

بررسی ارزش دیاگنوستیک NT-Pro BNP در تشخیص نارسایی قلبی در مراجعین با شکایت اصلی تنگی نفس به بیمارستان مدرس در سال ۸۷-۱۳۸۶

دکتر محمدرضا معتمدی^{۱*}، دکتر رزا حمیلی بیرمندی^۲، دکتر میبای الله سعادت^۳، دکتر ممد ممدسن نمازی^۳، دکتر مرتضی صافی^۳،
دکتر مسین وکیلی^۳، مهندس ناصر ولایی^۴

۱. استاد، گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. دستیار، گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دانشیار، گروه قلب و عروق، مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴. مربی، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به شیوع و روند رو به افزایش مراجعه بیماران با تنگی نفس و ابتلای آنها به نارسایی قلبی، در دسترس نبودن همیشگی اکو خصوصاً در مراقبت اولیه، عدم امکان انجام دقیق اکوکاردیوگرافی در بعضی شرایط جسمانی بیمار و مطرح شدن مارکر NT-ProBNP در تشخیص نارسایی قلبی در این افراد، این تحقیق به منظور تعیین ارزش تشخیصی NT-ProBNP نسبت به اکوکاردیوگرافی در تشخیص نارسایی قلبی در بیمارستان شهید مدرس در سال ۸۷-۱۳۸۶ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی در بیماران با شکایت اصلی تنگی نفس انجام شد. میزان مارکر NT-ProBNP سرم با روش Elecsys تعیین و بر اساس سن بیمار مطابق استاندارد کتاب مرجع به دو دسته مثبت و منفی تقسیم شد. سپس افراد برای تشخیص قطعی نارسایی قلبی تحت اکوکاردیوگرافی به روش Simpson و Tissue Doppler قرار گرفتند، در نهایت ارزش اخباری مثبت و منفی NT-ProBNP نسبت به اکوکاردیوگرافی تعیین و با آزمون نسبت‌ها مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تحقیق در ۱۰۰ بیمار واجد شرایط انجام شد. سن آنها $59 \pm 11/8$ بود که ۷۰٪ آنها مرد بودند. ارزش اخباری مثبت برابر ۸۴٪، ارزش اخباری منفی برابر ۷۰/۴٪، مثبت کاذب ۱۶٪ و منفی کاذب ۲۹/۵٪ بود. $sensitivity = 77\%$ و $specificity = 78\%$ و کارایی کلی تست ۷۸٪ محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مارکر NT-ProBNP تست خوبی جهت Screening می‌باشد و در کنار معیارهای کلینیکی ارزش دیاگنوستیک قابل قبولی دارد. بهتر است که مطالعات جامع‌تر با استفاده از کیت‌ها و روشهای آزمایشگاهی دقیق‌تر و بازبینی مجدد cut point خصوصاً برای جامعه ایرانی و با در نظر گرفتن پارامترهای دیگری غیر از سن در تعیین cut point انجام شود باشد تا بتوان روش سریع، آسان و مقرون به صرفه‌ای را در مراقبت اولیه به کار برد.

واژگان کلیدی: اکوکاردیوگرافی، NT-ProBNP، نارسایی قلبی، primary care، NPV، PPV

مقدمه

یکی از نگرانیها در بیماران و به ویژه متخصصین قلب، وجود نارسایی قلبی (Heart failure: HF) در افرادی است که شکایت اصلی آنها تنگی نفس می‌باشد (۱). HF بیماری شایعی می‌باشد و شیوع آن در کشورهای صنعتی در حال افزایش است، در این کشورها سالانه ۶۰۰۰۰۰ مورد جدید بیماری

افزوده می‌شود، در ایالات متحده افزایش بروز HF به میزان ۱۷۴٪ از سال ۱۹۷۹ تا ۲۰۰۳ برآورد شده، شیوع HF با افزایش سن نیز افزایش می‌یابد (۲) به طوری که پره‌والانس HF ۰/۷٪ در سنین ۵۵ تا ۶۴ سالگی، ۲/۷٪ در ۶۵ تا ۷۴ سالگی و بیش از ۱۳-۱۰ درصد در بالای ۷۵ سالگی ذکر شده است (۳).

