

NT proBNP-JA SHËNJUES ME VLERË NË EVIDENTIMIN DHE VLERËSIMIN E INSUFICËNCAVE KARDIAKE PRIMARE DHE SEKONDARE

*ELEZI M.¹, MITRE A.², REXHA T.², KOTE A.².

¹Universiteti i Tetovës, Departamenti i Biologjisë

²Universiteti i Tiranës, Fakulteti i Shkencave të Natyrës, Departamenti i Biologjisë

e-mail: merije.elezi@unite.edu.mk

Përmbledhje

Insufiçenca kardiake (IK) përkufizohet si një ventrikul, i cili nuk arrin të plotësojë nevojat për gjak të gjithë organizmin, apo të punojë në ritmin e duhur të pompimit. Nivelet qarkulluese të NT proBNP janë normalisht shumë të ulta në individët e shëndoshë. Në përgjigje ndaj rritjes së stresit në muret e miokardit si rezultat i presionit ose volumit si rezultat i mbingarkesës kemi prodhimin e një pararendësi brendaqelizor propeptidit (proBNP), ndërsa përpunimi i mëtejshëm i këtij propeptidi, çon në çlirimin e fragmentit aminofundor të qëndrueshëm (NT-proBNP). Për realizimi e këtj punimi gjithsej janë analizuar 415 mostra të cilat janë ndarë në dy grupe. Grupi i parë përbëhet prej 200 individësh, të cilët janë të shëndetshëm. Qëllimi i zgjedhjes së këtij grupi ishte të përcaktonim intervalin e vlerave të proBNP-së në popullatën shqiptare të shëndetshme. Ndërsa 215 mostrat e tjera janë mostra patologjike. Qëllimi i studimit të realizuar në këtë grup është të tregojmë, që proBNP është një shënjues me vlerë në evidentimin e disfunktionit ventrikular primar apo sekondar. Nëpërmjet këtij punimi ne e vërtetojmë këtë hipotezë.

Abstract

IK is a ventricle, which fails to meet the needs for blood throughout the body, or pump in the proper pace. Circulating levels of BNP/ NT-pro BNP are normally very low in healthy individuals. In response to increased myocardial wall stress due to volume- or pressure-overload states (such as in HF), the BNP gene is activated in cardiomyocytes and results in the production of an intracellular precursor propeptide proBNP; further processing of this propeptide results in release of the biologically inert amino-terminal fragment NT-proBNP. For the purpose of the study 415 samples are analyzed divided in two groups. The first group consists of 200 individuals, who are healthy. The reason for such selection was to define the interval of NT pro BNP value in healthy Albanian population. While 215 other samples are pathological samples. The aim of is to show that proBNP is a valuable marker for evaluation of primary or secondary ventricular dysfunction. Through this paper we examine this hypothesis.

Fjalëkyçe: Insufiçenca kardiake (IK), proBNP, insufiçenca renale, ventrikul.

Hyrje

IK përkufizohet si një ventrikul, i cili nuk arrin të plotësojë nevojat për gjak të gjithë organizmin, apo të punojë në ritmin e duhur të pompimit, duke

përbërë më tepër sëmundje të organizmit sesa të një organi. Dëmtimi i funksionit të ventrikulit të majtë sjell shumë disfunsione të sistemeve hormonale (sistemit të katekolaminave, sistemit renal-angiotestine-endotelin, sistemit argininë -vazopresinë).

Ndryshimet në këto sisteme do të rrisin nevojat e zemrës për oksigjen dhe do të sjellin rritjen (post-charge) e punës kardiake të nevojshme për ruajtjen e lëngjeve (Hall & Heart 2004). Insufiçencat kardiake janë shkaku kryesor i spitalizimit të pacientëve mbi 65 vjeç, duke kushtuar dy herë më shumë se të gjitha format e kancerit (Fig. 1).

