

مقایسه غلظت لیپوپروتئین (a) و چربی‌های سرم در بیماران مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید و افراد با عملکرد طبیعی تیروئید

کارون شاه ابراهیمی^{1*}، اعظم شریفی²، افشین الماسی³، روناک طبعی⁴، بابک ایزدی⁵، محمد کریمی⁶

1. استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

2. کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، گروه پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

3. دانشجوی دکتری آمار زیستی و اپیدمیولوژی، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

4. پزشک عمومی، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

5. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

6. کارشناس علوم آزمایشگاهی بخش آزمایشگاه، بیمارستان طالقانی، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: 91/09/20 تاریخ پذیرش: 92/03/08

چکیده

زمینه و هدف: بیماری کم کاری تیروئید تحت بالینی مرحله جبرانی قبل از کم کاری تیروئیدی آشکار می‌باشد. در کم کاری آشکار به علت افزایش لیپوپروتئین (a) به عنوان یک عامل آتروژنیک، خطر بیماری‌های ایسکمیک قلبی افزایش می‌یابد. ولی در مورد افزایش سطح سرمی آن در بیماران کم کاری تیروئید تحت بالینی بحث و اختلاف نظر وجود دارد. با توجه به آتروژن بودن لیپوپروتئین (a) و سایر چربی‌های سرم، این پژوهش با هدف مقایسه غلظت لیپوپروتئین (a) و چربی‌های سرم در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئید تحت بالینی و افراد با عملکرد طبیعی تیروئید انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تحلیلی مقایسه‌ای، 90 نفر از افراد مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان امام رضا (ع) و طالقانی شهر کرمانشاه (60 نفر مبتلا به کم کاری تیروئیدی تحت بالینی و 30 نفر سالم)، به روش نمونه‌گیری در دسترس مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد پس از مطابقت از نظر سن، جنس و ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای (بیماری‌های کبدی، کلیوی، مصرف دارو)، تحت آزمایش تعیین سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و سایر چربی‌های سرم قرار گرفتند.

یافته‌ها: در هر دو گروه مورد و شاهد، 16/7 درصد را مردان و 83/3 درصد را زنان تشکیل می‌دادند. در این پژوهش، اختلاف آماری معنی داری بین سطح سرمی لیپوپروتئین (a)، تری گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا و لیپوپروتئین با دانسیته پایین در دو گروه یافت نشد ($p>0/05$). همچنین ارتباطی بین لیپوپروتئین (a) و سایر چربی‌های سرم یافت نشد ($p>0/05$).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و سایر چربی‌های سرم در بیماران جوان با وزن طبیعی مبتلا به کم کاری تحت بالینی تیروئید افزایش نیافته و به نظر می‌رسد درمان زود هنگام در این بیماران ضرورتی ندارد.

واژگان کلیدی: چربی‌های سرم، لیپوپروتئین (a)، کم کاری تیروئیدی تحت بالینی

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، باغ ابریشم، بیمارستان امام رضا (ع)

Email: kshahebrahimi@gmail.com

مقدمه

کم کاری تیروئیدی (Hypothyroidism) خود ایمن یک بیماری اندوکرین بوده که در اثر ایجاد پروسه خود ایمنی به تدریج سبب کاهش عملکرد تیروئید می‌شود. در این بیماری یک مرحله جبرانی وجود دارد که طی آن افزایش TSH (Thyrotropin-Stimulating Hormone)، سطح هورمون‌های تیروئید را در حد طبیعی حفظ می‌کند. در این مرحله بیماران علائم و نشانه‌های ناچیزی دارند که کم کاری تیروئیدی تحت بالینی یا ساب کلینیکال نامیده می‌شود و از نظر آزمایشگاهی $5 < \text{TSH} < 10$ میکروواحد بر میلی‌لیتر و T_3 (Triiodothyronin) و T_4 (Thyroxine) طبیعی است. در مراحل بعدی، سطح T_4 آزاد سقوط کرده و میزان TSH افزایش بیش تری پیدا می‌کند و به بیش از 10 میکروواحد بر میلی‌لیتر می‌رسد. همچنین علائم و نشانه‌های بیماری به سرعت آشکار می‌شوند که به آن کم کاری تیروئیدی بالینی یا آشکار می‌گویند (1). کم کاری تیروئیدی آشکار یکی از فاکتورهای خطر بیماری‌های ایسکمیک قلب و عروق کرونر می‌باشد (2). در کم کاری تیروئیدی تحت بالینی نیز ممکن است اختلالات آتروژنیک لیپیدها مشاهده شود که موجب انسداد عروق کرونر می‌شود (3، 2).

