مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال دوم ـ شمارهٔ ۳ ـ صفحه‌های ۱۵۱– ۱۵۸ (پاییز ۱۳۷۹)

ارتباط سطح سرمی لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی با عملکرد تیروئید

دکتر فریدون عزیزی، دکترفربد رئیس‌زاده، دکترمازیار رحمانی، دکترسید مهرداد صولتی، دکتر ماندانا اعرابی، مهدی هدایتی

چکیده: اختلالات عملکرد تیروئید، ممکن است با اختلال متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌های آتروژنیک همراه باشد. بررسی وضعیت آپولیپوپروتئین‌ها در اختلالات تیروئید موضوع جدیدی است. به علاوه تاکنون گزارشی از فعالیت پاراکسوناز (آنزیم وابسته به HDL که با هیدرولیز لیپیدهای اکسید شده قادر به جلوگیری از اکسیداسیون LDL است) در اختلال عملکرد تیروئید ارایه نشده است. هدف از این مطالعه، تعیین ارتباط سطح سرمی لیپیدها، آپولیپوپروتئین‌ها و سطح فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی با عملکرد تیروئید در مبتلایان به اختلال عملکرد تیروئید و مقایسهٔ آن با افراد سالم است. ۲۲ بیمار دچار اختلال عملکرد تیروئید شامل ۱۴ بیمار هیپوتیروئید (۷ مرد و ۷ زن)، ۸ بیمار هیپرتیروئید (۴ مرد و ۴ زن) و ۳۲ فرد سالم (۱۴ مرد و ۱۸ زن)، به عنوان گروه شاهد، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از گرفتن شرح حال و تعیین اندازه‌های تن‌سنجی، سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی، لیپیدها، آپولیپوپروتئینهای A-I و B و فعالیت سرمی آنزیمهای پاراکسوناز و آریل‌استراز در یک نمونه خون ناشتا تعیین شد. میانگین و انحراف معیار سن در سه گروه هیپوتیروئید ۱۳±۴۱، هیپرتیروئید ۱۵±۴۲، و شاهد ۱۲±۴۶ سال بود. در بیماران هیپوتیروئید در مقایسه با گروه شاهد افزایش معنی‌دار کلسترول تام (۶۹±۲۰۴ در مقابل ۳۷±۱۷۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P<۰/۰۵)، LDL-c (۴۹±۱۱۵ در مقابل ۳۴±۸۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P<۰/۰۵) و کاهش معنی‌دار HDL-c (۱۵±۵۲ در مقابل ۱۷±۶۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P<۰/۰۵) دیده شد. علاوه بر این نسبت TC/HDL-c (۱/۳±۴/۰ در مقابل ۱±۲/۹؛ P<۰/۰۱) و LDL-c/HDL-c (۰/۸±۲/۳ در مقابل ۰/۸±۱/۵؛ P<۰/۰۱) افزایش معنی‌داری نشان داد. در بیماران هیپرتیروئید در مقایسه با گروه شاهد، کاهش معنی‌دار HDL-c (۱۰±۵۰ در مقایسه با ۱۷±۶۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر؛ P<۰/۰۵) و کاهش فعالیت آنزیم پاراکسوناز (۱۴±۲۷ در مقابل ۴۱±۶۶ واحد بین‌المللی در دسی لیتر؛ P<۰/۰۱) مشاهده شد. در دو گروه هیپرتیروئید و هیپوتیروئید، غلظت سرمی، تری‌گلیسرید، آپولیپوپروتئین A-I و B و فعالیت آنزیم آریل استراز و در گروه هیپوتیروئید سطح فعالیت آنزیم پاراکسوناز اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. در تمامی افراد مورد بررسی، ارتباط مثبتی بین سطح سرمی TSH با TC و LDL-c وجود داشت. ارتباط معکوس بین سطح T_3 با TC و آپولیپوپروتئین B و همچنین T_4 با TC و LDL-c مشاهده شد. علاوه براین ارتباط معکوسی بین T_4 سرمی با فعالیت آنزیم پاراکسوناز وجود داشت (P< ۰/۰۵، r=-۰/۳) نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که در دو گروه هیپو و هیپرتیروئید، اختلال عملکرد تیروئید منجر به تغییر پروفیل لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها به نفع فرایند آترواسکلروز شده است. ارتباط معنی‌دار بین سطح سرمی TSH و T_4 با فعالیت آنزیم پاراکسوناز و سطح سرمی لیپیدها، نشان دهندهٔ نقش هورمون تیروئید در متابولیسم لیپیدها و آنزیم‌های وابسته و مطرح کنندهٔ نقش احتمالی عملکرد تیروئید در اکسیداسیون لیپیدها می‌باشد.