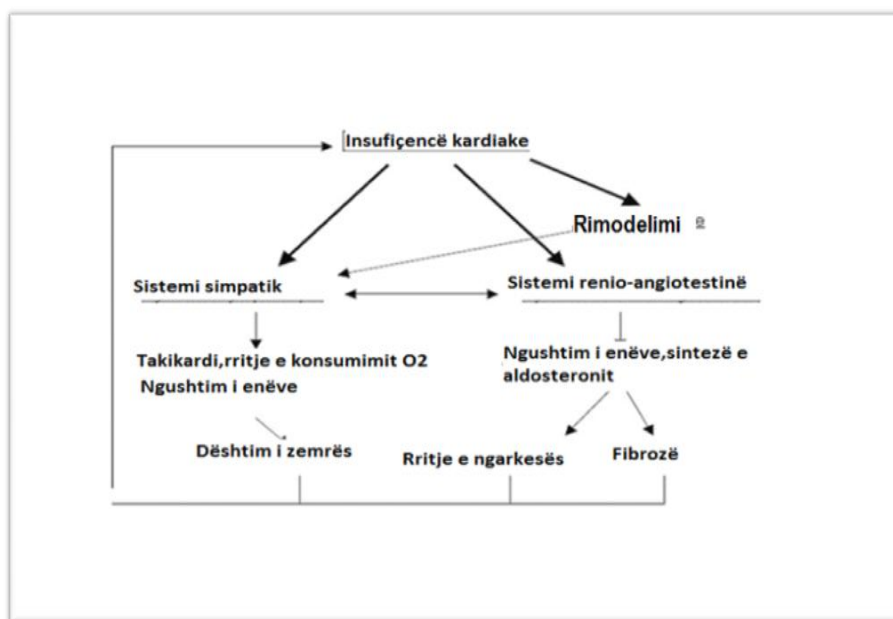


Figura 1. Etiologjia e insufiçencave kardiake

Troponinat janë proteina rregullatore, që kontrollojnë ndërveprimin me mediator Ca^{++} të aktinës dhe miozinës. Pas një infakti të miokardit, sasia e TNT-hs rritet pas dy apo katër orësh dhe arrin një pik mbas 14 orësh. Rritja e troponinës mund të vërehet jo vetëm në rastet e sindromave të koronareve, por edhe në kardiopati të tjera si insufiçenca ventrikulare e rënduar, perikarditi etj

Faktorët natriuretikë sekretohen nga miocitet në përgjigje të rritjes të shtrirjes të fibrave të miokardit. Tendosja maksimale e fibrave provokon sekretimin e peptideve natriuretike. Kardiomiocitet sintetizojnë pro-BNP (Brain Natriuretic Peptide), i cili pas dy ndarjesh të njëpasnjëshme i jep jetë dy molekulave BNP dhe NT-proBNP të përdorur në praktikën klinike si biomarkerë të insufiçencave kardiake dhe gjithashtu si marker të patologjive koronare ishemike (sindromat e rënuara të koronareve dhe insufiçencës koronare kronike). Dozimi në gjak i peptideve natriuretike lejon orientimin e

pacientëve, tek të cilët etiologjia e sëmundjes është e paqartë (Martinez, 2008).

Materiali dhe metodat

Për realizimi e këtij punimi, që përfshin periudhën 2013-2014 hapi i parë ka qënë realizimi i marrëveshjeve me: Klinikën e Kardiologjisë dhe Klinikën e Kardiokirurgjisë të QSUT, Spitalin e Mushkërive “Shefqet Ndroqi” dhe Spitalin Gjerman. Gjithsej janë analizuar 415 mostra individë, të cilët janë ndarë në dy grupe.

Grupi i parë përbëhet prej 200 individësh, të shëndetshëm të zgjedhur në mënyrë rastësore, ishin pa probleme kardiake, renale, pulmonare dhe jodiabetikë). Raporti femra/meshkuj ka qënë 1:1. Shpërndarja e tyre sipas moshës është <45 vjeç 40 persona; 45-54 vjeç 40 persona; 55-64 vjeç 40 persona; 65-74 vjeç 40 persona; >75 vjeç 40 persona.

Qëllimi i zgjedhjes së këtij grupi ishte të përcaktonim vlerat e referencës së NT-pro BNP-së në popullatën shqiptare, meqenëse punimi ishte pionier i fushës. Ndërsa 215 mostra të tjera ishin mostra patologjike. Me secilin nga këta persona u nënshkrua një marrëveshje bashkëpunimi dhe ata pranuan të ishin pjesë e studimit.