HF یک مشکل اقتصادی نیز می‌باشد که هزینه‌های پزشکی، بستری در بیمارستان، ناتوانی و کاهش توانایی کار را به خود اختصاص می‌دهد. بنابراین با توجه به هزینه‌های اقتصادی

*نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محمدرضا معتمدی؛ تهران، سعادت‌آباد، بالاتر از میدان کاج، بیمارستان مدرس، گروه قلب و عروق؛ پست الکترونیکی: Heart center 87@yahoo.com

مواد و روش‌ها

تحقیق با طراحی کارآزمایی بالینی از نوع تشخیصی (diagnostic) انجام گرفت. کلیه بیمارانی که در زمان بررسی شکایت اصلی آنها تنگی نفس بود و موافقت کتبی و آگاهانه خود را برای همکاری با طرح اعلام کردند، وارد مطالعه شدند. تشخیص تنگی نفس بنا به اظهار خود بیمار بود. بیمارانی که نارسایی کلیه، سندروم کرونری حاد (Acute Coronary Syndrome: ACS)، آمبولی ریه و شوک سپتیک و فیبریلاسیون دهلیزی با پاسخ بطنی سریع (AF RVR) داشتند، از مطالعه حذف شدند. تشخیص نارسایی کلیه با انجام آزمایش Blood Urea Nitrogen (BUN) و کراتینین (cr) سرم و تعیین میزان فیلتراسیون گلوبولین (GFR)، تشخیص ACS با استفاده از علائم بالینی، نوار قلبی و آنزیم‌های قلبی CPKMB و Troponin و آمبولی ریه بر اساس اقدامات تشخیصی مربوطه گذاشته شد. در صورتی که در هر مرحله از پیگیری بیمار، تشخیص‌های ذکر شده داده شد، بیمار از مطالعه حذف گردید. خصوصیات سن، جنس، وضعیت بالینی و معاینات فیزیکی، بررسی قند خون از نظر ابتلا به دیابت، BUN/Cr و آنزیم‌های قلبی و نوار قلبی در فرم مربوطه ثبت شد.

جهت بررسی ارزش تشخیصی NT-ProBNP سرم، میزان ۳ سی‌سی خون از بیماران مورد مطالعه گرفته شد و جهت بررسی میزان NT-ProBNP سرم به آزمایشگاه آرمین فرستاده شد و تحت آزمایش Elecsys قرار گرفت.

آزمایش Elecsys، آزمایش الکتروکمی‌لومینسانس (Electrochemiluminescent) می‌باشد که آزمایشی با کیفیت بالا و سریع می‌باشد. در نهایت میزان NT-ProBNP پس از انجام آزمایش به صورت pg/cc (پیکوگرم/سی‌سی) بیان می‌شد، سپس بر اساس سن بیماران و میزان استاندارد کتاب مرجع مقادیر آن تعیین شد (در سنین کمتر از ۵۰ سال مقادیر بالاتر از ۴۵۰ pg/cc، در سنین ۵۰ تا ۷۵ سال مقادیر بالاتر از ۹۰۰ pg/cc و در سن بالاتر از ۷۵ سال مقادیر بالاتر از ۱۸۰۰ pg/cc ارزش تشخیصی بالایی دارد) (۲).

بیماران در اولین فرصت و حداکثر تا صبح روز بعد تحت انجام اکوکاردیوگرافی جهت تشخیص نارسایی قلبی قرار گرفتند. اکوکاردیوگرافی توسط روش biplane simpson و همچنین Tissue Doppler انجام گرفت (۲) و نتیجه آن در فرم ۲ ثبت گردید که همکار تشخیص‌دهنده و بیمار از حد میزان NT-ProBNP اطلاعی نداشتند.

