

CORELAȚIA DINTRE PARAMETRII ECOCARDIOGRAFICI CONVENȚIONALI ȘI NIVELUL SERIC AL NTPROBNP LA PACIENȚII CU DISFUNCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Ș. MICLĂUȘ¹, C. MORNOȘ², D. MAXIMOV², A. LUPU², D. POPA², M. PUȘCHIȚĂ¹

¹ Spitalul Clinic Județean de Urgență Arad, România

² Institutul de Boli Cardiovasculare Timișoara, România

CORRELATIONS BETWEEN CONVENTIONAL ECOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS AND SERUM LEVEL OF NTPROBNP IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION.

Conventional echocardiography is routinely used for the non-invasive assessment of the patients with left ventricular (LV) dysfunction. A combined myocardial performance index (isovolumic contraction time plus isovolumic relaxation time divided by ejection time, 'Tei-Index') has been applied in the echocardiographic evaluation of patients with heart failure (HF). N-terminal pro brain natriuretic peptide (NTproBNP) is released from the left ventricular (LV) in response to myocyte stretch and is a powerful prognostic marker for HF. Aim: To assess the correlation between Tei index and NTproBNP level in patients with LV dysfunction in sinus rhythm. Methods: We screened 145 consecutive patients with LV dysfunction in sinus rhythm referred for LV catheterism. Patients with inadequate echocardiographic image, paced rhythm, mitral stenosis, significant primary or organic mitral regurgitation, mitral prosthesis, severe mitral annular calcification and acute coronary syndrome, coronary artery by-pass within 72 hours or renal failure were excluded. The remaining 113 patients (78 with HF with reduced ejection fraction – HFREF, 12 with HF with normal EF -HFNEF, 23 with isolated diastolic dysfunction) formed our study group. Echocardiography was performed simultaneously with NTproBNP measurement. Tei index was calculated. Results: Simple regression analysis demonstrated a statistically significant linear correlation between NTproBNP and Tei index ($r=0.71$, $p<0.001$). NTproBNP had weaker relationship with pulmonary artery systolic pressure, indexed left atrial (LA) volume, LA volume, LV ejection fraction, early diastolic transmitral velocity (E), mitral E deceleration time and no relationship with LA diameter, LV end-diastolic diameter. The area under the ROC curve for prediction of NTproBNP levels >900 pg/ml was maximal (0.84) for Tei index. The optimal Tei index cut-off for prediction of NTproBNP levels >900 pg/ml was 0.47 (sensitivity=78%, specificity=74%). Among analyzed parameters, Tei index was best correlated with NTproBNP levels in patients with HFNEF ($r=0.75$, $p=0.005$), in those with HFREF ($r=0.66$, $p<0.001$) and with isolated diastolic dysfunction ($r=0.60$, $p=0.007$). Conclusions: Tei index strongly correlates with NTproBNP in patients with LV dysfunction in sinus rhythm, and can be a simple and accurate predictor of the serum NTproBNP level.

Keywords: conventional echocardiography, Tei index, NTproBNP, left ventricular dysfunction

INTRODUCERE

Alterarea funcției ventriculare stângi (VS) este frecvent întâlnită în practica medicală, reprezentând o cauză frecventă de limitare a capacității de muncă a individului. Insuficiența cardiacă (IC), forma extremă de

alterare a funcției VS, se însoțește în aproximativ 50% din cazuri de reducerea fracției de ejeție a VS (FEVS)^{1,2}; indiferent de valoarea FEVS, prognosticul este la fel de sever³. Ecocardiografia este metoda neinvazivă, cea mai utilizată pentru

identificarea și evaluarea bolnavilor cu funcție VS alterată. Dintre parametrii convenționali, FEVS, este probabil cel mai utilizat indice pentru aprecierea funcției sistolice a VS. În 1995 a fost introdus de către Tei și colaboratorii săi un nou indice care explorează funcția globală a VS, indice definit prin raportul dintre suma timpilor de contracție și relaxare izovolumetrică și timpul de ejeție al ventriculului stâng (VS). Acest indice reproductibil, simplu și independent de frecvența cardiacă sau tensiunea arterială, poartă numele de indice de performanță miocardică globală sau, mai simplu, indice Tei⁴. El este utilizat la ora actuală în practica clinică drept marker prognostic al insuficienței cardiace⁵.

