مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۱ ـ صفحه‌های ۲۲- ۱۱ (بهار ۱۳۸۰)

سطح سرمی لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها، آپولیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید

دکتر فریدون عزیزی، دکتر فربد رئیس‌زاده، دکتر سید مهرداد صولتی، دکتر آرش اعتمادی،
دکتر ماندانا اعرابی، دکتر مازیار رحمانی

چکیده: متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها تحت تأثیر عوامل زیادی از جمله هورمون‌های تیروئید می‌باشد. اختلالات لیپیدی و آپولیپوپروتئین‌ها یکی از یافته‌های شایع در بیماران با اختلال عملکرد تیروئید است. همچنین اکسیداسیون LDL-C در این بیماران بیشتر از جمعیت سالم می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی وضعیت لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید و مقایسه آن با گروه شاهد می‌باشد. در این مطالعه ۹۹ بیمار مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید شامل ۴۹ نفر مبتلا به هیپوتیروئیدی، ۵۰ نفر مبتلا به هیپرتیروئیدی و ۱۰۰ نفر در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. سطح سرمی کلسترول تام، تری گلیسیرید، آپولیپوپروتئین A-I، B و فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی در نمونهٔ خون پس از ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. از نظر سن و جنس اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه و گروه‌های شاهد مشاهده نشد. در بیماران هیپرتیروئید نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی فعالیت پاراکسوناز (۲۲±۴۵ در مقابل۳۶±۶۷،lu/ml P<۰/۰۰۱)، تری گلیسیرید (۵۳±۱۱۲ در مقابل ۱۲۹±۱۶۵، mg/dl P<۰/۰۰۱)، آپولیپوپروتئین A-I (۲۶±۱۳۶ در مقابل ۲۶±۱۵۳، mg/dl P<۰/۰۰۱) و آپولیپوپروتئین B (۱۸±۷۵ در مقابل ۲۵±۸۵mg/dl ، P<۰/۰۰۱) وجود داشت، ولی سطح سرمی کلسترول تام، HDL-C وLDL-C اختلاف معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. بیماران گروه هیپوتیروئید نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری در سطح فعالیت پاراکسوناز سرمی (۳۲±۶۴ در مقابل ۲۱±۴۶، P<۰/۰۰۱) و افزایش معنی‌داری در سطوح سرمی کلسترول تام (۴۱±۱۸۴ در مقابل ۶۹±۲۲۴،mg/dl P<۰/۰۰۱)، LDL-C (۳۶±۹۳ در مقابل ۵۹±۱۳۳ mg/dl، P<۰/۰۰۱) و Apo-B (۲۳±۸۴ در مقابل ۳۶±۱۰۷،mg/dl P<۰/۰۰۱) داشتند. نتایج حاصله تفاوت معنی‌دار سطوح لیپیدها را در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید مانند سایر مطالعات نشان می‌دهد. همچنین برای اولین بار کاهش معنی‌داری در فعالیت پاراکسوناز سرمی در هر دو گروه کم‌کاری و پرکاری تیروئید دیده می‌شود. با توجه به یافته‌های فوق می‌توان فرض کرد که افزایش اکسیداسیون LDL در مبتلایان به اختلال عملکرد تیروئید می‌تواند تا حدودی به کاهش فعالیت پاراکسوناز سرمی مربوط باشد.

واژگان کلیدی: پاراکسوناز، لیپوپروتئین، آپولیپوپروتئین، هیپرتیروئیدی، هیپوتیروئیدی

مقدمه

هورمون‌های تیروئید نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها دارند. به طوریکه تغییر هورمون‌های تیروئید می‌تواند موجب تغییرات کمی و کیفی در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها گردد.[۱]

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

مطالعات متعددی در بررسی اختلالات لیپیدی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد تیروئید وجود دارد.[۲-۷] ناهنجاری‌های لیپیدی در این بیماران ناشی از تغییر در فعالیت آنزیم‌های مختلف در مسیر متابولیسم لیپیدها از جمله لیپاز کبدی (HL) و لیپوپروتئین لیپاز (LPL)، تغییر در سنتز و همچنین متابولیسم و دفع کبدی آنها می‌باشد. بسیاری از این تغییرات پس از درمان بیماران و طبیعی شدن سطح هورمون‌های تیروئید به وضعیت طبیعی یا نزدیک به طبیعی برمی‌گردد. آپولیپوپروتئین‌ها، پروتئین‌های موجود در لیپوپروتئین‌ها هستند و اختلالات عملکرد تیروئیدی منجر به تغییرات در سطح آنها نیز می‌گردد. اعتقاد بر این است که این تغییرات، بخصوص در بیماران هیپوتیروئید به نحوی است که ریسک آترواسکلروز را در این بیماران بالا می‌برد.[۸]

