

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V04210380

# Praktisk brug af natriuretiske peptider ved mistanke om hjertesvigt i primær- og sekundærsektorerne

Peter Godsk Jørgensen<sup>1, 2</sup>, Brian Bridal Løgstrup<sup>3</sup>, Claus Kjær Pedersen<sup>4</sup>, Steen Hvitfeldt Poulsen<sup>3</sup> & Olav Wendelboe Nielsen<sup>5</sup>

1) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Hjertemedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 4) Medicinsk Afdeling, Hospitalsenheden Horsens, 5) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V04210380

### HOVEDBUDSKABER

- Vha. måling af natriuretiske peptider (NP) kan man effektivt triagere patienter med formodet hjertesvigt.
- Der mangler en rationel, klinisk implementering af anvendelsen af måling af NP i Danmark.
- I almen praksis og akutmodtagelserne kan måling af NP anvendes efter principperne beskrevet i denne artikel.

Hjertesvigt er en tilstand, hvor hjertets pumpeevne ikke kan honorere kroppens iltbehov ved aktivitet eller, ved fremskredne tilfælde, i hvile. Prognosen for ubehandlede patienter er alvorlig, på linje med cancersygdomme, men i dag eksisterer der flere veldokumenterede behandlingsprincipper [1]. Tilstanden har en stigende prævalens, hvilket delvist er tilskrevet en aldrende befolkning med ledsagende risikofaktorer som hypertension, atrieflimren og aortastenose. Incidensen er let faldende med ca. 11.000 nye indlagte tilfælde med hjertesvigt om året i Danmark [2], men med en alarmerende øgning blandt yngre, hvilket menes at være relateret til en stigning i antallet af overvægtige [3]. Rettidig diagnosticering af hjertesvigt er derfor af stor betydning.

De natriuretiske peptider (NP), atrialt natriuretisk peptid (ANP) og B-type natriuretisk peptid (BNP), er hormoner, som spiller en central rolle i reguleringen af kroppens vand- og saltbalance, og som kan udnyttes ved diagnosticering af hjertesvigt. Ved øget blodvolumen og høje fyldningstryk i hjertets kamre strækkes myocytterne, hvilket stimulerer frisættelsen af NP-hormoner [4]. NP-hormoner er peptider, der påvirker receptorer i flere organer, herunder nyrerne, hvor de stimulerer til en øget natriurese og diurese, den perifere karbane, hvor de medfører vasodilatation og intramyokardialt, hvor de reducerer fibrosedannelse [5].

Tilstande, som øger fyldningstrykket i hjertet (primært hjertesvigt, men også hjerteklapsygdom, pulmonal hypertension og atriale arytmier) inducerer produktion af NP proportionalt med graden af stræk på myocytten. NP-koncentrationer kan derfor betragtes som kontinuerte markører for hjertebelastning, hvor højere koncentrationer øger risikoen for patologiske, behandlingskrævende forhold i hjertet.

På trods af at man i over ti år har kendt til anvendelsen af NP til diagnosticering og prognosticering af hjertesygdom, navnlig hjertesvigt, mangler der en rationel implementering af strategien i Danmark. Med

baggrund i et nyligt udgivet holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab [6] vil vi i denne artikel gennemgå grundlaget i primærsektoren og hospitalernes akutmodtagelser for at bruge BNP og NT-proBNP i udredningen af patienter, hos hvem man har mistanke om hjertesvigt.

## BRUG AF NATRIURETISKE PEPTIDER I ALMEN PRAKSIS VED ÅNDENØD

Dyspnø er en subjektiv fornemmelse af åndenød, som beskrives forskelligt fra patient til patient, hvilket vanskeliggør en objektiv vurdering af symptomet [7]. Hos både patienter uden oplagte årsager til åndenød, som f.eks. lungebetændelse eller forværring af astma, og hos patienter med i hvert fald delvist forklarende årsager til åndenød, som f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom eller høj alder, kan dyspnø give anledning til differentialdiagnostiske udfordringer.