تحمیل‌شده در جامعه به دلیل شیوع HF و همچنین با توجه به این که HF یک بیماری با پروگنوز ضعیف (poor prognosis) بوده که کیفیت زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار می‌دهد، تشخیص سریع و معالجه فوری بیماران HF جهت جلوگیری از پیشرفت بیماری یا به تأخیر انداختن آن لازم است (۲). در حال حاضر برای تشخیص این که بیماری که با شکایت اصلی تنگی نفس مراجعه کرده مبتلا به نارسایی قلبی است، براساس معیارهای کلینیکی فرامینگهام و اکوکاردیوگرافی تصمیم‌گیری می‌شود (۴). بررسی کلینیکی فرامینگهام به تنهایی ارزش بالینی قابل‌قبولی نداشته (به عبارت دیگر سمپتوم‌ها ممکن است غیراختصاصی باشند و یافته‌های فیزیکی حساسیت کافی جهت تشخیص دقیق را نداشته باشند) و به همراه انجام اکوکاردیوگرافی دارای اعتبار بیشتری هستند (۲).

با وجود این که اکوکاردیوگرافی استاندارد طلایی تشخیصی است ولی معمولاً به خصوص در مراقبت اولیه در بسیاری از مراکز در دسترس نبوده، گران بوده و ممکن است در بسیاری از وضعیت‌های حاد بیماری امکان انجام دقیق آن نباشد (۵). همچنین اکوکاردیوگرافی وقت‌گیر بوده و نیاز به مهارت فردی و تخصص لازم جهت انجام و تفسیر آن دارد. اگر بیمار دارای تنگی نفس مبتلا به عارضه قلبی باشد و تشخیص داده نشود، باعث پیشرفت بیماری و درنهایت مرگ بیمار می‌شود (۴و۶). یکی از روش‌های ساده‌ای که گفته شده می‌تواند در تشخیص نارسایی قلبی در افراد با شکایت اصلی تنگی نفس مطرح باشد NT-ProBNP می‌باشد. NT-ProBNP یک نوروهورمون قلبی مترشح‌شده از بطن قلب در پاسخ به افزایش حجم و اورلود فشار بطن (ventricular volume expansion and pressure overload) می‌باشد (۷) و ذکر شده که مقدار آن با لحاظ نمودن سن، می‌تواند ارزش تشخیص در نارسایی قلبی داشته باشد. با توجه به خصوصیات بیماران ما و این که ممکن است میزان این نوروهورمون در نژادهای مختلف متفاوت باشد، همچنین هایپرنتشن، دیابت، جنس، چاقی می‌تواند بر میزان آن اثر داشته باشد (۹ و ۸)، همچنین با توجه به این که تا به حال گزارشی از قدرت NT-ProBNP در تشخیص نارسایی قلبی در افراد دارای تنگی نفس در ایران داده نشده است، این تحقیق به منظور تعیین قدرت NT-ProBNP نسبت به اکوکاردیوگرافی در تشخیص نارسایی قلبی در بیمارانی که شکایت اصلی آنها تنگی نفس بوده و در طی سال‌های ۱۳۸۷-۱۳۸۶ به بیمارستان مدرس مراجعه کرده‌اند، انجام گرفته است.

۱. ارایه شده است که نشان می‌دهد اکوکاردیوگرافی تعداد ۶۰ نفر آنها را مبتلا به HF و ۴۰ نفر را non HF تشخیص داد و روش NT-ProBNP جهت تشخیص HF، ۵۹ نفر را بیمار و ۴۱ نفر را سالم تشخیص داد. ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) تست برابر ۸۴٪ و ارزش پیش‌بینی منفی (NPV) ۷۰/۴٪ بود. مثبت کاذب (False positive) آن، ۱۶٪ و منفی کاذب (False negative) آن، ۲۹/۵٪ بود.

میزان حساسیت تست NT-ProBNP ۷۸٪ و میزان اختصاصی بودن آن ۷۷٪ و بالاخره کارایی کلی (accuracy) تست ۷۸٪ بود.