کلیدواژگان: پاراکسوناز، لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین، هیپرتیروئیدی، هیپوتیروئیدی

واحد لیپید، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم‌پزشکي و خدمات بهداشتي ـ درماني شهيد بهشتي

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

مقدمه

در مدل توصیفی کنونی برای ایجاد آترواسکلروز، اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی پایین(LDL-c) توسط رادیکالهای آزاد، نقشی اساسی در آغاز فرایند آترواسکلروز دارد.[۲،۱] طبق این مدل، عوامل تسریع کنندهٔ اکسیداسیون LDL-c باعث شروع و پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک می‌شوند، در حالی که عوامل آنتی اکسیدان این فرایند را مهار می‌کنند.[۳] یکی از عوامل مطرح شده در تنظیم اکسیداسیون لیپیدها، آنزیم پاراکسوناز[i] (PON) است. پاراکسوناز آنزیمی مستقر بر لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-c) است که از اکسیداسیون لیپوپروتئین‌ها و تشکیل LDL اکسیده در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند.[۴] اهمیت بالینی عملکرد این آنزیم هنوز به اثبات نرسیده است، زیرا در مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده به منظور تعیین ارتباط فعالیت این آنزیم با بیماری عروق کرونر نتایج مختلف و متناقضی به دست آمده است.[۷،۶،۵] در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید تغییر واضح وضعیت اکسیداسیون دیده می‌شود، به نحوی که افراد هیپرتیروئید (بصورت شدید) و افراد هیپوتیروئید (بصورت خفیف‌تر) دچار افزایش حساسیت نسبت به استرسهای اکسیداتیو و افزایش اکسیداسیون LDL-c می‌شوند. این مسأله می‌تواند تا حدی توجیه کنندهٔ افزایش خطر بیماری عروق کرونر در افراد دچار اختلال عملکرد تیروئید باشد، اما تاکنون فعالیت پاراکسوناز به عنوان علت تغییر وضعیت اکسیداسیون بررسی نشده است.

اختلالات لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها جزو عوارض شناخته شدهٔ اختلال عملکرد تیروئید هستند که می‌توانند باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر نیز شوند.[۹] در کم کاری تیروئید، اختلالات لیپیدها بصورت کامل بررسی و گزارش شده‌اند، امّا وضعیت آپولیپوپروتئین‌ها بصورت کامل شناخته نشده است.[۱۰] در هیپوتیروئیدی، افزایش سطح سرمی کلسترول تام، تری‌گلیسرید، و LDL-c دیده می‌شود،[۱۱،۸،۳] در حالی که در هیپرتیروئیدی سطح کلسترول تام و LDL-c کاهش نشان می‌دهد.[۱۲،۲] سطح سرمی آپولیپوپروتئینB (apo B) در بیماران دچار کم‌کاری تیروئید افزایش می‌یابد،[۱۵-۱۳] اما سطح سرمی HDL-c و apo A-I در اختلالات تیروئید متغیر است و در مطالعات مختلف افزایش، کاهش، یا عدم تغییر سطح HDL-c و apo A-I مشاهده شده است[۱۷،۱۶] بعضی از تغییرات مشاهده شده در لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها می‌توانند توجیه کننده افزایش خطر CAD در بیماران دچار هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی باشند.[۹]

از آنجا که فعالیت آنزیم پاراکسوناز تا کنون در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید بررسی نشده است. این بررسی برای تعیین وضعیت این آنزیم در بیماران مبتلا به پرکاری و کم‌کاری تیروئید انجام شد و همزمان غلظت سرمی لیپوپروتیئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها نیز اندازه‌گیری و با گروه شاهد مقایسه گردید.

مواد و روشها

افراد مورد بررسی: ۲۲ بیمار دچار اختلال عملکرد تیروئید شامل ۱۴ بیمار هیپوتیروئید (۷ مرد و ۷ زن) و ۸ بیمار هیپرتیروئید (۴ مرد و ۴ زن) و ۳۲ فرد سالم (۱۴ مرد و ۱۸ زن) به عنوان گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیمارانی که بیماریهای زمینه‌ای مزمن مانند نارسایی کلیه، نارسایی کبدی و

i- Paraoxonase (PON)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

یا دیگر اختلالات کبدی، دیابت و سابقهٔ هیپرلیپیدمی داشتند، از مطالعه حذف شدند. غلظت قند سرمی ناشتا در تمام بیماران کمتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و هیچکدام از بیماران به مدت طولانی در بخشهای بیمارستانی بستری نبودند. افراد گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه بیماران مطابقت داشتند. افراد مورد بررسی از مراجعان به درمانگاههای سرپایی غدد بیمارستانهای آیت‌ا... طالقانی و دکتر شریعتی واقع در شهر تهران انتخاب شدند.