Udfordringen i almen praksis består i at finde de patienter, der skal henvises til kardiologisk udredning med ekkokardiografi. Hos patienter med højrisikomarkører, det vil sige oplagte kliniske eller parakliniske tegn på hjertesvigt, f.eks. basal krepitation ved lungestetoskopi, halsvenestase, stase på røntgen af thorax, mislyd eller abnormt ekg (Q-takker, grenblok, venstre ventrikelhypertrofi med/uden belastning) er det rationelt at henvise patienten direkte til kardiologisk vurdering uden måling af NP (se **Figur 1** for en fuldstændig liste af kliniske højrisikomarkører) [8]. Den største udfordring er patienter, som har mindre oplagte tegn, men hvor anamnesen alligevel giver mistanke om hjertesvigt. Hos disse patienter er måling af NP velegnet til at triagere mellem patienter, som skal videreudredes i kardiologisk regi, og dem, hvor man primært skal afsøge andre årsager til åndenød.

Ved måling af NP er det i adskillige videnskabelige undersøgelser, heriblandt danske, påvist, at man kan differentiere mellem kardial og ikkekardial årsag til åndenød [9-11]. I 2010 præsenterede *Hildebrandt et al* aldersspecifikke grænseværdier for NT-proBNP-niveauer til udelukkelse af hjertesvigt med nedsat systolisk funktion [12]. Men disse initiale grænseværdier var lavt sat og ville lede til et u hensigtsmæssigt stort antal falsk positive målinger, hvis de blev anvendt. Det har medført reviderede grænseværdier, som også afspejles i internationale guidelines, hvor grænsen for NP til udelukkelse af hjertesvigt er højere [13, 14]. Grænseværdierne for udelukkelse af hjertesvigt ligger fortsat inden for normalområdet hos patienter over 50 år, så hvis man tester mange patienter, vil en stor del have værdier over grænsen uden dog at have hjertesvigt.

**FIGUR 1** Mistanke om nydiagnosticeret hjertesvigt efter initial klinisk vurdering.



I det nyligt publicerede holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab [6] præsenteres aldersafhængige grænseværdier for lav sandsynlighed for hjertesvigt med nedsat systolisk funktion, grænseværdier for høj sandsynlighed og dermed også for den mellemliggende gråzone (Figur 2). I holdningspapiret præsenteres en algoritme (Figur 1) til udredning af patienter med formodet hjertesvigt.

**FIGUR 2** Anbefalede fortolkningsgrænser for natriuretiske peptider.

| Markør | NP normal |          | NP let forhøjet        |                      | NP svært forhøjet |        |                            |
|--------|-----------|----------|------------------------|----------------------|-------------------|--------|----------------------------|
|        | Rule-out  | Normal   | Gråzone                | Sandsynligt forhøjet | Svært forhøjet    |        |                            |
| proBNP | pg/ml     | < 50 år  | ≤ 125                  | ULN-299 <sup>a</sup> | 300-449           | ≥ 450  | ≥ 3 gange ULN              |
|        |           | 50-74 år | ≤ 125/300 <sup>b</sup> | ULN-599 <sup>a</sup> | 600-899           | ≥ 900  |                            |
|        |           | ≥ 75 år  | ≤ 300                  | ULN-599 <sup>a</sup> | 600-1.799         | ≥ 1800 |                            |
|        | pmol/l    | < 50 år  | ≤ 15                   | ULN-35 <sup>a</sup>  | 36-52             | ≥ 53   |                            |
|        |           | 50-74 år | ≤ 15/35 <sup>b</sup>   | ULN-70 <sup>a</sup>  | 71-105            | ≥ 106  |                            |
|        |           | ≥ 75 år  | ≤ 35                   | ULN-70 <sup>a</sup>  | 71-211            | ≥ 212  |                            |
| BNP    | pg/ml     |          | ≤ 100                  | ULN-149              | 150-499           | ≥ 500  | ≥ 3 gange ULN <sup>a</sup> |
|        |           |          | ≤ 29                   | ULN-42               | 43-144            | ≥ 145  |                            |

NP = natriuretisk peptid; ULN = upper limit of normal (øvre normalværdi for køn og alder).

Tolkning må gøres i relation til den kliniske problemstilling. Der er stor usikkerhed ved tolkning af let forhøjede koncentrationer.

a) Ikkeguidelinebaserede grænseværdier, men skrivegruppens forslag baseret på tidligere studier og øvre normalværdi for køn og alder.

b) Den laveste værdi gælder i almen praksis og den højeste værdi på akutafdelinger.