بیماری عروق کرونر علت 28 درصد مرگ و میر در سال 1990 و 29 درصد در سال 2001 بوده است و به نظر می‌رسد که در سال 2030، 32/5 درصد مرگ و میر به همین دلیل باشد. طبق آمار، افزایش کلسترول خون سالیانه باعث 56 درصد موارد بیماری ایسکمیک قلب و 18 درصد سکتة مغزی می‌شود (3). همچنین اختلالات پروفایل چربی در همراهی با کم کاری تیروئیدی آشکار و تحت بالینی در بسیاری از مطالعات دیده شده است. مهم‌ترین این اختلالات شامل افزایش کلسترول (Cholesterol)، لیپوپروتئین با دانسیته کم (Low-density lipoprotein-LDL) و تری‌گلیسیرید (Triglycerides-TG) می‌باشد (4-6). مطالعه اتوپسی مبتلایان به کم کاری تیروئیدی آشکار در مقایسه با گروه کنترل، نشان‌دهنده آترواسکلروز پیشرونده شریان‌های کرونر می‌باشد (7).

لیپوپروتئین a (Lipoprotein (a)) یک ماده غنی از کلسترول در پلاسماي انسان است که برای اولین بار در سال 1963 مطرح شد. این ماده ترکیبی از ذرات LDL-C است که در آن آپوپروتئین B به لیپوپروتئین a باند شده است (8، 9). این ماده با ایجاد اختلال در جذب شدن پلاسمینوژن توسط گیرنده‌های خود در سطح سلول‌های پوششی عروق و فیبرین مانع از فعال شدن پلاسمینوژن و کاهش تشکیل پلاسمین می‌شود. این عمل موجب رسوب فیبرین در دیواره عروق شده و با افزایش تدریجی رسوب کلسترول روی شبکه فیبرین پلاک آترواسکلروسیک تشکیل می‌شود (10). مطالعات نشان داده است که سطوح بالای لیپوپروتئین a باعث تشدید آترواسکلروز و مهار فیبرینولیز می‌شود. سطح آن بیشتر به فاکتورهای ژنتیکی وابسته بوده و تحت تأثیر غذا و داروهای پایین آورنده چربی خون غیر از نیاسین قرار نمی‌گیرد (11، 12). در سال‌های اخیر لیپوپروتئین a به دلیل اثرات آتروژنیک بالقوه مورد توجه بسیار قرار گرفته است. تحقیقات اپیدمیولوژیک نشان داده است که ارتباط مستقیمی بین افزایش هم‌زمان مقادیر LP(a) و LDL از یک سو و شیوع بیماری‌های عروق کرونر از سوی دیگر وجود دارد (13، 14). اما طبق مطالعات انجام شده در مورد افزایش سطح LP(a) در کم کاری تیروئیدی تحت بالینی هم‌چنان بحث و اختلاف نظر وجود دارد (2). با توجه به مرگ و میر بیماران مبتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلب، خاموش ماندن بیماری تا زمان ایجاد عوارض آن و از طرفی تحمیل هزینه‌های فراوان به بخش بهداشتی درمانی کشور، جلوگیری از عوامل ایجادکننده و خطرناک این بیماری بسیار حائز اهمیت است. همچنین با توجه به فرایند مولکولی پاتوژنز در کم کاری تیروئیدی تحت بالینی، سنجش سطح سرمی LP(a) به عنوان یک عامل آتروژنیک در این بیماران می‌تواند ما را به درمان سریع‌تر و کامل‌تر این بیماری و جلوگیری از عوارض قلبی آن هدایت کرده و از ایجاد خسارات جانی و مالی پیشگیری نماید. بنابراین هدف از انجام این پژوهش مقایسه غلظت LP(a) در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئیدی تحت بالینی و افراد سالم بود تا بر پایه