خصوصیات بالینی: اطلاعات بالینی شامل سابقه طبی افراد، سن، جنس، سابقهٔ مصرف سیگار، دیابت و سابقه مصرف دارو و الکل توسط پرسشنامه گرداوری شد و قد و وزن و دور کمر و باسن بیماران با متر نواری و طبق پروتکل واحد اندازه‌گیری شد. نمایهٔ تودهٔ بدنی[i] از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر) بدست آمد. نسبت دور کمر به باسن (WHR) نیز محاسبه شد.

روشهای آزمایشگاهی: نمونهٔ خون وریدی پس از ۱۲ ساعت ناشتایی گرفته شد و سرم سریعاً جهت اندازه‌گیری لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز و آریل استراز در۸۰- درجهٔ سانتیگراد نگهداری شد. کلسترول و تری‌گلیسرید بوسیلهٔ کیتهای تجاری (پارس آزمون) اندازه‌گیری شد. میزان LDL-c در نمونه‌های سرم با تری‌گلیسرید کمتر از ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر از طریق فرمول فریدوالد محاسبه شد. غلظتهای apoA-I و apoB با روش Turbidometric Immunoprecipitation Assay تعیین گردید. فعالیت پاراکسوناز با اضافه کردن ۱۵ میکرولیتر سرم به ۱ میلی‌لیتر بافر Tris.HCl (۱۰۰mmol/l, pH=۸) شامل ۲ میلی‌مول در لیتر $CaCl_2$ و ۵/۵ میلی‌مول در لیتر پاراکسون اندازه‌گیری شد. مقدار تولید P- نیتروفنل با استفاده از اسپکتروفتومتر در ۴۰۵ نانومتر و ۲۵ درجهٔ سانتیگراد تعیین گردید. فعالیت آریل استراز بوسیلهٔ اضافه کردن ۰/۰۱ میلی‌لیتر سرم به ۳ میلی‌لیتر بافر(۲۰mM, pH=۸) Tris.HCl شامل یک میلی‌مول در لیتر $CaCl_2$ و یک میلی‌مول در لیتر فنیل استات اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی T_3 و T_4 و TSH توسط کیت‌های Immunotech فنلاند که توسط شرکت کاوشیار وارد شده با روش radio-immunoassay اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: متغیرهای کمی بصورت انحراف معیار± میانگین نشان داده شده‌اند. برای مقایسهٔ متغیرهای کمی از قبیل نتایج آزمونهای تیروئید، لیپیدها، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت پاراکسوناز و آریل استراز از Student t-test و جهت تعیین ارتباط بین متغیرها از آزمون پیرسون استفاده شد. سطح معنی‌دار آماری معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

متغیرهای بالینی و آزمایشگاهی افراد مورد بررسی در سه گروه محاسبه و تحت مقایسه قرار گرفت. میانگین سنی در افراد هیپرتیروئید ۱۵±۴۲، هیپوتیروئید ۱۳±۴۱ و در گروه شاهد ۱۲±۴۶ سال بود. از نظر سن و جنس اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مورد بررسی وجود نداشت. افزایش معنی‌دار T_3 و T_4 و کاهش TSH در گروه هیپرتیروئید و کاهش معنی‌دار T_3 و T_4 و افزایش TSH در گروه هیپوتیروئید نسبت به افراد سالم دیده شد. BMI در گروه هیپرتیروئید به طور معنی‌دار از دو گروه دیگر کمتر بود (جدول ۱).

i - Body Mass Index (BMI)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

جدول شمارهٔ (۲) غلظتهای سرمی دیگر متغیرهای آزمایشگاهی را نشان می‌دهد. در بیماران هیپوتیروئید افزایش غلظت کلسترول تام (۳۹±۲۰۴ در مقابل ۳۷±۱۷۱ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، p<۰/۰۵)، افزایش LDL-C (۶۹±۱۱۵mg/dl) در مقابل ۳۴±۸۲، p<۰/۰۵)، و کاهش HDL-c (۱۵±۵۲mg/dl) در مقابل ۱۷±۶۳، p<۰/۰۵). و افزایش نسبتهای TC/HDL-c و LDL-c/HDL-c نسبت به گروه شاهد دیده شد. بیماران هیپوتیروئید اختلاف معنی‌داری در سطوح سرمی تری‌گلیسرید، apo B, apo A-I، فعالیت پاراکسوناز و آریل استراز نسبت به گروه شاهد نداشتند.