ضمناً سن افراد مبتلا به HF، $57/6 \pm 12/2$ و غیرمبتلا $61/4 \pm 11/4$ سال بود ($p < 0/2$) و ۳۳/۳٪ افراد مبتلا به نارسایی قلبی و ۲۰٪ افراد بدون نارسایی قلبی، دیابت داشتند ($p < 0/3$). هایپرنتشن در افراد مبتلا به نارسایی قلبی ۶۱/۷٪ و در افراد غیرمبتلا ۴۵٪ وجود داشت ($p < 0/2$). سابقه نارسایی قلبی در ۴۶/۶٪ افراد مبتلا و در ۱۰٪ افراد غیرمبتلا وجود داشت ($p < 0/01$). بیماری شناخته‌شده عروق کرونر در ۵۸/۳٪ افراد مبتلا و در ۳۰٪ افراد غیرمبتلا دیده شد ($p < 0/01$). توزیع مراجعین با شکایت اصلی تنگی نفس بر حسب نارسایی قلبی به تفکیک علایم و نشانه‌ها در جدول ۲ و توزیع مراجعین با شکایات اصلی تنگی نفس بر حسب نارسایی قلبی و به تفکیک نوع آزمونهای تشخیصی در جدول ۳ آورده شده است.

جدول شماره ۱- توزیع بیماران با شکایت اصلی تنگی نفس بر حسب تشخیص HF به تفکیک روشهای بررسی

روش NT-ProBNP	روش اکوکاردیوگرافی		جمع
	+	-	
+	۴۷	۹	۵۶
-	۱۳	۳۱	۴۴
جمع	۶۰	۴۰	۱۰۰

جدول ۲- توزیع مراجعین با شکایت اصلی تنگی نفس بر حسب نارسایی قلبی به تفکیک علایم و نشانه‌ها

علایم و نشانه‌ها	نارسایی قلبی		P value
	نداشته است (n=۴۰)	داشته است (n=۶۰)	
DOE FC II	۱۵ (۳۷/۵٪)	۲۸ (۴۶/۶۷٪)	
DOE FC III	۱۵ (۳۷/۵٪)	۲۰ (۳۳/۳۳٪)	۰/۶۵
DOE FC IV	۱۰ (۲۵٪)	۱۲ (۲۰٪)	
ارتوپنه	۵ (۱۲/۵٪)	۱۵ (۲۵٪)	۰/۲۰۲
تنگی نفس حمله‌ای شبانه	۱۰ (۲۵٪)	۲۸ (۴۶/۶۷٪)	۰/۰۴۸
افزایش JVP	۳ (۷/۵٪)	۱۶ (۲۶/۶۷٪)	۰/۰۳۳
رال ریوی	۶ (۱۵٪)	۲۰ (۳۳/۳۳٪)	۰/۰۶۹
گالوپ S3	۱ (۲/۵٪)	۱۰ (۱۶/۶۷٪)	۰/۰۵۸
ادم محیطی	۸ (۲۰٪)	۱۸ (۳۰٪)	۰/۳۸

داده‌های فرم اطلاعاتی ۱ و ۲ طبقه‌بندی و استخراج شدند و از بین ۵ شاخص حساسیت، ویژگی، PPV (ارزش اخباری مثبت) و NPV (ارزش اخباری منفی) و کارایی کلی، دو شاخص مهم یعنی PPV و NPV محاسبه گردید که کاربرد عملی کلینیکی دارند و موارد False Positive، True Negative، True Positive (+) و Negative روش سنجش NT-ProBNP نسبت به اکوکاردیوگرافی براساس آزمون نسبت‌ها مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تحقیق در ۱۰۰ بیمار واجد شرایط با شکایت اصلی تنگی نفس انجام گرفت. تعداد ۷۰ نفر (۷۰٪) مرد و ۳۰ نفر (۳۰٪) زن بودند. سن بیماران $59/1 \pm 11/8$ سال و از حداقل ۴۵ تا حداکثر ۸۰ سال بود. سی درصد بیماران کمتر از ۵۰ سال، ۶۱٪ تا ۵۰ تا ۷۵ سال و ۹٪ بقیه بیش از ۷۵ سال سن داشتند. ۲۸٪ دیابت و ۵۵٪ فشار خون بالا (هایپرنتشن) داشتند، ۳۲٪ سابقه نارسایی قلبی و ۴۷٪ بیماری شناخته‌شده عروق کرونر داشتند.

