



جامعة دمشق
كلية الطب البشري

انتشار قصور الدرق لدى مرضى فرط كوليسترول الدم Prevalence of Hypothyroidism in a Population of Patients with Hypercholesterolemia

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

برئاسة

الأستاذة الدكتورة ريم السيد حسن

وإشراف

الأستاذ الدكتور ماهر خضر

إعداد

الدكتورة اقبال حامد سليمان

الفهرس

الصفحة

٤

الملخص:

المقدمة النظرية:

- ٦ • مقدمة
- ٦ • البروتينات الشحمية:
 - ٦ - تصنيف البروتينات الشحمية
 - ٧ - استقلاب البروتينات الشحمية
 - ١١ - البروتينات الشحمية والتصلب العصيدي
 - ١٣ - تقييم مستوى الكولسترول في المصل
 - ١٤ - مقاصد وأهداف معالجة فرط كوليسترول الدم
 - ١٦ - الأسباب الثانوية لفرط شحوم الدم
- قصور الدرق:
 - ١٦ - لمحة عن فيزيولوجيا الدرق
 - ١٧ - المحور الوطائي - النخامي - الدرق
 - ١٨ - تقييم وظائف الدرق
 - ١٩ - قصور الدرق: التشخيص - الأعراض والتظاهرات السريرية - الاضطرابات المخبرية المرافقة - الأسباب
- اضطرابات الشحوم في قصور الدرق
- ٢٢ • تأثير المعالجة بالهرمون الدرق على مستوى الكوليسترول في المصل
- ٢٥ • قصور الدرق كعامل خطر للأمراض القلبية الوعائية
- ٢٦ • خطر المعالجة بالاستاتينات عند مرضى قصور الدرق

الدراسة العملية :

٢٩	• أهمية الدراسة
٢٩	• أهداف الدراسة
٢٩	• المواد والطرق ومكان الدراسة
٣٣	• النتائج والمناقشة
٤١	• الاستنتاج
٤٢	• المقارنة بالدراسات العالمية
٤٤	• التوصيات
٤٥	<u>المراجع:</u>

الملخص

يعد قصور الدرق سبباً هاماً لفرط كولسترول الدم، وأن فرط كولسترول الدم المسبب بقصور درق يمكن معالجته بسهولة بإعاضة الهرمون الدرقي، ونرى ضرورة التأكيد على تحري وظائف الدرق عند مرضى فرط كولسترول الدم، لذا أجرينا مسحاً لانتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري عند مرضى لديهم مستويات كولسترول مختلفة، وتحرينا العلاقة بين مستويي الTSH والكولسترول الكلي في المصل.

الطرق: تم إجراء وظائف درق (TSH, FT₄) لـ ٣٢٠ مريض لديهم مستوى الكولسترول في المصل ≤ 200 مغ/دل، وقسمنا المرضى حسب مستوى الكولسترول إلى ثلاث مجموعات. I لديها الكولسترول 200-239 مغ/دل، مجموعة II لديها الكولسترول بين 240-299 مغ/دل، مجموعة III لديها الكولسترول ≤ 300 مغ/دل. وضع تشخيص قصور الدرق تحت السريري عندما كان الTSH مرتفعاً مع FT₄ طبيعي، وقصور الدرق السريري عندما كان الTSH مرتفعاً مع FT₄ منخفض.

النتائج: كانت نسبة انتشار قصور الدرق في عينة الدراسة ٧,١٨% (١,٨٧% سريري، ٥,٣١% تحت سريري). نسبة الانتشار عند الرجال ٣,٨٧% (٠,٦٤% سريري، ٣,٣٢% تحت سريري)، أما عند النساء فقد كانت النسبة ١٠,١٣% (٣,٠٣% سريري، و ٧,٢٧% تحت سريري). وقد تبين وجود فرق احصائي هام في انتشار قصور الدرق بين المجموعات الثلاثة عند كل من الرجال والنساء، حيث ارتفعت نسبة انتشار قصور الدرق عند الرجال من ١,٦% في المجموعة I إلى ٢,٨٥% في المجموعة II و ١٢% في المجموعة III ($P > 0,05$)، أما عند النساء فقد ارتفعت النسبة من ٥% في المجموعة I إلى ١٠,٤٤% في المجموعة II و ١٨,٤% في المجموعة III ($P > 0,05$). كان هناك علاقة ارتباط خطي إيجابية بين مستويي الكولسترول الكلي و الTSH في المصل ($R = 0,22$). عند الرجال و ١,٨٠% عند النساء)، و كل زيادة في مستوى TSH بمقدار ١ ميللي وحدة/الليتر ترافقت مع زيادة في الكولسترول الكلي بمقدار ٦,٥٧ مغ/دل عند الرجال، و ٣,١٣٩ مغ/دل عند النساء.

الخلاصة: إن انتشار قصور الدرق بين مرضى فرط كولسترول الدم مرتفع نسبياً، و يصل إلى ١٢% عند الرجال في متوسط العمر، و ١٨,٤% عند النساء في متوسط العمر، ونصح بإجراء وظائف درق لمرضى فرط كولسترول الدم خاصةً عند النساء في متوسط العمر.

الدراسة النظرية

مقدمة:

إن قصور الدرق مرض واسع الانتشار وخاصةً عند النساء في متوسط العمر، وقد تبين أنه يشكل عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية وكثيراً ما يترافق مع فرط كوليسترول الدم ، وأن فرط الكوليسترول المسبب بقصور الدرق السريري أو تحت السريري يمكن معالجته بسهولة بإعاضة الهرمون الدرقي، كما أن بعض مرضى قصور الدرق السريري عندهم درجة من الاعتلال العضلي وبالتالي زيادة خطورة الانحلال العضلي عند معالجتهم بالاستاتينات ، من هنا تأتي أهمية تحري الوظيفة الدرقية عند مرضى فرط كوليسترول الدم

البروتينات الشحمية :

البروتينات الشحمية هي معقدات كبيرة كروية تتقل الشحوم (بشكل رئيسي الشحوم الثلاثية و الكوليسترول المؤستر) عبر سوائل الجسم (البلازما، السائل الخلالي، اللف) من وإلى النسيج. تملك البروتينات الشحمية لباً كارهاً للماء يتألف من (شحوم ثلاثية ،كوليسترول مؤستر) محاطاً بطبقة محبة للماء تتألف من (شحوم فوسفورية ، كوليسترول غير مؤستر)، وتملك أيضاً بروتينات خاصة تدعى أبو ليبوبروتينات (صميم البروتينات الشحمية) تلعب دور تميم لأنزيمات هامة في استقلاب البروتينات الشحمية، وتتواسط ربط البروتينات الشحمية إلى المستقبلات الخلوية^١.

تصنيف البروتينات الشحمية^{٢-١} :

تقسم البروتينات الشحمية في المصل اعتماداً على كثافتها النسبية و التي تعتمد بدورها على نسبة كمية الشحوم /البروتين بالجزئية إلى خمسة أصناف رئيسية::

١.الدقائق الكيلوسية: وهي جزيئات كبيرة جداً تحمل شحوم الوجبة الطعامية، ترتبط مع أبوبروتينات عديدة أهمها: B٤٨, AI, AII, E, CII, CIII

٢. البروتينات الشحمية ذات الكثافة المنخفضة جداً (VLDL) Very Low Density Lipoprotein : تحمل الشحوم الثلاثية داخلية المنشأ وبدرجة أقل الكوليسترول، الأبوبروتين المتعلق بها: E, CII, B١٠٠.

٣.البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (I D L) Intermediate Density Lipoprotein :تحمل استرات الكوليسترول والشحوم الثلاثية ترتبط بالأبوبروتين E, CIII, B١٠٠ .

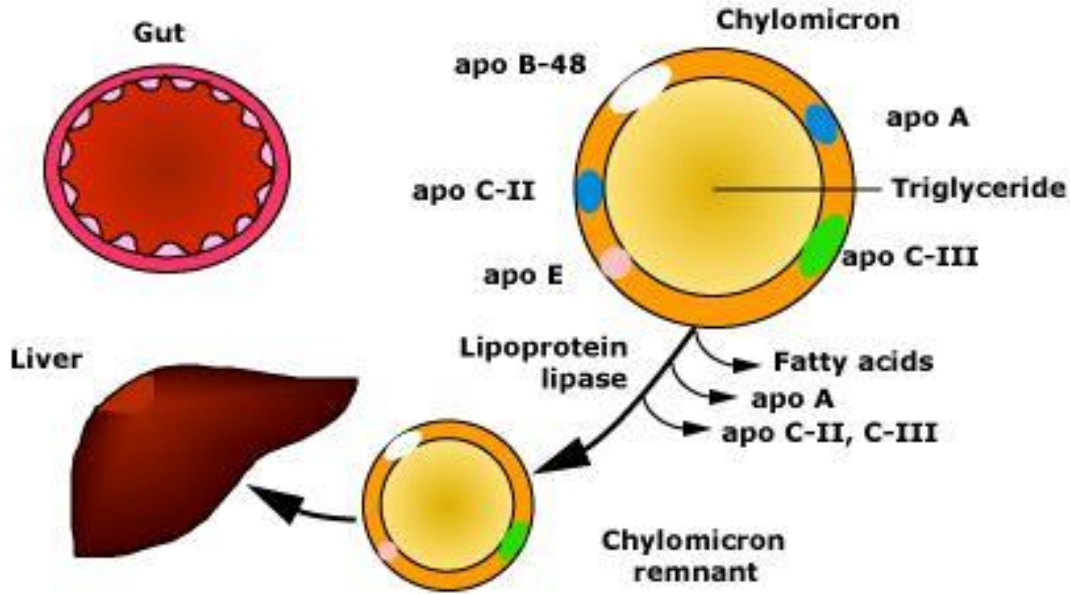
٤. البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة (LDL) Low Density Lipoprotein : تحمل الكوليسترول المؤستر وتتميز بالأبوبروتين B١٠٠.

٥. البروتينات الشحمية عالية الكثافة (High Density Lipoprotein (HDL): أيضا تحمل الكولسترول المؤسّتر ترتبط بالأپروتينين AI, AII, C.

استقلاب البروتينات الشحمية:

الطريق الخارجي^٢

يبدأ الطريق الخارجي (الشكل ١٠) في الأمعاء بامتصاص الكولسترول و الحموض الدسمة من الوجبات. ترتبط الحموض الدسمة الحرة داخل الخلية المعوية بالجليسيرول لتشكل الشحوم الثلاثية، ويؤسّتر الكولسترول بواسطة إنزيم أسيل كوانزيم A كولسترول أسيل ترانسفراز (ACAT) Acyl –coenzyme A cholesterol acyltransferase



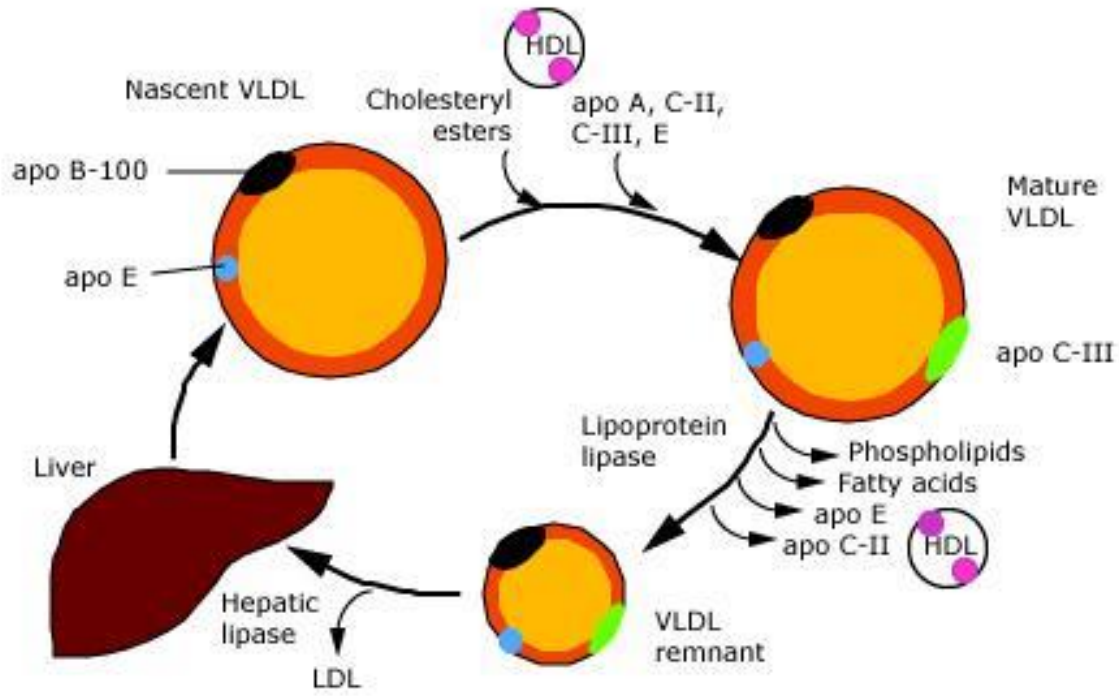
الشكل (١) الطريق الخارجي لاستقلاب البروتينات الشحمية

امتصاص الكولسترول و الحموض الدسمة من الوجبات _ ارتباط الحموض الدسمة الحرة داخل الشحوم الثلاثية وأسترة الكولسترول _ تجميع الكولسترول المؤستر والشحوم الثلاثية داخل الأبوبروتين الأساسي فيها الأساسي فيها هو B٤٨ _ اكتساب الأبو CII,E عندما تدخل إلى الدقائق الكيلوسية وتحرير الحموض الدسمة _ تصفية البقايا الكيلوسية من الدوران عبر مستقبلات الألفة العالية للأبو E

الأبو CII هو عامل تميم ل LPL الذي يجعل الدقائق الكيلوسية أصغر في الحجم من خلال حلمة الشحوم الثلاثية لللب الدقائق الكيلوسية وتحرير الحموض الدسمة، والحموض الدسمة المتحررة تستخدم كمصدر للطاقة أو تحول الى شحوم ثلاثية أو تخزن في النسيج الشحمي.

