

بررسی رابطه هورمون پاراتیروئید با نمره کلسیفیکاسیون عروق کرونر و بیماری عروق کرونر

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۷/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۲۵

زمینه و هدف: برخی از مطالعات قبلی نشان داده‌اند که نمره کلسیم عروق کرونر (Coronary Artery Calcium Scoring, CACS) می‌تواند یکی از روش‌های تشخیص بیماری کرونر باشد. با توجه به وابستگی کلسیم عروق کرونر با جذب و دفع کلسیم در بدن، در این مطالعه، ارتباط هورمون پاراتیروئید (PTH) با بیماری‌های قلبی و عروقی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان امام‌خیمینی (ره) تهران، بیماران مشکوک به بیماری عروق کرونر و کاندید آنژیوگرافی کرونر ابتدا تحت سی‌تی‌اسکن جستجوگر چند جانبه بدون تزریق (Multidetector Computed Tomography, MDCT), non-enhanced قرار گرفتند و CACS آن‌ها تعیین شد. سپس بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفتند و تنگی بیش از ۵۰٪ معنی‌دار در نظر گرفته شد و بر اساس نمره جنسیتی (Gensini score) شدت درگیری عروق کرونر مشخص گردید. هم‌زمان سطح سرمی هورمون پاراتورمون، کلسیم و فسفر سرم تعیین و رابطه میان کلسیم عروق کرونر و بیماری عروق کرونر با PTH و شاخص‌های متابولیسم کلسیم تعیین گردید.

یافته‌ها: ۱۷۸ بیمار شامل ۵۰ زن و ۱۲۸ مرد وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران $56/2 \pm 11/8$ سال با دامنه ۲۵ الی ۸۷ سال بوده است. ضریب همبستگی CACS با Gensini score معادل $0/507$ ($P < 0/001$)، با هورمون پاراتورمون سرم معادل $0/037$ ($P = 0/693$)، با کلسیم سرم معادل $0/062$ ($P = 0/499$) و با فسفر سرم $0/061$ ($P = 0/506$) به دست آمد. هورمون پاراتورمون سرم در بیماران دارا و فاقد بیماری کرونر (CAD) به ترتیب $23/2 \pm 11/5$ و $21/8 \pm 11/6$ پیکوگرم در دسی‌لیتر بود ($P = 0/427$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل نشان می‌دهند که CACS شاخص مناسبی برای ارزیابی درگیری کرونر و شدت آن می‌باشد ولی رابطه‌ای بین PTH با شدت درگیری کرونر و میزان CACS یافت نشد.

کلمات کلیدی: نمره کلسیم کرونر، هورمون پاراتیروئید، بیماری عروق کرونر، نمره جنسیتی.

امیر فرهنگ زند پارسا^۱

ناصر گیلانی لاریمی^{*۲}

علی‌رضا استقامتی^۲، مرضیه متولی^۳

۱- گروه قلب و عروق، بیمارستان امام‌خیمینی،

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه داخلی، مرکز تحقیقات غدد و

متابولیسم بیمارستان ولیعصر، بیمارستان

امام‌خیمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه رادیولوژی، مرکز تصویربرداری

بیمارستان امام‌خیمینی، دانشگاه علوم پزشکی

تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز،

بیمارستان امام‌خیمینی، گروه قلب و عروق.

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۶۴۷

E-mail: drmasergilani@yahoo.com

مقدمه

تشخیص این بیماری وجود دارد لیکن هم‌چنان آنژیوگرافی به عنوان استاندارد طلایی تشخیص بیماری‌های عروق کرونر مطرح است.^۱ این روش با وجود دقت بالای تشخیصی دارای محدودیت‌هایی است که مهم‌ترین آن‌ها عبارت‌اند از تهاجمی بودن، نیاز به شرایط و امکانات ویژه و نیز هزینه بالا است. به همین جهت پزشکان و محققان سعی در ارائه روش‌های جدیدتری جهت تشخیص بیماری عروق کرونر

بیماری عروق کرونر (Coronary Artery Disease, CAD) یک اپیدمی جهانی است که در تمام کشورهای جهان اعم از توسعه یافته و یا در حال توسعه دیده می‌شود و شایع‌ترین علت مرگ در اثر بیماری‌های غیر عفونی است.^۱ اگرچه روش‌های مختلفی جهت