Un alt parametru neinvaziv care s-a impus în ultimii ani în evaluarea diagnostică și prognostică a insuficienței cardiace îl reprezintă nivelul NTproBNP seric (porțiunea N terminală a peptidului natriuretic cerebral)⁶. Acest neurohormon este eliberat în principal de către miocardul ventricular ca răspuns la creșterea presiunii și volumului intracavitar. Au fost raportate corelații între nivelul NTproBNP seric și presiunea telediastolică intraventriculară stângă, fracția de ejeție (FE) a VS, presiunea capilară pulmonară și volumul VS⁷. Studiul actual își propune să analizeze relația dintre Tei index și nivelul NTproBNP seric precum și compararea acestui indice Doppler cu alți parametri obținuți prin ecocardiografie conventională la pacienții cu disfuncție VS aflați în ritm sinusal.

MATERIAL ȘI METODE

Am examinat 145 de pacienți consecutivi prezentând disfuncție VS, în ritm sinusal, adresați pentru cateterism cardiac stâng. Ecocardiografia transtoracică a fost realizată cu un aparat HP Sonos-5500, Philips, Andover, Massachusetts, concomitent cu determinarea nivelului NTproBNP seric. S-au determinat diametrul antero-posterior al atrului stâng (AS), diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular, FEVS, raportul între fluxul diastolic transmitral precoce și tardiv (E/A), timpul de decelerare

al undei E, suprafața AS, presiunea sistolică în artera pulmonară, în concordanță cu recomandările Societății Americane de Ecocardiografie^{8,9}. Volumul AS a fost măsurat la toți pacienții prin metoda arie lungime biplan⁹ și ulterior indexat la suprafața corporală a pacientului.

Pentru calcularea Tei index au fost utilizate intervalele de timp ale fluxului Doppler transmitral și respectiv transaortic din incidente apicale⁴: "a" reprezintă intervalul de timp de la sfârșitul până la debutul fluxului diastolic transmitral, iar "b" intervalul de la începutul până la sfârșitul fluxului sistolic transaortic (respectiv timpul de ejeție). Indicele de performanță miocardică Tei se calculează după formula (a-b)/b (figura nr. 1).

Pacienții cu fereastra ecocardiografică inadecvată, ritm electrostimulat, stenoză mitrală, regurgitare mitrală severă organică, proteză mitrală, sindrom coronarian acut, bypass aortocoronarian sub 72 de ore sau insuficiență renală au fost excluși.

De la toți pacienții s-a prelevat un eșantion de sânge venos concomitent cu efectuarea ecocardiografiei și s-a determinat nivelul NTproBNP seric cu ajutorul unui analizor Roche-Elecsys 2010¹⁰. O valoare a NTproBNP de peste 900 pg/ml a fost considerată crescută¹¹. Ulterior s-a practicat cateterismul cardiac stâng, cu determinarea presiunii telediastolice intraventriculare stângi. Pe baza datelor clinice, ecocardiografice și a celor de la cateterism, pacienții au fost clasificați în trei grupe: cu insuficiență cardiacă cu FEVS scăzută, insuficiență cardiacă cu FEVS normală și cu disfuncție ventriculară stângă izolată conform recomandărilor actuale^{3,12}. Lotul de studiu a fost constituit din cei 113 pacienți rămași după aplicarea criteriilor de excludere.

Metoda statistică

Datele sunt prezentate sub forma de valori medii ± deviația standard (DS). Relația între nivelul NTproBNP seric cu diferiți parametri ecocardiografici a fost analizată utilizând regresia liniară simplă. O valoare a coeficientului $p < 0.05$ a fost considerată

semnificativă. Acuratețea parametrilor privind estimarea nivelelor crescute ale NTproBNP a fost analizată utilizând curba *Receiver-Operating Characteristic* (ROC). Datele au fost analizate cu ajutorul unui program informatic specializat (SPSS 11.5; SPSS, Chicago, Illinois).

Studiul a fost aprobat de către comitetul de etică al spitalului; toți pacienții și-au exprimat acordul scris pentru includerea în studiu.