Para marrjes së gjakut u plotësua një formular me të dhëna dhe më pas u realizua marrja e 5 cc gjak në tub me xhel dhe 5cc gjak me tub me EDTA, të cilat pas centrifugimit për 10 minuta me 5000 rrotullime në minute j’u nënshtruan analizave të NT pro BNP-së, TNT-hs, Kreatininës, LDL-së dhe HbA1C-së. Aparati ku janë kryer matjet e mostrave është COBAS 6000. Për matjen e nivelit të NT pro BNP-së dhe TNT-hs u përdor teknika e elektrokemilumineshencës, e cila bazohet në reaksionin midis antigenit dhe antitropave të pranishme në mostër. Përqëndrimi i antitropave është në përpjestim të drejtë me sasinë e dritës të prodhuar nga reaksioni kemiolumineshent. Modeli i testit të NT proBNP-së është ai Sanduiç. Të 215 pacientët e marrë në studim janë ndarë në bazë të diagnozës paraprake në katër grupe.

Zgjedhja e grupeve është bërë në përputhje me literaturën (Sudoh, 1988), ku tregohet se insufiçenca kardiake mund të jetë parësore ose dytësore dhe se vlerat e NT pro BNP-së pësojnë rritje në patologjitë kardiake, renale dhe pulmonare ndërsa diabetin e konsiderojnë sekondar. Ne e përfshimë nëngrupin e diabetikëve në studimin tonë, duke parë përqindjen e madhe të diabetit në popullatën tonë (një në katër persona janë diabetikë, sipas Shoqatës Shqiptare të Diabetit). Grupi i parë përfshin 63 raste me pacientë diabetikë (analizë bazë për këtë grup ishte HbA1c-ja), grupi i dytë 25 me insufiçencë renale (analizë bazë për këtë grup ishte creatinina) , grupi i tretë 54 raste me insufiçencë pulmonare dhe 73 raste me IK (analiza identifikuese për këto dy grupe janë LDL dhe TNT-ja). Për secilin nga anëtarët e këtij grupi u kryen matjet e mëposhtme: niveli i NT proBNP-së, niveli i TNT-së, i Kreatininës, LDL-së dhe HbA1C-së. Gjithashtu u kryen edhe matjet e

peshës, si dhe kategorizimi i individëve, sipas rëndesës së sëmundjes në bazë të klasifikimit NYHA. Bazuar në të dhënat e peshës dhe gjatësisë për secilin individ u llogarit Masa trupore (IBM) dhe u bë krahasimi i saj me nivelin e NT-proBNP-së.