تدعى النواتج النهائية لاستقلاب الدقائق الكيلوسية البقايا الكيلوسية والتي تصفى من الدوران عبر مستقبلات بقايا الدقائق الكيلوسية الكبدية ذات الألفة العالية للأبو E والكبد يقوض هذه البقايا الكيلوسية، كما تنتقل بعض مركبات السطح المغلف لبقايا الدقائق الكيلوسية لتدخل في تفاعلات لتشكيل البروتينات الشحمية عالية الكثافة.

الطريق الداخلي^٢



الشكل (٢) الطريق الداخلي لاستقلاب البروتينات الشحمية^(٢)

الاصطناع الكبدي لجزيئات VLDL الوليدة التي تحوي على الأبو E, B١٠٠ _ إضافة الكولسترول المؤسّر وأبوبروتينات أخرى بعضها يشتق من استقلاب HDL لتشكل جزيئات VLDL الناضجة _ حملة الشحوم الثلاثية للـ VLDL حديث التكون والغني بالشحوم الثلاثية بفعل LPL ليعطي IDL _ تصفية بقايا VLDL (IDL) من الدوران بواسطة مستقبلات في الكبد، أو حلمتها بواسطة ليباز الشحوم الثلاثية الكبدية لتعطي جزيئات LDL التي تحوي على الأبو B١٠٠ .

يبدأ الطريق الداخلي (الشكل ٢٠) بالاصطناع الكبدي لجزيئات VLDL الوليدة التي تحوي على الأبو E, B١٠٠ ، يضاف إليها الكولسترول المؤسّر وأبوبروتينات أخرى بعضها يشتق من استقلاب HDL لتشكل جزيئات VLDL الناضجة .

تحوي جزيئات VLDL لباً شحمياً من الشحوم ثلاثية (٦٠% من كتلتها) والكولسترول مؤسّر (٢٠% من كتلتها) محاطاً بغلاف سطحي يحمل أبو بروتينات أهمها؛ الأبو CII الذي يلعب دور تميم لإنزيم LPL، الأبو CIII الذي يثبط هذا الإنزيم، والأبو B و E اللذان يخدمان كلجائن لمستقبلات LDL.

يتم حلزمة الشحوم الثلاثية للـ VLDL حديث التكون والغني بالشحوم الثلاثية بفعل LPL، وبعد أن يتم حل الشحوم يتناقص حجم اللب، وماتبقى من VLDL يكون أفقر بالشحوم ويسمى البروتين الشحمي متوسط الكثافة IDL، وهذا أيضا يخضع لعملية حلزمة للشحوم الثلاثية لللب بشكل مشابه لما يحدث للدقائق الكيلوسية. تنقل بعض المكونات السطحية الزائدة لبقايا VLDL (IDL) متضمنةً الفوسفوليبيدات، والكوليسترول غير المؤسّتر و الأبوليبوبروتين A,C,E إلى HDL.

إن بقايا VLDL (IDL) إما أن تصفى من الدوران بواسطة مستقبلات في الكبد، أو تحلّمه بواسطة ليباز الشحوم الثلاثية الكبدية لتعطي جزيئات LDL التي تحوي على الأبو B₁₀₀. يحوي هذا الأخير لباً كولسترولياً مؤسّتراً وكمية أقل من الشحوم الثلاثية، وغني بالأبو B₁₀₀ والذي يشكل لجين يربطه إلى مستقبلات LDL، حيث يمكن قطبه من قبل مستقبلاته في النسيج الكبدى وغير الكبدى، فإذا دخل مستقبلاته الكبدية يتم قلبه الى حموض صفراوية تفرز للمعة المعوية، أما في النسيج خارج الكبدى يمكن أن يستخدم لانتاج الهرمونات، أو لاصطناع أغشية الخلايا، أو يخزن بالشكل المؤسّتر.

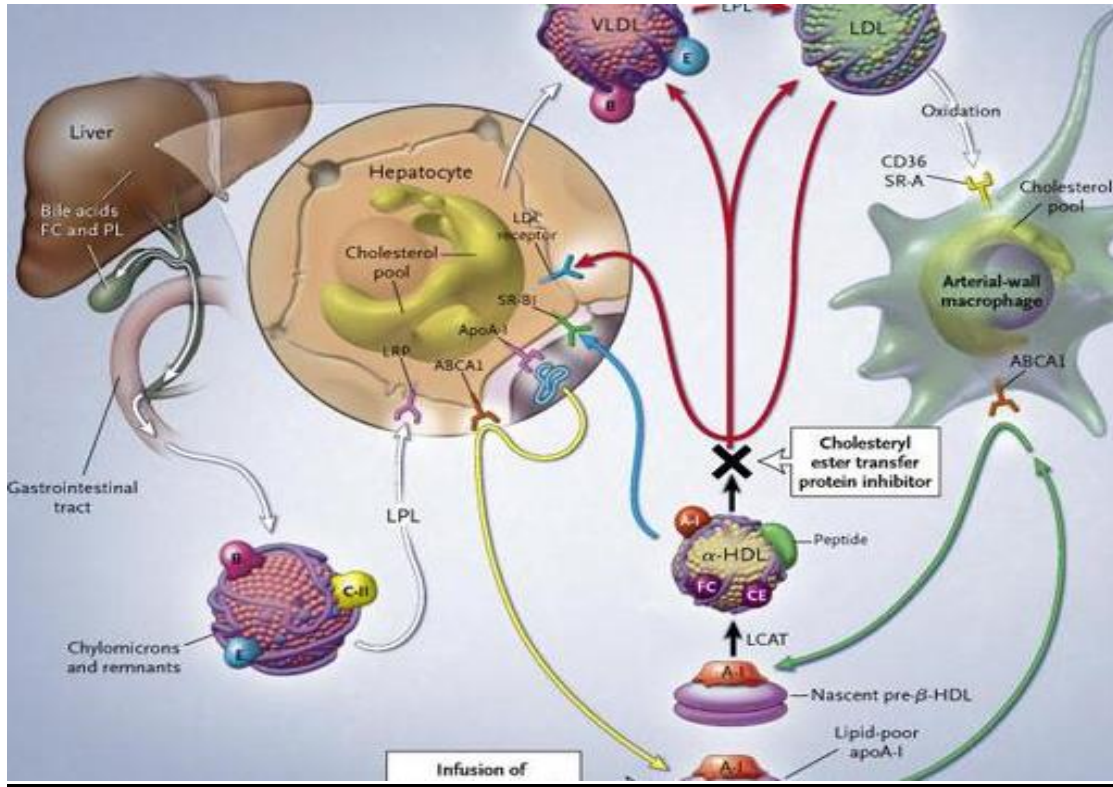
البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL):^٢

يتضمن تصنيع واستقلاب HDL الخطوات التالية (الشكل <٢٣>):

-الاصطناع الكبدى والمعوي لجزيئات HDL وليدة Pre_peta HDL صغيرة الحجم مؤلفة من شحوم فوسفورية وأبوبروتين.

-اكتساب المكونات السطحية (شحوم فوسفورية، كولسترول، أبوبروتينات) من بقايا الدقائق الكيلوسية و جزيئات VLDL مستنفذة الشحوم الثلاثية .

-اكتساب المزيد من الكوليسترول الحر من النسيج المحيطية ومن البروتينات الشحمية الأخرى، إذ تكون جزيئات HDL الوليدة فقيرة نسبياً بالكوليسترول ، يلعب الأبو AI الموجود على سطح جزيئة HDL دوراً أساسياً في هذه العملية حيث يعمل كبروتين ناقل للإشارة ليحرّك الكوليسترول المؤسّتر من التجمعات داخل الخلية كما يفعل إنزيم لسثين كولسترول أسيل ترانسفيراز (Lecithin-cholesterol acyltransferase(LCAT) الذي يؤسّتر الكوليسترول الحر (غير المؤسّتر) بعد انتشاره إلى داخل الـ HDL لتتحول إلى جزيئات alpha_HDL ناضجة.



الشكل (٣) النقل العكسي للكلسترول^(٢)

نقل الكلسترول و الشحوم الثلاثية من قبل الدقائق الكيلوسية والبروتينات الشحمية الأخرى من الأمعاء (السهم الأبيض)، ومن قبل LDL, VLDL من الكبد (السهم الأصفر). في النقل العكسي للكلسترول يتفاعل الأبو AI مع APCA1 ويزيل الكلسترول الزائد من الخلايا ليشكل Pre_peta HDL (السهم الأخضر)، Pre_peta HDL تتحول إلى alpha HDL ناضجة من خلال LCAT (السهم الأسود). يعود HDL إلى الكبد بطريقتين هما: القبط النوعي للكلسترول من قبل SR-B1 (السهم الأزرق) أو نقل الكلسترول المؤسّر من قبل CEPT إلى VLDL و LDL ABCA1: الناقل المعلب الرابط للATP-binding cassette transporter ١ : لستين كولسترول أسيل ترانسفيراز lecithin-cholesterol acyltransferase . SR-B١ المستقبلات الكانسة نمط B . CETP: البروتين الناقل للكلسترول المؤسّر cholesteryl ester transfer protein،

يبدو أن البروتين المنظم لهجرة الكلسترول يلعب دوراً هاماً في قبط الكلسترول الخلوي من قبل HDL من خلال تعزيز النقل داخل الخلوي للكلسترول إلى سطح الخلايا.

تسهل البروتينات الناقلة للشحوم مثل البروتين الناقل للكلسترول المؤسّر Cholesterol ester transefer protein (CETP) حركة استرات الكلسترول المصنعة حديثاً إلى البروتينات الشحمية الحاوية على الأبو B (VLDL,IDL,LDL) ، يمكن عندئذ للكلسترول أن يعطى للنسج لاستخدامه في تصنيع الهرمونات الستيروئيدية أو ليتم تخزينه.

إن التأثير النهائي للخطوتين الأخيرتين هو إزالة الكوليسترول الزائد من الخلايا .

البروتين الشحمي (a) [LP(a)] Lipoprotein (a):^٢

إن البروتين الشحمي (a) هو شكل خاص من ال LDL، يتم تركيبه خارج الخلايا من ارتباط الأبوبروتين (a) مع الأبو B١٠٠ الموجود على سطح جزيئة ال LDL برابطة ثنائية الكبريت، عمله الأساسي تعطيل تفعيل البلاسمينوجين ومنع تشكل البلاسمين على سطح الخثرة مما يقلل من انحلال الخثرة.

البروتينات الشحمية و التصلب العصيدي:

يشكل اضطراب استقلاب البروتينات الشحمية العامل المؤهب الأهم للتصلب العصيدي، حيث يقدر انتشار اضطراب الشحوم عند المصابين بالداء القلبي الإكليلي السابق لأوانه بحوالي أكثر من ٧٠%.^٣

١ - البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL): إن ارتفاع تراكيز البروتينات الشحمية الحاوية على الأبو B-١٠٠ يمكن أن يحدث التصلب العصيدي حتى في غياب عوامل الخطر الأخرى، يُعتقد أن الحديثة البدنية لتشكل العصيدة هي احتباس البروتينات الشحمية الحاوية على الأبو B١٠٠ تحت البطانة عن طريق تفاعل متواسط بالشحنة مع البروتينوغليكان في القالب خارج الخلوي.^٤

كلما كان حجم LDL أصغر، كلما زاد خطر التصلب العصيدي، فجزئيات LDL صغيرة الحجم يمكنها النفوذ عبر الحاجز البطاني الوعائي أكثر بـ ١٠٧ ضعف من الجزيئات كبيرة الحجم ، حيث تتفاعل جزئيات ال LDL الصغيرة سلبية الشحنة مع البروتينوغليكان الموجود في بطانة الشريان إيجابي الشحنة، و تسمح زيادة احتباس جزئيات ال LDL الصغيرة بالبطانة مع الوقت لجزئيات الأوكسجين الفعال بتغيير الشحوم الفوسفورية السطحية والكوليسترول غير المؤستر.^٥

يمكن لجزئيات ال LDL الجائلة أن تتراكم في الخلايا الرغوية وليس في اللب الشحمي للويحات العصيدية ، والخلايا الرغوية هي بالعات غنية بالكوليسترول يؤدي تمزقها لأذية جدار الأوعية بتحرر LDL المؤكسد والأنزيمات داخل الخلوية والجذور الأوكسجينية الحرة.^٦

تعرض جزئيات LDL المؤكسد التصلب العصيدي عن طريق واحد أو أكثر من التأثيرات التالية:^{٢-٦-٧-٨-٩}

- زيادة قبط ال LDL من قبل البالعات مع تشكل الخلايا الرغوية

- جذب البالعات والوحيدات
- تؤدي إلى تبدلات التهابية و مناعية عن طريق السيتوكينات المتحررة من البالعات و تشكيل أضداد ذاتية لل LDL المؤكسد
- تسبب تمزق سطح الخلايا البطانية وتضعف وظيفة البطانة، وتقلص تحرر أكسيد الآزوت NO وهو أهم وسائط التوسع الوعائي
- كما تزيد جزيئات LDL المؤكسدة من تجمع الصفائح وتحرر الثرومبوكسان مما يسبب تقبضاً وعائياً وتشكل خثرات داخل الأوعية
- أيضاً تلعب دوراً في عدم استقرار العصيدة
- من الآليات الأخرى المحتملة للتصلب العصيدي التي يتوسطها LDL هي التنظيم الفائق لمستقبلات الأنجيوتنسين II مما يزيد الاستجابة الوظيفية للعضلات الملساء الوعائية لتحريض الأنجيوتنسين II^{١٠}

٢. البروتين الشحمي متوسط الكثافة (IDL): أثبتت دراسات عديدة دوره بتطور التصلب العصيدي لاسيما ارتفاع النسبة IDL/HDL عند أشخاص لديهم مستوى الكوليسترول الكلي طبيعي^{١١}، وبآلية مشابهة لل LDL يتم قبط جزيئات ال IDL من قبل البالعات ويمكن أن يؤدي إلى تشكل الخلايا الرغوية ، ويضعف وظيفة البطانة المعتمدة على الوظيفة المحركة الوعائية^{١١}.