پاراکسوناز، آنزیمی که قادر به هیدرولیز پاراکسون در محیط آزمایشگاهی است، همراه با HDL-C در سرم حمل شده و قادر است از اکسیداسیون لیپیدها در محیط آزمایشگاه جلوگیری کند. این عملکرد در in vivo نیز محتمل است، بنابراین فعالیت پارکسوناز سرمی به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان مورد توجه قرار گرفته است. 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 می‌باشند.[۹] مطالعهٔ حاضر با هدف کلی مقایسهٔ فعالیت آنزیم پاراکسوناز، لیپیدها و آپولیپوپروتئین‌ها در گروه هیپرتیروئید، هیپوتیروئید و گروه شاهد و تعیین ارتباط فعالیت این متغیرها با عملکرد تیروئید طراحی شده است. گزارش اولیه این طرح قبلاً به چاپ رسیده است[۱۰] و اکنون گزارش نهایی آن عرضه می‌گردد.

مواد و روش‌ها

مطالعهٔ حاضر از نوع مورد ـ شاهدی تطبیق داده شده[i] و از نوع بنیادی ـ کاربردی طراحی شده است. تکنیک تحقیق شامل مصاحبه، مشاهده، تکمیل فرم اطلاعاتی، معاینات بالینی و آزمایشگاهی می‌باشد.

جمعیت مورد مطالعه:

در این مطالعه که از ۷۸/۸/۱ تا ۷۹/۱۲/۱ در مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی و درمانگاه‌های غدد بیمارستان‌های طالقانی، دکتر شریعتی و بوعلی انجام شد، مجموعاً ۱۵۶ نفر که در بررسی‌های بالینی معیارهای پذیرش را داشته و فاقد معیارهای عدم پذیرش بودند، وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری به شیوهٔ غیراحتمالی و توالی آسان انجام شد.

معیارهای پذیرش برای گروه هیپوتیروئید TSH>5 μU/ml و برای گروه هیپرتیروئید TSH<0.3 μU/ml و T_3>190 ng/dl بود. معیارهای پذیرش در گروه شاهد وجود TSH، T_3، T_4 در محدودهٔ طبیعی بود. معیارهای عدم پذیرش برای هر دو گروه مصرف داروهای آنتی‌لیپید و قرص‌های پیشگیری از بارداری، حمله حاد کرونری و یا حوادث عروق مغزی اخیر، بستری اخیر در بیمارستان و بیماری حاد تب دار یا بیماری‌های

i- Matched case-control study

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

التهابی مزمن، نارسایی کلیه و اختلالات عملکرد کبدی در نظر گرفته شد.

از افراد مذکور در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز نمونه‌گیری خون انجام شد و ۵۷ نفر به لحاظ معیارهای آزمایشگاهی از مطالعه خارج شدند، که از این تعداد ۲ نفر مبتلا به دیابت (FBS>126 mg/dl) و ۳ نفر دارای کراتینین بالای ۱/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند و یک نفر آلکالن فسفاتاز بالا داشت. بقیهٔ افراد خارج شده نیز معیارهای پذیرش در گروه مورد را از نظر سطح سرمی هورمون‌های تیروئید نداشتند. در نهایت ۹۹ نفر (۴۹ نفر در گروه هیپرتیروئید و ۵۰ نفر در گروه هیپوتیروئید) دارای کلیهٔ معیارهای پذیرش در گروه مورد بودند.

دو گروه شاهد (یک گروه برای هر گروه مورد) به طور تصادفی و از ساکنان شرق تهران که در مطالعهٔ قند و لیپید شرکت کرده بودند و معیارهای فوق را داشتند، انتخاب شدند. افراد این گروه‌ها از نظر سن و جنس با گروه‌های مورد تطبیق[i] داده شدند.

روش گرداوری داده‌ها:

کلیهٔ بیماران که وارد طرح شدند، جهت نمونه‌گیری پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی به مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز مراجعه و نمونهٔ خون افراد تهیه و پس از جداسازی سرم‌ها، یکی از نمونه‌های سرم جهت آزمایش‌های لازم (جهت داشتن معیارهای پذیرش و نداشتن معیارهای عدم پذیرش) استفاده شده و نمونهٔ سرمی دیگر به همراه دو Buffy coat در درجه حرارت $-۸۰^{o}C$ فریز شد.