جدول۱ـ متغیرهای بالینی و غلظت سرمی **T4**، **T3** و **TSH** در گروههای هیپرتیروئید، هیپوتیروئید و شاهد

متغیر	شاهد (n=۳۲)	هیپرتیروئید (n=۸)	هیپوتیروئید (n=۱۴)
سن (سال)	۱۲±۴۶	۱۵±۴۲	۱۳±۴۱
جنس (زن / مرد)	۱۴/۱۸	۴/۴	۷/۷
نمایهٔتوده‌بدنی(kg/m2)	۴±۲۸	۳±۲۳*	۶±۲۸
(µU/mL) TSH	۰/۵±۱/۸	۰/۱۱±۰/۱ †	۳۴±۴۰†
(µg/dL) T4	۱/۵±۷	۳±۱۸†	۲±۴†
(ng/dL) T3	۳۱±۱۲۶	۸۰±۲۹۶ †	۳۲±۹۳*

* نسبت به گروه شاهد p<۰/۰۵

† نسبت به گروه شاهد p<۰/۰۰۱

کاهش HDL-c سرم (۱۰±۵۰mg/dl) در مقابل ۱۷±۶۳ و p<۰/۰۵)، فعالیت آنزیم پاراکسوناز (۱۴±۲۷ IU/mL در مقابل ۴۱±۶۶، p<۰/۰۱) و آریل استراز (۱۲۳±۱۵۹IU/ml در مقابل ۱۹۵±۲۷۶، p<۰/۰۵). در بیماران هیپرتیروئید در مقایسه با گروه شاهد وجود داشت. دیگر متغیرها شامل کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-c، apo A-I و apo B در گروه هیپرتیروئید اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نداشتند.

همبستگی مستقیم بین سطح سرمی TSH با TC (r=۰/۳ ،p<۰/۰۵) و LDL-c (r=۰/۳ ،p<۰/۰۵)، ارتباط معکوس غلظت T4 با TC (r= −۰/۴ ،p<۰/۰۱) و LDL-c (r= −۰/۳ ،p<۰/۰۵)، و همچنین ارتباط معکوس غلظت T3 با TC (r= −۰/۳ ،p<۰/۰۱) و apo B (r= −۰/۳ ،p<۰/۰۵) دیده شد. بین T4 سرمی با فعالیت آنزیم پاراکسوناز (r= −۰/۳ ،p<۰/۰۵) ارتباط معکوس وجود داشت.

جدول ۲ـ غلظت متغیرهای آزمایشگاهی شامل لیپید، لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین و فعالیت سرمی پاراکسوناز و آریل استراز در گروههای مورد بررسی

	شاهد (n=۳۲)	هیپرتیروئید (n=۸)	هیپوتیروئید (n=۱۴)
کلسترول تام (mg/dL)	۳۷±۱۷۱	۳۴±۱۵۶	۶۹±۲۰۴*
تری‌گلیسرید(mg/dL)	۸۶±۱۴۴	۳۲±۹۶	۸۳±۱۴۳
(mg/dL) HDL-c	۱۷±۶۳	۱۰±۵۰*	۱۵±۵۲*
(mg/dL) LDL-c	۳۴±۸۲	۳۳±۸۶	۴۹±۱۱۵*
TC/HDL-c	۱/۰±۲/۹	۱/۱±۳/۲	۱/۳±۴/۰†
LDL-c/HDL-c	۸/۵±۱/۵	۹/±۱/۸	۰/۸±۲/۳†
آپولیپوپروتئینA-I(mg/dL)	۲۱±۱۴۸	۲۵±۱۵۳	۲۱±۱۴۰
آپولیپوپروتئینB(mg/dl)	۲۳±۸۵	۲۰±۷۷	۲۰±۹۰
فعالیت‌پاراکسوناز(Iu/ml)	۴۱±۶۶	۱۴±۲۷†	۲۷±۵۱
آریل استراز(Iu/ml)	۱۹۵±۲۷۶	۲۳±۱۵۹*	۶۸±۲۰۰