٣. البروتين الشحمي ذو الكثافة المنخفضة جداً (VLDL):

- لا تزال العلاقة بين فرط الشحوم الثلاثية والخطورة الإكليلية غير مؤكدة^{١٢}.
- قد يكون تطور الداء القلبي الوعائي بسبب انخفاض تركيز ال HDL المرافق عادةً لفرط الشحوم الثلاثية أكثر من كونه بسبب زيادة الشحوم الثلاثية^{١٣}.
- هناك بعض الحالات التي تكون فيها الشحوم الثلاثية مشكلة للعصيدة حيث تكون جزيئات ال VLDL عند مرضى فرط الشحوم الثلاثية غنية بالأبو E مما يؤدي إلى تبدلات في جزيئات ال VLDL تسهل ربطها إلى مستقبلات البالعات الكانسة وما ينتج عنه من قبط غير منظم مشابه لذلك الذي يحدث مع جزيئات ال LDL المؤكسدة^{١٤} كذلك مرضى فرط الشحوم الثلاثية الذين لديهم إنتاج زائد للأبو B هؤلاء عندهم تحت أنواع لل LDL أصغر حجماً وأكثر كثافة من LDL عند الأشخاص طبيعيين الشحوم الثلاثية و أقل ولعاً بمستقبلات LDL مما يطيل من نصف عمرها في الدوران و يجعلها أكثر قابلية للأكسدة والقبط من قبل البالعات^{١٥}.
- كما أن الشحوم الثلاثية تؤهب للتصلب العصيدي بزيادة قابلية التخثر وفرط لزوجة الدم^{١٦}.

-إضافةً إلى أن ارتفاع مستوى الأبو CIII المرافق و الذي قد يكون سبباً لارتفاع الشحوم الثلاثية، وتواجهه الزائد على سطح البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية يؤدي إلى التصلب العصيدي بثلاث آليات:^{١٧-١٨}

(a) تأخير الإنحلال الشحمي لجزيئات ال VLDL ، وتنشيط قبطها وتصفيته من البلازما.

(b) يفاقم الإلتهاب على مستوى الشرايين من خلال تأثيره على الخلايا البطانية و الوحيدات .

(c) يسبب اضطراب وظيفة البطانة من خلال تداخله مع عمل أكسيد النتريك على الخلايا الإندوتليالية.

٤. البروتين الشحمي مرتفع الكثافة (HDL): يملك فعالية مضادة للتصلب العصيدي من خلال خصائصه المضادة للأكسدة التي تعود لأنزيمات ترتبط بال HDL مثل الباراكسوناز التي تثبط أكسدة LDL،^{١٩-٢٠} وفعاليته المضادة للتخثر، وعملية النقل العكسي للكوليسترول التي يتم فيها إزالة الكوليسترول الزائد من الخلايا ومن اللويحات العصيدية، و يحافظ على وظيفة البطانة وعلى لزوجة منخفضة للدم.^{٢١}

تترافق قيم HDL أكثر من ٧٥مغ / دل بزيادة متوسط العمر.^{٢١}

٥. البروتين الشحمي a (LP(a) : إن كان لهذا البروتين الشحمي دوراً في التصلب العصيدي فقد يكون بسبب تنشيط قلب البلاسمينوجين الى بلاسمين مما يؤهب للخثار، ونقص تكون البلاسمين قد يمنع تشكل مثبطات تكاثرالعضلات الملساء للأوعية الدموية.^{٢٢-٢٣}

يعيد البروتين الشحمي a تجنيد الوحيدات بجدران الأوعية ويسبب تشكيل خلايا رغوية تتوضع مع LP(a) فوق اللويحات العصيدية .^{٢٤}

قد يزيد من قابلية ال LDL لعمليات الأكسدة .^{٢٥}

تقييم مستوى الكوليسترول في الدم :

يقاس مستوى الكوليسترول في المصل بعد الصيام لمدة ٩-١٢ ساعة قبل إجراء الاختبار، ويقيم حسب ارشادات لوحة معالجة البالغين رقم III Adult Treatment Panel III المنشورة من قبل برنامج التنقيف الوطني عن الكوليسترول (NCEP) National Cholesterol Education Program و التي تم إنشاؤها من قبل معاهد القلب والرئة و الدم الوطنية في المعهد الوطني للصحة (NIH) National Institute of Health:^{٢٦}

الكوليسترول الكلي

تركيزه في المصل	مرغوب
> ٢٠٠ مغ /دل	ارتفاع حدي
٢٣٩-٢٠٠ مغ/دل	مرتفع
≤ ٢٤٠ مغ/دل	

LDL

تركيزه بالمصل	مثالي
> ١٠٠ مغ /دل	قرب مثالي
١٢٩-١٠٠ مغ /دل	ارتفاع حدي
١٣٠-١٥٩ مغ /دل	مرتفع
١٦٠-١٨٩ مغ/دل	مرتفع جدا
≤ ١٩٠ مغ/دل	

HDL

تركيزه بالمصل	منخفض
> ٤٠ مغ /دل	مرتفع (عامل خطورة سلبي)
< ٦٠ مغ /دل	

مقاصد وأهداف المعالجة: ٢٦-٢٧

إن مستوى ال LDL هو الاختبار المخبري الأساسي الذي يستخدم لتحديد عتبات وأهداف المعالجة، والذي يتأثر بوجود داء قلبي إكليلي مرافق (Coronary Heart Disease (CHD ، و عدد عوامل الخطورة الأخرى المرافقة.

الجدول (١) مقاصد وأهداف المعالجة لل LDL في فئات الخطر المختلفة للداء القلبي الإكليلي

I- مقاصد التغييرات العلاجية في تعديل نمط الحياة		
المستوى المعتبر لل LDL لبدء المعالجة	هدف ال LDL	
≤ ١٦٠ مغ/دل	> ١٦٠ مغ/دل	لا CHD ، ٠-١ عوامل خطورة

لا CHD ، ≤ 2 عامل خطورة	≤ 130 مغ/دل	> 130 مغ/دل
مع CHD	≤ 100 مغ/دل	> 100 مغ/دل
II - إضافة العلاج الدوائي		
	المستوى المعتبر لل LDL لبدء المعالجة	هدف ال LDL
لا CHD ، 1-0 عوامل خطورة	≤ 190 مغ/دل	> 160 مغ/دل
لا CHD ≤ 2 عامل خطورة	≤ 160 مغ/دل	> 130 مغ/دل
مع CHD	≤ 130 مغ/دل	> 100 مغ/دل

Coronary Heart Disease :CHD

عوامل الخطورة العظمى ل CHD عدا ال LDL هي :

1. العمر ≤ 45 للرجال ، ≤ 55 للنساء
2. قصة عائلية لل CHD بعمر أقل من 55 سنة عند أقارب ذكور من الدرجة الأولى ، أقل من 65 سنة للأقارب الإناث من الدرجة الأولى
3. تدخين السجائر الحالي
4. ارتفاع الضغط الشرياني أو استخدام الأدوية الخافضة للضغط
5. HDL > 40 مغ /دل

الأمراض المكافئة للداء القلبي الإكليلي:

1. الداء السكري
2. أشكال سريرية أخرى للتصلب العصيدي كحدوث داء شرياني محيطي، أم دم ابهري بطني، داء شرياني سباتي عرضي
3. عوامل خطورة متعددة تمنح خطر عشر سنوات بنسبة $< 20\%$

الأسباب الثانوية لفرط شحوم الدم :

- ١- الداء السكري نمط II : يترافق كل من المقاومة للأنسولين وفرط أنسولين الدم مع ارتفاع الشحوم الثلاثية وانخفاض ال HDL.^{٢٨}
- ٢- أمراض الكبد الركودية: تترافق مع فرط كولسترول الدم بسبب تراكم البروتينات الشحمية وقد تصل قيم الكولسترول حتى ١٤٠٠ مغ /دل أو أكثر مما يسبب فرط لزوجة لكن لم يثبت علاقة واضحة مع CHD .^{٢٩-٣٠}
- ٣-التناذر النفروزي: يحدث ارتفاع في تراكيز الكولسترول الكلي وال LDL بسبب زيادة الانتاج الكبدي للبروتينات الشحمية وقد يلعب نقص تقويض الشحوم دور في ذلك.^{٣١}
- ٤-القصور الكلوي المزمن: يحدث ارتفاع في الشحوم الثلاثية في ٣٠-٥٠ % من الحالات، والكولسترول الكلي يكون طبيعياً أو منخفضاً.^{٣٢}
- ٥-قصور الدرق: عادة يحدث فرط في الكولسترول الكلي وأحياناً يترافق مع ارتفاع في الشحوم الثلاثية.
- ٦-تدخين السجائر: يخفض مستوى HDL بشكل بسيط ، وجدت بعض الدراسات أن تأثير التدخين على الشحوم يزداد إذا ترافق مع استهلاك الكحول.^{٣٣}
- ٧- البدانة: تترافق مع ارتفاع الكولسترول الكلي ، LDL , VLDL , TG وانخفاض ال HDL، كل هذه التبدلات تكون عكوسة بإنقاص الوزن .^{٣٤}
- ٨-الأدوية:^{٣٥} المدرات للتيازيدية، حاصرات بيتا، الاستروجينات الفموية، بعض مضادات الالتهاب مثل الكلوزابين و الاولانازين، بعض مضادات الفيروسات القهقرية مثل مثبطات البروتياز.

قصور الدرق:

لمحة عن فيزيولوجيا الدرق :

يتضمن اصطناع الهرمون الدرقي الخطوات التالية:^{٣٦}

- ١-قبط الإيوديد من قبل الخلايا الدرقية الجريبية .
- ٢-انتشار الإيوديد إلى القطب القمي للخلايا .
- ٣- نقل لأيويديد إلى داخل الغراء.
- ٤- أكسدة الإيوديد اللاعضوي ليحوّل إلى اليود و انضمام اليود إلى بقايا التيروسين ضمن جزيئات الغلوبين الدرقي في الغراء ليشكل جزيئات ثنائي يود التيروسين DIT، وأحادي يود التيروسين MIT .

- ٥- اتحاد جزيئتي DIT ليعطي رباعي يود التيرونين أو التيروكسين T_4 ، واتحاد جزيئة DIT مع جزيئة MIT ليعطي ثلاثي يود التيرونين T_3 .
- ٦- قبط الغلوبولين الدرقي من الغراء إلى داخل الخلايا الجريبية وإذابته بواسطة الليزوزوم، وتحلل البروتينات ليتحرر T_4, T_3, MIT, DIT .
- ٧- تحرير T_4, T_3 إلى الدوران.
- ٨- نزع اليود من MIT, DIT ليعطي التيروزين .

يصنع كامل T_4 بالدرق بينما يتشكل ٨٠% من T_3 بالنسج المحيطية من نزع ذرة اليود من T_4 خاصة في الكبد والكلى.^{٣٨}

يملك الـ T_3 ألفة عالية للارتباط بالمستقبلات الخلوية للهرمون الدرقي حيث يرتبط ٩٠% من هذه المستقبلات مع T_3 و ١٠% فقط مع التيروكسين.^{٣٨}

يلعب الهرمون الدرقي دور أساسي في تمايز الخلايا خلال الحياة الجنينية و يساعد في المحافظة على الاستتباب الحراري والاستقلابي عند البالغين ويتدخل في عمل الخلايا البانية والكاسرة ، كما يشكل القلب هدفاً مهماً لعمل الهرمون الدرقي.^{٣٧}

المحور الوطائي -النخامي _ الدرقي : ٣٦-٣٧

- ✓ تلعب الحائة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH) المفرزة من الغدة النخامية الأمامية دوراً بالغ الأهمية في ضبط المحور الدرقي حيث تزيد اصطناع وإفراز T_4, T_3 من خلال :
 - زيادة تحلل الغلوبين الدرقي المخزن سابقاً في الجريبات مؤدياً إلى إطلاق الهرمونات الدرقية للدوران.
 - زيادة قبط اليود من قبل الخلايا الغدية
 - زيادة يودنة التيروزين وزيادة مزاجته لتشكيل الهرمونات الدرقية
 - زيادة حجم الخلايا الدرقية وزيادة فعاليتها الإفرازية
 - تفعيل جهاز الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي AMPC الذي يعمل كمرسال ثانٍ ليفعل كيناز البروتين مسبباً عدة عمليات فسفرة ضمن الخلية مؤدياً إلى زيادة فورية في إفراز الهرمون الدرقي .
- ✓ العامل المطلق للحائة الدرقية TRH والذي يفرز من الوطاء يؤثر بشكل مباشر في خلايا الغدة النخامية الأمامية ليزداد إنتاجها من الـ TSH .

