مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دورهٔ هفتم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۱۹ ـ ۳۱۵ (زمستان ۱۳۸۴)

مقالهٔ پژوهشی

تأثیر مصرف همزمان اسیدفولیک با لووتیروکسین در کاهش سطح هموسیستئین خون بیماران هیپوتیروئید

دکتر حسن رضوانیان، دکتر علی حاجی‌غلامی، دکتر علی کچوئی، دکتر ساسان حقیقی، گشتاسب ستاری، مرضیه امینی، دکتر مسعود امینی

چکیده

مقدمه: افزایش سطح سرمی هموسیستئین، به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی، در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم مطرح شده است. با توجه به تأثیر لووتیروکسین بر کاهش هموسیستئین در این بیماران و نقش اساسی اسید فولیک در چرخهٔ متابولیک این ماده، در این مطالعه تلاش شده تا سطح هموسیستئین در بیماران هیپوتیروئید تحت درمان با ترکیب اسیدفولیک و لووتیروکسین با بیماران تحت درمان با لووتیروکسین به تنهایی مقایسه گردد. مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۶۰ بیمار هیپوتیروئید به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شده تحت درمان با لووتیروکسین (۱۰۰ـ۵۰µg) همراه با ۱mg اسیدفولیک (گروه مورد) یا دارونما (گروه شاهد) قرار گرفتند. سطح هموسیستئین، اسیدفولیک و ویتامین B12 ناشتا در ابتدا و پس از طبیعی شدن سطح TSH در نمونه‌ها اندازه‌گیری و مقایسه شد. یافته‌ها: سطح هموسیستئین در گروه مورد از ۱۵/۷۷±۶/۳۳ µmol/L به ۱۰/۸±۳/۵۴ µmol/L (p<۰/۰۰۱) و در گروه شاهد از ۱۵/۶۹±۶/۴ µmol/L به ۱۳/۹±۶ µmol/L (p=۰/۰۳) کاهش یافت. اختلاف موجود در میانگین هموسیستئین در دو گروه پس از اتمام دورهٔ درمان معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۶۵). نتیجه‌گیری: اگرچه در پی درمان، سطح هموسیستئین در هر دو گروه کاهش داشته، میزان این کاهش در گروه دریافت کنندهٔ لووتیروکسین و اسیدفولیک بیشتر بود. به نظر می‌رسد استفادهٔ همزمان از اسید فولیک و لووتیروکسین بتواند آثار مخرب هموسیستئین را که در دوره‌های زمانی کوتاه نیز تظاهر می‌یابد، به صورت مؤثرتری کنترل نماید.

واژگان کلیدی: هیپوتیروئیدیسم، هموسیستئین، اسید فولیک، بیماری‌های قلبی ـ عروقی

دریافت مقاله: ۸۴/۲/۲۸ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۴/۷/۱۷ ـ پذیرش مقاله: ۸۴/۷/۱۸

مقدمه

کم کاری تیروئید از جمله اختلالاتی است که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی ـ عروقی همراه است.[۱] در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم، فشار خون بالا[۲] و افزایش سطح لیپوپروتئین‌های با چگالی پایین (LDL)[۳،۴] از مهمترین دلایل افزایش موارد بیماری‌های قلبی ـ عروقی شناخته شده‌اند. با این حال اختلالات یاد شده در تمامی بیماران هیپوتیروئید مشاهده نمی‌شوند.[۳،۵] از سوی دیگر افزایش سطح سرمی هموسیستئین، که به عنوان یک عامل خطر

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم؛ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان، **نشانی مکاتبهٔ نویسندهٔ مسؤول:** اصفهان، میدان جمهوری، خیابان خرم، مرکز درمانی تحقیقاتی حضرت صدیقهٔ طاهره، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان؛ دکتر حسن رضوانیان
E-mail: rezvanian@med.mui.ac.ir

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]