* نسبت به گروه شاهد $p<۰/۰۵$

† نسبت به گروه شاهد $p<۰/۰۱$

بحث

عملکرد غدهٔ تیروئید نقش مهمی در تنظیم لیپوپروتئین‌های پلاسما و متابولیسم کبدی لیپید دارد. در مطالعهٔ حاضر، نشان دادیم که در مبتلایان به اختلال عملکرد تیروئید غلظت لیپیدها و

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

لیپوپروتئین‌ها به نحوی تغییر می‌کند که زمینهٔ ایجاد آترواسکلروز در این بیماران مساعدتر می‌گردد. از طرفی فعالیت آنزیم پاراکسوناز در بیماران هیپرتیروئید نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری دارد. این مسأله می‌تواند زمینه‌ساز تسریع اکسیداسیون LDL-c باشد. ارتباط مستقیم بین سطح سرمی TSH با کلسترول تام و LDL-c و ارتباط معکوس سطح سرمی T_4 با LDL-c و کلسترول نیز نشان دهندهٔ اختلالات لیپیدها در زمینهٔ بیماریهای عملکردی تیروئید و بخصوص هیپوتیروئیدی است.

اختلالات لیپید در هیپوتیروئیدی

شواهد زیادی از ارتباط هیپوتیروئیدی با اختلالات لیپید و در نتیجه افزایش خطر آترواسکلروز وجود دارد.[۱۸،۱۹] در بیشتر مطالعات، افزایش سطح سرمی کلسترول تام و LDL-c در بیماران هیپوتیروئید [۱۶،۲۱،۳۲] و کاهش سطح آنها پس از درستکار شدن تیروئید [۱۰،۱۶،۲۰،۲۱،۲۹،۳۰،۳۲] مشاهده شده است. در مورد تری‌گلیسیرید در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی بدست آمده است. در بعضی مطالعات، افزایش سطح تری‌گلیسیرید در بیماران هیپوتیروئید[۱۶،۲۱] و در بعضی دیگر عدم تغییر آن نسبت به گروه شاهد[۱۰،۲۹،۳۳] گزارش شده است. سطح سرمی LDL-c در بیماران هیپوتیروئید در مطالعات مختلف افزایش یافته،[۳۴] کاهش یافته[۱۶] یا بدون تغییر[۲۱،۳۲] بوده است. به همین ترتیب، درمان با هورمونهای تیروئید می‌تواند منجر به افزایش معنی‌دار سطح HDL،[۱۰،۱۶] کاهش معنی‌دار HDL[۳۲] یا عدم تغییر در سطح HDL شود.[۲۹،۳۳]

سطح سرمی آپولیپوپروتئین‌های A-I و B در هیپوتیروئیدی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در بیشتر مطالعات انجام شده، افزایش سطح سرمی آپولیپوپروتئین B در بیماران هیپوتیروئید،[۱۳،۱۴،۳۲] و کاهش سطح سرمی آن پس از درمان هیپوتیروئیدی[۱۰،۱۳،۱۴،۳۲،۳۳،۳۵] گزارش شده است. آپولیپوپروتئین A-I در بیماران هیپوتیروئید در بعضی مطالعات افزایش یافته[۱۳] و در بعضی دیگر بدون تغییر[۳۲] بوده است، پس از درمان نیز، در بیشتر مطالعات کاهش سطح سرمی آپولیپوپروتئین A-I گزارش شده است.[۱۰،۱۶،۲۸]

از نظر فیزیولوژی، افزایش سطح کلسترول تام و LDL-c در هیپوتیروئیدی ممکن است ناشی از افزایش سنتز و جذب کلسترول،[۲۰] کاهش لیپاز کبدی،[۲۱] و اختلال سوخت (کاتابولیسم) با واسطهٔ گیرندهٔ LDL-c[۲۲،۲۳] باشد. اختلال در پاک شدن ذرات LDL-c از پلاسما ناشی از تغییر در مقدار گیرنده‌های کبدی LDL-c است.[۲۴] متابولیسم HDL-c پیچیده و چند مرحله‌ای است و تغییرات سطح سرمی آن در بیماریهای تیروئید تا حدودی ناشی از تشکیل دوباره[i] آن بوسیلهٔ لیپاز کبدی و کلسترل ـ اسیل ترانسفر پروتئین (CETP) است.[۲۵] فعالیت این دو آنزیم در هیپوتیروئیدی کاهش می‌یابد و شدت کاهش فعالیت این دوآنزیم، متناسب با کاهش HDL است.[۲۶] آپولیپوپروتئین B که یک ذرهٔ آتروژنیک است، آپولیپوپروتئین اصلی LDL-C است و افزایش آن در هیپوتیروئیدی در کنار افزایش کلسترول و LDL دیده می‌شود. در مطالعهٔ حاضر، همان طور که انتظار می‌رفت در بیماران هیپوتیروئید افزایش معنی‌دار کلسترول تام و LDL-c و کاهش معنی‌دار HDL-c دیده شد اما سطح سرمی آپولیپوپروتئین‌ها فاقد تغییر معنی‌دار می‌باشد.