سطح سرمی هورمون‌های تیروئید به روش رادیوایمونواسی (توسط کیت‌های Immunotech فنلاند که توسط شرکت کاوشیار وارد شده) اندازه‌گیری شد. کلسترول و تری‌گلیسرید بوسیلهٔ کیت‌های تجاری (پارس آزمون) اندازه‌گیری شد و اندازه‌گیری HDL-C با روش آنزیماتیک (CHOD-PAP) انجام 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 CaCl2 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 CaCl2 و یک میلی‌مول در لیتر فنیل استات اندازه‌گیری شد.

روش آماری

اختلاف بین نمونه‌های گروه‌های مورد و شاهد در متغیرهای پیوسته بیولوژیک و کلینیکی با توجه به شکل منحنی توزیع، توسط آزمون‌های پارامتری (t test) یا غیر پارامتری (Mann-Whitney) مقایسه شد. متغیرهای قابل طبقه‌بندی شدن در بین گروه‌ها توسط مجذور کای (χ^2) مقایسه شدند. برای تعیین ارتباط بین متغیرها، ضریب همبستگی Pearson مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌داری آماری در این مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

i- Matched

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

جدول ۱ـ متغیرهای بالینی و هورمون‌های تیروئید در گروه‌های هیپرتیروئید، هیپوتیروئید و شاهد

متغیر	هیپرتیروئید n =۵۰	شاهد n = ۵۰	هیپوتیروئید n =۴۹	شاهد n =۵۰
سن (سال)	۴۲/۴±۱۴/۳	۴۲/۰±۱۳/۸	۳۸/۹±۱۳/۴	۳۹/۰±۱۲/۹
جنس (زن / مرد)	۲۰/۳۰	۲۰/۳۰	۱۰/۳۹	۱۱/۳۹
نمایهٔ تودهٔ بدنی (kg/m^2)	۲۵/۶±۶/۰	۲۶/۷±۴/۳	۲۶/۲±۵/۳	۲۶/۳±۴/۹
نسبت دور کمر به باسن	۰/۸±۰/۱	۰/۹±۰/۱	۰/۹±۰/۱ *	۰/۸±۰/۱
وزن (کیلوگرم)	۶۵±۱۴	۷/۰±۱۳	۶۹±۱۶	۶۸±۱۴
T_4 (μg/dl)	۱۷/۷±۴/۵**	۶/۷±۱/۵	۴/۱±۲/۴ **	۷/۶±۱/۶
T_3 (ng/dl)	۳۲۴±۱۷۷**	۱۳۲±۴۲	۹۴±۳۶**	۱۳۷±۴۶
TSH (μu/ml)	۰/۰۷±۰/۰۷**	۱/۵±۱/۴	۴۱/۰±۳۵/۹**	۱/۷±۱/۷

* P<۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد و ** P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه شاهد

نتایج

در بیماران هیپرتیروئید نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری در سن (۴۲/۴±۱۴/۳ در مقابل ۴۲/۵±۱۳/۸ سال)، جنس، BMI (۲۵/۶±۶ در مقابل ۲۶/۷±۴/۳ kg/m^2)، نسبت دور کمر به باسن (۰/۸۷±۰/۱۲ در مقابل ۰/۸۷±۰/۱) و فراوانی پرفشاری خون و مصرف سیگار دیده نشد.

از بیماران هیپرتیروئید، ۶۶٪ مبتلا به گریوز، ۱۶٪ مبتلا به TMG[i] و ۶٪ مبتلا به آدنوم توکسیک بودند و در ۱۲٪ علت خاص بیماری شناسایی نشد. سابقهٔ هیپرلیپیدمی در ۸/۵٪ از افراد هیپرتیروئید و ۱۵/۶٪ از افراد گروه شاهد وجود داشت (NS). شیوع درجات مختلف گواتر بر اساس طبقه‌بندی جدید سازمان بهداشت جهانی (WHO) در بیماران هیپرتیروئید به نحو معنی‌داری بیشتر از افراد گروه شاهد بود. گواتر درجه یک در ۴۰٪ و گواتر درجه دو در ۴۲٪ از افراد دچار پرکاری تیروئید دیده شد. در حالی که در افراد گروه شاهد، تیروئید طبیعی در ۸۵٪ موارد دیده شد، ضمن آنکه در ۱۱٪ موارد گواتر درجه یک و در ۴٪ موارد گواتر درجهٔ دو مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱). ندول تیروئید نیز از شیوع بیشتری در گروه هیپرتیروئید برخوردار بود. ندول قابل لمس تیروئید در ۲۷٪ از افراد دچار پرکاری تیروئید و در ۸/۵٪ از افراد گروه شاهد دیده شد (P<۰/۰۵).