مستقل برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی مطرح شده،[۶-۸] به دلیل کاهش سرعت متابولیسم هموسیستئین یا کاهش دفع کلیوی آن[۹] در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم گزارش شده است.[۹،۱۰] همچنین تأثیر درمان هیپوتیروئیدیسم با لووتیروکسین در کاهش سطح هموسیستئین در تعدادی از مطالعات قبلی نشان داده شده است.[۱۱،۱۲] با توجه به چرخهٔ متابولیک ترکیب یاد شده، ضرورت حضور اسیدفولیک در آن[۱۳] و نیز وجود گزارش‌هایی دال بر کاهش سطح اسیدفولیک در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم[۱۴] چنین به نظر می‌رسد که درمان همزمان بیماران هیپوتیروئید با لووتیروکسین و اسیدفولیک قابلیت بیشتری در جهت کاهش سطح هموسیستئین، در مقایسه با درمان با لووتیروکسین به تنهایی داشته باشد. با توجه به نکات یاد شده، این مطالعه با هدف بررسی و مقایسهٔ سطح هموسیستئین در بیماران مبتلا به کم‌کاری اولیهٔ آشکار تیروئید، که تحت درمان با ترکیب اسیدفولیک و لووتیروکسین یا لووتیروکسین به تنهایی قرار گرفته‌اند، به انجام رسیده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی در ۶ ماههٔ اول سال ۱۳۸۳ به انجام رسید. شرکت کنندگان در مطالعه ۶۰ بیمار مبتلا به هیپوتیروئیدی مراجعه کننده به درمانگاه غدد بیمارستان الزهرا و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان بودند که به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری جای گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود شواهد بالینی دال بر کم کاری تیروئید، TSH> ۱۰ mIU/L، عملکرد طبیعی کلیه، عدم مصرف داروهای مؤثر بر سطح اسیدفولیک (فنوباربیتال، فنی‌توئین، تاموکسیفن، متوتروکسات، تئوفیلین، متفورمین) عدم ابتلا به آنمی، دیابت یا سایر بیماری‌های سیستمیک، باردار نبودن و عدم مصرف سیگار بود. بدین ترتیب بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدی اولیهٔ آشکار وارد مطالعه شدند. پس از تکمیل فرم شرح حال و انجام معاینهٔ بالینی و اخذ رضایت‌نامهٔ کتبی، بیماران هر دو گروه به صورت دوسوکور تحت درمان با ۱۰۰ـ۵۰ میکروگرم لووتیروکسین (بسته به شرایط و نیاز بیمار) همراه با اسیدفولیک به میزان ۱mg در روز (گروه مورد) یا پلاسبو (گروه شاهد) قرار گرفتند. بیماران هر دو گروه به صورت هفتگی در درمانگاه غدد معاینه شده تا زمان یوتیروئید شدن (سه ماه) تحت نظر قرار گرفتند.

روش‌های آزمایشگاهی

سطح هموسیستئین به روش (Axis Homocysteine, ELISA Axis-Shield AS, Oslo, Norway) اسیدفولیک و ویتامین B_{12} به روش RIA (SimulTRAC-SNB;ICN Pharmaceuticals Inc. Canada) و TSH به روش (Kavoshyar TSH IRMA، IRMA, Kavoshyar Iran Co, Tehran, Iran) قبل از شروع درمان و پس از طبیعی شدن سطح TSH در حالت ناشتا در تمامی بیماران اندازه‌گیری شد. حساسیت آزمون‌های TSH، اسید فولیک و Vit B12 به ترتیب برابر با ۰/۰۵ mIU/L، pg/mL ۷۵ و ng/mL ۰/۶ بود. همچنین برای TSH ضرایب برون و درون‌سنجش به ترتیب برابر با ۴/۹٪ـ۱/۴٪ و ۵/۸ ٪ـ۰/۹٪، برای Vit B12 به ترتیب معادل با ۸/۲٪–۴/۲٪ و ۶/۱٪–۳/۲٪ و برای اسید فولیک برابر با ۱۱/۷٪–۷/۵٪ و ۸/۶٪–۴/۵٪ بود. جهت سنجش سطح هموسیستئین، محدودهٔ طبیعی ۱۵ـ۵ µmoL/lit در نظر گرفته شد.[۱۵] محدودهٔ یاد شده برای TSH معادل با mIU/L ۴-۰/۴، برای VitB12 برابر با pg/mL ۹۷۰–۱۲۰ و برای اسیدفولیک مقادیر بیشتر از ۱/۵ng/mL در نظر گرفته شد.

