείς διακρίθηκαν στους έχοντες ανάσπαση του ST-τμήματος και στους μη έχοντες ανάσπαση του ST (κατάσπαση του ST-τμήματος) ή άλλες ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές (αναστροφή T κυμάτων). Επίσης από τον αιματολογικό έλεγχο μετρήθηκαν τα επίπεδα της τροπονίνης I. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που είχαν ως τελική διάγνωση ΟΕΣΣ (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθής στηθάγχη, τα οποία ορίστηκαν σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες).^{15,16}

Με τη χρήση υπερηχοκαρδιογραφικού μηχανήματος Hewlett Packard 5500 sonos (Sonos 5500 Ultrasound system) με ηχοβολέα πολλαπλών συχνοτήτων

(2,5-4) MHz εκτιμήθηκαν ο τελοδιαστολικός και τελοσυστολικός όγκος της αριστερής κοιλίας και υπολογίστηκε το κλάσμα εξώθησης. Η συστολική δυσλειτουργία ορίστηκε ως η παρουσία κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας μικρότερο του 40%, σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διάγνωση και θεραπεία της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁷

Η μελέτη είχε εγκριθεί από την Επιτροπή Ηθικής της Κλινικής και του Νοσοκομείου μας.

Άλλα βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Σε όλους τους ασθενείς ελήφθη πλήρες ιατρικό ιστορικό, όπου καταγράφηκαν προηγούμενες νοσηλείες για καρδιαγγειακή νόσο, παρουσία και αντιμετώπιση αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας και παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμης εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου (<55 ετών για άνδρες και < 65 ετών για γυναίκες).

Μετρήθηκαν οι τιμές εισόδου τροπονίνης I, λευκών αιμοσφαιρίων, ουρίας, κρεατινίνης και ουρικού οξέος εισόδου, ενώ η τροπονίνη I μετρήθηκε συστηματικά ανά 4 ώρες κατά τις πρώτες 2 ημέρες. Ωλόκληρος ο βιοχημικός έλεγχος διενεργήθηκε στο ίδιο εργαστήριο και σύμφωνα με τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για τα εργαστήρια. Η ολική, και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, η γλυκόζη αίματος και τα τριγλυκερίδια μετρήθηκαν επίσης σε όλους τους ασθενείς χρησιμοποιώντας χρωματομετρική-ενζυμική μέθοδο σε αναλυτή Technicon automatic analyzer RA-1000 (Dade-Behring Marburg GmbH, Marburg, Germany). Η χαμηλής πυκνότητας χοληστερίνη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald: Ωλική χοληστερόλη – HDL χοληστερόλη – 1/5x Τριγλυκερίδια. Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργήθηκε για την αξιοπιστία των υπολογιζόμενων τιμών Ωει τιμές εισόδου του BNP μετρήθηκαν με τη μέθοδο της ανοσοαπορρόφησης (Biomedica, Vienna, Austria). Η νεφρική ανεπάρκεια, αρχικά ποσοτικοποιήθηκε με το ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl). Βασίζομενη στην τιμή κρεατινίνης εισόδου (Cr), η κάθαρση της κρεατινίνης υπολογίστηκε από την εξίσωση Cockcroft-Gault¹⁸: $CrCl = [(140 - ηλικία) \times \text{βάρος}] / (72 \times Cr \text{ ορού})$ για τους άντρες, ενώ για τις γυναίκες το αποτέλεσμα της παραπάνω εξίσωσης πολλαπλασιάστηκε με 0,85. Ωει ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης, δηλαδή μια ομάδα με φυ-

σιολογική ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl > 60$ ml/min), μία ομάδα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl 60 - 30$ ml / min) και μία με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($CrCl < 30$ ml/min). Η σταδιοποίηση αυτή είναι σύμφωνη με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εθνικής Νεφρολογικής Εταιρείας.¹⁹

Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και τρόπος ζωής

Τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, την οικογενειακή κατάσταση, τον αριθμό των τέκνων, τα χρόνια εκπαίδευσης, το είδος και οι δεξιότητες του επαγγέλματος, τα οποία εκτιμήθηκαν μέσω ενός ερωτηματολογίου δεκαβάθμιας κλίμακας από τον ανειδίκευτο εργάτη (χαμηλές τιμές) μέχρι τα υψηλόβαθμα εξειδικευμένα στελέχη (υψηλές τιμές), που αναπτύχθηκε ειδικά για αυτή την μελέτη. Το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν με ακρίβεια 0,5 cm κι 100 gr αντίστοιχα. Ωει δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε κατόπιν ως το βάρος διαιρεμένο με το ύψος στο τετράγωνο. Η φυσική δραστηριότητα ορίστηκε ως οποιοσδήποτε τύπος άσκησης τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για το τελευταίο έτος, ενώ άλλοι ασθενείς χαρακτηρίστηκαν ως ανενεργοί. Καπνιστές χαρακτηρίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, ή είχαν σταματήσει το κάπνισμα το δωδεκάμηνο προ του συμβάντος. Πρώην καπνιστές χαρακτηρίστηκαν αυτοί που είχαν σταματήσει το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν. Ωει υπόλοιποι χαρακτηρίστηκαν ως μη ή σπάνια καπνίζοντες.

Στατιστική ανάλυση

Ωει συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν μέσος όρος τιμών ± μία σταθερή απόκλιση αν κατανέμονται ομαλά, ή σαν μέσες τιμές αν έχουν ασύμμετρη κατανομή (π.χ. BNP). Ωει κατηγοριοποιημένες μεταβλητές εμφανίζονται ως συχνότητες. Συσχετίσεις μεταξύ ομαλά κατανεμημένων συνεχών μεταβλητών και των ομάδων των ασθενών εκτιμήθηκαν δια μέσου του Student's t-test ή της ανάλυσης μεταβλητότητας (ANOVA), αφού έγινε έλεγχος ισότητας των μεταβολών. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκε με τη χρήση του Kolmogorov-Smirnov κριτηρίου. Λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων εφαρμόσαμε την διόρθωση Bonferroni για να διορθώσουμε το πληθωριστικό λάθος Type-I. Ωει συσχετίσεις μεταξύ των κατηγοριοποιημένων μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τη χρήση του chi-squared test.

Συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών συμμεταβλητών συσχέτισης ελέγχθηκαν με τη χρήση συμμεταβλητών σχέτισης του Pearson's ή Spearman για κανονική ή μη κατανομή Το μη παραμετρικό Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθούν οι διαφορές των επιπέδων BNP μεταξύ των ομάδων της μελέτης, λόγω της ασύμμετρης κατανομής του. Επιπλέον, πολλαπλή λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης αξιολόγησε την σχέση μεταξύ των επιπέδων κάθαρσης κρεατινίνης και της πιθανότητας ανάπτυξης δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (εξαζωμένο αποτέλεσμα), μετά από διάφορες προσαρμογές. Το μέγεθος αποτελέσματος μετρήθηκε δια του λόγου των πιθανοτήτων (OR) και το αντίστοιχο 95% περιθώριο αξιοπιστίας. CE πιθανός περιοριστικός ρόλος του BNP στην προηγούμενη σχέση αξιολογήθηκε συγκρίνοντας τα μεγέθη (δηλ. ORs) της κάθαρσης κρεατινίνης μεταξύ του μοντέλου με και χωρίς BNP σαν συμμεταβλητή. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με λογισμικό SPSS version 14.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.).

Αποτελέσματα

CE Πίνακας 1 παρουσιάζει τα κλινικά χαρακτηριστικά όλων των ασθενών σύμφωνα με την παρουσία ή όχι συστολικής δυσλειτουργίας. CE ασθενείς που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία είχαν χαμηλό-

τερη κάθαρση αρχικές τιμές τροπονίνης I, ουρικού οξέος, κάθαρσης κρεατινίνης, καθώς και μεγαλύτερη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτη και εμφράγματος μυοκαρδίου στη διάγνωση εξόδου. Επιπλέον, 8% των ασθενών εμφανίστηκαν με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, 30% με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και οι υπόλοιποι 62% με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα επίπεδα του BNP ήταν υψηλότερα ανάμεσα στους ασθενείς με συστολική δυσλειτουργία σε σχέση με τους υπόλοιπους (513,23 ± 757,8, διάμεση: 248 vs. 199,95 ± 449,23 ng/ml, διάμεση: 64, p<0,001). Ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών (δηλαδή σε αυτούς που ή/δεν ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία), δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε ότι αφορά το προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