از نظر طبقه‌بندی فانکشنال تنگی نفس کوششی (DOE FC)، ۴۳٪ افراد مورد مطالعه DOE FCII، ۳۵٪ DOE FCIII و ۲۲٪ DOE FCIV، ۲۰٪ ارتوپنه و ۳۸٪ تنگی نفس حمله‌ای شبانه (PND) داشتند. ۱۹٪ JVP برجسته، ۲۶٪ رال ریوی، ۱۱٪ گالوپ S3 و ۲۶٪ ادم محیطی داشتند. از بیماران تحت مطالعه، ۵۴٪ بیماران سیستولیک دیسفانکشن و ۱۱٪ دیاستولیک دیسفانکشن داشتند. از بیماران با تشخیص نارسایی قلبی سیستولیک، دیسفانکشن سیستولیک در ۳۰٪ آنها شدید، در ۴۰٪ متوسط و در ۳۰٪ بقیه خفیف بود.

توزیع بیماران مورد بررسی بر حسب تشخیص HF در روش NT-ProBNP و تشخیص قطعی (اکوکاردیوگرافی) در جدول

جدول ۳- توزیع مراجعین با شکایات اصلی تنگی نفس بر حسب نارسایی قلبی و به تفکیک نوع آزمونهای تشخیصی

P value	(n=۶۰) داشته است	(n=۴۰) نداشته است	نارسایی قلبی	
			آزمونهای تشخیصی	نارسایی قلبی
<۰/۰۰۰۱	۶۰ (/۱۰۰)	۳ (/۷/۵)	Framingham Score	
	۰ (/۰)	۳۵ (/۸۷/۵)	Normal Function	
<۰/۰۰۰۱	۵۰ (/۸۳/۳۳)	۴ (/۱۰)	Systolic Dysfunction	
	۱۵ (/۳۰)	۴ (/۱۰۰)	Mild Sys Dys (40%≤EF≤50%)	
۰/۰۰۴	۲۰ (/۴۰)	۰ (/۰)	Mod Sys Dys (30%<EF<40%)	
	۱۵ (/۳۰)	۰ (/۰)	Severe Sys Dys (30%≤EF)	
۰/۶۴	۱۰ (/۱۶/۶۷)	۱ (/۲/۵)	Diastolic Dysfunction	
۰/۰۰۱	۱۴۱۲/۷±۱۲۲۵	۴۸۹/۵±۵۳۲/۸	NT-ProBNP سطح سرمی	

بحث

این تحقیق نشان داد که اگر NT-ProBNP، فرد دارای تنگی نفس را مبتلا به نارسایی قلبی اعلام نماید آن فرد به احتمال ۸۴٪ مبتلاست و اگر تست، فرد دارای تنگی نفس را فاقد نارسایی قلبی اعلام نماید، آن فرد به احتمال ۷۰/۴٪ سالم است.