تحلیل آماری

میانگین و انحراف معیار متغیرهای یاد شده همچنین نسبت افراد با سطوح بالای هموسیستئین محاسبه و با استفاده از آزمون‌های آماری t زوج در داخل هر گروه، t غیرزوج بین گروه‌ها و مربع کای در مورد نسبت‌ها مقایسه شد. مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ در تمامی موارد معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

میانگین سنی در گروه مورد ۱۰/۷±۳۴/۳ و در گروه شاهد ۱۳/۱±۳۴/۷ سال بود و دو گروه از نظرسنی و جنسی همسان بودند. اختلاف موجود در میانگین TSH بین گروه‌های مورد و شاهد قبل از درمان و در انتهای مطالعه معنی‌دار نبود. جدول ۱ میانگین مقادیر TSH، اسیدفولیک، ویتامین B12 و هموسیستئین را به تفکیک در دو گروه مورد مطالعه قبل و پس از درمان نشان می‌دهد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]

جدول ۱- سطح TSH، هموسیستئین، اسیدفولیک و ویتامین B12 در گروه‌های مورد مطالعه قبل و پس از درمان

	گروه مورد		گروه شاهد	
	قبل از درمان	پس از درمان	قبل از درمان	پس از درمان
TSH (mIU/L)	۴۷/۴ (۴۶/۸)	۰/۱ (۱/۳)*	۳۹/۵±۲۹/۹	۰/۷±۰/۹۷*
هموسیستئین (µmol/L)	۱۵/۸ (۶/۳)	۱۰/۸ (۳/۵)*	۱۵/۷±۶/۴	۱۳/۹ ± ۶†
اسیدفولیک (ng/mL)	۹/۴ (۴)	۱۷/۴ (۵/۹)*	۸/۴±۲/۸	۸/۹±۴/۶
ویتامین B12 (pg/mL)	۳۸۶/۷ (۱۴۱/۹)	۳۷۹ (۱۰۲/۳)	۴۴۷/۷ ±۲۷۵/۹	۳۴۶/۱±۱۳۱/۹†

* $p<۰/۰۰۱$؛ † $p<۰/۰۵$

تجزیه و تحلیل آماری نشان می‌دهد که اختلاف موجود در سطح هموسیستئین، اسیدفولیک و ویتامین B12 اولیه بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نیست که پس از تکمیل دورهٔ درمان، تفاوت‌های موجود برای هموسیستئین با $p=۰/۰۱۶۵$ و برای اسیدفولیک با $p <۰/۰۰$ معنی‌دار شده است، در حالی که میانگین سطح ویتامین B12 کماکان فاقد اختلاف معنی‌دار بین دو گروه مورد مطالعه بوده است. همچنین نسبت افراد با سطح هموسیستئین بیشتر از ۱۵ µmoL/L در گروه‌های مورد و شاهد قبل از درمان به ترتیب ۳۶/۷٪ و ۴۶/۷٪ به‌دست آمد که اختلاف موجود معنی‌دار نبود، اما پس از درمان نسبت یاد شده به ۱۰٪ (گروه مورد) و۳۰٪ (گروه شاهد) کاهش یافت ($p=۰/۰۰۷$). در واقع مقایسهٔ میانگین سطح هموسیستئین پس از درمان در دو گروه با مرز فوق (۱۵ µmoL/L) نشاندهندهٔ معنی‌دار بودن اختلاف در گروه درمان ($p<۰/۰۰۱$) بود که این اختلاف برای گروه شاهد معنی‌دار نبود.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر کاهش معنی‌دار سطح هموسیستئین خون در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد است. در واقع اگرچه در پی درمان با لووتیروکسین سطح هموسیستئین در هر دو گروه کاهش داشته، میزان این کاهش در گروه دریافت کنندهٔ لووتیروکسین و اسیدفولیک بیشتر بوده است. از سویی مطالعات انجام شده بیانگر رابطهٔ مشخص بین سطح هموسیستئین و شانس بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی است به صورتی که به ازای هر ۱ µmol/L افزایش در سطح هموسیستئین، شانس بیماری‌های قلبی ـ عروقی ۶ تا ۷ درصد افزایش می‌یابد.[۱۶] همچنین بر مبنای مدل‌های محاسباتی، مشخص شده که کاهش سطوح افزایش یافتهٔ هموسیستئین می‌تواند به میزان ۲۵٪ از حوادث قلبی ـ عروقی بکاهد.[۱۷-۱۹] این موضوع اهمیت یافته‌های این مطالعه را بیشتر آشکار می‌کند؛ زیرا با توجه به اختلاف ۳/۱ µmol/L در میانگین سطح هموسیستئین پس از درمان در گروه مورد (۱۰/۸ µmol/L) در مقایسه با گروه شاهد (۱۳/۹ µmol/L)، طبیعی به نظر می‌رسد که خطر اختلالات قلب و عروق در این گروه از بیماران به میزان بیشتری کاهش یافته باشد.