در گروه هیپرتیروئید سطح هورمون‌های T3 و T4 به طور معنی‌داری بالاتر و سطح سرمی TSH به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. نتایج اندازه‌گیری‌های بالینی و هورمون‌های تیروئید در دو گروه هیپرتیروئید و شاهد در جدول (۱) نمایش داده شده است.

i- Toxic multinodular goiter

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

جدول ۲ـ متغیرهای بیوشیمیایی در دو گروه‌های هیپرتیروئید، هیپوتیروئید و شاهد

متغیر	هیپرتیروئید n =۵۰	شاهد n = ۵۰	هیپوتیروئید n =۴۹	شاهد n =۵۰
کلسترول تام (mg/dl)	۱۶۹±۴۰	۱۸۵±۴۱	۲۲۴±۶۹**	۱۸۵±۴۱
تری‌گلیسیرید (mg/dl)	۱۱۲±۵۳*	۱۶۶±۱۳۰	۱۵۴±۱۱۰	۱۴۴±۱۱۱
HDL-C (mg/dl)	۶۱±۱۳	۶۶±۱۸	۵۹±۱۸	۶۳±۱۸
LDL-C (mg/dl)	۸۶±۳۶	۹۵±۳۳	۱۳۳±۵۹**	۹۳±۳۶
Apo A-I (mg/dl)	۱۳۷±۲۶**	۱۵۴±۲۱	۱۴۷±۲۶	۱۵۴±۲۵
Apo B (mg/dl)	۷۵±۱۸*	۸۶±۲۵	۱۰۷±۳۷**	۸۴±۲۳
پاراکسوناز (Iu/ml)	۴۵±۲۳**	۶۷±۳۷	۴۶±۲۱†	۶۴±۳۲
پاراکسوناز به HDL	۰/۷±۰/۳**	۱/۲±۰/۹	۰/۸±۰/۴*	۱/۱±۰/۷
کلسترول به HDL	۲/۹±۰/۸**	۳/۳±۱/۲	۴±۱/۴†	۳/۲±۱/۲
LDL به HDL	۱/۵±۰/۷**	۱/۷±۰/۹	۲/۳±۱/۱†	۱/۷±۰/۹
apo A-I به apo B	۱/۹±۰/۵	۱/۹±۰/۵	۱/۵±۰/۶**	۱/۹±۰/۵
apo A-I به HDL	۲/۳±۰/۷*	۲/۷±۰/۸	۲/۹±۱/۶	۲/۶±۰/۷

* P<۰/۰۵ و ** P<۰/۰۰۱ و † P<۰/۰۰۵ نسبت به گروه شاهد

میزان فعالیت آنزیم پاراکسوناز در بیماران هیپرتیروئید (۴۴/۹±۲۲/۶IU/ml) به نحو معنی‌داری کمتر از افراد گروه شاهد (۶۷/۱±۳۶/۸ IU/ml) بود (P<۰/۰۰۱). علاوه بر این در بیماران هیپرتیروئید کاهش معنی‌دار سطح سرمی آپولیپوپروتئین A-I (۱۳۷±۲۷ در مقابل ۱۵۳±۲۱mg/dl؛ P<۰/۰۰۱) و آپولیپوپروتئین B (۷۵±۱۸ در مقابل ۸۶±۲۵mg/dl؛ P<۰/۰۵)، تری‌گلیسیرید(۱۱۲±۵۳ در مقابل ۱۶۶±۱۳۰ mg/dl، P< ۰/۰۰۱) و نسبت کلسترول تام به HDL در مقایسه با گروه شاهد دیده شد (جدول ۲).

ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی TSH و T4 با هیچ یک از متغیرهای تن‌سنجی مانند BMI و WHR وجود نداشت و فقط T3 دارای همبستگی معنی‌داری با دور کمر و نسبت دور کمر به باسن (WHR) بود. در بررسی همبستگی هورمون‌های تیروئید با شاخص‌های لیپیدی مورد بررسی دیده شد که همبستگی معکوس معنی‌داری بین سطح سرمی T4 با اکثر متغیرهای مورد بررسی (کلسترول تام، LDL، Apo A-I، Apo B، پاراکسوناز، نسبت TC به HDL و نسبت LDL به HDL) وجود داشت. سطح سرمی T3 نیز دارای همبستگی معنی‌دار معکوس با میزان کلسترول تام، LDL، Apo B، TC/HDL و LDL/HDL بود. اما همبستگی معنی‌داری بین سطح سرمی TSH با شاخص‌های لیپیدی دیده نمی‌شد. تعدادی از این روابط در نمودار (۱) نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