سی تی اسکن قلب به بخش تصویربرداری ارجاع شده و نمره کلسیم کرونر انجام گرفت. برای این منظور از دستگاه 64-MDCT scanner (General Electric Healthcare, Waukesha, WI, USA) استفاده شده است.^۱ در ادامه بیماران تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته و نتایج شامل تعداد رگ‌های درگیر، نوع درگیری و درصد تنگی مشخص شد. ارزیابی تنگی با توجه به حداکثر انسداد در حداقل دو نمای ارتوگوناال تعیین و تنگی بیش از ۵۰٪ معنی‌دار در نظر گرفته و بر اساس نمره جنسینی (Gensini score) شدت درگیری عروق کرونر مشخص گردید. برای نمایش متغیرهای کمی از میانگین، میان، نما و انحراف معیار و جهت متغیرهای کیفی از فراوانی و نسبت استفاده شد. مقایسه نسبت‌ها با آزمون χ^2 و بررسی رابطه متغیرهای کمی با آزمون همبستگی پیرسون صورت گرفت. حد آماري معنی‌دار در این مطالعه ۰/۰۵ و نرم‌افزار آماری SPSS ویراست ۱۵ بوده است.

یافته‌ها

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که تعداد ۱۷۸ بیمار شامل ۵۰ بیمار (۲۸/۱٪) زن و ۱۲۸ بیمار مرد (۷۱/۹٪) وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران ۵۶/۲±۱۱/۸ سال با دامنه ۲۵ الی ۸۷ سال بوده است. بر اساس نتایج آنژیوگرافی در ۹۱ بیمار (۵۱/۱٪) درگیری وجود داشت که در ۲۵ بیمار (۱۴٪) یک رگ، در ۲۷ بیمار (۱۵/۲٪) دو رگ و در ۳۹ بیمار (۲۱/۹٪) سه رگ درگیر بود. میانگین نمره جنسینی در بیماران تحت مطالعه ما ۲۶/۳±۲۱/۲ بوده است. هم‌چنین میانگین نمره کلسیم کرونر ۱۱۲±۴۰ بوده است. میانگین کلسیم سرم ۹±۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، میانگین فسفر سرم ۳/۷±۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و میانگین هورمون پاراتیروئیدی سرم ۲۲/۵±۱۱/۶ پیکوگرم در دسی‌لیتر بوده است. در جدول ۱ ضریب همبستگی میان نمره کلسیم کرونر با سایر مارکرهای مورد بررسی در کل بیماران نشان داده شده است. مندرجات این جدول حاکی از وجود رابطه آماری معنی‌دار میان نمره کلسیم کرونر با نمره جنسینی و تعداد رگ‌های کرونر درگیر می‌باشد. در جدول ۲ شاخص‌های متابولیسم کلسیم در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به بیماری عروق کرونر مقایسه شده است. مندرجات این جدول نشان می‌دهد که نمره کلسیم کرونری، کلسیم سرم و در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر

هستند که اشکالات مذکور را نداشته باشد.^۳ روش‌های تصویربرداری جدید توانسته‌اند اطلاعات دقیق و کاربردی را در اختیار پزشکان قرار دهند. از جمله این روش‌های تصویربرداری استفاده از سی تی اسکن جستجوگر چندجانبه بدون تزریق (Multidetector Computed Tomography, MDCT) است. مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که حساسیت و ویژگی MDCT برای تشخیص انسداد رگ در حدود ۹۰٪ می‌باشد^{۴-۶} و به‌عنوان یک روش قابل قبول برای بررسی وضعیت عروق کرونر به‌خصوص در مواردی که خطر بروز از حد کم تا متوسط است، مطرح می‌باشد. در روش MDCT توجه به نمره کلسیم کرونر (Coronary Artery Calcium Scoring, CACS) می‌تواند یک روش تشخیص بیماری کرونر باشد. با توجه به وابستگی ساز و کارهای جذب و دفع کلسیم در بدن، توجه به جایگاه هورمون پاراتیروئید (PTH)^{۷,۸} می‌تواند موضوع تحقیق در زمینه رابطه این هورمون و بیماری‌های عروق کرونر باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر در قالب یک مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۰ در بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران انجام شده است. جمعیت مورد مطالعه عبارت بودند از بیماران مشکوک به بیماری عروق کرونر و کاندید آنژیوگرافی. بیماران تحت درمان با کلسیم یا ویتامین D، مبتلا به بدخیمی یا نارسای کلیوی و بیمارانی که برای ورود به مطالعه رضایت نداشتند، از مطالعه خارج شدند. برای انتخاب نمونه‌ها از روش سرشماری آسان (Convenient survey) استفاده شده است. حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای نوع اول معادل ۵٪ و دقت مطالعه معادل ۰/۰۵ برابر با ۱۴۰ نفر محاسبه گردید که به منظور افزایش دقت مطالعه تا ۱۷۵ نفر افزایش یافت.