امروزه نقش هیپرهموسیستئینمی به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری‌های قلبی ـ عروقی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است، چنان که حدود ۱۰٪ از کل شانس بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی به آن نسبت داده می‌شود.[۲۰،۸] هموسیستئین یک متابولیت واسطه‌ای سولفوره است که در چرخهٔ سوخت و ساز اسیدآمینهٔ متیونین تولید می‌شود. این ترکیب با وارد کردن آسیب مستقیم به سلول‌های اندوتلیال، تحریک پرولیفراسیون سلول‌های عضلات صاف در جدار عروق و همچنین افزایش تمایل به انعقاد،[۲۱] زمینه را برای بروز بیماری‌های قلبی ـ عروقی فراهم می‌کند. هیپوتیروئیدیسم، به عنوان یکی از دلایل هیپرهموسیستئینمی، از طریق کاهش کلیرانس و دفع کلیوی هموسیستئین و کاستن از سرعت چرخهٔ متابولیک طبیعی آن، منجر به افزایش سطح هموسیستئین می‌گردد، چنان که افزایش سطح این ترکیب در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید در مطالعات قبلی نشان داده شده است.[۸،۱۰،۲۴-۲۲] همچنین تأثیر درمان هیپوتیروئیدیسم با لووتیروکسین در کاهش سطح هموسیستئین در بیماران با کم‌کاری تیروئید در ۴ مطالعه بررسی شده است که مشابه با نتایج مطالعهٔ حاضر، در ۳ مورد از مطالعات یاد شده، کاهش معنی‌دار سطح هموسیستئین در پی درمان هیپوتیروئیدیسم با

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]

لووتیروکسین گزارش شده است.[۷،۸،۲۵] با این حال در مطالعهٔ کاتاگری و همکاران، با وجود سطح طبیعی هموسیستئین ناشتا، عدم دستیابی به سطوح طبیعی هموسیستئین در آزمون میتونیس خوراکی، پس از تکمیل دورهٔ درمان با لووتیروکسین در بیماران هیپوتیروئید مشاهده شد که بر مبنای این نتایج، استفادهٔ همزمان دارو با اسیدفولیک در هنگام درمان بیماران یاد شده پیشنهاد شده است.[۲۳]

اسیدفولیک به عنوان یکی از ترکیبات وابسته به ویتامین‌های خانوادهٔ B، نقش مهمی در چرخه‌های متابولیسم هموسیستئین بازی می‌کند به صورتی که کمبود اسیدفولیک، از دلایل عمدهٔ هیپرهموسیستئینمی به شمار می‌آید. بر همین اساس، تحقیقات متعددی در زمینهٔ تأثیر استفاده از مکمل‌های اسیدفولیک یا غنی‌سازی مواد غذایی با آن در کاهش سطح هموسیستئین سرمی انجام شده که بر مبنای نتایج حاصله، نقش ترکیب یاد شده در کاهش سطح هموسیستئین محرز شده است.[۲۶-۲۹] با توجه به نکات یاد شده و یافته‌های این مطالعه به نظر می‌رسد مصرف همزمان اسیدفولیک با لووتیروکسین در بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم بتواند کاهش مطلوبی در سطح هموسیستئین ایجاد کرده و غلظت آن را به محدودهٔ با احتمال خطر پایین نزدیکتر کند. در واقع اگرچه در بسیاری از منابع، محدودهٔ طبیعی هموسیستئین ۵-۱۵ µmol/L در نظر گرفته شده، با توجه به وجود گزارش‌هایی دال بر دو برابر شدن خطر اختلالات عروقی در غلظت‌های بالاتر از ۱۰/۲µmol/L هموسیستئین[۲۰] و قابلیت مصرف روزانهٔ ۰/۲ تا ۵ میلی‌گرم اسیدفولیک در کاهش ۱۶ تا ۳۹ درصدی هموسیستئین،[۲۶] به نظر می‌رسد افزودن اسیدفولیک به لووتیروکسین در مطالعهٔ حاضر توانسته باشد سطح هموسیستئین را به محدودهٔ یاد شده نزدیک نماید. اهمیت این موضوع به ویژه با توجه به وجود گزارش‌هایی در زمینهٔ عملکرد مکانیسم‌های آسیب‌زای عروقی ناشی از هیپرهموسیستئینمی در یک دورهٔ زمانی کوتاه[۲۱] آشکارتر می‌گردد.