CE Πίνακας 2 παρουσιάζει τα βασικά χαρακτηριστικά των νοσηλευθέντων ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τριτημόρια επιπέδων του BNP. Εν συντομία, οι ασθενείς με επίπεδα BNP στο ανώτερο τριτημόριο ήταν γηραιότεροι, το πιθανότερο γυναίκες, ήταν λιγότερο πιθανό να καπνίζουν, ήταν πιθανότερο να έχουν νόσο ενός στεφανιαίου αγγείου και χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως, να έχουν υπέρταση, προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, υψηλές τιμές τροπονίνης και λευκών αιμοσφαιρίων, συγκριτικά με τους ασθενείς

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών σύμφωνα με τη συστολική λειτουργία

	Συστολική δυσλειτουργία αρ. κοιλίας	Διατηρημένη συστολική λειτουργία αρ. κοιλίας	P
N	355	384	
Ηλικία (έτη)	65±13	63±11	0,11
Άρρενες, %	79	78	0,75
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	27,5±4,3	28±4,8	0,14
Διάγνωση Έμφρ Μυοκαρδίου, %	84	71	0,0001
Κλάσμα εξωθήσεως αρ. κοιλίας, %	32±6	51±5	0,0001
Στ.νόσος 1 αγγείου, %	26	44	0,0001
Προηγούμενη στ.νόσος, %	33	33	0,99
Τροπονίνη εισαγωγής (ng/ml)	39±42,87	15±32	0,0001
Ευρικό οξύ (mg/dl)	6,7±2,1	6,1±2,0	0,0001
Λευκά αιμοσφαίρια (αριθμός)	11573±3659	10614±6398	0,32
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	71±33	78±31	0,009
BNP (pg/ml)	200±445	510±759	<0,001
Αιματοκρίτης, %	43±26	44±33	0,57
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	122±42	124±42	0,48
Καπνιστές, %	43	43	0,96
Φυσική δραστηριότητα, %	58	59	0,87
Υπέρταση, %	59	62	0,47
Σακχαρώδης Διαβήτης, %	39	33	0,05
Υπερχοληστερολαμία, %	57	54	0,49

Πίνακας 2. Αποτελέσματα από ANOVA που παρουσιάζει την κατανομή κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών των ασθενών ανά τριτημόριο BNP.

	BNP<63,9	63,9≤BNP≤273	BNP>273	P
Ηλικία (έτη)	57±11	63±13*	69±12*	0,001
Αρρεν φύλο, %	92*	85*	75*	0,001
Κάπνισμα, %	82*	94*	66*	0,002
Φυσική άσκηση, %	54	52	59	0,736
Δείκτης μάζας σωματος(Kg/m ²)	29,2±4,6	27,9±4,3	27,7±4,1	0,155
Νόσος 1-αγγείου (%)	20	36	45	0,001
Κλάσμα εξώθησης (%)	47*	41*	35*	0,001
Διάγνωση έμφραγμα (%)	93	92	96	0,507
Troponin I εισαγωγής (ng/ml)	6,4±16	9,6±29,8	18,6±38*	0,003
Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, %	34	12*	26*	0,011
Ιστορικό υπέρτασης, %	53	57	67*	0,081
Ιστορικό διαβήτη, %	22	24	40*	0,003
Ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας %	58	49	66	0,18
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	91±29	82±34*	62±32 *	0,001
Αιματοκρίτης, %	47±34	42±5*	41±11*	0,228
Λευκά αιμοσφαίρια εισόδου(αριθμός)	10713±3040	11876±13984	13341±13329	0,036
Σευρικό οξύ(mg/dl)	6,4±1,9	5,9±1,7*	6,6±2,4	0,030

*p<0,01 για τις συγκρίσεις μεταξύ μέτριας, σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τη φυσιολογική με τη χρήση του κανόνα του Bonferroni.

στο κατώτερο τριτημόριο τιμών BNP. Επιπροσθέτως τα επίπεδα BNP σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης($r=-0,378$, $p<0,001$), ενώ η ανάλυση των υποομάδων έδειξε ότι η κάθαρση κρεατινίνης ήταν αντιστρόφως ανάλογη με το BNP ταυτόχρονα στους ασθενείς με ($r=-0,378$, $p<0,001$) και χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου ($rho=-0,27$, $p=0,007$).