- ✓ التقييم الراجع للهرمون الدرقي: تؤدي زيادة الهرمون الدرقي في سوائل الجسم إلى انخفاض إفراز ال TSH من النخامى الأمامية حيث زيادة في إفراز الهرمون الدرقي بمقدار ١,٧٥ عن السواء يخفض إفراز الحاثة النخامية إلى الصفر، ويتم ذلك بالتأثير المباشر في النخامى نفسها وأيضاً بشكل ثانوي من خلال تثبيط الإنتاج الوطائي لل TRH
- ✓ يؤدي نقص كمية الهرمون الدرقي إلى تحريض المحور الوطائي لإنتاج الهرمون الوطائي المطلق للدرق TRH والذي يحرض بدوره إنتاج الثيروتروبين TSH من النخامى الأمامية وبكميات كبيرة، كما أن النخامى تتأثر مباشرة بنقص مستوى الهرمون الدرقي في مجرى الدم.

اختبارات الدرقي:

لتقييم وظيفة الدرقي مخبرياً:^{٣٩}

- الثيروتروبين النخامي TSH: الحد الأدنى الطبيعي في معظم المخابر ٠,٥ ميللي وحدة /الليتر، بينما يختلف الحد الأعلى الطبيعي بين المخابر ويتراوح بين ٤,٥ - ٥ ميللي وحدة/الليتر.
 - تقترح الأكاديمية الوطنية للكيمياء الحيوية السريرية أن **يخفض الحد الأعلى للطبيعي إلى ٢,٥ ميللي وحدة /الليتر** لأن معظم الدراسات تشير إلى أن ٩٥% من الأشخاص الطبيعيين أسوياء الوظيفة الدرقية تقع قيم ال TSH ضمن المجال ٠,٤ - ٢,٥ ميللي وحدة /الليتر. ٤٠-٤١-٤٢-٤٣
 - التيروكسين الكلي T٤: يتراوح بين ٤,٦-١١,٢ ميكروغرام/دل أو (٦٠-١٤٥ نانومول/الليتر).
 - التيروكسين الحر FT٤: يشكل حوالي ٠,٠٣% من التيروكسين الكلي ويتراوح بين: ٠,٩٣-١,٧ نانوغرام/دل.
 - ثلاثي يودالتيرونين T٣ الكلي يتراوح بين ٧٥-١٩٥ نانوغرام/دل أو (١,١-٣ نانومول/الليتر).
- إن العلاقة السلبية الراجعة بين كل من التيروكسين و ثلاثي يودالتيرونين مع الثيروتروبين النخامي هي علاقة لوغارتمية خطية فحتى التبدلات الصغرى في إنتاج T٣, T٤ تؤثر على إفراز الثيروتروبين النخامي.
- وهناك إجماع عام على أن الثيروتروبين هو المعيار الأكثر حساسية لفعالية الهرمون الدرقي على النسيج الهدفية (طبعاً بغياب آفة وظيفية أو مهادية) .

الجدول (٢) تقييم اختبارات وظائف الدرقي:^{٣٩}

TSH	FT٤	FT٣	التقييم
-----	-----	-----	---------

وظيفة وطائية نخامية طبيعية			
طبيعي	طبيعي	طبيعي	سواء درقي
مرتفع	منخفض	طبيعي أو منخفض	قصور درق بدئي
مرتفع	طبيعي	طبيعي	قصور درق تحت سريري
منخفض	طبيعي أو مرتفع	مرتفع	فرط نشاط درق بدئي
منخفض	طبيعي	طبيعي	فرط نشاط درق تحت سريري
وظيفة وطائية نخامية غير طبيعية			
طبيعي أو منخفض	منخفض أو طبيعي	منخفض أو طبيعي	قصور درق مركزي
طبيعي أو مرتفع	مرتفع	مرتفع	فرط نشاط درق مركزي

قصور الدرق:

يتراوح من المرض تحت السريري إلى المرض السريري وحتى سبات الوذمة المخاطية. نسبة شيوع قصور الدرق الصريح في الولايات المتحدة الأمريكية ٢% عند النساء البالغات وحوالي ١,٠-٢,٠ من الرجال، أما قصور الدرق تحت السريري فيوجد عند ٩,٥ من السكان.

التظاهرات السريرية لقصور الدرق: ^{٤٥}

إن التظاهرات السريرية لقصور الدرق غير نوعية و تتفاوت بشكل واسع بين المرضى تبعاً لشدة عوز الهرمون الدرقي، وسرعة حدوثه ، ومدة المرض وعمر المريض، والعديد من التظاهرات السريرية ناتجة عن احدى الآليتين:

١-بطء الاستقلاب المعمم الذي يؤدي إلى بعض الاضطرابات مثل التعب، بطء الحركة، عدم تحمل البرد، زيادة الوزن، الإمساك، تأخر طور الأسترخاء للمنعكسات الوترية العميقة ، بطء النبض.

٢- تجمع مادة الغليكوزأمينوغليكان المطرسية matrix glycosaminoglycan في المسافات الخلالية للعديد من الأنسجة الذي يؤدي إلى خشونة الجلد والشعر، بدانة الوجه، ضخامة اللسان، بحة الصوت . تُميّز هذه التبدلات بسهولة أكثر عند المرضى الشباب، حيث يمكن أن تعزى إلى التقدم بالعمر عند المرضى المسنين.

الجدول (٣) أهم الأعراض والعلامات السريرية لقصور الدرق ^{٤٥}

الآلية	الأعراض	العلامات
--------	---------	----------

بطء العمليات الاستقلابية	تعب ووهن عدم تحمل برد زلة جهدية زيادة وزن اضطرابات معرفية تخلف عقلي عند الولدان امساك فشل نمو	بطء الحركة والكلام بطء قلب تأخر استرخاء المنعكسات الوترية زيادة كاروتين الدم
Accumulation of matrix substances (تراكم المواد المطرسية)	جلد جاف بحة صوت وذمة	خشونة جلد انتفاخ وجه وفقدان أشعار الحواجب وذمة حول الظنبوب ضخامة لسان
أعراض وعلامات أخرى	نقص سمع ألم عضلي وخدر اكتئاب نزف طمئي ألم مفاصل تأخر بلوغ	ارتفاع ضغط انبساطي انصباب جنب وتامور حبين ثر حليب

الاضطرابات المخبرية في قصور الدرق:

- فرط شحوم الدم: ارتفاع الكوليسترول الكلي على حساب ال LDL والبعض لديهم ارتفاع بال IDL و الشحوم الثلاثية.
- نقص صوديوم الدم: غالباً بسبب الانتاج غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار.
- ارتفاع الخمائر العضلية.

- فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ، أحياناً فقر دم عرطل بعوز الvitamine B₁₂ عندما يكون قصور الدرق ناتجاً عن التهاب درق مناعي.

التشخيص:^{٣٩}

إنّ تشخيص المرض مخبري بالدرجة الأولى لأن تظاهراته السريرية غير نوعية، فالكثير من أعراض عوز الهرمون الدرقي كالتعب وعدم تحمل البرد، وزيادة الوزن والإمساك، وعدم انتظام الطمث شائعة أيضاً عند الأشخاص الطبيعيين.

يعتمد التشخيص على معايرة التيروتروبين النخامي TSH، و التيروكسن الحر FT₄ في المصل، حيث يثبت الأول وجود قصور درق والثاني يساعد في التمييز بين قصور الدرق البدئي والثانوي والثالثي.

- ❖ قصور الدرق البدئي يشخص بارتفاع مستوى الTSH، ونقص مستوى الFT₄ في المصل
- ❖ بينما المرضى الذين لديهم تركيز الTSH عالي و الFT₄ طبيعي لديهم قصور درق تحت سريري
- ❖ قصور الدرق الثانوي يشخص بوجود مستوى منخفض للFT₄ و مستوى الTSH منخفض أو طبيعي بشكل غير ملائم، وفي هذه الحالة يجب التمييز بين الاضطرابات النخامية والوطائية.

وتشير بعض الدراسات أن ٧٠-٨٠ % من مرضى قصور الدرق تحت السريري لديهم تركيز الTSH أقل من ١٠ ميلي وحدة /الليتر.^{٤٦-٤٧}

تشكل أمراض الدرق البدئية أكثر من ٩٥% من حالات قصور الدرق لذلك تعد معايرة TSH في المصل اجراء ممتاز كاختبار مسحي لتحري وجود قصور درق.^{٤٤}

هناك أربع حالات لا يفيد فيها معايرة الTSH من أجل تشخيص قصور الدرق:^{٣٩}

- وجود مرض وطيائي أو نخامي معروف أو متوقع
- مرضى المشافي ، حيث يوجد عوامل عديدة يمكن أن تؤثر على إفراز الTSH عند المرضى أسوياء الدرق مصابين بمرض حاد أو مزمن
- المرضى الذين يتناولون أدوية تؤثر على إفراز الTSH (تتضمن الأدوية التي تنقص إفراز الTSH : الدوبامين، الغليكوكورتيكويدات، الفينيتوئين، ومثابهاة السوماتوستاتين، والأدوية التي تزيد إفراز الTSH: مضادات الدوبامين (ميثاكلوروميدي، الدومبيريدون)، الأميودارون ، والمادة الظليلة المستخدمة في تصوير المرارة الظليل عن طريق الفم)

- المصابين بأمراض مستبطنة تؤثر على إفراز الـ TSH مثل قصور الكظر البدئي، كما يحدث ارتفاع كاذب في مستوى الـ TSH عند بعض المرضى النادرين الذين لديهم أضداد للغلوبولينات المناعية الفأرية المستخدمة في المعايرة.

أسباب قصور الدرق: ٤٥

يمكن أن ينتج قصور الدرق عن عيب في أي مكان من المحور الوطائي النخامي الدرق، إلا أن معظم حالاته ناتجة عن مرض في الغدة الدرقية (قصور بدئي) وبشكل أقل شيوعاً عن نقص في إفراز الـ TSH من النخامي الأمامية (ثانوي) ، أو عن نقص إفراز الـ TRH من الوطاء (ثالثي) .

أسباب قصور الدرق البدئي:

١. التهاب الدرق المناعي الذاتي المزمن (داء هاشيموتو): وهو السبب الأشيع لقصور الدرق في المناطق التي فيها اكتفاء باليود.
٢. علاج المنشأ : بعد استئصال الدرق، والمعالجة باليود المشع، وتشعيع العنق الخارجي.
٣. اليود: عوز اليود هو السبب الأشيع لقصور الدرق (والسلة الدرقية) في جميع أنحاء العالم خاصة عند أولئك الذين يعيشون في المرتفعات ، و يمكن لفراط اليود أيضاً أن يحرض قصور درق من خلال تثبيط تعضي اليود و اصطناع T_3, T_4 .
٤. الأدوية: أهمها الأميودارون، كربونات الليثيوم، الإنترفيرون الفا،
٥. أمراض الدرق الارتشاحية: مثل التهاب الدرق الليفي لريدل، الهيموكروماتوز، الساركويد

اضطرابات الشحوم في قصور الدرق:

إن العلاقة بين قصور الدرق من جهة واضطرابات الشحوم والداء الإكليلي من جهة أخرى قد تم تأكيدها منذ عام ١٩٦٠ اذ كان تشخيص قصور الدرق يعتمد آنذاك على قياسات الكولسترول المصلي أكثر من اعتماده على الثيروكسين وحتى الثيروتروبين النخامي في بعض الحالات.^{٤٨}

الفيزيولوجيا المرضية لفراط كولسترول الدم المرافق لقصور الدرق:

يؤثر الهرمون الدرق على مستوى كولسترول الدم من خلال تأثيره على فعالية بعض الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الشحوم فهو:^{٤٩}

❖ يحرض الاصطناع الكبدي للكلسترول بتنشيط أنزيم: ٣-هيدروكسي-٣-متيل غلوتاريل-كوأنزيم A ريدوكتاز (HMG-coA ريدوكتاز) الذي يحفز بدوره قلب HMG - coA إلى ميفالونات (كخطوة أولى في التصنيع الحيوي للكلسترول)، وبالنتيجة يحدث زيادة تركيز الكلسترول داخل الخلوي في فرط نشاط الدرق وينقص في قصور الدرق.

❖ إضافة لذلك تنظم الهرمونات الدرقية استقلاب البروتينات الشحمية من خلال :

١. تفعيل مستقبلات LDL حيث يحوي الجين المنظم لل LDL عنصراً حساساً للهرمون الدرقي يسمى thyroid hormone responsive element (TRE) مما يسمح لثلاثي يود التيرونين بتنظيم فائق للتعبير عن جينات مستقبلات LDL .