نتایج حاصل از آن بتوان راهکارهای مقتضی را جهت درمان زود هنگام این بیماران پیشنهاد نمود.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش که با مجوز شماره 6070 کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به تصویب رسید، طبق روش تحلیلی کنترل‌دار، دو گروه کم کاری تیروئیدی تحت بالینی و سالم (از اول فروردین تا پایان اسفند 1389) مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کم کاری تیروئیدی تحت بالینی از میان افراد مراجعه کننده به درمانگاه فوق تخصصی غدد بیمارستان امام رضا(ع) و طالقانی شهر کرمانشاه که دارای معیارهای تشخیصی کم کاری تیروئیدی تحت بالینی ($10 < \text{TSH} < 5$ میکروواحد بر میلی‌لیتر و T_4, T_3 طبیعی) بوده و شاخص توده بدنی ($\text{Body Mass Index-BMI}$) آنها در محدوده طبیعی 19-25 کیلوگرم بر مترمربع بود، با در نظر گرفتن معیارهای خروج انتخاب شدند. معیارهای خروج شامل: بیمارانی که در 6 ماه گذشته تحت درمان با لووتیروکسین، گلوکوکورتیکوئید، آسپرین، آمیودارون، داروهای کاهنده چربی خون، قرص‌های جلوگیری از بارداری، آنتاگونیست‌های دوپامین مانند متوکلوپرامید و دومپریدون، مبتلایان به دیابت و خانم‌های باردار بود که از مطالعه حذف شدند. با توجه به نتایج مطالعات قبلی، تعداد نمونه در گروه سالم 30 نفر و در گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی 60 نفر (با نسبت 1 به 2) با اطمینان 95 درصد و توان آزمون 90 درصد تعیین شد (15). پس از تأیید ابتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی در آزمایشات انجام شده در بیماران مشکوک در درمانگاه امام رضا(ع) و طالقانی، پرسش‌نامه‌ای ساختار یافته حاوی اطلاعاتی از قبیل سن، جنس، BMI، تست‌های عملکرد تیروئید و سابقه بیماری‌های زمینه‌ای (از قبیل بیماری‌های ایسکمیک قلبی، بیماری‌های کبدی، کلیوی، مصرف دارو) تکمیل گردید و جهت انجام آزمایشات LP(a) و چربی‌های سرم به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا(ع) ارجاع شدند. همچنین در مورد گروه سالم پس از تأیید عملکرد طبیعی تیروئید و

همسان‌سازی از نظر سن، جنس و ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای (بیماری‌های کبدی، کلیوی، مصرف دارو) با گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی، جهت انجام آزمایشات فوق به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا(ع) ارجاع شدند. در این مرحله پس از 12-10 ساعت ناشتا بودن سطح سرمی LP(a) (با استفاده از دستگاه هیتاچی 902 و کیت LP(a) شرکت پارس آزمون)، سطح چربی‌های سرم (با استفاده از روش RAαT کیت شرکت پارس آزمون) و سطح T_4, T_3 و TSH (به روش الیزا با استفاده از دستگاه استات فکس (State Fax) و کیت شرکت مونوباند (Monobind)) توسط یک تکنسین مورد سنجش قرار گرفت. داده‌ها پس از جمع‌آوری وارد نرم افزار SPSS نسخه 18 شدند و با استفاده از آمار توصیفی و آزمون‌های کای دو، تی تست، برابری واریانس‌ها و نرمال بودن داده‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