نمودار ۱ ـ همبستگی میان پاراکسوناز، نسبت کلسترول به HDL و LDL به HDL با هورمون‌های تیروئید در گروه هیپرتیروئید

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

افراد هیپوتیروئید نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری در سن (۱۳/۴±۳۹ در مقابل ۱۳±۳۹ سال)، جنس و BMI نداشتند، ولی نسبت دور کمر به باسن آنها به طور معنی‌داری بیشتر بود (جدول ۱). در ۴۴٪ بیماران، هیپوتیروئیدی همراه با گواتر و در ۳۴٪ بدون گواتر بود. در ۸٪ بیماران، هیپوتیروئیدی به دنبال درمان با ید رادیواکتیو و در ۶٪ به دنبال جراحی تیروئید بود. ۱۶/۳٪ از افراد هیپوتیروئید بودند و ۱۰/۴٪ از افراد گروه شاهد سابقهٔ هیپرلیپیدمی داشتند (NS). شیوع درجات مختلف گواتر بر اساس طبقه‌بندی جدید سازمان بهداشت جهانی در بیماران هیپوتیروئید به نحو معنی‌داری بیشتر از افراد گروه شاهد بود. گواتر درجه یک در ۴۳/۵٪ از افراد هیپوتیروئید و۱۸/۴٪ از افراد گروه شاهد دیده شد. گواتر درجه دو نیز در ۸/۷٪ از افراد هیپوتیروئید و ۶/۱٪ از افراد شاهد دیده شد (P<۰/۰۱). از نظر شیوع ندول تیروئید، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد و ندول تیروئید در ۱۵/۲٪ از افراد هیپوتیروئید و ۱۰/۲٪ از افراد گروه شاهد موجود بود. نتایج اندازه‌گیری‌های آنترپومتریک و هورمون‌های تیروئید در دو گروه هیپوتیروئید و شاهد در جدول (۱) نمایش داده شده است.

افراد هیپوتیروئید دارای فعالیت پاراکسوناز کمتری نسبت به گروه شاهد بودند (۲۱±۴۶/۱ در مقابل ۳۲/۲±۶۴/۳ Iu/ml؛ P<۰/۰۱). علاوه بر این در بیماران هیپوتیروئید در مقایسه با گروه شاهد، افزایش کلسترول تام (۶۹±۲۲۴ در مقابل ۴۱±۱۸۴ mg/dl؛ P<۰/۰۰۱)، LDL (۵۹±۱۳۳ در مقابل ۳۶±۹۳ mg/dl؛ P<۰/۰۰۰۱) و سطح سرمی آپولیپوپروتئین B (۳۶/۶±۱۰۷ در مقابل ۲۳±۸۴ mg/dl؛ P<۰/۰۰۰۱) دیده شد. در بین نسبت‌های محاسبه شدهٔ لیپیدها، لیپوپروتئین‌ها و آپولیپوپروتئین‌ها مشاهده شد که بیماران هیپوتیروئید TC/HDL، LDL/HDL بالاتر و Apo A-I/Apo B پایین‌تری در مقایسه با گروه شاهد داشتند (جدول ۲). همبستگی معکوسی بین نسبت دور کمر به باسن (WHR) با T3 و T4 و همبستگی مستقیمی با TSH دیده شد. سطح سرمی T4 دارای همبستگی معنی‌دار معکوسی با اکثر شاخص‌های لیپیدی (کلسترول تام، LDL، Apo B، HDL، و LDL/HDL) بود. علاوه بر این همبستگی معنی‌دار مستقیمی بین TSH و کلسترول تام، LDL، Apo B، TC/HDL و LDL/HDL وجود داشت. TSH دارای همبستگی معنی‌دار معکوسی با فعالیت پاراکسوناز سرمی و نسبت Apo A-I/Apo B بود. در ضمن کراتینین سرم دارای همبستگی معنی‌دار معکوس با T4 و همبستگی معنی‌دار مستقیم با TSH بود. تعدادی از این روابط در نمودار (۲) نمایش داده شده‌اند.