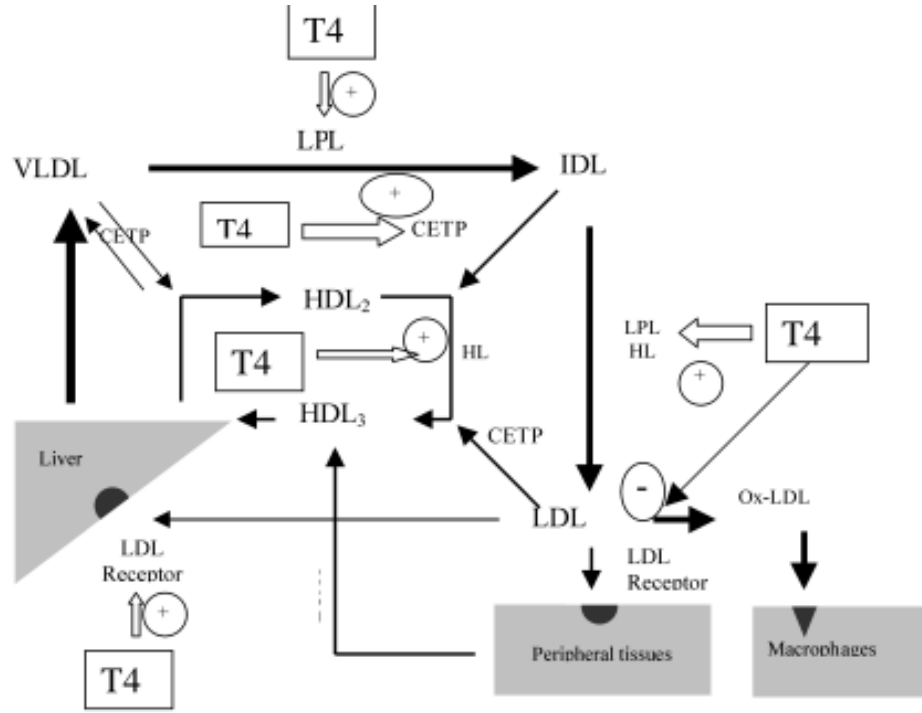
٢. تحريض البروتين الناقل لأستر الكولستريل (cholesteryl ester transfer protein (CETP). الإنزيم الذي ينقل استرات الكولسترول من HDL₂ إلى ال VLDL، IDL، وينقل الشحوم الثلاثية بالاتجاه المعاكس (أي من الشحوم البروتينية متوسطة الكثافة وذات الكثافة المنخفضة جداً إلى HDL₂).

٣. تفعيل أنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL) الذي يحلله البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية .

٤. تحريض أنزيم الليباز الكبدية (hepatic lipase (HL التي تقوم بحلمة HDL₂ إلى HDL₃ وال IDL إلى LDL .

٥. تثبيط أكسدة ال LDL

❖ ينقص الإفراز الصفراوي للكلسترول.^{٥٠}



الشكل (٤) تأثير الهرمون الدرقي على استقلاب البروتينات الشحمية^{٤٩}

- ١_ تفعيل مستقبلات LDL ٢_ تحريض البروتين الناقل لأستر الكولستريل cholesteryl ester transfer protein (CETP) ٣_ تفعيل أنزيم ليباز البروتين الشحمي (LPL) الذي يحلمه البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية
- ٣_ تحريض أنزيم الليباز الكبدية (HL) التي تقوم بحلمة HDL₂ إلى HDL₃ وال IDL إلى LDL
- ٤_ تحريض أنزيم الليباز الكبدية (HL) التي تقوم بحلمة HDL₂ إلى HDL₃ وال IDL إلى LDL

منحى الشحوم في قصور الدرق الصريح:

- على الرغم من نقص فعالية HMG-coA ريديكتاز عند مرضى قصور الدرق غالباً ما يحدث زيادة في مستوى الكولسترول الكلي، وهذه الزيادة ناتجة بشكل أساسي عن ارتفاع المستويات المصلية الـ LDL-C والـ IDL-C ، حيث أن نقص عدد وفعالية مستقبلات الـ LDL تؤدي إلى نقص تقويض الـ LDL و الـ IDL هو السبب الرئيسي لفرط كولسترول الدم المشاهد في قصور الدرق.^{٥١-٥٠}
- فرط الشحوم الثلاثية المرافق لارتفاع الـ VLDL وأحياناً لفرط الدقائق الكيلوسية يشاهد بشكل أقل شيوعاً، و يعزى إلى نقص فعالية الـ LPL الذي يؤدي إلى نقص تصفية البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية^{٥٢}.
- ان جزيئات VLDL, IDL في قصور الدرق تكون غنية بالكولسترول والأبوبروتين E وبالتالي تشابه جزيئات BVDL المشاهدة بالنمط الثالث لفرط شحوم الدم البدئي، لذلك ليس من الغريب ان يطور الأشخاص

متماثلو الامشاج لأليل أبوليوبروتين E٢ تناذراً سريرياً كاملاً للنمط الثالث البدئي إذا أصيبوا بقصور درق.^{٥٠}

- يحدث عادةً ارتفاع في مستوى HDL-C ناتج بشكل أساسي عن زيادة تركيز جزيئات الـ HDL٢ بسبب نقص فعالية الـ CETP وبالنتيجة نقص نقل أسترات الكولستريل من HDL إلى VLDL وبالتالي زيادة تركيز الـ HDL-C ، علاوةً على ذلك يؤدي نقص فعالية الليباز الكبدية HL إلى نقص تقويض جزيئات HDL٢ ، وقد يكون طبيعياً أو منخفضاً.^{٥٤-٥٣-٥٠}
- مستويات البروتين الشحمي (a) [LP(a)] التي تشكل عامل خطر مستقل لأمراض القلب الوعائية ترتفع أيضاً في قصور الدرق.^{٥٥-٥٣}

منحى الشحوم في قصور الدرق تحت السريري :

- معظم المرضى لديهم مستويات مصلية طبيعية من الشحوم، بينما البعض قد يكون لديهم ارتفاع طفيف في مستويات الكولسترول الكلي، والكولسترول منخفض الكثافة ، والبروتين الشحمي (a)^{٥٦}، البعض يعتبر أن ارتفاع تركيز LP(a) يعكس اضطراباً جينياً أكثر من كونه ناتج عن عوز الهرمون الدرقي.^{٥٧}
- كان HDL-C طبيعياً أو منخفضاً في دراسات مختلفة في قصور الدرق تحت السريري.^{٥٦-٥٨}
- معظم الدراسات تشير إلى عدم وجود اختلاف هام في تراكيز الشحوم الثلاثية مقارنةً مع أسوياء الدرق. تشير إحدى الدراسات إلى أنه حتى الأشخاص الذين لديهم TSH على الحد الأعلى للطبيعي (٢,٥-٤ ميللي وحدة/الليتر) لكن مع أصداد درق إيجابية مبالون لأن يكون لديهم ارتفاع في كولسترول الدم.^{٦٦}

تأثير المعالجة المعوضة بالهرمون الدرقي على تركيز البروتينات الشحمية عند مرضى قصور الدرق :

- تتغير تراكيز البروتينات الشحمية في قصور الدرق السريري وتحت السريري عند بعض المرضى بالمعالجة المعوضة بالتيروكسين بينما لا تتأثر المستويات الطبيعية للشحوم بالعلاج.
- في قصور الدرق السريري لوحظ انخفاض واضح في مستويات الكولسترول الكلي والـ LDL،^{٥٩} بينما كان التبدل في تركيز LP(a) متفاوت بعد المعالجة بالتيروكسين.^{٦٠-٥٦}
- أما في القصور تحت السريري فقد أظهرت دراسات عديدة نتائج متضاربة حول تأثير المعالجة بالتيروكسين على تراكيز البروتينات الشحمية عند هؤلاء المرضى، فبعضها أظهر عدم تحسن واضح في تركيز كل من

الكولسترول الكلي و ال LDL،^{٥٦-٥٩} و بعضها الآخر أظهر انخفاضاً هاماً فقط في تركيز ال LDL بالمعالجة،^{٦١} أما تأثير المعالجة على تركيز LP(a) أيضاً فقد كان متفاوتاً.^{٦٠-٦٢-٦٣}

- الكولسترول غير ال HDL (HDL-C) أيضاً ينخفض بالمعالجة عند كل من قصور الدرق السريري و تحت السريري.^{٦٣}
 - رغم اختلاف نتائج الدراسات إلا أن معظمها أظهر عدم حصول تحسن ملحوظ في مستوى الكولسترول عالي الكثافة، والشحوم الثلاثية بعد المعالجة المعيشية بالتيروكسين.^{٦٤-٦٥-٦٦}
 - أظهرت بعض الدراسات أن المعالجة بالتيروكسين لم تؤدي إلى تحسن هام بمستوى الشحوم عند المرضى الذين لديهم $TSH > ١٠$ ميللي وحدة /التر.^{٦٧-٦٨}
- تأثير المعالجة عند مرضى الداء الصريح أكثر وضوحاً منه عند مرضى قصور الدرق تحت السريري.^{٦٦}

قصور الدرق كعامل خطر للأمراض القلبية الوعائية:

يشكل قصور الدرق السريري وتحت السريري عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية من خلال آليات أخرى بالإضافة إلى ارتفاع الشحوم:

- (١) ارتفاع الضغط الشرياني: يحدث بنسبة ٢٠-٤٠% من مرضى قصور الدرق ويكون ارتفاعه على حساب الضغط الانبساطي بشكل أساسي مع نقص ضغط النبض بسبب زيادة المقاومة الوعائية المحيطية مع شذوذات وظيفة البطانة الوعائية.^{٦٩-٧٠}
- (٢) ارتفاع البروتين الارتكاسي C^{٧١}
- (٣) اضطراب وظيفة البطانة بسبب نقص توفر أكسيد النترينك^{٧٢}
- (٤) ارتفاع الهوموستاتين بالمصل مع زيادة اكسدة L DL-C.^{٧٣-٧٤}
- (٥) وجود أضداد للدرق بالمصل في آفات الدرق المناعية: (أضداد الغلوبولين الدرقى، أضداد الثيروبيروكسيداز)، وحتى عند وجود هذه الأضداد بمرضى سواء درقي فبعض الدراسات تشير إلى أنها تزيد خطر الأمراض القلبية الوعائية.^{٧٥-٧٦}
- (٦) العامل المفعّل للصفائح (PAF) -activating factor Platelet المتهم بإحداثه للتصلب العصيدي تزال فعاليته في المصل بواسطة أنزيم أسيتيل هيدرولازالعامل المفعّل للصفائح PAF-AH الفعالية

المصلية لهذا الإنزيم المرتبطة بالHDL-C تنخفض في قصور الدرق وتعود للطبيعي بالمعالجة بالليفوتيروكسين، وهذا له تأثير وقائي من التصلب العصيدي^{٧٧} والعلاج بالليفوتيروكسين يعاكس هذه التغيرات وينقص خطر الوفيات من الأمراض القلبية الوعائية عند مرضى قصور الدرق تحت السريري بنسبة ٩-٣١%^{٧٦-٦٩}.

الاعتلال العضلي وخطر المعالجة بالسستاتينات عند مرضى قصور الدرق:

إن الإصابة العضلية شائعة عند مرضى قصور الدرق، وتظهر سريرياً عند ٧٩% من المرضى ، غير أنها من النادر أن تكون الشكاية الأساسية،^{٧٧} وكغيرها من أعراض قصور الدرق لها علاقة بشدة ومدة عوز الهرمون الدرقي، وتشمل طيفاً من التظاهرات السريرية (من ارتفاع لاعرضي في تركيز الكرياتينين كيناز في المصل إلى ضعف عضلي مقعد). تتضمن التظاهرات السريرية الأخرى الألم العضلي والضمخة العضلية والصلابة العضلية غير النوعية والضعف العضلي الخفيف الذي يتفاقم بالجهد.^{٧٧}

كما سجلت عدة حالات من ارتفاع شديد في الخمائر العضلية والانحلال العضلي المرافق لقصور الدرق^{٧٩-٧٨} ، في بعض الحالات كان الانحلال العضلي محرّضاً بجهد شديد^{٨٠} أو استخدام مرافق للسستاتينات^{٨١-٨٢-٨٣}، وقد يحدث قصور كلوي كاختلاط مرافق تقترح هذه الحالات أن قصور الدرق قد يؤدي للاعتلال العضلي المحدث بالسستاتينات وأن استخدام السستاتينات قد يكشف وجود اعتلال عضلي مسبب بقصور درق.

الدراسة العملية

أهمية البحث:

يعتبر ارتفاع كولسترول الدم أحد أهم عوامل الخطورة للأمراض القلبية الوعائية ويشاهد في العديد من حالات قصور الدرق السريري وتحت السريري وهنا يمكن معالجته بسهولة بإعاضة الهرمون الدرقي. كما ان بعض مرضى قصور الدرق السريري عندهم درجة من الاعتلال العضلي وبالتالي احتمال زيادة خطورة الانحلال العضلي عند معالجتهم بالاستاتينات، إضافةً إلى أن قصور الدرق يشكل عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية وبالتالي أهمية كشفه ومعالجته عند مرضى فرط كولسترول الدم.

هدف البحث:

- تحري نسبة انتشار قصور الدرق البدئي السريري وتحت السريري لدى عينة من مرضى فرط كولسترول الدم .
- تحري العلاقة بين مستوى الTSH و الكولسترول في المصل.

المواد والطرق ومكان الدراسة:

أجريت الدراسة على عينة من مراجعي مستشفى المواساة والأسد الجامعيين لديهم مستوى الكولسترول في المصل ≤ 200 مغ /دل بعد صيام لمدة 9-12 ساعة ، خلال عام كامل (ابتداءً من كانون الأول 2008 لغاية كانون الأول 2009). تم استجوابهم بشكل مفصل حول القصة المرضية الحالية و السوابق المرضية والدوائية و العائلية مع التأكيد على عدم وجود مرض حاد أو مرض مزمن موهن أو داء سكري أو مرض كبدي أو كلوي (قصور كلوي مزمن، نفروز) ، وعدم وجود قصة عائلية لفرط شحوم الدم، وأجري لهم وظائف درق (TSH, FT4)، وتحاليل أخرى حسب الضرورة (سكر دم صيامي، كرياتينين ، TB، DB، ALP، فحص بول وراسب، جمع بول 24 ساعة).