در این پژوهش، از 60 بیمار مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی 10 نفر (16/7 درصد) را مردان و 50 نفر (83/3 درصد) را زنان تشکیل می‌دادند و از 30 نفر سالم 5 نفر (16/7 درصد) مرد و 25 نفر (83/3 درصد) زن بودند. دو گروه از نظر جنسیت تفاوت آماری معنی داری با هم نداشتند ($p=0/74$). همچنین اختلاف آماری معنی داری بین BMI و سطح سرمی T_4, T_3 ، LP(a)، تری گلیسرید، کلسترول، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (High -HDL density lipoprotein) و LDL بین دو گروه مشاهده نشد. اما سطح سرمی TSH در دو گروه اختلاف آماری معنی داری را نشان داد ($p=0/001$). میانگین LP(a) در کل افراد مورد مطالعه (76/22) 43/99 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی (88/51) 46/88 میلی‌گرم در دسی‌لیتر و در گروه سالم (30/18) 36/97 میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد. قابل ذکر است که برای نرمال شدن داده‌ها، از تبدیل رادیکالی و لگاریتمی بهره گرفته شد و نتایج آزمون t student پس از تبدیل ارایه گردیده

است (جدول 1). هم چنین ارتباطی بین سطح سرمی لیپوپروتئین a با سایر چربی‌های سرم در هر دو گروه مشاهده نشد (جدول 2).

جدول 1. مقایسه میانگین متغیرهای اندازه‌گیری شده در گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی و سالم

p	هایپوتیروئیدی تحت بالینی n=60		متغیر
	سالم n=30	میانگین ± انحراف معیار	
0/76	34/63 ± 12/37	34/4 ± 13/07	سن (سال)
0/081	23 ± 1/95	22/08 ± 2/5	BMI (کیلوگرم بر مترمربع)
0/001	2/84 ± 1/08	8/24 ± 0/9	TSH (میکروواحد بر میلی‌لیتر)
0/12	1/27 ± 0/29	1/37 ± 0/24	T3 (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
0/37	6/13 ± 0/86	6/23 ± 0/7	T4 (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
0/87	36/97 ± 30/18	46/88 ± 88/51	LP(a) (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
0/63	131/37 ± 72/54	124/55 ± 88/14	تری‌گلیسرید (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
0/92	178/87 ± 43/87	179/86 ± 44/4	کلسترول (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
0/28	108/77 ± 36/79	101/15 ± 30/86	LDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)
0/39	43/5 ± 12/99	46/05 ± 14/2302	HDL (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)

جدول شماره 2. ارتباط بین LP(a) با سایر چربی‌های سرم در دو گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی و سالم

چربی‌های سرم				میزان همبستگی	LP(a)	سالم
HDL	LDL	Chol	TG			
0/343	0/012	0/052	-0/188	p	LP(a)	سالم
0/064	0/948	0/785	0/321			
0/146	0/131	0/137	0/107	میزان همبستگی	LP(a)	هایپوتیروئیدی تحت بالینی
0/217	0/271	0/248	0/368			

بحث

پژوهش حاضر می‌باشد. از سوی دیگر، در پژوهش‌های انجام شده توسط لوبوشیزکی در فلسطین اشغالی (20)، گانوتا‌کاز در یونان (21) و کونگک در هنگ‌کنگ (22)، غلظت LP(a) در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به افراد سالم افزایش معنی داری یافته بود که این اختلاف می‌تواند ناشی از بالا بودن میانگین سنی افراد، عدم توجه به BMI آنها و همچنین بررسی زنان میان‌سال و مسن در پژوهش‌های ذکر شده باشد. به طور مثال لوبوشیزکی تنها به بررسی زنان میان‌سال پرداخته است که BMI آنها بالاتر از 25 کیلوگرم بر مترمربع بوده و در رده

در این پژوهش، افزایش معنی داری در سطح سرمی LP(a) در گروه مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به افراد سالم مشاهده دیده نشد (p=0/87). در پژوهش‌های مشابهی که توسط بیهان در ترکیه (16)، لی در کره جنوبی (17)، دانتاس و تازوتزاس در یونان (18، 19) انجام شد، غلظت LP(a) در گروه مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی نسبت به افراد سالم مشابه که از نظر سن و جنس کاملاً مطابقت داشتند، اندکی افزایش داشت، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود که مشابه یافته‌های