با در نظر گرفتن نقش عوامل متعدد تأثیرگذار بر نتایج، در این مطالعه تلاش شد تا عوامل یاد شده در حد ممکن کنترل شود. بر همین اساس ترکیب سنی و جنسی دو گروه همسان در نظر گرفته شده است. همچنین در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی اسیدفولیک، هموسیستئین و ویتامین B12 در بین دو گروه وجود نداشته است. با این حال معنی‌دار شدن کاهش سطح ویتامین B12 در گروه شاهد پس از اتمام دورهٔ درمان و عدم مشاهدهٔ تغییرات مشابه در گروه مورد، از یافته‌هایی است که تشخیص دقیق علت آن نیازمند انجام بررسی‌های بیشتر بوده شاید به دلیل تفاوت‌های موجود در رژیم غذایی دو گروه باشد. علاوه بر موضوع فوق به عنوان یکی از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم وجود گروه شاهد سالم جهت سنجش و مقایسهٔ سطح هموسیستئین و همچنین عدم اندازه‌گیری T_4 اشاره کرد که ضروری است در مطالعات آتی این مسأله مورد توجه قرار گیرد.

در نهایت به نظر می‌رسد اضافه نمودن اسیدفولیک به لووتیروکسین در درمان بیماران مبتلا به هیپوتیروئیدیسم بتواند کاهش بیشتری در سطح هموسیستئین ایجاد کرده مقدار آن را به سطوح کم‌خطرتر از نظر بیماری‌های قلبی ـ عروقی نزدیک نماید. همچنین آثار مخرب این ماده را، که در دوره‌های زمانی کوتاه‌تر نیز تظاهر می‌یابد، به صورت مؤثرتری کنترل نماید.

سپاسگزاری

نویسندگان مراتب تشکر خود را از کارکنان آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان، سرکار خانم فروغی‌فر و آقای آبیار به دلیل همکاری مؤثر در زمینهٔ تایپ و ورود اطلاعات ابراز می‌دارند.

References

1. Vanhaelst L, Neve P, Chailly P, Bastenie PA. Coronary-artery disease in hypothyroidism. Observations in clinical myxoedema. Lancet 1967; 2: 800-2.
2. Saito I, Saruta T. Hypertension in thyroid disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1994; 23:379-86.
3. Mason RL, Hunt HM, Hurxthal L. Blood cholesterol values in hyperthyroidism and hypothyroidism- their significance. N Engl J Med 1930; 203: 1273-8.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]