بحث

عملکرد غدهٔ تیروئید نقش مهمی در تنظیم لیپوپروتئین‌های پلاسما و متابولیسم کبدی لیپید دارد. در مطالعهٔ حاضر نشان داده شد که در مبتلایان به اختلالات عملکرد تیروئید، غلظت لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها به نحوی تغییر می‌کند که زمینهٔ ایجاد آترواسکلروز در این بیماران مساعدتر گردد. بویژه تغییرات پاراکسوناز که برای اولین بار در مبتلایان به بیماری‌های تیروئید گزارش شده است، می‌تواند در فرضیات فیزیوپاتولوژی اکسیداسیون LDL و افزایش حساسیت نسبت به استرس‌های اکسیداتیو جای داشته باشد.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

نمودار ۲ ـ همبستگی میان کلسترول، LDL، نسبت کلسترول به HDL و LDL به HDL با هورمون‌های تیروئید در گروه هیپوتیروئید

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

شواهد زیادی از ارتباط هیپوتیروئیدی با اختلالات لیپید و در نتیجه افزایش خطر آترواسکلروز وجود دارد.[۱۲-۳،۴،۱۰] در بیشتر مطالعات، افزایش سطح سرمی کلسترول تام و LDL-C در بیماران هیپوتیروئید[۶،۱۴،۱۳] مشاهده شده است. در مورد تری‌گلیسیرید در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی بدست آمده است. در بعضی مطالعات، افزایش سطح تری‌گلیسیرید در بیماران هیپوتیروئید[۶،۱۴،۱۳] و در بعضی دیگر عدم تغییر آن نسبت به گروه شاهد[۱۶،۱۵] گزارش شده است. سطح سرمی HDL-C در بیماران هیپوتیروئید در مطالعات مختلف افزایش یافته،[۱۷] کاهش یافته[۶] یا بدون تغییر[۱۲] بوده است.

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 گزارش شده است. آپولیپوپروتئین A-I در بیماران هیپوتیروئید در بعضی مطالعات افزایش یافته[۱۸] و در بعضی دیگر بدون تغییر بوده است. از طرفی در مطالعهٔ حاضر در بیماران هیپوتیروئید کاهش معنی‌دار فعالیت پاراکسوناز سرمی نسبت به گروه شاهد دیده شد. در حالی که سطوح سرمی کلسترول تام، LDL-C، apo B و نسبت‌های TC/HDL و LDL/HDL و apo A-I/apo B در بیماران مبتلا به هیپوتیروئید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود.

از نظر فیزیولوژی، افزایش سطح کلسترول تام و LDL-C در هیپوتیروئیدی ممکن است ناشی از افزایش سنتز و جذب کلسترول،[۱۴] کاهش لیپازکبدی،[۱۲] و اختلال کاتابولیسم با واسطهٔ گیرندهٔ LDL-C[۱۹]باشد. اختلال در پاک شدن ذرات LDL-C از پلاسما ناشی از تغییر در مقدار گیرنده‌های کبدی LDL-C است.[۲۰] 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 کلستریل ـ اسیل ترانسفر پروتئین (CETP) است.[۲۱] فعالیت این دو آنزیم در هیپوتیروئیدی کاهش می‌یابد و شدت کاهش فعالیت این دوآنزیم متناسب با کاهش HDL است.[۱۲] 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 apo B دیده شد، اما سطح سرمی HDL-C فاقد تغییر معنی‌دار بود.

در هیپرتیروئیدی، اغلب کاهش سطح کلسترول تام و LDL-C گزارش شده است[۱۴،۱۳] 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.[۱۱،۶] سطح سرمی HDL در بیشتر مطالعات کاهش یافته است. وضعیت آپولیپوپروتئین‌های سرم در هیپرتیروئیدی در مطالعات محدودی بررسی شده است. آپولیپوپروتئین A-I در بعضی مطالعات افزایش یافته[۱] و در بعضی دیگر کاهش یافته است.[۲۳] آپولیپوپروتئین B در بیشتر مطالعات در هیپرتیروئیدی کاهش یافته است.[۲۳]

i- Remodelling

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

در مطالعه حاضر در بیماران هیپرتیروئید کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی فعالیت پاراکسوناز، تری‌گلیسیرید، آپولیپوپروتئین A-I و آپولیپوپروتئین B نسبت به گروه شاهد دیده شد، ولی سطح سرمی کلسترول تام، HDL-C و LDL-C تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت. همچنین در بررسی نسبت‌ها، کاهش معنی‌دار نسبت TC/HDL-C در بیماران هیپرتیروئید در مقایسه با گروه شاهد دیده شد.