اختلاف در این پژوهش‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت در گروه‌های مختلف مورد مطالعه از نظر سنی، جنسی، تغذیه‌ای و ژنتیک باشد. از سوی دیگر در برخی مطالعات مشخص شده است که هایپوتیروئیدی تحت بالینی اتوایمیون نمی‌تواند بر میزان چربی‌های سرم تأثیرگذار باشد و ارتباطی بین LP(a) و سایر چربی‌های سرم در دو گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی و سالم مشاهده نشده است (17، 28، 29) که مشابه یافته‌های این پژوهش می‌باشد. از جمله محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به کم بودن حجم نمونه اشاره نمود و پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده با حجم نمونه بیش تری انجام شود.

نتیجه‌گیری

به طور کلی با توجه به نتایج این مطالعه، سطح سرمی لیپوپروتئین (a) و سایر چربی‌های سرم در بیماران جوان با وزن طبیعی مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی افزایش نیافته و به نظر می‌رسد درمان زودهنگام در این بیماران ضرورتی ندارد و می‌توان درمان را تا زمان بروز هایپوتیروئیدی آشکار به تعویق انداخته و بیماران را هر سال تحت پیگیری قرار داد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دانشکده پزشکی و نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به شماره قرارداد 87101 می‌باشد. بدین وسیله از همکاری تمام عزیزان شرکت‌کننده در طرح و اعضای محترم کمیته پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و کارکنان محترم کتابخانه، قدردانی می‌شود.

منابع

1. Fauci A, Kasper D, Hauser E, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Principles of Harrison's internal medicine (Metabolic & Endocrine). Translated by Sotoudehnia

اضافه وزن قرار داشته‌اند (20). همچنین در مطالعه گائوتاکاز، زنان بالای 60 سال بدون در نظر گرفتن BMI مورد بررسی قرار گرفته‌اند (21).

در پژوهش ما اختلاف معنی‌داری میان سطح سرمی تری‌گلیسرید، کلسترول، HDL و LDL در بیماران مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی و افراد سالم مشاهده نشد اما دانتاس گزارش نمود که در افراد مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی سطح کلسترول طبیعی یا مختصری افزایش داشته است. علاوه بر آن LDL افزایش و HDL کاهش یافته است. همچنین وی اظهار می‌نماید که در مورد عملکرد هورمون‌های تیروئید بر روی غلظت LP(a) هنوز ابهام وجود دارد. به دلیل اینکه در مطالعات مختلف هم افزایش و هم عدم تغییر آن گزارش شده است. این عدم تطابق اغلب به علت پلی‌مورفیسم ژنتیکی در آپولیپروتئین a (Apolipoprotein(a)) و همچنین تفاوت بین گروه‌های مختلف مورد مطالعه می‌باشد (18). کارن و همکاران نیز در مطالعه خود دریافتند که کلسترول، تری‌گلیسرید و آپوپروتئین‌ها در دو گروه هایپوتیروئیدی تحت بالینی و سالم تفاوتی ندارند ولی میزان HDL در گروه مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی کمتر می‌باشد (23). در بزرگ‌ترین مطالعه مقطعی که توسط کاناریز و همکاران انجام گرفت، مشخص شد که به موازات کاهش عملکرد تیروئید، کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL افزایش یافتند (24). یافته‌های پژوهش منصوریان نیز حاکی از آن بود که میزان کلسترول و LDL در گروه مبتلا به هایپوتیروئیدی تحت بالینی بیشتر از گروه سالم بود ($p < 0/05$) (25). ویرهاپر و همکاران در مطالعه خود بیان کردند که اگرچه کلسترول و LDL در هایپوتیروئیدی آشکار به طور واضح افزایش می‌یابند، اما هیچ تفاوتی بین افراد سالم و موارد تحت بالینی وجود ندارد (26). در مطالعه کانترک نیز مشخص شد که تفاوت معنی‌داری بین سطوح تری‌گلیسرید، HDL و LDL در دو گروه سالم و هایپوتیروئیدی تحت بالینی وجود ندارد (27) که مؤید یافته‌های پژوهش ما می‌باشد. علت