Måling af NP-niveaue har også en plads i vurderingen af patienter, som har velkendt kronisk hjertesvigt, og hvis behandling er afsluttet i hjertesvigtssklinikken. Disse patienter bliver efter gældende retningslinjer set til faste kontroller hos den praktiserende læge (evt. ved årskontroller) [15]. Patienter med klinisk forværring skal typisk henvises tilbage til kardiolog, og hvis den praktiserende læge er i tvivl om, hvorvidt en klinisk forværring skyldes kronisk hjertesvigt, vil en stigning i NP-niveaue støtte mistanken. Stigninger i NP-niveaue på mere end 30% anses i den sammenhæng for at være signifikante. Systematiske, gentagne målinger af NP mhp. tidlig diagnosticering af forværring af kendt hjertesvigt har derimod ingen plads, idet flere studier har vist, at det ikke bedrer prognosen, men blot øger omkostningerne for sundhedsvæsenet markant [16].

Hjertesvigt med bevaret venstre ventrikel-funktion (HFpEF eller HFmrEF), er karakteriseret ved en udrykningsfraktion på henholdsvis  $\geq 50\%$  og 41-49% [1]. Denne tilstand, som er associeret til systemsygdomme som hypertension og diabetes, men også til f.eks. overvægt, har haft øget bevågenhed de seneste år. Diagnosen stilles af en kardiolog, når anamnesen, den objektive undersøgelse, forhøjede NP-værdier samt ekkokardiografien opfylder specifikke kriterier. I de to vigtigste randomiserede studier med HFpEF – PARAGON (sacubitril/valsartan vs. placebo) og EMPEROR-preserved (empagliflozin vs. placebo) – var forhøjet NT-proBNP-niveau et inklusionskriterie. I begge studier krævedes et NT-proBNP-niveau  $> 35$  pmol/l (300 pg/ml) ved sinusrytme, eller  $> 106$  pmol/l (900 pg/ml) ved atrieflimren. Principperne for den primære udredning af patienter, hos hvem man mistænker hjertesvigt, kan derfor også anvendes til HFpEF og HFmrEF da tilstandene definatorisk kræver høje NP-værdier, og man kan således benytte de grænseværdier, som er angivet i Figur 2.

## BRUG AF NATRIURETISKE PEPTIDER I AKUTAFDELINGERNE HOS PATIENTER MED AKUT OPSTÅET ÅNDENØD

Demografien for hjertesvigt har ændret sig over de seneste 25 år, og i dag diagnosticeres færre personer med hjertesvigt end for 25 år siden [2]. Som følge af forbedrede behandlingsmuligheder stiger prævalensen af ældre patienter med kronisk hjertesvigt derimod, så samlet forventes fortsat stort behov for triagering og diagnosticering af patienter, hos hvem der er mistanke hjertesvigt.

I akutmodtagelsen kan måling af NP-niveaue hos patienter med åndenød anvendes efter stort set samme principper som i almen praksis. Forskellen er, at man i akutmodtagelsen anvender højere grænseværdier for udelukkelse af hjertesvigt hos patienter i alderen 50-74 år (NT-proBNP  $> 35$  pmol/l eller 300 pg/ml). Hvis man har mistanke om, at patienten har hjertesvigt, og der samtidig er en eller flere højrisikomarkører til stede (Figur 1), vil der – helt uafhængigt af om der er forhøjet NP-niveau eller ej – være indikation for kardiologisk vurdering og i mange tilfælde for ekkokardiografi enten akut eller subakut. I de tilfælde, hvor der ikke er kardiologiske højrisikomarkører til stede, og man alligevel har mistanke hjertesvigt, vil en NP-måling være relevant i forhold

til at fastlægge den diagnostiske strategi som anført i Figur 1. Hvis NP-koncentrationen er normal, vil hjertesvigt være mindre sandsynligt. Hvis NP-koncentrationen ligger i gråzonen, vil det være relevant at konferere med en kardiolog, og hvis den er svært forhøjet, vil hjertesvigt være sandsynligt og bør medføre en kardiologisk vurdering og ekkokardiografi.

## VIGTIGE FALDGRUBER VED TOLKNINGEN AF NATRIURETISKE PEPTIDER

Flere tilstande kan medføre højere eller lavere NP-niveauer end forventet. Tilstande, som kræver særlig opmærksomhed er opsummeret i Tabel 1 og gennemgås kort i det følgende med forslag til ændrede grænseværdier. Disse er taget fra et holdningspapir fra det europæiske hjertesvigtsselskab (ESC) [13], som er støttet af arbejdsgruppen bag det danske holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab.