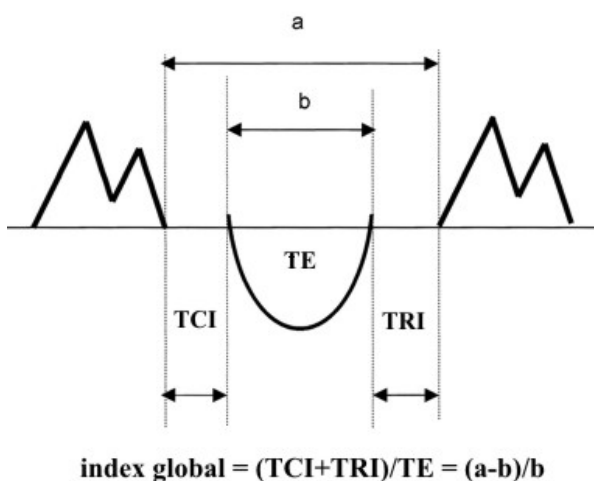


Fig. 1 Calcularea indicelui Tei de performanță globală a ventriculului stâng. TCI = timp de contracție izovolumetrică, TRI = timp de relaxare izovolumetrică, TE = timp de ejecție, a = intervalul de timp de la sfârșitul până la debutul fluxului diastolic transmitral, b = intervalul de la începutul până la sfârșitul fluxului sistolic transaortic (respectiv timpul de ejecție). Indicele Tei = $(a - b) / b$

REZULTATE

Caracteristicile principale ale pacienților analizați sunt prezentate în Tabelul nr. 1.

Dintre parametrii ecocardiografici convenționali examinați, regresia liniară simplă documentează o cea mai strânsă corelație între valoarea indicelui Tei și nivelul NTproBNP seric ($r=0.71$, $p<0,001$) (fig nr. 2). O valoare mai redusă a coeficientului de

corelație a fost înregistrată în cazul corelației dintre NTproBNP și alți parametri analizați: presiunea sistolică în artera pulmonară ($r=0,52$, $p<0,001$), volumul AS indexat ($r=0,49$, $p=0,005$), volumul AS ($r=0,41$, $p<0,01$), FEVS ($r=-0,33$, $p=0,001$), timpul de decelerare a undei E ($r=-0,32$, $p=0,001$), viteza undei E transmitrale ($r=0,32$, $p<0,01$), aria AS ($r=0,31$, $p=0,03$), raportul E/A ($r=0,30$, $p=0,04$). Corelațiile între NTproBNP și diametrul AS, diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular nu au fost semnificative statistic.

Curbele ROC pentru estimarea nivelelor NTproBNP de peste 900 pg/ml au arătat o arie sub curba maximă ($\text{AUC} = 0.84$) în cazul Tei index (figura nr. 3), urmată de curba pentru PSAP ($\text{AUC} = 0.75$) (figura nr. 4). Compararea statistică a celor două curbe ROC documentează superioritatea Tei index în ceea ce privește estimarea unui nivel NTproBNP > 900 pg/ml ($p = 0.02$). Valoarea cut-off optimă pentru Tei index este de 0.47, având 78% sensibilitate și 74% specificitate. Indicele Tei a prezentat cea mai bună corelație cu nivelul NTproBNP atât la cei cu insuficiență cardiacă cu FEVS normală ($r=0.75$, $p=0.005$), la cei cu insuficiență cardiacă cu FEVS scăzută ($r=0.66$, $p<0.001$), cât și la cei cu disfuncție diastolică izolată a VS ($r=0.60$, $p=0.007$).

DISCUȚII

Studiul actual și-a propus să analizeze corelația dintre indicele Tei, un parametru Doppler recent introdus în practica clinică ce explorează performanța globală a VS, și nivelul NTproBNP seric la pacienți consecutivi având disfuncție VS, în ritm sinusal, adresați pentru cateterism cardiac stâng. Indicele Tei a prezentat o acuratețe superioară altor parametri ecocardiografici convenționali în ceea ce privește estimarea nivelelor crescute ale NTproBNP.

Caracteristicile principale ale lotului de pacienți analizați (număr (%), respectiv medie ± DS)

Caracteristici	Valoare
Vârsta medie, ani	62±13
Sex feminin/ masculin	54(48) / 59(52)
Indice de masă corporală, kg/m ²	27.3±4.92
Frecvența cardiacă, bătăi/minut	71±13
Presiune arterială medie, mmHg	99.5±13.2
Cardiopatie ischemică	71 (62.8)
Cardiomiopatie non-ischemică	27 (23.9)
Hipertensiune arterială esențială	10 (8.8)
Valvulopatie	4 (3.6)
Anevrism de aortă ascendentă	1 (0.9)
Fracție de ejeție a ventriculului stâng	41±14
Index Tei	0.53±0.25
Insuficiență cardiacă cu FEVS scăzută	78 (69)
Insuficiență cardiacă cu FEVS normală	12 (10.6)
Disfuncție diastolică izolată a VS	23 (20.4)
PSAP, mmHg	40.9±14.7
- Maximum	82
- Minimum	15
NTproBNP, pg/ml	3089±3988
- Maximum	25900
- Minimum	15
NTproBNP > 900 pg/ml	68(60)

FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng, NTproBNP = fracțiunea N-terminală a peptidului natriuretic cerebral, PSAP = presiunea sistolică în artera pulmonară, VS = ventricul stâng.