4. Williams GH, Braunwald E. Endocrine and nutritional disorders and heart disease. In: Braunwald E, editors. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1984. p.1722-47.
5. Streeten DH, Anderson GH Jr, Howland T, Chiang R, Smulyan H. Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension. Hypertension 1988; 11: 78-83.
6. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. N Engl J Med 1991; 324: 1149-55
7. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 517-27.
8. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995; 274: 1049-57.
9. Green R, Chong YY, Jacobsen DW, Robinson K, Gupta M. Serum homocysteine is high in hypothyroidism: a possible link with coronary artery disease. Irish Journal of Medical Sciences 1995; 164(Suppl 15): 27-8.
10. Diekman MJ, van der Put NM, Blom HJ, Tijssen JG, Wiersinga WM. Determinants of changes in plasma homocysteine in hyperthyroidism and hypothyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 197-204.
11. Lien EA, Nedrebo BG, Varhaug JE, Nygard O, Aakvaag A, Ueland PM. Plasma total homocysteine levels during short-term iatrogenic hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1049-53.
12. Hussein WI, Green R, Jacobsen DW, Faiman C. Normalization of hyperhomocysteinemia with L-thyroxine in hypothyroidism.Ann Intern Med 1999; 131: 348-51.
13. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. J Nutr Biochem 1990; 1: 228-37.
14. Lindenbaum J, Klipstein FA. Folic acid clearance and serum folate levels in patients with thyroid disease. J Clin Pathol 1964; 17: 666-70.
15. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. Clin Chem 1993; 39: 1764-79.
16. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, et al. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study.Arch Intern Med 1999; 159: 38-44.
17. Nallamothu BK, Fendrick AM, Omenn GS. Homocyst(e)ine and coronary heart disease: pharmacoeconomic support for interventions to lower hyperhomocyst(e)inaemia. Pharmacoeconomics 2002; 20: 429-42.
18. Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk.Am J Clin Nutr 2000; 72: 324-32.
19. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002; 325: 1202.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. JAMA 1997; 277: 1775-81.
21. Young IS, Woodside JV. Folate and homocysteine. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3: 427-32.
22. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. Atherosclerosis 2003;166: 379-86.
23. Catargi B, Parrot-Roulaud F, Cochet C, Ducassou D, Roger P, Tabarin A. Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. Thyroid 1999; 9: 1163-6.
24. Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. Metabolism 1998; 47: 89-93.
25. Nedrebo BG, Nygard O, Ueland PM, Lien EA. Plasma total homocysteine in hyper- and hypothyroid patients before and during 12 months of treatment. Clin Chem 2001; 47: 1738-41.
26. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. BMJ 1998; 316: 894-8.
27. Riddell LJ, Chisholm A, Williams S, Mann JI. Dietary strategies for lowering homocysteine concentrations. Am J Clin Nutr 2000; 71: 1448-54.
28. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. he effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999; 340: 1449-54.
29. Racek J, Rusnakova H, Trefil L, Siala KK. The influence of folate and antioxidants on homocysteine levels and oxidative stress in patients with hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia. Physiol Res 2005; 54: 87-95.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]

Original Article

The effect of folic acid and levothyroxine combination therapy on serum homocysteine levels of hypothyroid patients

Rezvanian H, Hajigholami A, Kachuei A, Haghighi S, Sattari G, Amini M, Amini M.

Endocrine Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.Iran.

Abstract:

Introduction: Elevated level of serum homocysteine, as an independent risk factor for cardiovascular diseases, has been reported in hypothyroid patients. Considering the effect of levothyroxine on lowering homocysteine levels in these patients, and the fundamental role of folate in the metabolic cycle of homocysteine, this study was performed to compare the level of homocysteine in patients with hypothyroidism following treatment either with levothyroxine alone or in combination with folic acid. Materials and Methods: In this double-blind clinical trial study, 60 hypothyroid patients were randomly divided into two groups (n=30 each), and both were treated with 50-100 µg of levothyroxine, with conjunction of an additional 1 mg folic acid (cases) or placebo (controls). The level of fasting homocysteine, folic acid, and vitamin B12 was measured and compared in all participants at the beginning of the study and after TSH levels were normalized. Results: The level of homocysteine in the case group was decreased from 15.77±6.33 µmol/L to 10.8±3.54 µmol/L (p<0.001), and was also decreased in the control group from 15.69±6.4 µmol/L to 13.9±6 µmol/L (p=0.03). The difference in the mean serum homocysteine level between 2 groups was statistically significant at the end of the study (p=0.0165). Conclusion: Although the level of homocysteine was decreased in both groups, it was lowered to a greater extent in the group who received levothyroxine and folic acid. It seems that using folic acid in conjunction with levothyroxine can lower the potential harmful effects of homocysteine, which may even be exerted over a short-time period more efficiently.

Key Words: Hypothyroidism, Homocysteine, Folic Acid, Cardiovascular Diseases.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-10-08]