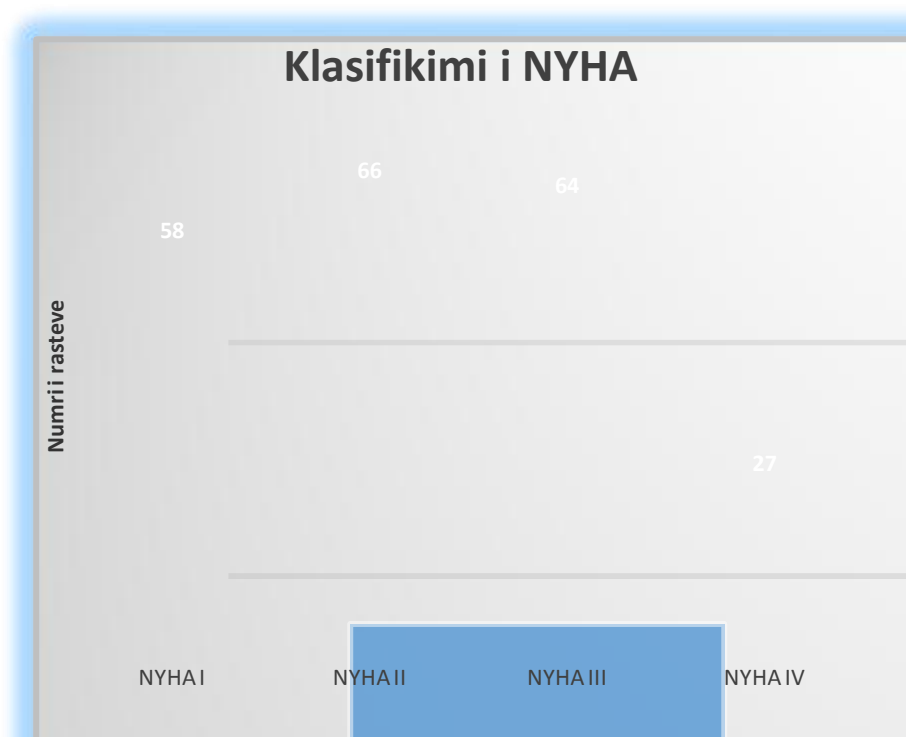
Rezultate dhe diskutime

Për grupin e kontrollit në studimin tonë shohim, që kemi një rritje të kufirit të vlerave normale nga 125 pg/ml në 145 pg/ml për moshën deri 50 vjeç dhe nga 450 pg/ml në 480 pg/ml për moshën mbi 55 vjeç. Përsa i përket vendeve të tjera të rajonit ende nuk është kryer një studim për përcaktimin e vlerave referente të NT-proBNP-së. Në një studim të kryer në Francë në 2004 (Bettencourt) shohim një përputhje të plotë me referencën e Roche-së, për vlerat e NT-proBNP-së. Nëse do të të krahasojmë vlerat e NT-proBNP-së dhe LDL-së në popullatën tonë dhe atë franceze rritmi i rritjes së NT-proBNP-së tek ne është i krahasueshëm me rritimin e rritjes së LDL-së (vlerat e NT-proBNP-së janë në përpjestim të drejtë me ato të LDL-së (Paul Welsh 2013).

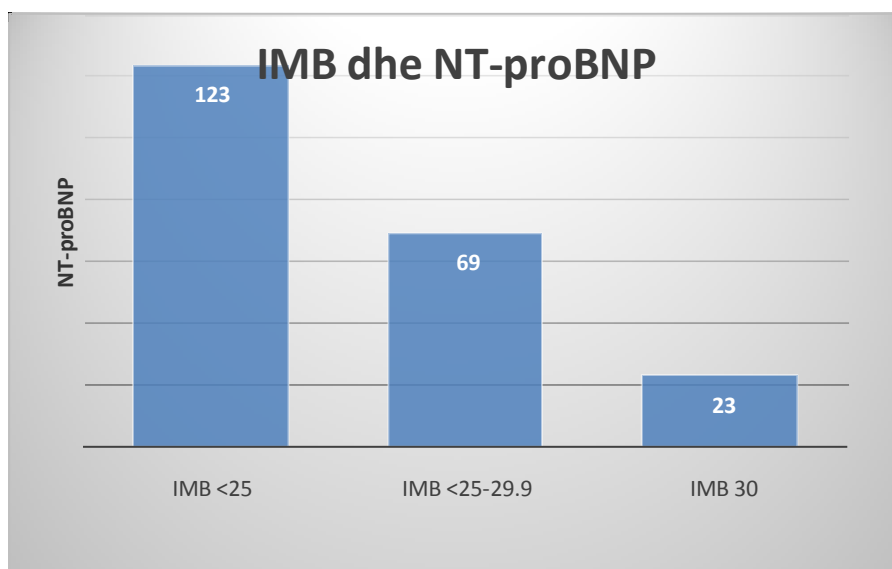
Mostra patologjike përbëhet nga 215 raste, prej të cilëve 73 ishin femra dhe 142 meshkuj me moshë mesatare 61.9 vjeç. Përqindjen më të madhe në këtë grup e përbëjnë meshkujt, gjë e cila mendojmë se vjen nga fakti i abuzimit që ata bëjnë me të ushqyerin dhe mënyrën e jetesës (kanë nivel më të lartë të yndyrave në gjak). Kemi të bëjmë me një kampion relativisht të vjetër me kufij nga 33 vjeç në 89 vjeç. Ne krahas matjes së shënjesve në gjak kemi bërë edhe grupimin e individëve, sipas shkallës së rëndesës së sëmundjes. Grafiku 1 paraqet shpërndarjen e rasteve sipas klasifikimit NYHA (është klasifikim sipas shkallës së rëndesës së IK, sipas New York Heart Association dhe përbëhet nga 4 shkallë). Pjesa më e madhe e rasteve të marra në studim i përket Gradës së dytë e cila përbëhet nga persona që kanë filluar ti shprehin shenjat e sëmundjes gjatë një sforcimi fizik.

Vlera mesatare e NT-proBNP-së në rastet e mostrës patologjike është 2271.57, vlerë, që tregon për një risk tepër të lartë për insuficencë kardiake.