i- Remodelling

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

اختلالات لیپید در هیپرتیروئیدی

در هیپرتیروئیدی، اغلب کاهش سطح کلسترول تام و LDL-c گزارش شده است[۳۶،۲۱،۱۶،۴] و پس از درمان، سطح این دو افزایش می‌یابد.[۲۱،۱۶،۱۰] بررسی سطح تری‌گلیسیرید در این بیماران همچون هیپوتیروئیدی با نتایج متفاوتی همراه بوده است، اما در بیشتر مطالعات عدم تغییر سطح تری‌گلیسیرید در مقایسه با گروه شاهد دیده شده است.[۳۳،۲۱،۱۶] درمان بیماران هیپرتیروئید منجر به افزایش سطح سرمی[۳۶] یا عدم تغییر آن[۲۱،۱۶] می‌شود. سطح سرمی HDL در بیشتر مطالعات کاهش یافته[۳۶،۲۱،۱۶] و پس از درمان هیپرتیروئیدی، افزایش HDL سرمی گزارش شده است.[۲۹،۱۶،۱۰]

وضعیت آپولیپوپروتئین‌های سرم در هیپرتیروئیدی در مطالعات محدودی بررسی شده است. آپولیپوپروتئین A-I در بعضی مطالعات افزایش یافته[۳۶] و در بعضی دیگر کاهش یافته است.[۲۳] پس از درمان نیز سطح آپولیپوپروتئین A-I در بیشتر مطالعات افزایش یافته[۲۹،۱۰] و در بعضی بدون تغییر مانده است.[۳۶] آپولیپوپروتئین B در بیشتر مطالعات در هیپرتیروئیدی کاهش یافته است و بعد از درمان معمولاً افزایش سطح آن دیده می‌شود.[۳۶،۲۹]

هورمونهای تیروئید نقش اثبات شده‌ای در متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها دارند و افزایش فعالیت آنزیم CETP و لیپاز کبدی در بیماران هیپرتیروئیدی دیده می‌شود.[۲۵] به این ترتیب با افزایش متابولیسم کلی لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها، انتظار می‌رود که سطح سرمی آنها کاهش بیابد. بنابراین تغییر عمده‌ای از نظر نمای آتروژنیک لیپیدها در هیپرتیروئیدی دیده نمی‌شود، اما تغییر در وضعیت اکسیداسیون و ایجاد حالت هیپرمتابولیک عواملی هستند که می‌توانند منجر به افزایش شیوع مشکلات قلبی نسبت به جمعیت عادی شوند. در این مطالعه کاهش سطح سرمی HDL و کاهش فعالیت پاراکسوناز و آریل استراز سرمی در هیپرتیروئیدی دیده شد که در قسمت بعدی بررسی می‌شود.

اختلالات اکسیداسیون در هیپرتیروئیدی و هیپوتیروئیدی

اختلال اکسیداسیون لیپیدها در بیماریهای عملکردی تیروئید در بعضی مطالعات اثبات شده است. در یک مطالعهٔ بالینی که جهت ارزیابی میزان اکسیداسیون LDL-c در بیماران هیپو و هیپرتیروئید انجام شد، مشاهده گردید که LDL-c در وضعیتهای هیپر و هیپوتیروئیدی به اکسیداسیون مستعدتر است.[۲۷] در مطالعهٔ فوق فاز تأخیری اکسیداسیون LDL در بیماران دچار اختلال عملکرد تیروئید وقتی که یوتیروئید می‌شدند، طولانیتر می‌شد و این نشان دهندهٔ مقاومت افراد یوتیروئیدبه‌اکسیداسیون LDL-c در مقایسه با بیماران دچار اختلالات عملکردی تیروئید است.[۳] در مطالعه ای بر روی ۱۶ بیمار هیپوتیروئید، [۱۶] بیمار هیپرتیروئید و ۱۶ نفر گروه شاهد، محتوی LDL غیراکسیده در پراکسیدهای لیپید اندازه‌گیری شد. نتایج بدست آمده نشان داد اکسیداسیون LDL-c در افراد هیپرتیروئید بیشتر از دو گروه دیگر بود. بیماران هیپوتیروئید نیز پراکسیداسیون لیپید بالاتری از گروه کنترل داشتند که در عین حال کمتر از بیماران هیپرتیروئید بود.[۸] مطالعات انجام شده درباره پاراکسوناز نشان داده است که این آنزیم ممکن است توانایی ایجاد اثرات ضد آترواسکلروتیک داشته باشد.[۳۱] مکنس و همکارانش نشان دادند که پاراکسوناز توانایی به تعویق انداختن تجمع پراکسیدها و در نتیجه تأخیر در اکسید شدن LDL-c را دارد.[۷] در بررسی انجام شده