ابتدا ۵ میلی‌لیتر نمونه خون وریدی از بیماران گرفته‌شده و سرم آن پس از سانتریفیوژ جداسازی و در دمای C^۰ ۷۰- فریز و نگه‌داری گردید تا به‌طور هم‌زمان مورد بررسی قرار گیرد. سطح سرمی هورمون پاراتیروئید به روش Immuno-Radiometric Assay (IRMA) اندازه‌گیری شد. در بررسی سطح سرمی کلسیم و فسفر از روش اسپکتروفتومتری استفاده گردید. برای اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین D از روش الیزا استفاده گردید. سپس بیماران جهت انجام

جدول ۱: ضریب همبستگی نمره کلسیم کرونری با سایر مارکهای مورد بررسی در کل بیماران، بیماران زن و مرد

بیماران	همبستگی	ضریب همبستگی	P*
کل بیماران	نمره کلسیم کرونری با نمره جنسینی	۰/۵۰۷	<۰/۰۰۱
	نمره کلسیم کرونری با تعداد رگهای درگیر	۰/۴۴۴	<۰/۰۰۱
	نمره کلسیم کرونری با کلسیم سرم	۰/۰۶۲	۰/۴۹۹
	نمره کلسیم کرونری با فسفر سرم	-۰/۰۶۱	۰/۵۰۶
بیماران زن	نمره کلسیم کرونری با هورمون پاراتیروئیدی سرم	-۰/۰۳۷	۰/۶۹۳
	نمره کلسیم کرونری با نمره جنسینی	۰/۶۸۴	<۰/۰۰۱
	نمره کلسیم کرونری با تعداد رگهای درگیر	۰/۶۶۵	<۰/۰۰۱
	نمره کلسیم کرونری با کلسیم سرم	۰/۲۴۱	۰/۰۴۲
بیماران مرد	نمره کلسیم کرونری با فسفر سرم	۰/۰۷۹	۰/۶۳۱
	نمره کلسیم کرونری با هورمون پاراتیروئیدی سرم	-۰/۰۶۷	۰/۶۸۷
	نمره کلسیم کرونری با نمره جنسینی	۰/۴۴۱	<۰/۰۰۱
	نمره کلسیم کرونری با تعداد رگهای درگیر	۰/۳۸۶	<۰/۰۰۱
بیماران مرد	نمره کلسیم کرونری با کلسیم سرم	-۰/۰۰۴	۰/۹۷۱
	نمره کلسیم کرونری با فسفر سرم	-۰/۰۹۲	۰/۴۰۸
	نمره کلسیم کرونری با هورمون پاراتیروئیدی سرم	۰/۰۲۰	۰/۸۵۸

* آزمون آماری: Pearson correlation coefficient. مقادیر $P < 0.05$ معنی دار می باشد.

جدول ۲: مقایسه شاخصهای متابولیسم کلسیم سرم در بیماران مبتلا و غیر مبتلا به بیماری عروق کرونری (CAD)

شاخص مورد بررسی	بیماری عروق کرونری دارد	بیماری عروق کرونری ندارد	P
نمره کلسیم کرونری	۳۱۶±۲۲۸	۱۰۵±۸۳	* <۰/۰۰۱
کلسیم سرم	۹±۰/۴	۹/۴±۰/۵	* ۰/۰۲۲
فسفر سرم	۳/۶±۰/۵	۳/۷±۰/۵	۰/۴۶۸
هورمون پاراتیروئیدی سرم	۲۱/۸±۱۱/۶	۲۳/۲±۱۱/۵	۰/۴۲۷

* تفاوت معنی دار است. آزمون آماری: Paired t-test. مقادیر $P < 0.05$ معنی دار می باشد.

