

PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA PLAZMA BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYİNİN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONU VE SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Tugba Kayhan Altuner*, Dr. Nihal Akar Bayram**, Dr. Özgül Uçar***, Dr. Alper Canbay***, Dr. Murat Sakallı***, Dr. Erdem Diker***, Dr. Sinan Aydoğdu***

Özel Güven Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara*, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği**, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği***

Plazma brain natriüretik peptid (BNP) seviyesinin sistolik kalp yetmezliğinde arttığı bilinmektedir. BNP'nin hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonu tespit etmekteki değeri halen tartışma konusudur. Bu çalışmada primer hipertansiyonlu hastalarda BNP'nin diyastolik disfonksiyon ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkisini değerlendirmek ve diyastolik disfonksiyonun saptanmasında BNP'nin kullanılabilirliğini test etmek amaçlanmıştır

Çalışmaya 70 (44 kadın, 26 erkek, ortalama yaş 58.72 ± 11.81) primer hipertansiyon hastası alındı. Tüm hastalardan plazma BNP düzeyi için venöz kan örneği alındıktan sonra ayrıntılı iki boyutlu, M-mode ve Doppler ekokardiyografi yapıldı. Diyastolik fonksiyonlar transmitral ve pulmoner ven pulsed wave Doppler kullanılarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm hastaların Devereux formülü kullanılarak sol ventrikül kitle indeksi hesaplandı.

Çalışmaya alınan 70 hastanın 37'sinde diyasto-

lik disfonksiyon saptandı. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda plazma BNP düzeyi diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalara göre belirgin olarak yüksekti (92.18 ± 52.35 pg/ml' ye karşılık 28.81 ± 25.01 pg/ml, $p=0.001$). Sol ventrikül kitle indeksi de diyastolik disfonksiyon grubunda belirgin olarak yüksekti (113.23 ± 41.14 g/m² ye karşılık 84.16 ± 25.43 g/m², $p=0.001$). Sol ventrikül kitle indeksi ile plazma BNP düzeyi karşılaştırıldığında iki parametre arasında pozitif bir ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0.27, p=0.02$)

Primer hipertansiyonlu hastalarda plazmada ölçülen BNP düzeyi sol ventrikülde diyastolik disfonksiyon varlığını gösterebilecek biyokimyasal bir test olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Primer hipertansiyon, Brain natriüretik peptid, Diyastolik disfonksiyon

(Türk Girişimsel Kard. Der. 2010;14:68-72)

GİRİŞ

Toplumda yaygın olarak görülen sistemik arteriyel hipertansiyon kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artıran önemli nedenlerin başında gelmektedir. Kontrol altına alınamayan hipertansiyon beklenen hayat süresini 10-20 yıl azaltmaktadır¹. Hipertansif hastaların yaklaşık %95'inde primer hipertansiyon mevcut olup patogenezinde çeşitli mekanizmalar söz konusudur².

Hipertansif hastalarda kalpte ilk tespit edilen fonksiyon bozukluğu sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durum sol ventrikül hipertrofisi bulunan veya bulunmayan durumlarda

görülebilir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların 2/3'ünde klinik tablo sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkmakla beraber geriye kalan 1/3'ünde kalp yetersizliğinin primer sebebi sadece diyastolik disfonksiyondur³. Bu nedenle diyastolik disfonksiyonun saptanması klinik açıdan önemlidir. Doppler ekokardiyografi kalpte diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde sık kullanılan girişimsel olmayan bir teknik olmasına rağmen bu yöntemin de tanıyı kesinleştirmekte bazı sınırlamaları mevcuttur⁴. Günümüzde sistolik fonksiyonları normal olan diyastolik disfonksiyonlu hastaları hızlı bir şekilde tespit etmek için kullanılacak bir kan testi yoktur.