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

جهت یافتن همراهی بین سطوح سرمی پاراکسوناز با بیماری عروق کرونر، نتایج مختلفی بدست آمده است.[۳۱]

در مطالعهٔ حاضر پایین بودن سطح سرمی آنزیم پاراکسوناز در بیماران هیپرتیروئید مشاهده شد. ارتباط معکوس سطح T_4 با فعالیت آنزیم پاراکسوناز نیز یافتهٔ مهمی است. این نتایج از آن جهت قابل توجه است که وجود هیپرتیروئیدی همان طور که قبلاً ذکر شد با افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژن[۸،۳] و در نتیجه با افزایش استعداد LDL-c به اکسیداسیون همراه است. از طرفی نقش پاراکسوناز به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان که از اکسید شدن LDL ممانعت می‌کند شناخته شده است و ارتباط معکوس سطح سرمی T_4 با دیگر عوامل آنتی‌اکسیدان نیز قبلاً نشان داده شده است.[۸]

نتایج مطالعهٔ حاضر این فرضیه را مطرح می‌کند که در بیماران هیپرتیروئیدی افزایش خطر آترواسکلروز که احتمالاً به علت تسریع روند اکسیداسیون LDL-c[۸،۳] است تا حدودی ناشی از کاهش فعالیت پاراکسوناز در این بیماران می‌باشد. همبستگی معکوس سطح سرمی T_4 با فعالیت سرمی پاراکسوناز این فرضیه را تأیید می‌کند. در صورتی که بتوان مطالعهٔ فوق را پیگیری کرد و در بیماران مورد مطالعه، سطح سرمی پاراکسوناز مجدداً در وضعیت یوتیروئید اندازه‌گیری گردد، نتایجی که بدست خواهد آمد جالب توجه خواهد بود.

در مطالعهٔ حاضر اختلالات لیپیدی ـ همان طور که انتظار می‌رفت ـ در بیماران دچار اختلال عملکردی تیروئید وجود داشت. افزایش غلظت LDL-c و نسبت LDL-c/HDL-c و TC/HDL-c در بیماران هیپوتیروئید اختلالی شناخته شده است که زمینه‌ساز بیماریهای آترواسکلروز در این گروه می‌باشد. افزایش سطح سرمی کلسترول تام و تری‌گلیسرید در بیماران هیپوتیروئید در اغلب مطالعات دیده شده است، ولی در مطالعهٔ ما این افزایش وجود نداشت. بیماران هیپرتیروئیدی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، دارای سطوح پایین HDL-c نسبت به گروه شاهد بودند، در حالی که در بقیهٔ متغیرهای لیپیدی اختلاف معنی‌داری پیدا نشد. کاهش کلسترول تام، LDL-c و HDL-c در بسیاری از مطالعات در بیماران هیپرتیروئیدی گزارش شده است. ارتباط فعالیت سرمی پاراکسوناز با هیپرتیروئیدی (ارتباط معکوس) قابل انتظار بود و با فرضیه‌های کنونی مربوط به اکسیداسیون لیپیدها مطابقت دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله مراتب سپاس خود را نسبت به خانم دکتر اعظم کوهکن و آقای دکتر شهریار کیهانی به خاطر همکاری در بررسی بالینی بیماران، آقای شهریار کیایی و آقای مهران میراولیایی به خاطر راه‌اندازی سیستم اندازه‌گیری فعالیت پاراکسوناز؛ و خانم مرضیه ابطحی به خاطر تایپ کامپیوتری متن مقاله، ابراز می‌دارند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