Ne gjithashtu studjuam edhe lidhjen që ekziston midis NT-proBNP-së dhe obezitetit (Graf.2). Midis nivelit të NT-proBNP-së dhe obezitetit ekziston një lidhje e zhdrejtë. Përqëndrimet fiziologjike të peptideve natriuretike janë më të ulta tek individët obezë. Pavarësisht faktit të insuficences kardiake përqëndrimet e BNP dhe të NT-proBNP-së janë propocionale me indeksin e masës trupore (BMI). Disa mekanizma jo specifike mund të shpjegojnë këtë lidhje të zhdrejtë. Një ulje e sintezës në nivelin kardiak, një rrije e ekskretimit, një rritje e degradimit nga mbishprehja e receptorëve (NPRC) në nivelin e adipociteve për NT-proBNP-në. Lindhal *et al.* (2005) thekson: Për sa i përket NT-proBNP, përqëndrimet më të ulta vërehen në rastin BMI të lartë, e cila është e lidhur me një sintezë më të vogël se sa me një eliminim të rritur.



Grafiku 1. Numri i rasteve sipas klasifikimit NYHA



Grafiku 2. Lidhja midis NT-pro-BNP-së dhe Indeksit trupor

Të dhënat e marra në analizë pasi u testuan për shpërndarjen normale me testin statistikor SPSS 22.0 Kolmogorov–Smirnov, i cili rezultoi normal, j'u nënshtruan analizës ANOVA. Të gjitha grupet e marra në studim (diabetikë, IK, I renale, I pulmonare u krahasuan me anë të ANOVA-s të variancës një faktoriale Fisher. Për sejcilën nga patologjitë e mësipërme morëm nga një test bazë. Nga kjo analizë rezultoi se niveli i NT-proBNP-së ndryshon në katër grupet e marra në analizë me vlerë të Fisherit $F_{(2,212)}=26.39$; $p<0.0005$. Për të vërtetuar ndikimin e variablave tek njëri-tjetri u krye me anë të programit (SPSS 22), testi statistikor i Korrelacionit Pearson. Nga përpunimi statistikor nxjerrim se NT-proBNP ka korrelacion pozitiv shumë të fortë me LDL $r=.507$; ($p<0.0001$), Rritja e LDL-së shoqërohet me një rritje lineare të NT-proBNP-së. Në grafikun e mëposhtëm paraqitet marrëdhënia, që ekziston midis nivelit të NT- proBNP-së dhe LDL-së në grupin në studim.

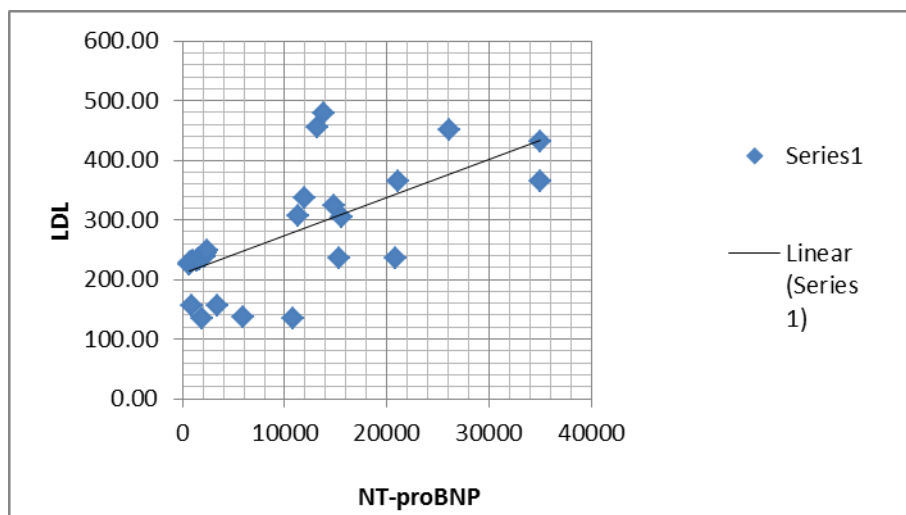


Figura 2. Marrëdhënia midis LDL-së dhe NT-proBNP -së në grupin në studim

Nga tabela shohim gjithashtu se NT-proBNP-ja ka korrelacion pozitiv me kreatininë; $r=0.158$ ($p<0.05$), i cili nuk është aq i fortë sa ai i LDL-së, por megjithatë ekziston, dhe gjithashtu ka një korrelacion shumë të mirë me HBA1c $r=0.277$ ($p<0.0001$). Kjo në përputhje dhe me Roche Diagnostics, studimin e Januzzi (Januzzi& Richards 2008).