**TABEL 1** Faktorer, der påvirker natriuretiske peptider.

### *Medfører øget koncentration af NP*

Stort saltindtag stimulerer frisætningen af NP til blodet

Ved koncentrationer højere end forventet bør der spørges ind til kostindtag døgnet før prøvetagning

Systolisk ventrikelsvigt, atrieflimren, svær hjerteklapsygdom og lungeemboli øger NP-koncentration pga. øget kardiell belastning

Ved nedsat nyrefunktion: eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, sepsis og ARDS kan NP-koncentrationer være betydeligt forhøjede medførende reduceret diagnostisk værdi af NP

### *NP-ændringer sekundært til hjertesvigtsbehandling*

Optimal hjertesvigtsbehandling med diuretika, RAAS-hæmmere og stabile doser betablokker reducerer den kardielle belastning og dermed NP-koncentration

Ved ARNi-behandling øges BNP-koncentrationen ca. 20% fordi BNP-nedbrydning hæmmes gennem neprilysin-inhibition [6]

Ved ARNi-behandling falder NT-proBNP ofte efter opstart som følge af en reduceret kardiell belastning

### *»Falsk« lave NP-koncentrationer*

Svær overvægt er associeret med markant reduceret NP-koncentration med risiko for at måle »falsk« lave koncentrationer på symptomatiske patienter med svær overvægt

Normale NP-koncentrationer ses i sjældne tilfælde ved akut hjertesvigt, »flashlungeødem«<sup>a</sup> eller på baggrund af mitralstenose/-insufficiens, tamponade eller constrictio cordis

ARDS = acute respiratory distress syndrome; ARNi = angiotensinreceptor-neprilysin-inhibitor; eGFR = estimeret glomerulær filtrationshastighed; NP = natriuretiske peptider; RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-system.

a) Hvis målt straks efter symptomdebut.

Patienter, som bliver behandlet med sacubitril/valsartan, udgør en særlig gruppe. De vil have et respons, som afhænger af, om der måles BNP eller NT-proBNP. Det skyldes sacubitrilkomponenten, som hæmmer nedbrydning af BNP, hvorved BNP-koncentrationen øges. Den fysiologiske effekt af øget BNP er lavere fyldningstryk i hjertet, hvilket mindsker frisættelsen af prohormonet, og dermed bidrager sacubitril til lavere NT-proBNP-koncentrationer [19].

## Tilstande, som kan medføre højere end forventede niveauer af natriuretiske peptider

Kronisk nyresvigt ses hos ca. en tredjedel af patienterne med hjertesvigt. NP indgår i et komplekst samspil mellem nyrer og hjerte, og ved kronisk nyresvigt stiger koncentrationen af NP ud over den forventede nedsatte

clearance i nyrerne. Særligt for BNP er den nedsatte renale clearance af betydning, og her anbefaler ESC, at man ændrer grænsen for udelukkelse af hjertesvigt til < 200 pg/ml frem for < 100 pg/ml hos patienter med eGFR < 60 ml/min [20].

Hos patienter med supraventrikulære arytmier vil NP-koncentrationen være højere end forventet. Mekanismen er usikker, men kan skyldes både øget frisættelse i atrierne som direkte følge af sygdommen og øget frisættelse i ventriklen pga. det ændrede fyldningsmønster, som ses ved supraventrikulære arytmier [21]. Man har derfor foreslået, uden dog at have testet det prospektivt, at øge grænseværdien med 20-30%, hvis en patient, hos hvem man mistænker hjertesvigt, har atrieflimren. Dog er der hyppigt koeksistens af supraventrikulære arytmier og hjertesvigt, hvorfor patienter med nyopståede supraventrikulære arytmier ofte bør vurderes i kardiologisk regi.

Et højt saltindtag kan stimulere frisætning af NP og dermed give koncentrationer, som er højere end forventet, ligesom sygdomme som iskæmisk hjertesygdom, klapsygdom, lungeemboli, sepsis og svær kronisk lungesygdom også kan medføre højere end forventede NP-koncentrationer.

### Tilstande, som kan medføre lavere end forventede niveauer af natriuretiske peptider

Overvægt ses hyppigere og hyppigere også i Danmark og er steget markant bare fra 2010 til 2017 [22]. Ved overvægt ses falsk for lave NP-koncentrationer. Årsagen er uklar, men kan skyldes øget clearance af BNP i adipocytterne, hvor BNP inducerer lipolyse [23]. I praksis betyder det, at patienter med BMI > 30-35 kg/m<sup>2</sup> vil have lavere end forventede koncentrationer, og grænseværdien anses i europæiske guidelines at være 50% lavere for udelukkelse af hjertesvigt.