براساس مطالعه دکتر Mueller و همکاران (۱)، بیشترین Accuracy تشخیصی در NT-ProBNP، ۸۲۵ pg/cc (که مشابه cut point مطالعه ما در سن ۷۵-۵۰ سال بود) با ۸۷٪ sensitivity، ۸۱٪ specificity، ۸۴٪ PPV، ۸۴٪ NPV و ۸۷٪ accuracy گزارش شد. در این مطالعه و مطالعات دیگر از جمله مطالعه دکتر Maisel و همکاران (۱۰)، مطالعه دکتر Roland و همکاران (۱۱) و مطالعه دکتر Alan و همکاران (۵) accuracy تشخیصی تست NT-ProBNP و NPV کمی بالاتر از مطالعه ما ولی PPV مشابه مطالعه ما بود که از جمله علل اختلاف این مطالعات با مطالعه ما تفاوت طیف سنی افراد تحت مطالعه، فراوانی جنسی، فراوانی میزان شدت سیستولیک دیسفانکشن بطن چپ (LV Systolic Dysfunction) و وجود نارسایی کلیه و فیبریلاسیون دهلیزی با پاسخ بطنی سریع (AF RVR) در بعضی از این مطالعات بوده است. پارامتر دیگر متفاوت بودن روش آزمایشگاهی ما با بعضی از این مطالعات، اشکال آزمایشگاهی در مراحل انجام و گزارش کردن جواب تست NT-ProBNP و کیت آزمایشگاهی می باشد. متأسفانه ما یک مطالعه آزمایشگاهی برای تعیین پایایی آزمایشگاه و روش انجام تست نداشتیم.

پارامتر دیگری که باید به آن توجه کرد این است که cut off point استفاده شده در مطالعه ما همان مقداری است که به عنوان استاندارد کتاب مرجع ذکر شده است و شاید بهتر باشد این cut off point مجدداً و به خصوص برای نژاد

ایرانی بازبینی شود و در تعیین cut off point علاوه بر سن، پارامترهای دیگری نیز در نظر گرفته شود. از جمله دیگر محدودیتهای پژوهش ما، تعداد کم نمونه خصوصاً برای هر گروه سنی بود که مطالعه ما ۶۰ فرد مثبت واقعی و ۴۰ فرد منفی واقعی داشت. از محدودیتهای دیگر معیار ورود در این مطالعه بود که این مسأله می تواند روی تعمیم پذیری (external validity) و نتیجه تحقیق، اثر بگذارد.

از جمله نقاط قوت تحقیق ما، دوسویه کور بودن (double blind) بودن مطالعه ما بود که سعی شده بود سوگیری (bias) نداشته باشد و دیگری گذاشتن شرایط ورود به مطالعه بود که باعث افزایش اعتبار درونی (internal validity) تحقیق شد، هر چند اعتبار بیرونی تحقیق پایین آمده بود. مسأله اینجاست که میزان false positive مطالعه ما ۱۶٪ و false negative ۲۹/۵٪ بود. PPV مطالعه ما مشابه مطالعات ذکر شده و accuracy و NPV تست در مطالعات دیگر کمی بالاتر از مطالعه ما بود.

نتیجه گیری

به نظر می رسد که تست NT-ProBNP تست خوبی جهت screening می باشد و در کنار معیارهای بالینی ارزش دیاگنوستیک قابل قبولی دارد. بهتر است که مطالعات بعدی با طرح ریزی جامع تر، استفاده از کیت ها و روشهای آزمایشگاهی دقیق تر و بازبینی مجدد cut off point خصوصاً برای جامعه ایرانی و در نظر گرفتن پارامترهای دیگری غیر از سن در تعیین cut off point باشد؛ به طوری که بتوان روشی سریع، آسان و مقرون به صرفه را در مراقبت اولیه به کار برد.

REFERENCES

1. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91(5):606-12.
2. Hess OM. Clinical assessment of heart failure. In: Libby P, Bonow R, Zipes D, Mann D, editors. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2008. p. 569-73.
3. Fuster V, Walsh RA, Onouke RA, Poole P. *Hurst Cardiology, Epidemiology and Diagnosis of Heart Failure*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2007.
4. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006;27(7):839-45.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
6. Januzzi JL, Jr., Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008 4;101(3A):29-38.
7. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007 18;50(25):2357-68.
8. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89(7):745-51.
9. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, Anwaruddin S, Baggish AL, Krauser DG, et al. Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study). *Am J Cardiol* 2007;100(9):1336-40.
10. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(11):2010-7.
11. van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL, Jr. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98(3):386-90.