Brain natriüretik peptid (BNP) ventriküler volüm ve basınç artışına bir yanıt olarak salınan kardiyak bir nörohormondur^{5,6}. Plazma BNP düzeylerinin semptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu hastalarda arttığı ve hastaların prognozları ile korelasyon göster-

Yazışma Adresi: Dr. Tugba KAYHAN ALTUNER
Özel Güven Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
Ankara, Türkiye
Tel: 05055657217
Email: drtugba_kayhan@yahoo.com
Geliş Tarihi: 15.03.2010
Kabul Tarihi: 16.04.2010

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Hasta Sayısı		70
Ortalama yaş (yıl)		58.72±11.81
Cinsiyet	Kadın	44 (%62.9)
	Erkek	26 (%37.1)
Diyabetes Mellitus		19 (%27.1)
Hiperlipidemi (T.kol > 200 mg/dl)		14 (%20)
Sigara kullanımı		22 (%31.4)
KOAH		6 (%8.6)
Antihipertansif ilaç kullanımı		62 (%88.6)
Sistolik kan basıncı (mmHg)		134.93±16.31
Diyastolik kan basıncı (mmHg)		84.79±9.34

diği bilinmektedir^{7,8}. BNP' nin hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonu tespit edebilmek amacı ile kullanımı halen devam etmekte olan bir tartışma konusudur⁹.

Biz çalışmamızda primer hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ve sol ventrikül kitle indeksi ile plazma BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi ve diyastolik disfonksiyonun saptanmasında BNP' nin kullanılabilirliğini test etmeyi amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz kardiyoloji polikliniğine başvuran primer hipertansiyonu olan 85 hasta (49 kadın, 36 erkek) alındı. BNP düzeyini etkileyebileceği için miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyonu veya böbrek yetmezliği öyküsü olan ve ciddi göğüs ağrısı şikayeti olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca yapılan ekokardiyografik değerlendirme sonucu belirgin kalp kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu < %50), pulmoner hipertansiyon (pulmoner arter basıncı > 35 mmHg) bulguları olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalardan venöz kan örnekleri alındı ve BNP düzeyi Mikropartikül Enzim İmmünoasay (AxSYM BNP, Abbott) kiti ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan tüm hastalara detaylı 2 boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı (GE-Vivid 7 pro). Tüm hastaların sol ventrikül kitlesinin (SVK) hesaplanabilmesi için M-mod görüntülemeye sol ventrikül diyastolik duvar kalınlıkları ve sol ventrikül diyastol sonu çapı ölçüldü. Tüm hastaların boyları ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Sol ventrikül kitlesi Devereux formülü $SVK = 1.04 [(SVDSÇ + İVS + PD)^3 - (SVDSÇ)^3] \times 0.8 + 0.6$ kullanılarak hesaplandı (SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, İVS: diyastolde interventriküler septum kalınlığı, PD: diyastolde sol ventrikül arka duvar kalınlığı). Her hastanın sol ventrikül kitlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının ayrıntılı

incelemesi apikal 4 boşluk incelemede transmitral ve pulmoner ven pulsed wave Doppler kullanılarak yapıldı. Transmitral erken (E) ve geç (A) diyastolik velositeler, E-dalgası deselerasyon zamanı (DT), A-dalgası süresi ve izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT) kaydedildi. Sağ üst pulmoner venden sistolik (PVs), diyastolik (PVd) velositeler ve atrial ters akım velositesi (PVA) ölçüldü.

Diyastolik fonksiyonlar standart tanınal kriterlere göre normal, bozulmuş relaksasyon, psödonormal ve restriktif patern olmak üzere 4 gruba sınıflandırıldı.

Normal diyastolik fonksiyon E/A oranının 0.75 ile 1.5 arasında ve DT' nin 160 ile 250 ms arasında olması olarak tanımlandı. Bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu E/A oranının 1'den küçük ve beraberinde DT' nin 250 ms' den uzun olması olarak tanımlandı. Normal transmitral Doppler profili olanlarda psödonormal paterni normalden ayırmak için pulmoner ven velositeleri kullanıldı. E/A oranının 1'den büyük ancak valsalva manevrası ile bunun tersine dönmesi, pulmoner ven A süresi ve transmitral A süresi arasındaki farkın 30 ms' den uzun olması ve pulmoner ven atrial ters akım velositesinin 35 cm/sn' den büyük olması psödonormal patern olarak tanımlandı. Restriktif patern ise E/A oranının 2' den büyük olması, DT' nin 160 ms' den, IVRT' nin ise 70 ms' den kısa olması olarak tanımlandı.