وضع تشخيص قصور الدرق السريري وتحت السريري بناءً على المعايير المذكورة في القسم النظري مع الأخذ بين الاعتبار القيم الطبيعية لل TSH و FT4 في مخبرينا، فالمجال الطبيعي للTSH و FT4 في مخبر مستشفى الأسد الجامعي هو (٠,٤٧-٤,٦ ميللي وحدة /الليتر) و (٠,٩٣-١,٧ نغ/دل) على التوالي، وفي مخبر مستشفى المواساة (٠,٣-٥ ميللي وحدة /الليتر) و (٠,٨-١,٨ نغ/دل) على التوالي .

نوع الدراسة: مقطعية عرضية

تم استبعاد الحالات التالية

١. مرضى فرط الشحوم الثلاثية
٢. مرضى فرط كولسترول الدم العائلي
٣. مرضى التناذر النفروزي: وجود بيلة بروتينية أكثر من ٣ غرام / ٢٤ ساعة، مع نقص ألبومين الدم ، و وذمات محيطية.
٤. مرضى الركودة الصفراوية المزمنة : مشخصة شعاعيا أو بارتفاع الفوسفاتاز القلوية أكثر من أربع أضعاف الطبيعي دون تناسب مع أرقام ناقلات الأمين ، وارتفاع البيليروبين المقترن و/أو غاماغلوتاميل ترانسفيراز.
٥. مرضى الداء السكري (مشخص لديهم سابقا أو السكر الصباحي أكثر ≤ 126 مغ/دل أو أكثر من ٢٠٠ مغ/دل بعينة عشوائية بقياسين متكررين)
٦. القصور الكلوي المزمن.
٧. المرضى الذين يتناولون أدوية تؤثر على وظيفة الدرق ، كالأميودارون .
٨. الحالات التي يكون فيها الTSH مرتفع، FT٤ طبيعي وغير المترافقة بقصور درق تحت سريري (فترة النقاهة من مرض شديد غير درقي، قصور قشر الكظر البدئي، المعالجين بأدوية مضادة للدوبامين مثل Metoclopramide - Domperidone).
٩. المرضى المشخص لهم سابقاً مرض درقي سواءً كان فرط نشاط أم قصور.

ودونت المتغيرات المراد دراستها في استمارة على الشكل التالي:

اسم المريض	العمر	الجنس	الكولسترول	TSH	FT٤
------------	-------	-------	------------	-----	-----

		الكلبي				
						١
						٢
						٣
						٤
						٥
						٦
						٧
						٨
						٩
						١٠
						١١
						١٢
						١٣
						١٤
						١٥
						١٦
						١٧
						١٨
						١٩
						٢٠

٢١					
٢٢					
٢٣					
٢٤					
٢٥					

تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين أساسيتين (ذكور وإناث) وقسمت كل من المجموعتين حسب مستوى الكولسترول في المصل إلى ثلاث مجموعات فرعية:

مجموعة I: الكولسترول الكلي بين ٢٠٠-٢٣٩ مغ/دل

مجموعة II: الكولسترول الكلي بين ٢٤٠-٢٩٩ مغ/دل

مجموعة III: الكولسترول الكلي ≤ 300 مغ/دل

- تم حساب متوسط العمر والانحراف المعياري لكل مجموعة على حده واعتمد اختبار *Analysis of Variance (ANOVA)* لتحديد وجود فروق احصائية بين المجموعات الثلاثة من حيث العدد و متوسط العمر عند كل من الذكور والإناث حيث تشير القيمة $P > 0.05$ إلى فرق احصائي هام.
- تم تحديد النسبة المئوية لانتشار قصور الدرق الصريح وتحت السريري عند كل مجموعة وأجريت المقارنة بين المجموعات الثلاثة عند كل من الذكور والإناث بالاعتماد على اختبار كاي مربع.
- كذلك تم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للـ *TSH* في كل مجموعة وتمت المقارنة بين المجموعات الثلاثة عند كل من الذكور والإناث بالاعتماد أيضاً على طريقة الـ *ANOVA*.
- أعيد تقسيم عينة كل من الرجال والنساء إلى مجموعتين؛ مجموعة قصور الدرق ومجموعة السواء الدرق تم حساب المتوسط والانحراف المعياري للكولسترول في كل مجموعة، ومقارنتها باستخدام اختبار *Student's t (test)*.
- وأخيراً تم إيجاد معامل الارتباط *Correlation Coefficient R* وخط الانكفاء *Regression line* بين مستويي الكولسترول و التيروتروبين النخامي في المصل لتحري العلاقة بين هذين المتغيرين، حيث يعبر معامل الارتباط *R* عن قوة الارتباط الخطي بين متغيرين وتتراوح قيمته بين $+1$ و -1 فإذا كان $R=0$ لا يوجد علاقة ارتباط خطي بين المتغيرين إذا كان $R < 1$ فهناك علاقة ارتباط خطي طردية

إذا كان $R > 1$ فهناك علاقة ارتباط خطي عكسية

أما خط الانكفاء فهو معادلة تنبؤية من الدرجة الأولى تحدد قيمة المتغير y بناءً على قيمة معروفة للمتغير x حيث $y = a + bx$ هي المتغيرات المدروسة ، وتعبر قيمة الثابت b عن معدل الزيادة أو النقصان في المتغير y من أجل كل وحدة زيادة في المتغير x

إذا كان $b = 0$ فالعلاقة بين x, y معدومة ويكون المتغيرين غير مرتبطين خطياً

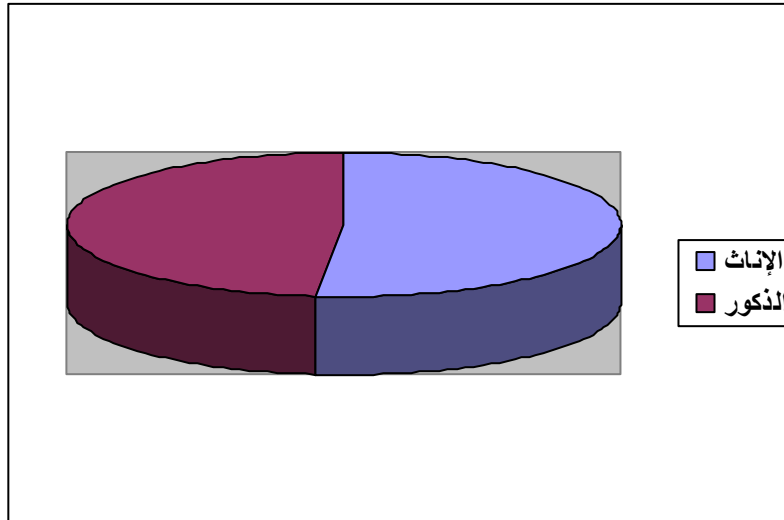
وإذا كان $b > 0$ فالارتباط سلبي أي أن المتغير y يزداد بينما ينقص المتغير x

وإذا كان $b < 0$ فالارتباط إيجابي أي أن المتغير y ينقص بينما يزداد المتغير x

النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة ٣٢٠ مريضاً من مراجعي مشففي الأسد و المواساة الجامعيين خلال عام كامل لديهم مستوى الكولسترول في المصل ≤ 200 ميللي غرام /الديسي لىتر . كانت نسبة الإناث للذكور ١٦٥/١٥٥ .

الشكل (٥) توزع المرضى حسب الجنس



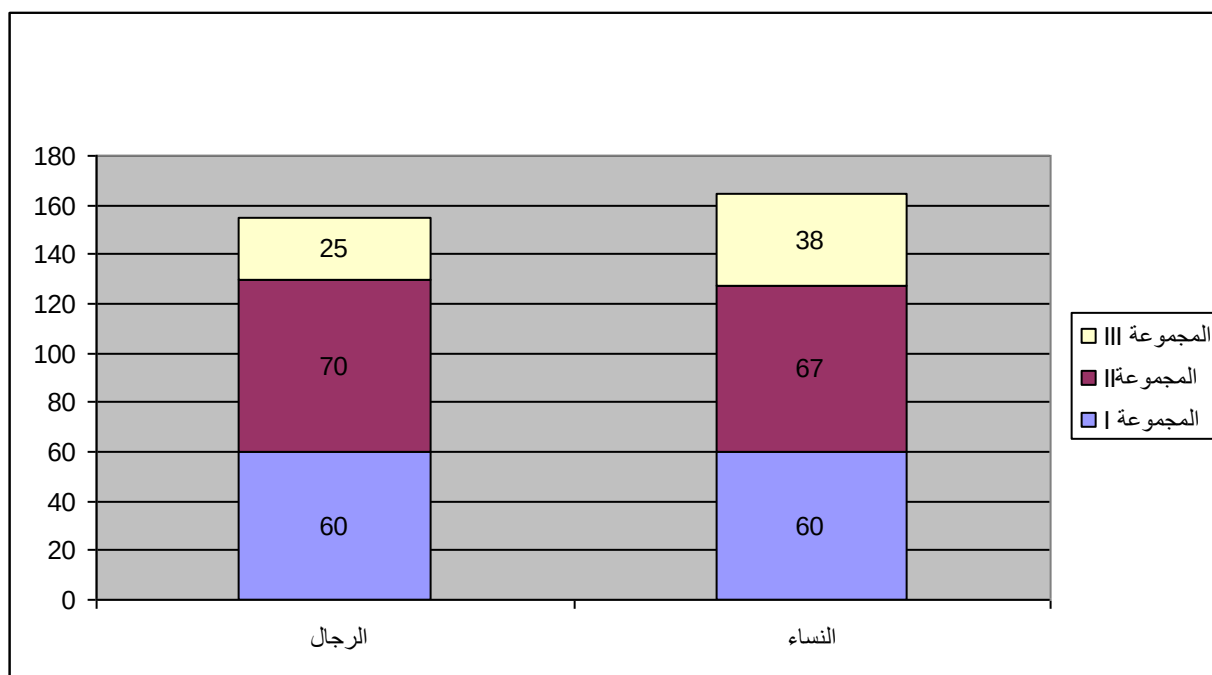
كان توزع المرضى الذكور تبعاً لمستوى الكولسترول حسب التقسيم المذكور أعلاه على الشكل التالي:

المرضى الرجال: ٦٠ مريض في المجموعة الأولى، و ٧٠ مريض في المجموعة الثانية، و ٢٥ مريض في المجموعة الثالثة . أما توزع المرضى الإناث فقد كان ٦٠ مريضة بالمجموعة الأولى، و ٦٨ مريضة بالمجموعة الثانية، و ٣٨ مريضة بالمجموعة الثالثة (الشكل ٦).

تراوحت أعمار المرضى بين ١٨ و ٧٩ سنة، وكان متوسط العمر عند الرجال $١٢,٣٤ \pm ٥٣,٥٣$ ، $١٠,٣٩ \pm ٥١,٠١$ ، $١٠,٧٧ \pm ٥٣,١٢$ في المجموعة I و II و III على التوالي (القيمة P ٠,٤١)، وبالتالي عدم وجود فرق هام إحصائياً لدى مقارنة متوسط عمر المرضى بين المجموعات الثلاثة.

أما عند النساء فقد كان متوسط العمر $١١,٢٦ \pm ٥٣,٢٦$ ، $١٢,٠٣ \pm ٥٦,٤٤$ ، $١٠,٨٦ \pm ٥٤,٠٧$ في المجموعة I و II و III على التوالي (القيمة P ٠,١٤)، وهنا أيضاً لا يوجد فرق إحصائي هام في متوسط العمر بين المجموعات الثلاثة (الجدول ٤).

الشكل رقم (٦) توزيع المرضى حسب مستوى الكوليسترول



الجدول رقم (٤) عدد مجموعات الدراسة ومتوسط العمر

النساء			الرجال			
٣٠٠ ≤	٢٩٩-٢٤٠	٢٣٩-٢٠٠	٣٠٠ ≤	٢٩٩-٢٤٠	٢٤٠-٢٠٠	الكوليسترول (مغ/دل)
٣٨	٦٧	٦٠	٢٥	٧٠	٦٠	العدد
±٥٤,٠٧	±٥٦,٤٤	±٥٣,٢٦	±٥٣,١٢	±٥١,٠١	±٥٣,٥٣	العمر

١٠,٨٦	١٢,٠٣	١١,٥٣	١٠,٧٧	١٠,٣٩	١٢,٣٤	
٠,١٤			٠,٤١			P value

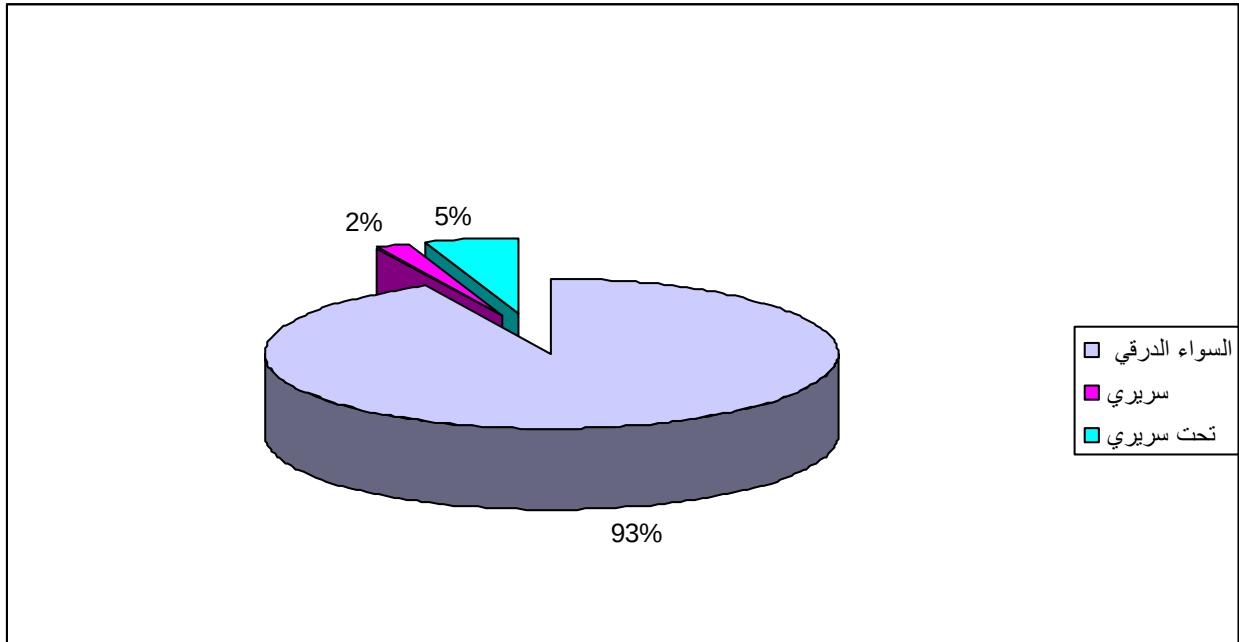
عبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري

كان عدد الحالات التي شخص لها قصور درق سريري أو تحت سريري ثلاثة وعشرين حالة (٦ رجال و ١٧ امرأة) أي بنسبة ٧,١٨ % (٣,٨٧% عند الرجال و ١٠,٣% عند النساء) (الشكل <٧>، الجدول <٥>).
 وجد قصور درق سريري عند ستة مرضى (مريض واحد ذكر و خمس مريضات) فكانت نسبة انتشاره ١,٨٧% بين مجمل العينة، (٠,٦٤% عند الرجال، و ٣,٠٣% عند النساء).
 أما قصور الدرق تحت السريري فقد وجد عند سبعة عشر مريض (٥ ذكور و ١٢ أنثى) أي بنسبة كلية ٥,٣١% (٣,٢٢% عند الرجال و ٧,٢٧% عند النساء).