Αναφέραμε ότι τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης προβλέπουν συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς που είχαν οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. (Πίνακας 1). Η πολυπαραγοντική ανάλυση που παρουσιάζεται στον πίνακα 3 αποκάλυψε ότι η κάθαρση κρεατι-

νίνης σχετιζόταν αντίστροφα με την εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας με λόγο πιθανοτήτων ανά 1ml/min ίσο με 0,99 ($p=0,008$), μετά από έλεγχο για διάφορους συμπαράγοντες (πίνακας 3, μοντέλο 1). Έτσι η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία φαίνεται ότι επιφέρει ένα αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από στεφανιαίο επεισόδιο. Αυτό το εύρημα ήταν εμφανές ακόμα κι όταν οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε αυτούς με πρωτοεμφανιζόμενο ή υποτροπιάζον στεφανιαίο επεισόδιο. Επίσης αναφέραμε ότι τα επίπεδα του BNP σχετίζονται ισχυρά με το μελετημένο αποτέλεσμα (πίνακας 1), πιθανώς ως

Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης.

	Λόγος πιθανοτήτων	95% διάστημα εμπιστοσύνης
<i>Μοντέλο 1</i>		
Κάθαρση κρεατινίνης (ανά 1 mg/dl)	0,99	0,986-0,998
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι/όχι)	1,09	0,743-1,611
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι/όχι)	0,91	0,628-1,320
Υπερχοληστερολαιμία (ναι/όχι)	1,14	0,860-1,514
Κάπνισμα (ναι/όχι)	1,43	0,980-2,086
<i>Μοντέλο 2</i>		
Κάθαρση κρεατινίνης (ανά 1 mg/dl)	0,99	0,989-1,005
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι/όχι)	0,75	0,416-1,372
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι/όχι)	0,76	0,450-1,303
Υπερχοληστερολαιμία (ναι/όχι)	1,23	0,825-1,826
Κάπνισμα(ναι/όχι)	1,52	0,887-2,608
Brain natriuretic peptide (ανά 1 pg/ml)	1,002	1,001-1,003

συμπαράγοντας. Για αυτό, όταν θέσαμε στο μοντέλο (πίνακας 3, μοντέλο 2) τα επίπεδα BNP εισαγωγής, τα επίπεδα κρεατινίνης έχασαν την αξία πρόβλεψης της συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (λόγος πιθανοτήτων για κάθαρση κρεατινίνης = 0,997, $p=0,473$), ενώ τα επίπεδα του BNP διατήρησαν την υψηλή προγνωστική τους ικανότητα για ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας (λόγος πιθανοτήτων για 1 μονάδα αύξησης = 1,002, $p<0,001$).

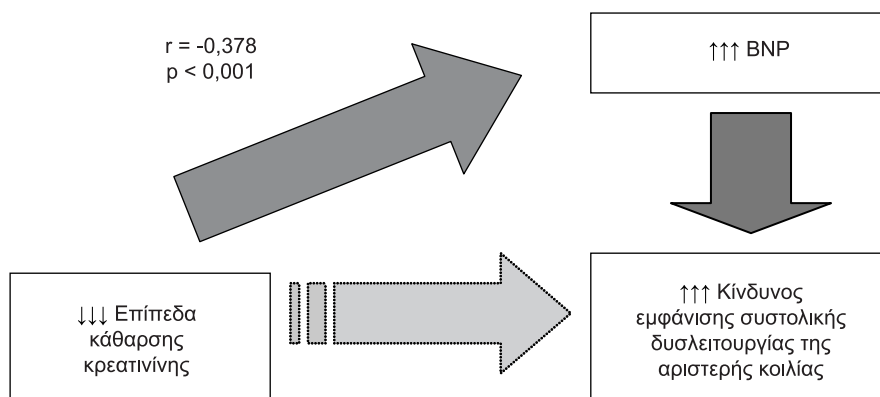
Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήσαμε ότι η επίδραση της νεφρικής δυσλειτουργίας στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, τροποποιείται από τα επίπεδα πλάσματος του BNP (Εικόνα 1). Συγκεκριμένα, μία αύξηση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10% προσφέρει 8% προστασία από την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας, ανάμεσα σε ασθενείς που πέρασαν ένα οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, αλλά όταν τα επίπεδα του BNP εισάγονταν στο μοντέλο, η κάθαρση κρεατινίνης έχανε την αξία της. Το τελευταίο υποδηλώνει ότι τον μεσολαβητικό ρόλο του BNP, στην σχέση μεταξύ της νεφρικής λειτουργίας και της συστολικής δυσλειτουργίας, και προτείνει ότι το BNP είναι ισχυρότερος δείκτης, σε σύγκριση με την κάθαρση κρεατινίνης για την ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Σε ότι αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με αυτά άλλων μελετών.^{10,11} Παρατηρήσαμε ότι οι ασθενείς που ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία

είχαν υψηλότερες τιμές εισόδου τροπονίνης, ουρικού οξέος, BNP, και χαμηλότερη κάθαρση κρεατινίνης, ενώ είχαν μεγαλύτερη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτη, και εμφράγματος του μυοκαρδίου σαν διάγνωση εξόδου. Ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών (δηλ. ανάμεσα σε αυτούς που ανέπτυξαν ή δεν ανέπτυξαν συστολική δυσλειτουργία) δεν υπήρχε σημαντική διαφορά σε ότι αφορά προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Επιπροσθέτως η συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι σχετίζεται με την επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, προτείνοντας ένα πιθανό μηχανισμό για επιπλοκές σε αυτές τις ομάδες ασθενών, ενώ η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία φαίνεται ότι σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα BNP στο πλάσμα, που υποδεικνύει περισσότερο ανεβασμένες τελοδιαστολικές πιέσεις της αριστερής κοιλίας. Η νεφρική ανεπάρκεια αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για ενδονοσοκομειακή θνητότητα ασθενών με οξεία στεφανιαία επεισόδια. Cei Masoudi και συνεργάτες, σε μία μελέτη 2706 ασθενών μετά από εξιτήριο από 24 Ιατρικά Κέντρα Παροχής Φροντίδας σε Βετεράνους με τη διάγνωση εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ασταθούς στηθάγχης, επέδειξε ότι η μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας στους 7 μήνες, και ότι αυτή η συσχέτιση ήταν παρόμοια στο έμφραγμα μυοκαρδίου και στην ασταθή στηθάγχη.^{20,21}

Το BNP απομονώθηκε πρώτα από τον εγκέφαλο και αποτελείται από 32 αμινοξέα. Παράγεται κυρίως από το κοιλιακό μυοκάρδιο και λιγότερο από το κολπικό μυοκάρδιο. Η παραγωγή και η έκκριση πυροδοτείται από την αυξημένη τοιχωματική πίεση κατά την υπερφόρτιση πίεσης ή/και όγκου. Όπως όλα τα νατριουρητικά πεπτιδία η έκκρισή του έχει αποτέλεσμα την αυξημένη διούρηση, νατριούρηση



Εικόνα 1. Τα επίπεδα του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) τροποποιούν την επίδραση της επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας στην εμφάνιση συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς που εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

και αγγειοδιαστολή, ενώ παράλληλα προκαλεί αναστολή του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης με αποτέλεσμα και την πτώση της πίεσης.²² Στη μελέτη μας, ασθενείς που είχαν τιμές BNP στο ανώτερο τριτημόριο τιμών, ήταν γηραιότεροι, συχνότερα γυναίκες με υπέρταση, με προηγούμενο ιστορικό στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδους διαβήτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν τιμές BNP στο κατώτερο τριτημόριο. Άλλοι συγγραφείς επίσης έδειξαν ότι οι τιμές του BNP τείνουν να είναι υψηλότερες σε γυναίκες, σε γηραιότερους ασθενείς με ή χωρίς καρδιακή δυσλειτουργία.^{23,24} Η αύξηση το BNP στους ηλικιωμένους μπορεί να εξηγηθεί από την απώλεια υποδοχέων που καθαίνουν το πεπτικό με την αύξηση της ηλικίας.²⁵ Αν και η παχυσαρκία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, υπάρχει μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του BNP και του δείκτη μάζας σώματος με προτεινόμενο μηχανισμό την επαρκή έκφραση υποδοχέων από τα λιποκύτταρα που καθαίνουν το πεπτικό, προκαλώντας κατακράτηση νατρίου και νερού.²⁶ Έτσι, στη μελέτη μας, ο δείκτης μάζας σώματος ήταν χαμηλότερος σε ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές BNP πλάσματος. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι το BNP και το NT-proBNP σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία και ότι ο μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τα κριτήρια για τη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας. Γι' αυτό το λόγο τιμές πάνω από 200 pg/ml για εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) κάτω από <60ml/ min προτάθηκαν για την διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας.²⁷ Στη μελέτη μας οι τιμές του BNP σχετίζονταν αντιστρόφως με την κάθαρση κρεατινίνης και τον αιματοκρίτη.