بحث

به طور معنی داری متفاوت از بیماران غیر مبتلا است. به منظور بررسی رابطه مستقل متغیرهای مورد بررسی با بیماری عروق کرونری از آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده شد که نتایج آن نشان داد که میان بیماری عروق کرونری با نمره کلسیم کرونری و هورمون پاراتیروئیدی سرم رابطه مستقل و معنی داری برقرار است.

یافته‌های ما نشان داده است که میان نمره کلسیم کرونری با نمره جنسینی، تعداد رگهای کرونری درگیر و کسر جهشی Ejection

Fraction (EF) رابطه معنی داری وجود دارد. به گونه‌ای که هر چه نمره کلسیم کرونری افزایش یابد، نمره جنسینی نیز افزایش می‌یابد. این یافته نشان می‌دهد که میان نمره کلسیم کرونری با شدت بیماری عروق کرونری رابطه معنی داری وجود دارد. هم‌چنین هر چه نمره کلسیم کرونری افزایش یابد تعداد رگهای کرونری درگیر نیز بیش‌تر می‌شود. لیکن میان نمره کلسیم کرونری با هورمون پاراتیروئیدی سرم، کلسیم و فسفر سرم رابطه معنی داری برقرار نیست. این یافته‌ها در هر دو جنس دیده شده است، ضمن آن‌که در بیماران زن میان نمره کلسیم کرونری با کلسیم سرم هم رابطه مستقیم و معنی داری دیده شده است. میان سایر شاخص‌های مورد بررسی با نمره کلسیم

تری گلیسیرید رابطه معنی دار و مستقیم مشاهده شد. نتایج این مطالعه حاکی وجود رابطه معنی دار میان تعدادی از ریسک فاکتورهای کلاسیک قلبی و عروقی با ویتامین D، کلسیم و هورمون پاراتیرویدی سرم است.^{۱۰} مطالعه Hagström نشان داد که مقادیر PTH سرم می تواند یک فاکتور پیش بینی کننده مرگ در میان بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر باشد.^{۱۱} در مطالعه دیگر Cademartiri نشان داد که نمره کلسیم کرونری شاخص مناسبی برای ارزیابی درگیری کرونر می باشد.^۴ مجموع یافته های این مطالعه نشان می دهد که نمره کلسیم کرونری شاخص مناسبی برای ارزیابی درگیری کرونر و شدت آن می باشد ولی اثبات وجود یا عدم رابطه میان هورمون PTH با درگیری کرونر و نمره کلسیم کرونری نیازمند مطالعات بیشتر است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه با عنوان "بررسی رابطه هورمون پاراتیرویدی با نمره کلسیفیکاسیون عروق کرونر (Coronary Artery Calcification Scoring, CACS) و رابطه CACS با شدت درگیری عروق کرونر در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی" در سال ۱۳۹۰ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

کرونری رابطه معنی داری دیده نشد. میانگین متغیرها در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به بیماری عروق کرونر نشان داد که نمره کلسیم کرونری نیز با بیماری عروق کرونر رابطه دارد، هم چنین کلسیم سرم دارای رابطه معنی داری با آن بوده است به گونه ای که هر چه سطح سرمی کلسیم بیشتر باشد احتمال بیماری عروق کرونر افزایش می یابد. نکته قابل توجه در مطالعه ما آن است که پس از استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک و حذف تاثیر عوامل مخدوش کننده میان بیماری عروق کرونر با هورمون پاراتیرویدی سرم رابطه معنی داری مشاهده گردید، به نحوی که با افزایش سطح سرمی هورمون پاراتیروید احتمال بیماری افزایش می یابد. رسیدن به نتایج قطعی تر نیازمند انجام مطالعات بیشتر است. نتایج مطالعه ما در مقایسه با نتایج مطالعات قبلی تفاوتها و شباهت های قابل توجهی را نشان می دهد. Kepez نتیجه گیری نمود که هیپرپاراتیرویدیسم به تنهایی عامل خطر مهمی برای بیماری عروق کرونر محسوب نمی شود و در همراهی با سایر ریسک فاکتورها به عنوان یک عامل تشدیدکننده بیماری مطرح است.^۹ مطالعه Fraser نشان داد که میان PTH سرم با فشارخون دیاستولیک رابطه معنی دار و میان کلسیم تعدیل شده سرم با