الجدول (٥) انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري عند الرجال والنساء

	العدد	قصور درق صريح العدد/النسبة المئوية	قصور درق تحت سريري العدد/النسبة المئوية	قصور الدرق الكلي العدد/النسبة المئوية
الرجال	١٥٥	١ (٠,٦٤%)	٥ (٣,٢٢%)	٦ (٣,٨٧%)
النساء	١٦٥	٥ (٣,٠٣%)	١٢ (٧,٢٧%)	١٧ (١٠,٣%)
الكلية	٣٢٠	٦ (١,٨٧%)	١٧ (٥,٣١%)	٢٣ (٧,١٨%)

الشكل (٧) نسبة قصور الدرق بين مرضى فرط كوليسترول الدم



بالنسبة لانتشار قصور الدرق حسب مستوى الكولسترول عند الرجال:

ففي **المجموعة I** لم تشاهد أي حالة قصور درق سريري فكانت النسبة ٠%، بينما وجدت حالة قصور درق تحت سريري واحدة أي بنسبة (١,٦%) وهي نفسها نسبة انتشار قصور الدرق الكلية في هذه المجموعة . وفي **المجموعة II** كان هناك حالتين قصور درق تحت سريري فكانت نسبة انتشار قصور الدرق الصريح ٠%، ونسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري ٢,٨٥% وهي نفسها نسبة الانتشار الكلية . أما في **المجموعة III** فقد وجدت حالة قصور درق سريري واحدة وحالتين قصور تحت سريري، فكانت النسب ٤% و ٨% على التوالي ، ونسبة الانتشار الكلية ١٢% (الشكل <٨>، الجدول <٦>).

بمقارنة نسب انتشار كل من قصور الدرق السريري وتحت السريري بين المجموعات الثلاثة (الجدول <٦>) نلاحظ أن نسبة انتشار قصور الدرق السريري كانت ٠% في المجموعتين I و II، و ٤% في المجموعة III (القيمة $P < ٠,٠٥$) أي أن الفارق غير هام إحصائياً. أما نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري فقد كانت ١,٦% في المجموعة I، و ٢,٨٥% بالمجموعة II، و ٨% في المجموعة III (القيمة $P < ٠,٠٥$) وهنا أيضاً الفارق لا يعتد به إحصائياً.

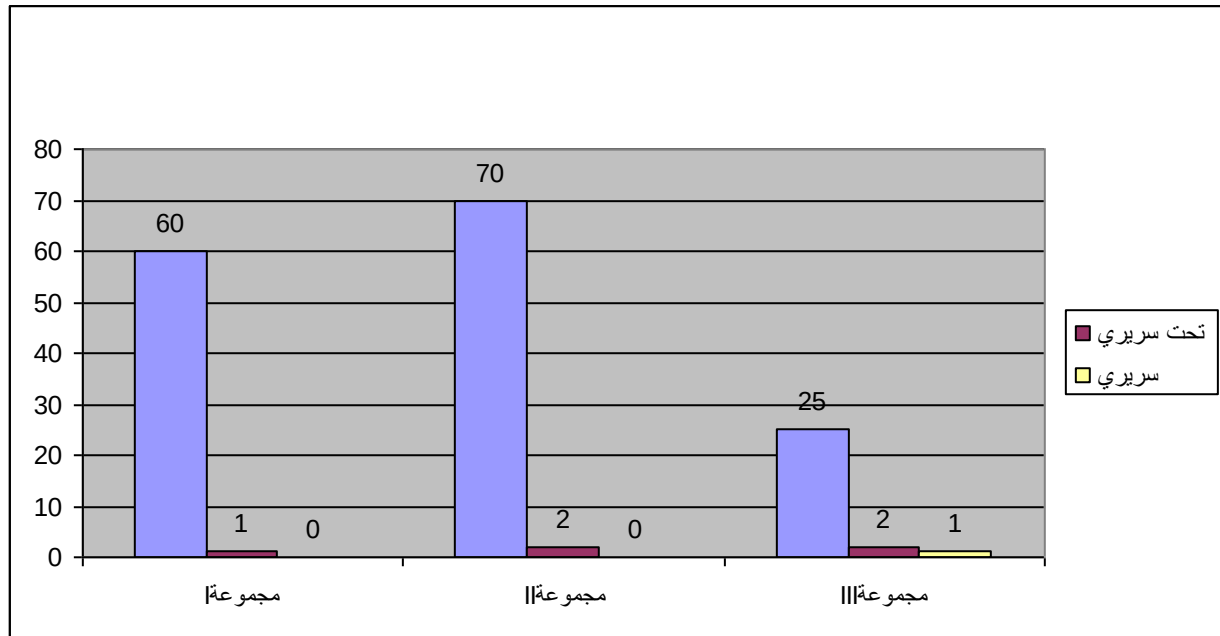
لكن عند مقارنة انتشار قصور الدرق الكلي (السريري وتحت السريري) نلاحظ أن النسبة ارتفعت من ١,٦٦% في المجموعة I إلى ٢,٨٥% في المجموعة II و ١٢% في المجموعة III (القيمة $P > ٠,٠٥$)، وبالتالي يوجد فارق إحصائي هام في انتشار قصور الدرق بين المجموعات الثلاثة.

إن عدم ظهور فرق احصائي هام لدى مقارنة انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري كل على حده وظهوره عندما أخذنا نسبة انتشارهما مجتمعين قد يعود إلى صغر حجم العينة (الجدول ٦).

الجدول (٦) انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري حسب مستوى الكولسترول عند الرجال

الكوليسترول الكلي	٢٣٩-٢٠٠	٢٩٩-٢٤٠	≤ 300	الكلي	P value
قصور درق سريري	٠/٦٠ (%)	٠/٧٠ (%)	١/٢٥ (٤%)	١/١٥٥ (٠,٦٤%)	٠,٠٧
قصور درق تحت سريري	١/٦٠ (١,٦%)	٢/٧٠ (٢,٨٥%)	٢/٢٥ (٨%)	٥/١٥٥ (٣,٢%)	٠,٠٦
الكلي	١/٦٠ (١,٦%)	٢/٧٠ (٢,٨٥%)	٣/٢٥ (١٢%)	٦/١٥٥ (٣,٨%)	٠,٠٠٩

الشكل (٨) نسبة قصور الدرق بين مرضى فرط الكولسترول لدى الرجال



انتشار قصور الدرق حسب مستوى الكولسترول عند النساء:

في **المجموعة I** كان هناك حالة قصور درق سريري واحدة، وحالتي قصور تحت سريري (النسبة ١,٦٦% سريري، و٣,٣٣% تحت سريري، والنسبة الكلية ٥%). أما **المجموعة II** وجدت ٧ حالات قصور درق (٢ سريري و ٥ تحت سريري) فكانت نسب الانتشار ٢,٩٨% سريري و ٤,٧٦% تحت سريري والنسبة الكلية ١٠,٤٤%. وفي **المجموعة III** كان عدد حالات قصور الدرق ٧ (٢ سريري و ٥ تحت سريري) وبالتالي نسب الانتشار ٥,٢٦% سريري و ١٣,١٥% تحت سريري والنسبة الكلية ١٨,٤% (الشكل ٩، الجدول ٧).

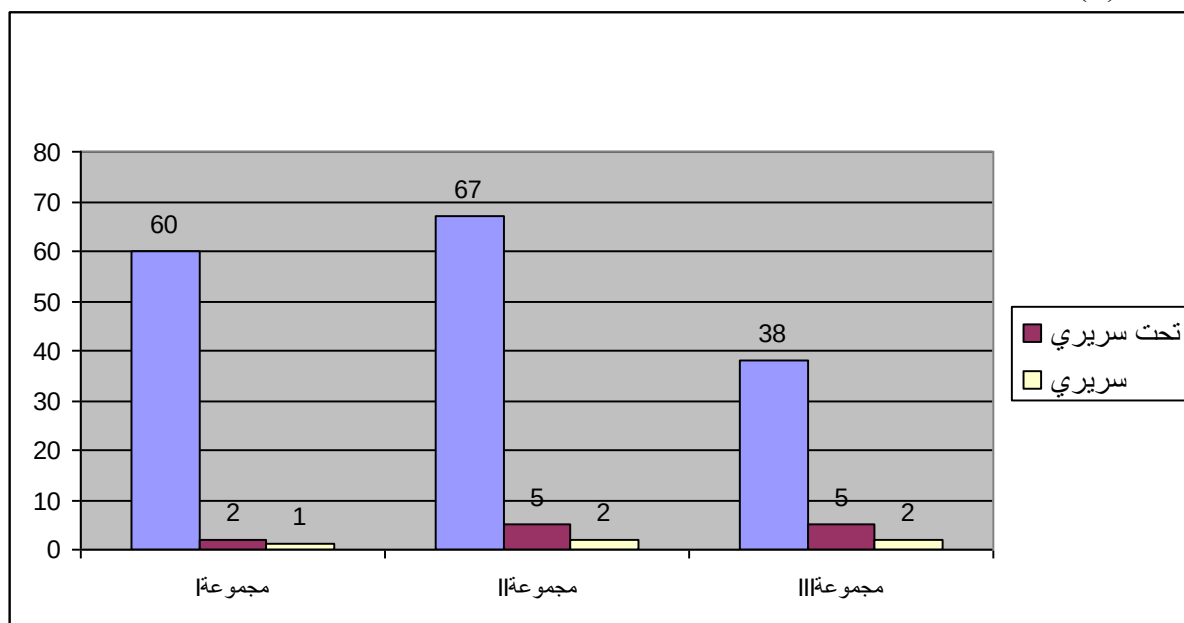
ونلاحظ بمقارنة انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري بين المجموعات الثلاثة عدم وجود فرق إحصائي هام حيث كانت نسبة انتشار **قصور الدرق السريري** ١,٦٦% في المجموعة I، و ٢,٩٨% في المجموعة II، و ٥,٢٦% في المجموعة III (القيمة $P < ٠,٠٥$). وانتشار **قصور الدرق تحت السريري** ٣,٣٣% في المجموعة I، و ٧,٤٦% في المجموعة II، و ١٣,١٥% في المجموعة III (القيمة $P < ٠,٠٥$).

ولكن إذا قارنا نسبة انتشار **قصور الدرق الكلي** (السريري وتحت السريري) نلاحظ أنه ارتفعت من ٥% في المجموعة I إلى ١٠,٤٤% في المجموعة II و ١٨,٤٢% في المجموعة III (القيمة $P > ٠,٠٥$)، وبالتالي يظهر فرق إحصائي هام لم نلاحظه عندما قارنا انتشار القصور السريري وتحت السريري كل بمفرده، وهذا أيضاً قد يعود لصغر حجم العينة (الجدول ٧).

الجدول (٧) انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري حسب مستوى الكولسترول عند النساء

P value	الكلية	≤ 300	240-299	200-239	الكولسترول الكلية
0,25	5/165 (3,03%)	2/38 (5,26%)	2/67 (2,98%)	1/60 (1,66%)	قصور درق سريري
0,17	12/165 (7,27%)	5/38 (13,15%)	5/67 (7,46%)	2/60 (3,33%)	قصور درق تحت سريري
0,042	17/165 (10,3%)	7/38 (18,4%)	7/67 (10,44%)	3/60 (5%)	الكلية

الشكل (٩) نسبة قصور الدرق بين مرضى فرط الكولسترول لدى النساء



أظهرت **مقارنة متوسط الـ TSH بين المجموعات الثلاثة** فروق احصائية هامة عند كل من الرجال والنساء، فقد كان متوسطه عند الرجال $0,80 \pm 1,18$ ، $0,98 \pm 1,39$ ، $3,44 \pm 2,53$ في المجموعة I، II، III، على التوالي القيمة ($P > 0,05$) . أما عند النساء كانت القيم $2,06 \pm 1,55$ ، $2,24 \pm 1,57$ ، $4,23 \pm 2,87$ في المجموعة I، II، III، على التوالي ($P > 0,05$) (الجدول <٨>).