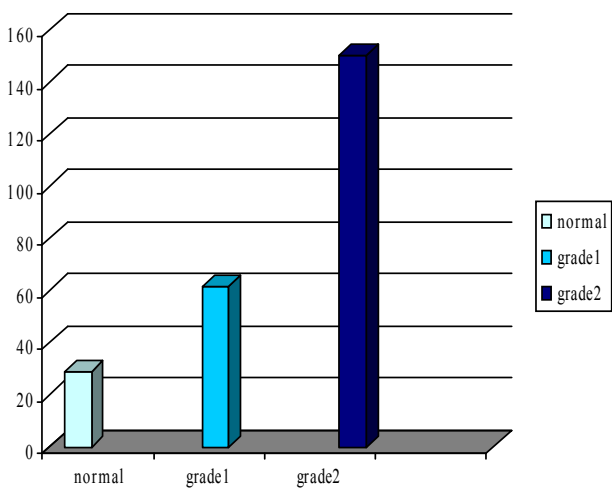
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Kantitatif değerler yüzde, kalitatif değerler ise ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ve Spearman' s Rho testi kullanılarak bilgisayar desteği ile ' SPSS for windows' (SPSS version 11.5; SPSS Inc., Chicago, Illinois) programında yapıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 85 hastanın ekokardiyografik incelemesi sonucu 4 hastada orta veya ciddi kalp kapak hastalığı, 8 hastada sol ventrikül segmenter

Şekil 1: Diyastolik disfonksiyonun derecesi ve ortalama BNP düzeyleri arasındaki ilişki



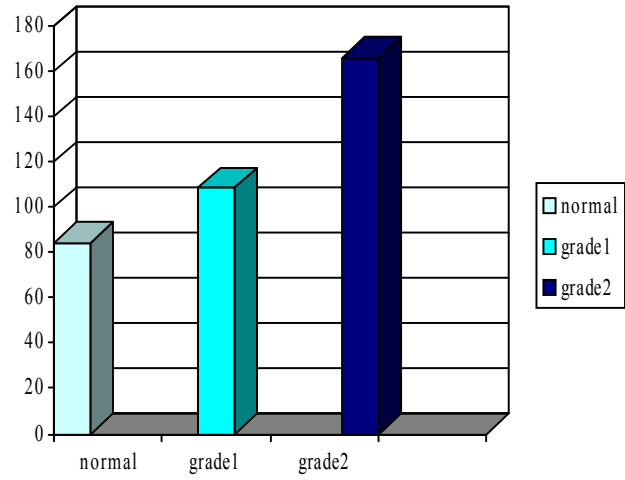
duvar hareket bozukluğu ve 3 hastada ise pulmoner hipertansiyon saptanması nedeni ile 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. İstatistiksel analiz kalan 70 hasta üzerinden gerçekleştirildi.

70 hastanın (44 kadın, 26 erkek, ortalama yaş 58.72±11.81) demografik ve klinik özellikleri Tablo-1' de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 70 hastanın 33 (%47.1)'ünde ekokardiyografik olarak normal diyastolik fonksiyon saptandı. Otuzdördünde (%48.6) bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu (Grade 1) ve 3'ünde (%4.3) psödonormal patern (grade 2) diyastolik disfonksiyon saptandı. Hastaların hiçbirinde restriktif patern (grade 3) saptanmadı.

Diyastolik disfonksiyonu olmayanlarda ortalama BNP düzeyi 28.81±25.01 pg/ml iken diyastolik disfonksiyonu olanlarda ortalama BNP düzeyi 92.18±52.35 pg/ml' di ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalar ile grade 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında, BNP düzeyi grade 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (28.81±25.01pg/ml'ye karşılık 61.67±46.65 pg/ml, p= 0.001). Diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalar ile grade 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında, BNP düzeyi grade 2 diyastolik disfonksiyonu olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti (28.81±25.01 pg/ml' ye karşılık 150.79±58.86 pg/ml, p= 0.003). Grade 1 ve grade 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar karşılaştırıldığında ise, iki grup arasında BNP düzeyi açısından anlamlı fark yoktu (61.67±46.65 pg/ml'ye karşılık 150.79±58.86 pg/ml, p= 0.092). Hastaların diyastolik disfonksiyon dereceleri ve BNP düzeyleri

Şekil 2: Diyastolik disfonksiyonun derecesi ve ortalama sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 70 hastanın ortalama sol ventrikül kitle indeksi 99.52±37.37 g/m²'di. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olmayanlar ve olanlar ortalama sol ventrikül kitle indeksi açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (84.16±25.43 g/m²'ye karşılık 113.23±41.14 g/m², p=0.001). Hastaların diyastolik disfonksiyon dereceleri ve sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki Şekil 2'de gösterilmiştir. Sol ventrikül kitle indeksi ile BNP düzeyleri karşılaştırıldığında iki parametre arasında pozitif bir ilişki vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (r=0.27, p= 0.02).