Επιπλέον τα επίπεδα τροπονίνης και ουρικού οξέος κατά την εισαγωγή βρέθηκαν να είναι υψηλότερα σε ασθενείς με τιμές BNP στα υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους, πιθανώς αντανακλώντας ευρεία μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλεί σημαντικότερη αύξηση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση BNP στο πλάσμα είναι ευαίσθητος δείκτης υπερχοφίας των τοιχωμάτων και δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ενώ σχετίζεται με την ισχαιμία που προκαλείται με την υπερφόρτιση πίεσης ή/και όγκου, συχνά φαινόμενα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και καρδιακή ανεπάρκεια.²² Έτσι, στην σταδιοποίηση κινδύνου των ασθενών μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τα επίπεδα BNP σχετίζονται με τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας και αναγνωρίστηκαν ως προγνωστικός δείκτης

για μελλοντικά συμβάντα. Στην μελέτη ADHERE, τιμές του BNP πάνω από 840 pg/ml και αυξημένες τιμές τροπονίνης υποδείκνυαν ασθενείς αυξημένου κινδύνου και θνητότητας.¹² Καθώς τα αυξημένα επίπεδα BNP και NT-proBNP σχετίζονται καλά με το επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως, χρησιμοποιήθηκαν και για την ανίχνευση της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας.²⁸ Στην μελέτη μας, οι ασθενείς που παρουσιάστηκαν με συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, έδειξαν τριπλάσια αύξηση των επιπέδων BNP πλάσματος κατά την εισαγωγή. Επιπλέον τα επίπεδα BNP τροποποίησαν την επίδραση της επηρεασμένης κάθαρσης κρεατινίνης στην ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Ομοίως, οι ερευνητές της μελέτης GRACE κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το BNP είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης για καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, προσφέροντας πληροφορίες πάνω και πέρα από συμβατικούς βιοδείκτες και σκορ κινδύνου.¹³ Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την απευθείας σχέση των επιπέδων BNP με τις πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, που σχετίζονται με την έκταση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και την σοβαρότητα του οξέος στεφανιαίου επεισοδίου.²² Έτσι τα επίπεδα BNP σχετίζονται ισχυρά με το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Από την άλλη μεριά, η νεφρική ανεπάρκεια αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός δείκτης για καρδιακά συμβάντα σε ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο, ενώ τα επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης σχετίστηκαν με την σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, παρότι η νεφρική λειτουργία δεν σχετίζεται ευθέως με τις πιέσεις πλήρωσης και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Έτσι τα επίπεδα BNP φαίνεται ότι έχουν ισχυρότερο ρόλο συγκρινόμενα με την κάθαρση κρεατινίνης ως δείκτης συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς κατά τις πρώτες μέρες μετά από οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.

Περιορισμοί

Σε μελέτες ανασκόπησης δύο κύριες πηγές συστηματικών λαθών μπορεί να υπάρχουν, όπως επιλογή ανάκλησης πληροφορίας. Η κάθαρση κρεατινίνης εκτιμήθηκε από την κρεατινίνη ορού και δεν μετρήθηκε άμεσα, χρησιμοποιώντας τον τύπο Cockcroft που δεν είναι τέλειος. Σε ότι αφορά τις ιατρικές πληροφορίες έγινε προσπάθεια αποφυγής του επιλεγμένης ανάκλησης πληροφορίας αποκτώντας ακριβείς και λεπτομερείς πληροφορίες από τα ιατρικά αρχεία των

ασθενών. Παρόλα αυτά, υπο/υπερ εκτίμηση μπορεί να παραμένει, ειδικά στην καταγραφή των διατροφικών και των καπνιστικών συνηθειών και την χρονική εμφάνιση των ερευνώμενων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, οι στεφανιαίοι ασθενείς που πέθαναν κατά την εισαγωγή ή την επομένη αυτής, δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Συμπέρασμα