Endelig kan mere sjældne tilstande som flash-lungeødem (lungeødem, som udvikles akut uden forudgående symptomer), perikardiesygdomme og mitralklapssygdom forårsage lavere end forventede NP-koncentrationer i blodet.

## KONKLUSION

Måling af NP-niveauet er værdifuldt til diagnostik af både kronisk og akut hjertesvigt – særligt når diagnosen er tvivlsom. I denne artikel har vi gennemgået anvendelsen af NP tilpasset danske forhold og har med baggrund i nyligt publiceret holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab foreslået opdaterede grænseværdier, som kan anvendes til vurdering af patienter med formodet kronisk og akut hjertesvigt. Nyresygdom, supraventrikulære arytmier og overvægt påvirker alle de forventede NP-koncentrationer og bør have in mente ved fortolkningen af en forhøjet NP-koncentration.

**Korrespondance** *Peter Godsk Jørgensen*. E-mail: peter.godsk.joergensen.02@regionh.dk

**Antaget** 23. september 2021

**Publiceret på** [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 3. januar 2022

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V04210380

## SUMMARY

**Practical use of natriuretic peptides in suspected heart failure in the primary and secondary sector**

Peter Godsk Jørgensen, Brian Bridal Løgstrup, Claus Kjær Pedersen, Steen Hvitfeldt Poulsen & Olav Wendelboe Nielsen

Ugeskr Læger 2022;184:V04210380

Natriuretic peptides (NP) play a key role in the regulation of the body's water and salt balance and may effectively contribute to the diagnosis of patients with heart failure. NP-measurements are increasingly used internationally, but despite being available for more than ten years, neither a rational implementation nor clinical guidelines for use exist in Denmark. In this review, we present a practical approach to the use of NP in general practice and in the emergency department based on a newly published position paper from the Danish Society of Cardiology.

## REFERENCER

1. Dansk Cardiologisk Selskab. Kronisk hjertesvigt. <https://nbv.cardio.dk/chf>
2. Christiansen MN, Køber L, Weeke P et al. Age-specific trends in incidence, mortality, and comorbidities of heart failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135:1214-23.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A et al. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1342-56.
4. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
5. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR et al. Cardiac natriuretic peptides. *Nature Reviews Cardiology* Nature Publishing Group; 2020;17:698–717.
6. Brain Natriuretic Peptide (BNP) ved hjertesvigt. Dansk Cardiologisk Selskab, 2021. <https://www.cardio.dk/brain-natriuretic-peptide-bnp-ved-hjertesvigt-2021> (27. nov 2021).
7. Karnani N, Reisfield G, Wilson GR. Evaluation of chronic dyspnea. *AFP* 2005;71:1529-37.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
9. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2006;27:3004-10.
10. Mogelvang R, Goetze JP, Schnohr P et al. Discriminating between cardiac and pulmonary dysfunction in the general population with dyspnea by plasma pro-B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1694-701.
11. Zaphiriou A, Robb S, Murray T, Thomas T et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537-41.
12. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J* 2010;31:1881-9.
13. Mueller C, McDonald K, de Boer RA et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715-31.
14. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;27:387–413.
15. Kronisk systolisk hjertesvigt. Dansk Selskab for Almen Medicin, 2013. <https://vejledninger.dsam.dk/hjerteinsufficiens/> (27. nov 2021).
16. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF et al. Effect of natriuretic peptide-guided therapy on hospitalization or cardiovascular mortality in high-risk patients with heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:713-20.
17. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.

18. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *New Engl J Med* 2021;385:1451-61.
19. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425-36.
20. 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;41:571-9.
21. Richards M, Di Somma S, Mueller C et al. Atrial fibrillation impairs the diagnostic performance of cardiac natriuretic peptides in dyspneic patients: results from the BACH study (biomarkers in acute heart failure). *JACC Heart Fail* 2013;1:192-9.
22. Danskernes Sundhed - tal fra Den Nationale Sundhedsprofil. <https://www.danskernessundhed.dk/> (27. nov 2021).
23. Sarzani P, Dessì-Fulgheri P, Paci VM et al. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996;19:581-5.