TARTIŞMA

Diyastolik kalp yetmezliği önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve yaşlı populasyon arttıkça genel toplumdaki prevalansı artmaktadır. 50 yaşın altında insidansı %15 ile %25 arasında, 50-70 yaş arasında %35 ile %40 arasında, 70 yaşın üzerinde ise %70'lere kadar varmaktadır^{10,11}. Diyastolik kalp yetmezliğinin tanısal kriterleri halen tam olarak açıklık kazanmamıştır. Günümüzdeki görüş birliği LV diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ekokardiyografik olarak transmitral akım velositelerinin kullanılmasındır ancak bu yöntemin bazı kısıtlılıkları mevcuttur¹².

Çalışmamızın sonuçlarına göre sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan primer hipertansiyonlu hastalarda plazma BNP düzeyleri, diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. Bu yükseklik hem bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu olanlarda hem de daha ilerlemiş diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda mevcuttu. Diyastolik

disfonksiyonu olan hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu.

Bizim çalışmamızın sonuçları Lubien ve ark.¹³ nın yaptığı çalışmadaki bulgularla kısmen benzerlik gösteriyordu. Lubien ve arkadaşları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45'in üzerinde olan 294 diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırma yapmış, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olanlarda olmayanlara göre BNP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak saptanmıştır (286±31 pg/ml'ye karşılık 33±3 pg/ml, p< 0.001). Yine aynı çalışmada diyastolik disfonksiyonun bütün tiplerinde BNP düzeyi normal hastalara göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır. En yüksek BNP düzeyleri restriktif paterne sahip hastalarda saptanmıştır (408±66 pg/ml). Çalışmamızda ise diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ortalama BNP düzeyi, diyastolik fonksiyonları normal olanlara göre anlamlı olarak yüksek olmasına karşın, yine de bu çalışmanın ortalama değerine göre düşüktü (92.18±52.35 pg/ml). Lubien ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların 1/3'ünden fazlasında sol ventrikül hipertrofisi mevcuttu, diyastolik disfonksiyon olan hastaların yaklaşık yarısındaki patoloji de psödonormal patern veya restriktif doluş paterniydi. Oysa çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olan hastaların %91.8'inde bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu varken, sadece %8.2'sinde psödonormal patern mevcuttu. Çalışmamızda hiçbir hastada restriktif doluş paterni yoktu. Çalışmamızdaki hastalar sol ventrikül kitle indeksine göre minimal sol ventrikül hipertrofisine sahipti.

Mottram ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada¹⁴ egzersiz dispnesi olan 72 hipertansif diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında karşılaştırma yapılmış, diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda BNP düzeyi olmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (46±48 pg/ml'ye karşılık 20±20 pg/ml, p<0.001). Ancak çalışmamızda BNP düzeyi bu çalışmadakinden daha yüksekti (92.18±52.35 pg/ml'ye karşılık 28.82±25.01 pg/ml, p=0.001). Lubien ve ark.¹³ sol ventrikül sistolik fonksiyonları normalken, diyastolik disfonksiyonu saptamada 62 pg/ml BNP değerinin %85 sensitif, %83 spesifik olduğu saptamıştır. Çalışmamızdaki BNP düzeyi Lubien ve ark. nın yaptıkları çalışma ile uyum göstermektedir.