Καθώς η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνή επιπλοκή στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, αυξάνοντας και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα, ο ρόλος της δευτερογενούς πρόληψης είναι ουσιαστικής σημασίας. Η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας κατά την εισαγωγή, μπορεί σίγουρα να επηρεάσει τις άμεσες θεραπευτικές επιλογές και να επιτρέψει την εξατομικευμένη προσέγγιση για κάθε ασθενή, γεγονός που σήμερα κρίνεται απαραίτητο στην καθημερινή κλινική πρακτική.³⁰ Αποκαλύψαμε ότι η χαμηλός ρυθμός κάθαρσης κρεατινίνης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης συστολικής δυσλειτουργίας, ενώ τα επίπεδα BNP φαίνεται να εξηγούν, τουλάχιστον μερικώς, την προηγούμενη σχέση.

Βιβλιογραφία

1. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006; 333: 1091-1097.
2. Nallamothu BK, Wang Y, Cram P, et al. Acute myocardial infarction and congestive heart failure outcomes at specialty cardiac hospitals. *Circulation*. 2007; 116: 2280-2287.
3. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. Chronotropic and neurohumoral markers for the evaluation of functional capacity in patients with impaired left ventricular function. *Hellenic J Cardiol*. 2008; 49: 26-32.
4. Go AS, Chertow GM, Fan D, MucCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1296-1305.
5. Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 563-570.
6. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, et al. on behalf of the GRACE Investigators. Creatinine Clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003; 89: 1003-1008.
7. Reddan DN, Szczech L, Bhapkar V, Moliterno DJ, Califf RM, Ohman EM, Berger PB, Hochman JS, Van de Werf F, Harrington RA, Newby LK, for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Renal function, concomitant medication use and outcomes following acute coronary syndromes. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 2105-2112.
8. Sørensen CR, Brendorp B, Rask-Madsen C, Kjøller L, Kjøller E, Torp-Pedersen C. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23: 948-952.
9. Pitsavos C, Kourlaba G, Panagiotakos DB, et al. Association of creatinine clearance and in-hospital mortality in patients with acute coronary syndromes: the GREECS study. *Circ J*. 2007; 71: 9-14.
10. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, et al. for the TIMI Study Group. Association of creatinine and creatinine clearance on presentation in Acute Myocardial Infarction with subsequent mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1535-1543.
11. Fonarow GC, Peacock WF, Horwich TB, et al. ADHERE scientific advisory committee and investigators. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in hospital mortality from ADHERE. *Am J Cardiol*. 2008; 10: 231-237.
12. Sinclair H, Paterson M, Walker S, Beckett G, Fox KA. Predicting outcome in patients with acute coronary syndrome: evaluation of B-type natriuretic peptide and the global registry of acute coronary events (GRACE) risk score. *Scptt Med J*. 2007; 52: 8-13.
13. Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, et al. Christchurch Cardioendocrine Research Group Comparison of B-type natriuretic peptide for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 61-64.
14. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, et al. Renal dysfunction is a onfounder for plasma natriuretic peptides in detecting heart dysfunction in uremic and idiopathic dilated cardiomyopathies. *Clin Chem*. 2007; 53: 2097-2104.
15. Thygesen K, Alpert JS. White HD on behalf of the joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task force for the redefinition of myocardial infarction. *Eur H Journal*. 2007; 28: 2525-2538.
16. Braunwald E. *Heart Disease*. 5th Edited by W.B. Saunders Company, London, UK, 1997.
17. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005; 26: 1115-1140.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
20. Dumaine R, Collet J, Tanguy M, et al. for the SYCOMORE Investigators. Prognostic significance of renal insufficiency in patients presenting with acute coronary syndrome (the prospective multicenter SYCOMORE study). *Am J Cardiol*. 2004; 94: 1543-1547.
21. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2004; 147: 623-629.
22. Krupicka J, Janota T, Kasalova Z, Hradec J. Natriuretic peptides- physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiol Res*. 2008 Apr 1. [Epub ahead of print].
23. Redfield MM, Rodheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Plasma brain natriuretic peptide con-

- centration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 976-982.
24. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, Van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail.* 2005; 7: 81-86.
 25. Kawai K, Hata K, Tanaka K, et al. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 719-723.
 26. Wang TI, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004; 109: 594-600.
 27. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41: 571-579.
 28. Costello-Boerrigter IC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 345-353.
 29. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 725-728.
 30. Vardas PE. Personalised health care: an emerging aim. *Helvetic J Cardiol.* 2008; 49: 453.