هورمون‌های تیروئید نقش اثبات شده‌ای در سوخت و ساز (متابولیسم) لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها دارند و افزایش فعالیت آنزیم CETP و لیپاز کبدی در بیماران هیپرتیروئیدی دیده می‌شود.[۲۱] به این ترتیب با افزایش سوخت و ساز (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.

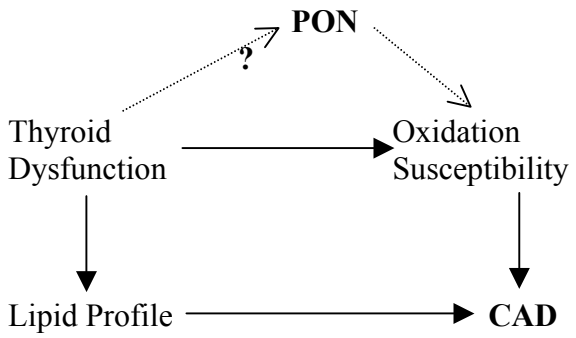
اختلال اکسیداسیون لیپیدها در بیماری‌های عملکردی تیروئید در بعضی مطالعات اثبات شده است. در یک مطالعهٔ بالینی که جهت ارزیابی میزان اکسیداسیون LDL-C در بیماران هیپو و هیپرتیروئید انجام شد مشاهده گردید که LDL-C در وضعیت‌های هیپر و هیپوتیروئیدی به اکسیداسیون مستعدتر است.[۹] در مطالعهٔ فوق، فاز تأخیری اکسیداسیون LDL در بیماران دچار اختلال عملکرد تیروئید وقتی که یوتیروئید می‌شدند، طولانی‌تر می‌شد و این نشان‌دهنده مقاومت افراد یوتیروئید به اکسیداسیون LDL-C در مقایسه با بیماران دچار اختلالات عملکردی تیروئید است.[۲۴] در مطالعه‌ای 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 است. بیماران هیپوتیروئید نیز پراکسیداسیون لیپید بالاتری از گروه شاهد داشتند که در عین حال کمتر از بیماران هیپرتیروئید بود.[۳]

تا کنون مطالعه‌ای در مورد فعالیت آنزیم پاراکسوناز در بیماران مبتلا به اختلالات تیروئیدی انجام نشده است، ولی مطالعات انجام شده درباره پاراکسوناز نشان داده است که این آنزیم ممکن است توانایی ایجاد اثرات ضد آترواسکلروزی داشته باشد.[۲۶] مکنس و همکارانش نشان دادند که پاراکسوناز توانایی به تعویق انداختن تجمع پراکسیدها و در نتیجه تأخیر در اکسید شدن LDL-C را دارد.[۱۸] در بررسی‌های انجام شده جهت یافتن همراهی بین سطوح سرمی پاراکسوناز با بیماری عروق کرونر، نتایج مختلفی بدست آمده است.[۲۵]

در مطالعهٔ حاضر، پایین بودن سطح سرمی آنزیم پاراکسوناز در بیماران هر دو گروه هیپرتیروئید و هیپوتیروئید مشاهده شد. ارتباط معکوس سطح T4 با فعالیت آنزیم پاراکسوناز نیز یافته مهمی است. این نتایج از آن جهت قابل توجه است که وجود هیپرتیروئیدی همان‌طور که قبلاً ذکر شد با افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن[۳،۹] و در نتیجه با افزایش استعداد LDL-C به اکسیداسیون همراه است. از طرفی نقش پاراکسوناز به عنوان یک فاکتور آنتی‌اکسیدان که از اکسید شدن LDL ممانعت می‌کند، شناخته شده است[۲۷-۲۵] و ارتباط

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

اختلالات تیروئید با سایر عوامل آنتی‌اکسیدان نیز قبلاً نشان داده شده است[۹] (نمودار ۳).



نمودار ۳ـ ارتباط متقابل بین عملکرد تیروئید، اکسیداسیون لیپیدها و پاراکسوناز
(PON = پاراکسوناز، CAD = بیماری عروق کرونر)

نتایج مطالعهٔ حاضر این فرضیه را مطرح می‌کند که در بیماران هیپرتیروئید و هیپوتیروئید افزایش خطر آترواسکلروز که احتمالاً به علت تسریع روند اکسیداسیون LDL-C[۳،۹] است، تا حدودی ناشی از کاهش فعالیت پاراکسوناز در این بیماران می‌باشد. همبستگی معکوس سطح سرمی T4 با فعالیت سرمی پاراکسوناز این فرضیه را تأیید می‌کند.