Bizim çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında sol ventrikül kitle indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır. Gerek Mottram ve ark.nın, gerekse Lubien ve ark. nın yaptıkları çalışmalarda diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında sol ventrikül kitle indeksi açısından

fark yoktu. Daha önce yapılan invitro ve invivo çalışmalar BNP sentezi ile miyosit hipertrofisi arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir¹⁵⁻¹⁷, ancak bu çalışmalarda BNP düzeyindeki artışın sol ventrikül hipertrofisinden mi yoksa diyastolik disfonksiyondan mı dolayı olduğu tam anlaşılamamıştır. Suzuki ve ark.ları¹⁸ 54 hipertansif hastayı 28 normotansif grupla karşılaştırmış, bu çalışmanın başında hipertansif hastalar normal plazma BNP düzeyi olanlar ve yüksek plazma BNP düzeyi olanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Plazma BNP düzeyi başlangıçta diğer gruba göre yüksek olan hastalarda 1 yıllık izlem sonunda BNP düzeyinde anlamlı artış olmuştur. Yine bu hastalarda hem sol ventrikül kitle indeksinde, hem de sol ventrikül septum ve posterior duvar kalınlıklarında belirgin artış saptanmıştır. Hipertansif hastalarda artmış plazma BNP seviyesinin kardiyak hipertrofi gelişebilecek hastaları saptamada bir belirleyici olabileceği öne sürülmüştür. Yamaguchi ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada ise¹⁹ pulmoner konjesyon veya ödem nedeni ile acil servise başvuran sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş olan 19 diyastolik kalp yetmezlikli hasta, 22 hastadan oluşan hipertansif kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve iki grup hasta arasında bazalde ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri (E/A, DT, IVRT) arasında ve sol ventrikül kitle indeksleri arasında fark saptanmıştır. Ancak BNP düzeyi diyastolik kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti (96±29 pg/ml'ye karşılık 31±5 pg/ml, p<0.01). Bu çalışmanın bulguları diyastolik kalp yetmezliğinde plazma BNP seviyesindeki yükselişin sol ventrikül hipertrofisinden bağımsız olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda sol ventrikül kitle indeksi diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda daha yüksekti. BNP düzeyi ile sol ventrikül kitle indeksi arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Çalışmamızdaki BNP düzeyi yüksekliğinin sol ventrikül hipertrofisinden mi, yoksa diyastolik disfonksiyonun kendisinden mi kaynaklandığı konusunda daha net bilgi sahibi olabilmek için halen yapılması gereken ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızın sonuçlarına göre primer hipertansiyonu olan hastalarda plazmada ölçülen BNP düzeyinin yüksek olması diyastolik disfonksiyonun varlığı hakkında fikir vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Zachariah PK. Cardiovascular manifestations of hypertension. Mayo Clinic Practice of Cardiology, Ed: Giuliaani E.R, 3. baskı, Mosby-Wolfe, Missouri, 1997, s:1776.

2. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: Braunwald E editor. Heart Disease Fifth edition. WB Saunders Philadelphia 1997;p.807-39.
3. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalance, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995;26:1564-74.
4. Grodecki PV, Klein AL. Pitfalls in the echo-Doppler assesment of diastolic dysfunction. Echocardiography 1993;10:213-34.
5. Struthers AD. Prospects for using a blood sample in the diagnosis of heart failure. Q J Med 1995;88:303-306.
6. Cheung BMY, Kumana CR. Natriuretic peptides: relevance in cardiac disease. JAMA 1998;280:1983-84.
7. Maeda K, Takayoshi T, Wada A, et al. 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.
8. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) in the diagnosis of CHF in an urgent care setting. J Am Coll Cardiol 2001;37:379-85.
9. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assesment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1347-51.
10. Luchi RJ, Snow E, Luchi JM, et al. Left ventricular function in geriatric patients. J Am Geriatr Soc 1982;30:700-705.
11. Wong WF, Gold S, Fukuyama O, et al. Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1989;63:1526-28.
12. Yamamoto K, Redfield MM, Nishimura RA. Analysis of left ventricular diastolic function. Heart 1996;75:27-35.
13. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-Natriuretic Peptide in detecting diastolic dysfunction. Circulation 2002;105:595-601.
14. Mottram P, Leano R, Marwick T. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. Am J Cardiol 2003;92:1434-38.
15. 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.
16. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. J Clin Invest 1995;96:1280-87.
17. Liang F, Gardner DG. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kB-dependent mechanism. J Clin Invest 1999;104:1603-12.
18. Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe s, et al. Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. Am J Med 2000;108:627-33.
19. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. JACC 2004;44:55-60.