- turnover. *Atherosclerosis*. 1993;101(1):61-8.
12. Sacks FM, Gerhard M, Walsh BW. Sex hormones, lipoproteins, and vascular reactivity. *Current opinion in lipidology*. 1995;6(3):161-6.
 13. Rifai N, Bachorik PS, Albers JJ. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Textbook of clinical chemistry*. 3rd ed. Philadelphia: W.B Saunders company; 1999.p. 610-809.
 14. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a): structure, measurement and clinical significance. *Handbook of lipoprotein testing*. Washington: AACC Press; 1997.p.283-308.
 15. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kilinç C, Gündoğan M, Kutluay T. Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levothyroxine therapy. *Endocrine journal*. 1996;43(6):731-6.
 16. Beyhan Z, Ertürk K, Uckaya G, Bolu E, Yaman H, Kutlu M. Restoration of euthyroidism does not improve cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism in the short term. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29(6):505.
 17. Lee W-Y, Suh J-Y, Rhee E-J, Park J-S, Sung K-C, Kim S-W. Plasma CRP, apolipoprotein A-1, apolipoprotein B and Lp (a) levels according to thyroid function status. *Archives of medical research*. 2004;35(6):540-5.
 18. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-93.
 19. Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein (a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid*. 2000;10(9):803-8.
 20. Luboshitzky R, Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. *Neuroendocrinology Letters*. 2004;25(4):264-8.
 21. Ganotakis ES, Mandalaki K, Tampakaki M, Malliaraki N, Mandalakis AH, Asareh MH. Tehran, Iran. Argmand publication. 2010.p.155-6.
 2. Fatourechi V. Is subclinical hypothyroidism a risk factor for coronary artery disease. *Int J Endocrinol Metab*. 2005;2:63-6.
 3. Ichiki T. Thyroid hormone and atherosclerosis. *Vascular pharmacology*. 2010;52(3):151-6.
 4. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Current cardiology reports*. 2004;6(6):451-6.
 5. Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD, Bairaktari ET, Tsironis LD, Tsatsoulis A, et al. Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid*. 2003;13(4):365-9.
 6. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(4):1533-8.
 7. Steinberg AD. Myxedema and coronary artery disease-a comparative autopsy study. *Annals of Internal Medicine*. 1968;68(2):338-44.
 8. Berg K. A new serum type system in man-the Lp system. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1963;59(3):369-82.
 9. Zioncheck T, Powell L, Rice G, Eaton D, Lawn R. Interaction of recombinant apolipoprotein (a) and lipoprotein (a) with macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87(3):767-71.
 10. Marcovina SM, Koschinsky ML. Evaluation of lipoprotein (a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Current opinion in lipidology*. 2003;14(4):361-6.
 11. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein (a) concentration and

26. Vierhapper H, Nardi A, Grösser P, Raber W, Gessl A. Low-density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000;10(11):981-4.
27. Canturk Z, Çetinarlan B, Tarkun I, Zafer Canturk N, Özden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocrine research*. 2003;29(3):307-16.
28. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ, Kukuvtis A, Bairaktari ET, Elisaf MS, et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(6):705-10.
29. Brenta G, Berg G, Arias P, Zago V, Schnitman M, Muzzio ML, et al. Lipoprotein alterations, hepatic lipase activity, and insulin sensitivity in subclinical hypothyroidism: response to L-T4 treatment. *Thyroid*. 2007;17(5):453-60.
- E, Vrentzos G, et al. Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. *Angiology*. 2003;54(5):569-76.
22. Kung A, Pang R, Janus E. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. 1995;43(4):445-9.
23. Caron P, Calazel C, Parra H, Hoff M, Louvet J. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-thyroxine therapy. *Clinical endocrinology*. 1990;33(4):519-23.
24. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of internal medicine*. 2000;160(4):526-34.
25. MansourianAzad R, Ghaemi E, Ahmadi AR. Serum lipid level alternation in subclinical hypothyroid patients in Gorgan (South east of Caspian sea). *Journal of Chinese Clinical Medicine*. 2008, 4(3): 4-5.