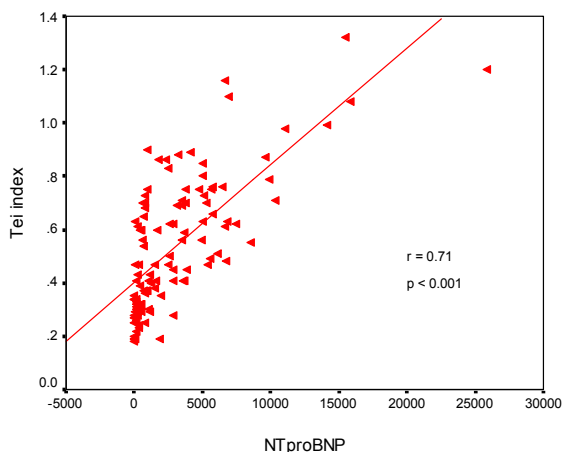


Fig. 2 Corelația dintre Tei index și nivelul NTproBNP seric la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă (r=0.71, p<0,001)

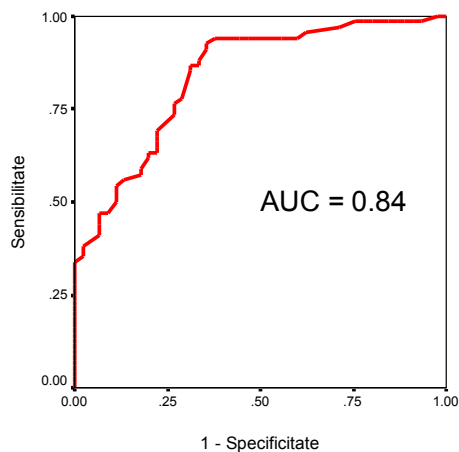


Fig. 3 Curba ROC privind estimarea nivelelor serice de NTproBNP de peste 900 pg/ml prin utilizarea Tei index la pacienții analizați (aria sub curbă = 0.84, 95%, interval de confidență = 0.76 - 0.92)

Deși au fost raportate o serie de date privind relația dintre parametrii ecocardiografici convenționali și neurohormonii cardiaci, informațiile existente sunt contradictorii. Au fost raportate în unele studii corelații semnificative statistic între NTproBNP și FEVS^{13,14}, presiunea sistolică în artera pulmonară¹³, diametrul telediastolic al VS¹⁴, grosimea septului interventricular¹⁵, diametrul AS¹⁵, volumul AS indexat¹⁶. În aceleași studii însă, nu a fost identificată o corelație semnificativă statistic între NTproBNP și alți parametri ecocardiografici convenționali analizați: raportul E/A¹⁵, timpul de decelerare al undei E¹³, suprafața AS¹³, unda E¹³. În studiul nostru am identificat o corelație semnificativă statistic între NTproBNP și presiunea sistolică în artera pulmonară, volumul AS indexat, volumul AS, FEVS, timpul de decelerare al undei E, viteza undei E transmitrale, aria AS, raportul E/A, însă valorile coeficienților de corelație au fost modeste. Corelațiile între NTproBNP și diametrul atriului stâng, diametrul telediastolic al VS, grosimea septului interventricular nu au prezentat semnificație statistică. Aceste diferențe ar putea fi explicate prin criteriile de includere : în studiul nostru am urmărit pacienți consecutivi prezentând disfuncție VS de etiologie diversă, în ritm sinusal, în timp ce în lotul analizat de către Tretjak și colaboratorii 60% dintre pacienți au prezentat fibrilație atrială¹³, iar Ceyhan și colaboratorii s-au limitat la pacienți cu hipertensiune arterială¹⁵.