سپاسگزاری

نویسندگان از زحمات آقای دکتر هدایتی، خانم بهدادفر و خانم ابطحی سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1. Aviram M. Lubushitzky R, Brook JG. Lipid and lipoprotein pattern in thyroid dysfunction and the effect of therapy. Clin Biochem 1982; 15:62-6.
2. KaraKaya A, Tbis S, Kural T, Kose SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship in serum lipids and lipoproteins. Chem Biol Internal 1999; 118:193-200.
3. Costantini F. Pierdomenico SD, De cesare D, De Remigis P et al. Effect of thyroid function on LDL oxidation. Arteroscler thromb vasc Biol 1998; 18:732-7.
4. Diekman MJ, Anghelescu N, Ender E, Bakker O, Wier singa WM. Changes in plasma low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein cholestreal in hypo and hyperthyroid patients are related to changes in free thyroxin, not to polymorphisms in LDL Receptor of cholesterol ester transferase protein genes. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1857-62.
5. Degroot Lg. Thyroid and the heart. Myo Clin Proc 1972; 47:864-71.
6. Agdeppa D, Macoron C, Mallik T, Schnuda ND. Plasma high density lipoprotein cholesterol in thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 1979; 47:726-9.
7. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-DeLeche 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.
8. Packard CJ, Shepherd J. Physiology of Lipoprotein Transport System: an Overview of Lipoprotein Metabolism. In: Betteridge DJ, Illingworth DR, Shepherd J (editors). Lipoproteins in Health and Disease. 1st ed. London: Arnold; 1995. 17-51.
9. Sundaram V, Hanna AN, Konerul L, Newman HA, Falko JM. 1977 Both hypothyroidism and hyperthyroidism enhance low-density lipoprotein oxidation. J Clin Endocrinol Metab. 82: 491-4.
۱۰. عزیزی فریدون، رئیس‌زاده فربد، رحمانی مازیار، صولتی مهرداد، اعرابی ماندانا، هدایتی مهدی. ارتباط سطح سرمی لیپوپروتئین‌ها، آپو لیپوپروتئین‌ها و فعالیت آنزیم پاراکسوناز سرمی با عملکرد تیروئید. مجله غدد درونریز و متابولیسم ایران. سال دوم، شماره ۷، صفحات ۱۵۱ تا ۱۵۸، ۱۳۷۹ .
11. 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.
12. Tan KC, Shiu SW, Kung AW. Effect of thyroid dysfunction on high density lipoprotien subfraction metabolism: roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:2921-4.
13. 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; 73: 837-41.
14. Abrams JJ, Grundy SM. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. J Lipid Res 1981; 22: 323-38.
15. Wilcox HG, Frank RA, Heimberg M. Effects of thyroid status and fasting on hepatic metabolism of apolipoprotein A-I. J Lipod Res. 1991; 32:395-405.
16. Fernandez V, Barrientos X, Kipreos K, Valenzyela A, Videla LA. Superoxide radical generation. NADPH oxidase activity, and cytochrome P-450 content of rat liver microsomal fractions in an experimental

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]

hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. Endocrinology. 1985; 117: 496-501.
17. CasCorbi I, Lule M, Morzikiewicz A, Andel C, Baumann G et al. Mutations in the human paraoxonase 1 gene: frequencies, allelic linkages and also citation with coronary artery disease. Pharmacogenetics 1999; 9:755-61.
18. 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.
19. Thompson GR, Soutar AK, Spengel FA, Jadhav A, Gavigan SJ, Myant NB. Defects of receptor-mediated low-density lipoptotein catabolism in homozygous familial hypercholesterolemia and hypothyroidism in vivo. Proc Natl Acad Sci USA. 1981; 78: 2591-5.
20. Soutar AK, Knight BL. Structure and regulation of the LDL receptor and its gene. Br Med Bull. 1990; 46: 891-916.
21. Tall AR. Plasma cholesteryl ester transfers protein. J Lipid Res. 1993; 34:1255-74.
22. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC. Lusis Ag et al. The yin and yang of oxidation in the development of the fatty streak. Arteroscler Tromb Vsc Biol. 1996; 16:831-42.
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(5):887-9.
24. Muls E, Blaton M, Rosseneu M, Lesaffre E, Lamerights G, De Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in hyperthyroidism before and after treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1982; 55:459-464.
25. Navab M, Hama SY, Hough GP, Hedrick CC et al. High-density associated enzymes: metabolism of apolipoptotein A-I. J Lipid Res. 1991; 32: 395-405
26. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. 1996 Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. Curr Opin Lipidol . 7:69-76.
27. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. 1995 Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest. 96:2882-91.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2025-11-22]