Sinjifikanca midis proBNP-së dhe TnT-së ka vlera të $r=0.321$ ($p<0.01$). Kjo vlerë e testit 0.321 është e vogël dhe ky tregon që lidhja e TNT hs me NT proBNP-në nuk është shumë e fortë. Për të analizuar më tej këtë lidhje, në 4 nëngrupet kemi studjuar korrelacionin brenda seicilit grup midis TNT-hs dhe NT proBNP-së.

Shihet sinjifikancë midis vlerave të NT-proBNP-së dhe TNT-hs gjatë krahasimit të grupit të kontrollit $r=0.259$ dhe $p<0.001$. Ky korrelacion ekziston edhe në grupin e IK $r=0.267$, $p<0.1001$ si dhe asaj Pulmonare $r=0.549$, $p<0.01$. Ndërsa në rastin e krahasimit të vlerave të TNT-hs dhe NT-proBNP-së në grupin e diabetikëve dhe patologjive renale kemi $r=0.133$ dhe $p=0.54$ dhe $r=0.158$ dhe $p<0.2$, duke mos treguar korrelacion midis tyre. Pra nga përpunimi statistikor i realizuar mësipërn arrijmë në përfundimin se NT-proBNP-ja rritet në gjithë rastet e insuficiencave kardiake pavarësisht nga origjina e tyre, pra ai mund të përdoret si test i insuficiencës kardiake pavarësisht origjinës.

Ndërsa nuk mund të themi të njëjtën gjë për testin tjetër TNThs, pra ai nuk mund të përdoret si test identifikues i insuficiencës kardiake. Patologjitë pulmonare të rënda provokojnë një ndryshim të funksionit të ventrikulit të djathtë, duke rritur përqëndrimin e peptideve natridiuretike. Matja e përqëndrimit plasmatik të NT-proBNP-së ka treguar të jetë mjaft efektive në skrinimin identifikues të pacientëve me insuficiencë kardiake, pavarësisht nga etiologjia e tyre dhe shkalla e disfunkcionit sistolik të ventrikulit të majtë ka aftësinë të zhvillojë dështim kardiak dhe ka risk të madh të prodhojë ngjarje kardiovaskulare.

Ne arrijmë në përfundimin se NT-proBNP-ja është një markues ideal i Insuficiencës Kardiake, cilado qoftë origjina e tij dhe analiza e NT-proBNP-së ndihmon në evidentimin e hershëm të insuficiencave kardiake, duke krijuar mundësi për kryerjen e terapisë të përshtatshme.

Literatura

Januzzi Jr. JL, Richards MR. (2008): An international consensus statement regarding amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide testing : the international NT-proBNP consensus panel. *Am J Cardiol*; 101 (Suppl): S1-96

Hall C.(2004): Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur. J Heart Fail*; 6 : 257-60

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N (1988):A neënatruiuretic peptide in porcine brain. *Nature*; 332: 78-82

Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL (2008): Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol*; 101 : 3-8

Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. (1994): Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*; 78: 1307-11

Chen HH, Burnett JC. (.1999):The natriuretic peptides in heart failure: diagnostic and therapeutic potentials. *Proc Assoc Am Physicians*; 111: 406-16

Goetze JP, Gore A, Moller CH. (2004): Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J*; 18: 1928-30

Kroll MH, Töomey PJ, SrisaĖasdi P. (2007): Using the single-compartment ratio model to calculate half-life, NT-proBNP as an example. *Clin Chim Acta*; 380: 197-202

Paul Welsh (2013) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. *Eur. Heart J.* Apr 2013, 34(1050).

Bentzen H, Pedersen RS, Pedersen HB, Nyvad O, Pedersen EB.(2003): Abnormal rhythmic oscillations of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in heart failure. *Clin Sci (Lond)*; 104: 303-12

Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ(2005): 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*; 7: 81-6

Wu AH. (2006): Serial testing of B-type natriuretic peptide and pro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J*; 152: 828-34

Raizada A, Bhandari S, Khan MA. et al(2007): Brain type natriuretic peptide (BNP) – a marker of new millennium in diagnosis of congestive heart failure. *Indian J Clin Biochem.*;22(1):4–9

Cacciaputo F. (2010): Natriuretic Peptide System and Cardiovascular Disease. *Heart Views*;11

Burke MA, Cotts W. (2007): Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev.* ;12:23–36

Bettencourt P. (2004): NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail*; 6: 359-63

Lindhal et al. (2005): The physiology of (NT-pro)BNP. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45: 535-541)