În studiul actual, cea mai puternică corelație liniară cu nivelul seric al NTproBNP a prezentat-o indicele Tei de performanță globală a VS. Acest lucru era de așteptat, întrucât, atât indicele Tei cât și NTproBNP explorează funcția globală VS (atât funcția sistolică cât și funcția diastolică)^{17,18}. De asemenea, indicele Tei a prezentat cea mai mare acuratețe pentru identificarea nivelurilor de NTproBNP de peste 900 pg/ml, valoarea cut-off optimă fiind 0.47. Această valoare ar putea fi utilizată în practica medicală pentru detectarea valorilor crescute ale peptidului

natriuretic cerebral la pacienții având disfuncție ventriculară stângă aflați în ritm sinusal.

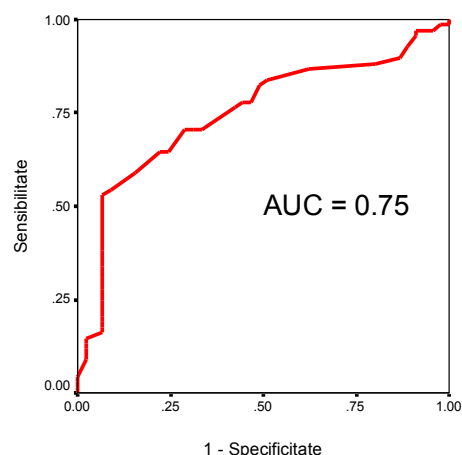


Fig. 4 Curba ROC privind estimarea nivelurilor serice de NTproBNP de peste 900 pg/ml prin utilizarea presiunii sistolice la nivelul arterei pulmonare (PSAP) la pacienții analizați (aria sub curbă = 0.75, 95%, interval de confidență = 0.66 - 0.84)

LIMITE

Deși numărul pacienților este relativ mic, am reușit totuși obținerea câtorva date statistice interesante. Întrucât au fost excluși pacienții cu fereastra ecocardiografică inadecvată, ritm electrostimulat, stenoză mitrală, regurgitare mitrală severă organică, proteză mitrală, sindrom coronarian acut, bypass aortocoronarian sub 72 de ore sau insuficiența renală, rezultatele obținute trebuie aplicate cu precauție la aceste categorii de bolnavi. De asemenea, în mod deliberat, nu au fost utilizați parametri cum ar fi fluxul de vene pulmonare sau viteza de propagare a fluxului transmitral în mod M color. Acești parametri sunt ceva mai greu de obținut în practica cotidiană și prelungesc durata de examinare a bolnavului adresat pentru un simplu screening.

CONCLUZII

Ecocardiografia transtoracică convențională constituie o metodă eficientă și acurată de estimare a NTproBNP seric la pacienții având disfuncție ventriculară stângă, în ritm sinusal. Dintre parametri analizați, indicele Tei prezintă cea mai strânsă corelație liniară cu nivelul NTproBNP seric și reprezintă un predictor puternic al nivelului plasmatic al acestui marker biologic.

BIBLIOGRAFIE

- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.
- Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006 ;92(9):1259-64.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28 (20):2539-50.
- Tei C, Ling LH, Hodge DO et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function: a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366
- Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R . The Tei index: A new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2002; 15 (9): 864-868
- Tiong LK; Houman A ; D Girish. Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure. *Eur. j. heart fail.* 2006;8 :38-45
- Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S et al . B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:742–748
- Quiñones MA, Otto C M, Stoddard M. Recommendations for Quantification Of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography; *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7 (2):79-108
- Karl J, Borgya A, Galluser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, et al. Development of a novel, N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:177-181
- Krauser D, Lloyd-Jones D, Chae C et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure : a proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005;149 (4):744-750
- Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002;105(10):1195-201.
- Tretjak M, Verovnik F, Benko D, Kozel M. Tissue Doppler velocities of mitral annulus and NT-proBNP in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7 (4): 520– 524

14. Elnamany MF, Abdelhameed AK. Mitral annular motion as a surrogate for left ventricular function: Correlation with brain natriuretic peptide levels. *Eur J Echocardiography* 2006;7 (3):187-198
15. Ceyhan C, Unal S, Yenisey EC et al. The role of N terminal pro-brain natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic indexes in hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; DOI 10.1007/s10554-007-9256-2
16. Barclay JL, Kruszewski K, Croal BL. Relation of left atrial volume to B-type natriuretic peptide levels in patients with stable chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(1):98-101
17. Burke M, Cotts W. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. *Heart Fail Rev* 2007;12 (1) : 23-36
18. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006;175 (6): 611-617