References

- Mannacio VA, Imbriaco M, Iesu S, Giordano AL, Di Tommaso L, Vosa C. 64-slice multidetector computed tomographic evaluation of arterial conduit patency after off-pump coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2009;36(5):409-15.
- Ridker PM, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 939-58.
- Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, Dhawan SS, Maynard C, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2011;124(7):779-88.
- Cademartiri F, Maffei E, Palumbo A, Seitun S, Martini C, Tedeschi C, et al. Coronary calcium score and computed tomography coronary angiography in high-risk asymptomatic subjects: assessment of diagnostic accuracy and prevalence of non-obstructive coronary artery disease. *Eur Radiol* 2010;20(4):846-54.
- Einstein AJ, Johnson LL, Bokhari S, Son J, Thompson RC, Bateman TM, et al. Agreement of visual estimation of coronary artery calcium from low-dose CT attenuation correction scans in hybrid PET/CT and SPECT/CT with standard Agatston score. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(23):1914-21.
- Ueda H, Harimoto K, Tomoyama S, Tamaru H, Miyawaki M, Mitsusada N, et al. Relation of cardiovascular risk factors and angina status to obstructive coronary artery disease according to categorical coronary artery calcium score. *Heart Vessels* 2012;27(2):128-34.
- Nieman K, Galema TW, Neeffjes LA, Weustink AC, Musters P, Moelker AD, et al. Comparison of the value of coronary calcium detection to computed tomographic angiography and exercise testing in patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1499-504.
- Henneman MM, Schuijff JD, Pundziute G, van Werkhoven JM, van der Wall EE, Jukema JW, et al. Noninvasive evaluation with multislice computed tomography in suspected acute coronary syndrome: plaque morphology on multislice computed tomography versus coronary calcium score. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(3):216-22.
- Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, Isildak M, Kocabas U, Ates A, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25(2):187-93.
- Fraser A, Williams D, Lawlor DA. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors: analysis of 3 NHANES cycles (2001-2006). *PLoS One* 2010;5(11):e13882.
- Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119(21):2765-71.

Correlation between parathormone and coronary artery calcium scoring and coronary artery disease

Amir Farhang Zand Parsa
M.D.¹

Naser Gilani Larimi M.D.^{1*}

Alireza Esteghamati M.D.²

Marzie Motevalli M.D.³

1- Department of Cardiology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism Research Institute (EMRI), Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Radiology, Radiology Research Center (ADIR), Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Cardiology, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98- 21- 61192647
E-mail: drnasergilani@yahoo.com

Abstract

Received: October 13, 2012 Accepted: February 13, 2013

Background: It has been shown that coronary artery calcium scoring (CACS) can be used as a diagnostic method in coronary artery disease (CAD). The relationship between CACS and calcium metabolism in the body has been shown. The arterial calcification is an organized process similar to bone formation which is controlled by parathormone (PTH). The relationship between PTH as an osteoregulatory factor and CACS has been also indicated. In this study, we tried to assess the value of serum PTH and CACS in patients planned to undergo coronary angiography (CAG) in order to find a simple, cost-benefit, noninvasive way, for ruling in/out obstructive CAD.

Methods: In a cross sectional study in Imam Khomeini hospital in 1390, CACS by using non-enhanced multi detector computed tomography (MDCT) and measurement of serum level of PTH, Calcium and Phosphate were done in 178 patients suspected to CAD which were scheduled to undergo coronary angiography serum PTH was measured by immuno-radiometric assay (IRMA) and serum Ca and Phosphate were measured by spectrophotometry methods.

Results: Of 178 Patients, 50 patients were females and 126 patients were male. Mean age of them was 56.2 ± 11.6 . The correlation coefficient between CACS and Gensini score (0.507, $P < 0.001$), PTH (0.037, $P = 0.693$), Ca (0.062, $P = 0.499$) and Phosphate (0.061, $P = 0.506$) were obtained. The level of serum PTH in the patients with and without coronary artery disease were 21.8 ± 11.6 pg/dl, 23.2 ± 11.5 pg/dl ($P = 0.427$) respectively.

Conclusion: Our study showed association between CACS and CAD that was statistically significant while no relationship was found between PTH, CACS and CAD.

Keywords: Coronary artery calcium scoring (CACS), gensini score, parathyroid hormone, coronary artery disease (CAD).