References

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo C, Witztum. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med 1989; 320: 915-24.
2. Reaven PD, Witzum JL.The role of oxidation of LDL in atherogenesis. Endocrinologist 1995; 5: 44-54.
3. Sundaram V, Hanna AN, Koneru L, Newman HA, Falko JM. Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low density lipoprotein oxidation. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 3421-4.
4. Navab M, Berlin JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ. The Ying and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. Aterioscler Thromb Vasc Biol 1996; 16: 831-42.
5. Karakaya A, Ibis S, Kural T, Kose SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Chem Biol Interact 1999; 118: 193-200.
6. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998; 31: 329-36.
7. Cascorbi I, Laule M, Mrozikiewicz PM, Mrozikiewicz A, Andel C, Baumann G, et al. Mutations in the human paraoxonase 1 gene: frequencies, allelic linkages, and association with coronary artery disease. Pharmacogenetics 1999; 9: 755-61.
8. Costantini F, Pierdomenico SD, De Cesare D, De Remigis P, et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 732-7.
9. Aviram M, Luboshitzky R, Brook JG. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. Clin Biochem 1982; 15: 62-6.
10. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46: 17-20.
11. Martinez-Triguero ML, Hernandez-Mijares A, Nguyen TT, Munoz ML, et al. Effect of thyroid hormone replacement on lipoprotein (a), lipids, and apolipoproteins in subjects with hypothyroidism. Mayo Clin Proc . 1998; 73: 837-41.
12. DeGroot LJ. Thyroid and the heart. Mayo Clin Proc 1972; 47: 864-71.
13. Becerra A, Bellido D, Luengo A, Piedrola G, De Luis DA. Lipoprotein(a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. Clin Nutr 1999; 18: 319-22.
14. Erem C, Deger O, Bostan M, Orem A, Sonmez M, Ulusoy S, et al, Plasma lipoprotein (a) concentrations in hypothyroid, euthyroid and hyperthyroid subjects. Acta Cardiol 1999; 54: 77-81.
15. Ness GC, Lopez D, Chambers CM, Newsome WP, et al. Effects of L-triiodothyronine and the thyromimetic L-94901 on serum lipoprotein levels and hepatic low-density lipoprotein receptor,3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, and apo A-I gene expression. Biochem Pharmacol 1998; 56: 121-9.
16. Agdeppa D, Macaron C, Mallik T, Schnuda ND. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab1979; 49: 726-9.
17. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Effect of thyroid dysfunction on high-density lipoprotein subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2921-4.
18. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Leche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28: 157-63.
19. Caron P, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. Clin Endocrinol (Oxf)1990; 33: 519-23.
20. Abrams JJ, Grundy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. J Lipid Res 1981; 22: 323-38.
21. Valdemarsson S, Hedner P, Nilsson-Ehle P. Reversal of decreased hepatic lipase and lipoprotein lipase activities after treatment of hypothyroidism. Eur J Clin Invest 1982; 12: 423-8.
22. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low density lipoprotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 1981; 78: 2591-5.
23. Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Regulatory role of triiodothyronine in the degradation of low density lipoprotein by cultured human skin fibroblasts. J Clin Endocrinol Metab 1979; 48: 887-9.
24. Soutar AK, Knight BL. Structure and regulation of the LDL-receptor and its gene. Br Med Bull1990; 46: 891-916.
25. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfer protein. J Lipid Res.1993; 34: 1255-74.
26. Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxin, not to polymorphisms in LDL receptor or cholesterol ester transfer protein genes. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1857-62.
27. Diekman MJ, Anghelescu N, Endert E, Bakker O, Wiersinga WM. Changes in plasma low-density lipoprotein (LDL)- and high-density lipoprotein cholesterol in hypo- and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxine, not to polymorphisms in LDL.receptor or cholesterol ester transfer protein genes. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1857-62.
28. Fernandez V, Barrientos X, Kipreos K, Valenzuela A, Videla LA. Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental hyperthyroid state:relation to lipid peroxidation. Endocrinology 1985; 117: 496-501.
29. Ozata M, Yildirimkaya M, Yilmaz K, Kutluay T, et al. The effects of thyroid status on serum apolipoprotein A-I-containing lipoprotein particles. Horm Metab Res 1998; 30: 217-21.
30. Wilcox HG, Frank RA, Heimberg M. Effects of thyroid status and fasting on hepatic metabolism of apolipoprotein A-I. J Lipid Res 1991; 32: 395-405.
31. Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC, et al. High density associated enzymes: their role in vascular biology. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 449-56.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]