الجدول (٨) متوسط الـ TSH بين مستويات الكولسترول عند النساء والرجال:

نساء			رجال			
$30.0 \leq$	299-240	239-200	$30.0 \leq$	299-240	239-200	الكولسترول (مغ/دل)
$4,23 \pm 2,87$	$2,24 \pm 1,07$	$2,06 \pm 1,05$	$3,44 \pm 2,03$	$0,98 \pm 1,39$	$0,80 \pm 1,18$	TSH ميلي وحدة/الليتر
0,04			0,002			القيمة P

عبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري

بإعادة تقسيم كل من مجموعة النساء والرجال إلى مجموعتين فرعيتين : مجموعة I هي مجموعة السواء الدرقي ، ومجموعة II هي مجموعة قصور الدرق . حيث أصبح توزع المرضى على الشكل التالي:

عينة الرجال: ١٤٩ مريض في المجموعة I، و ٦ مرضى في المجموعة II.

عينة النساء: ١٤٨ مريضة في المجموعة I ، ١٧ مريضة في المجموعة II .

كان متوسط الكولسترول الكلي عند الرجال $48,65 \pm 206,9$ في المجموعة I و $43,35 \pm 304,28$ في المجموعة II ($P > 0,05$)، وكان متوسطه عند النساء $47,23 \pm 260,13$ في المجموعة I و $53,55 \pm 297,5$ في المجموعة II ($P > 0,05$) (الجدول ٩)، وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام في متوسط الكولسترول الكلي بين مرضى أسوياء الوظيفة الدرقية ومرضى قصور الدرق عند كل من الرجال والنساء.

الجدول (٩) متوسط الكولسترول لدى مرضى أسوياء الوظيفة الدرقية ومرضى قصور الدرق عند الرجال والنساء

الرجال		النساء		
السواء الدرقي	قصور الدرق	السواء الدرقي	قصور الدرق	
١٤٩	٦	١٤٨	١٧	العدد
$48,65 \pm 206,9$	$43,35 \pm 304,28$	$47,23 \pm 260,13$	$53,55 \pm 297,5$	الكولسترول مغ/دل
0,012		0,002		القيمة P

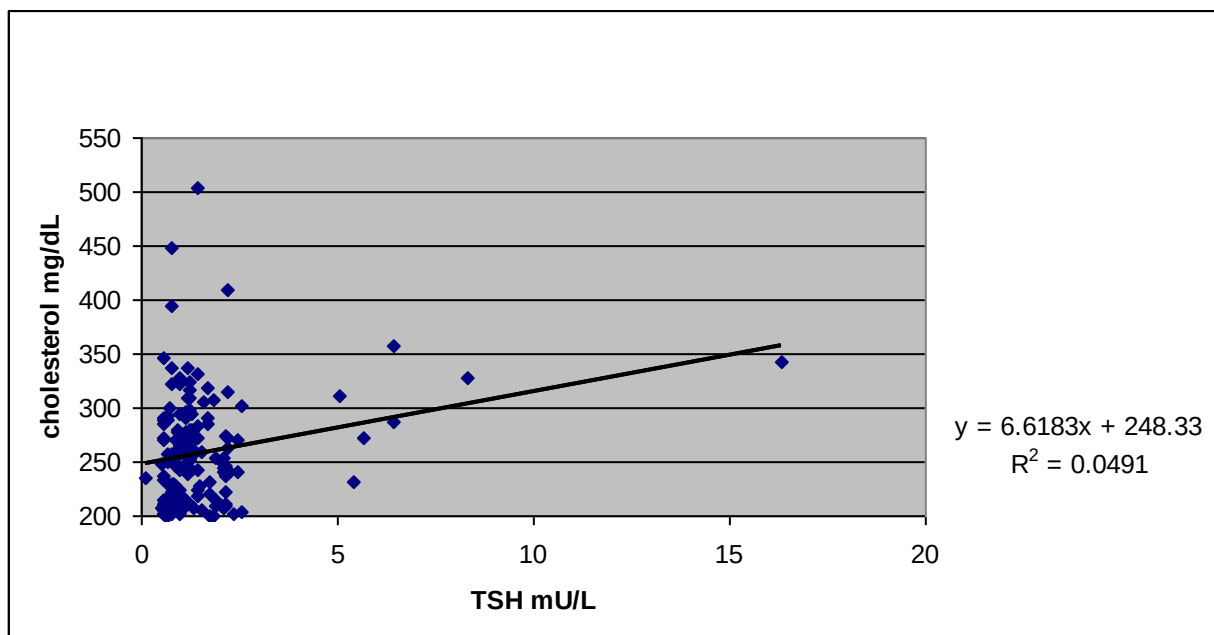
عبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري

كذلك تم حساب **معامل الارتباط R Coefficient Correlation** بين مستوى الكولسترول والTSH في المصل فكانت قيمة R : ٠,٢٢٠ عند الرجال و ٠,١٨٠ عند النساء مما يدل على وجود علاقة ارتباط خطي طردية بين مستويي الكولسترول والتيروتروبين النخامي في المصل.

وأخيراً تم إيجاد **معادلة خط الانكفاء Regression line** التي تظهر العلاقة بين مستوى الTSH والكولسترول الكلي في المصل .

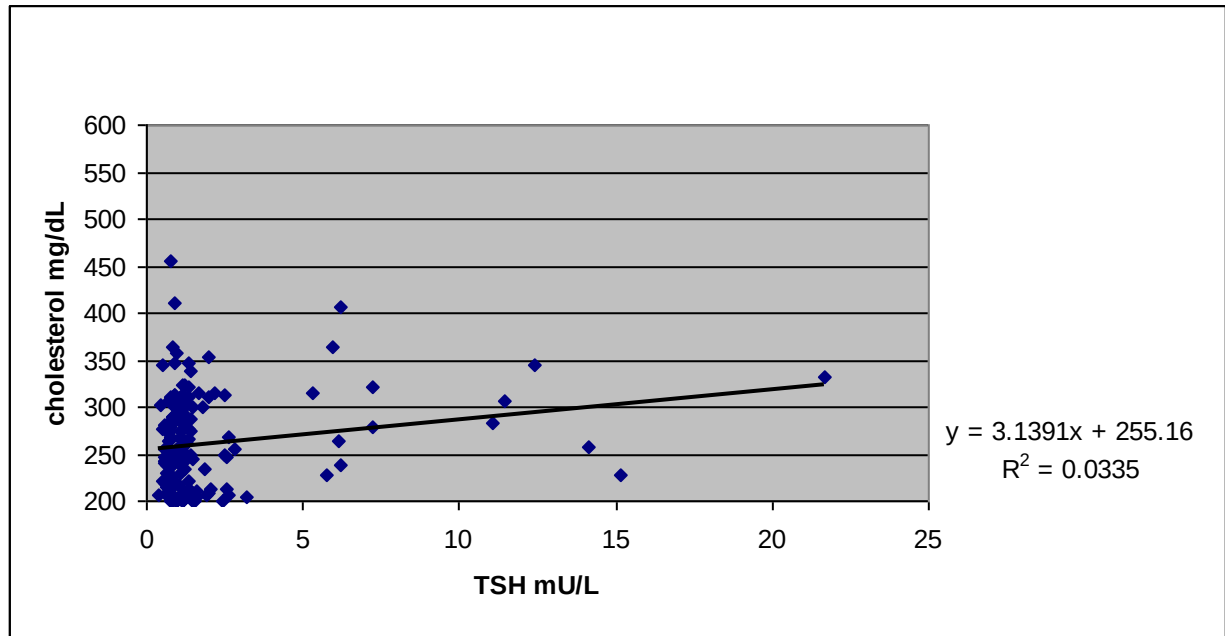
كانت المعادلة عند **الرجال**: $\text{cholesterol} = 6.6183 \cdot \text{TSH} + 248.33$ أي أنّ كل زيادة في مستوى TSH بمقدار واحد ميللي وحدة/الليتر يقابلها زيادة في مستوى الكولسترول بمقدار ٦,٥٧ مغ/دل. (الشكل (١٠)).

الشكل (١٠) العلاقة بين الكولسترول و TSH عند الرجال



أما عند النساء فقد كانت المعادلة $\text{cholesterol} = 3.139 \cdot \text{TSH} + 255.16$ أي أنّ كل زيادة في مستوى TSH بمقدار واحد ميللي وحدة/الليتر يقابلها زيادة في مستوى الكولسترول بمقدار ٣,١٣٩ مغ/دل (الشكل (١١)).

الشكل (١١) العلاقة بين مستوى الكولسترول و TSH عند النساء



الاستنتاج:

- لاحظنا شيوع قصور الدرق بين مرضى فرط كولسترول الدم ٧,١٨% (١,٨٧% سريري و ٥,٣١% تحت سريري).
- انتشار قصور الدرق عند الرجال ٣,٨٧% (٠,٦٤% سريري، و ٣,١٨% تحت سريري)
- انتشار قصور الدرق عند النساء ١٠,١٣% (٣,٠٣% سريري، و ٧,٢٧% تحت سريري).
- لاحظنا وجود فرق إحصائي هام لدى مقارنة نسبة انتشار قصور الدرق عند المرضى الرجال بين المجموعات الثلاثة حيث ارتفعت النسبة من ١,٦% في المجموعة I إلى ٢,٨٥% في المجموعة II و ١٢% في المجموعة III ($P > 0.05$).
- وعند النساء أيضاً كان هناك فرق إحصائي هام في انتشار قصور الدرق بين المجموعات الثلاثة، حيث ارتفعت النسبة من ٥% في المجموعة I إلى ١٠,٤٤% في المجموعة II و ١٨,٤% في المجموعة III ($P > 0.05$).
- كان هناك فرق إحصائي في مستوى TSH بين مستويات الكولسترول المختلفة عند كل من الرجال والنساء ($P > 0.05$).

- أيضاً كان هناك فرق هام إحصائياً في متوسط مستوى الكولسترول الكلي في المصل بين مرضى قصور الدرق وأسوياء الوظيفة الدرقية ($P > 0,05$).
- وكان هناك علاقة ارتباط خطي إيجابية بين مستوى الكولسترول و الTSH في المصل ($R = 0,22$) عند الرجال و $0,18$ عند النساء).
- كل زيادة في مستوى TSH بمقدار ١ ميللي وحدة/الليتر ترافقت مع زيادة في مستوى الكولسترول الكلي بمقدار $6,57$ مغ/دل عند الرجال، و $3,139$ مغ/دل عند النساء.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

دراسة ١:

تمت مقارنة الدراسة مع دراسة كورية مجرة في كلية الطب في جامعة كيونغ منشورة في مجلة *Korean J Med* شباط ٢٠٠٢ بعنوان [Prevalence of sub clinical hypothyroidism in hypercholesterolemic adults and influence of serum TSH on the serum total cholesterol level]^{٨٤} عليه مستوى الكولسترول في المصل < 240 مغ/دل .

حيث كانت نسبة انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري $2,5\%$ و $3,4\%$ على التوالي عند الرجال، و $3,5\%$ و $4,7\%$ عند النساء

الجدول (١٠) المقارنة بين الدراسة الكورية ودراستنا

عدد المرضى	الدراسة الكورية	دراستنا
٤٩١		٣٢٠
تركيز الكولسترول	$240 \leq$	$200 \leq$
نسبة انتشار قصور الدرق عند الرجال	$5,5\%$ $2,5\%$ سريري، $3,4\%$ تحت سريري	$3,87\%$ $0,6\%$ سريري ، $3,2\%$ تحت سريري
نسبة انتشار قصور الدرق عند النساء	$8,2\%$ $3,5\%$ سريري ، $4,7\%$ تحت سريري	$10,3\%$ $3,0\%$ سريري ، $7,5\%$ تحت سريري

النسبة الكلية	%٧,١٢	%٧,١٨
---------------	-------	-------

نلاحظ أن نسبة انتشار قصور الدرق بين مرضى فرط الكوليسترول مقارنة في الدراستين ، لكن إذا أخذنا بعين الاعتبار اختلاف الحد الأدنى لمستوى الكوليسترول الذي تم بموجبه اختيار عينة الدراسة ، والفروق التي لاحظناها بين انتشار قصور الدرق بين مستويات الكوليسترول المختلفة تكون النسبة أعلى في دراستنا، وهذا قد يعود لاختلاف نسبة انتشار عوز اليود والأمراض الأخرى المسببة لقصور الدرق بين البلدين.

دراسة ٢:

مع دراسة يونانية نشرت في مجلة Thyroid نيسان ١٩٩٩ بعنوان [The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic].^{٨٥} مريض لديهم فرط كوليسترول الدم كانت نسبة انتشار قصور الدرق السريري وتحت السريري %٢,٨ و %٤,٤ على التوالي، بينما كانت نسبة انتشارهما في دراستنا ١,٨٧ % و ٥,٦٢ % على التوالي .

الجدول (١١) المقارنة بين الدراسة اليونانية و دراستنا :

عدد المرضى	الدراسة اليونانية	دراستنا
٢٤٨	٣٢٠	
نسبة انتشار قصور الدرق السريري	%٢,٨	%١,٨٧
نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري	%٤,٤	%٥,١٨
النسبة الكلية	%٧,١٤	%٧,١٨

نلاحظ تقارب في نسبة انتشار قصور الدرق بين الدراستين لكن هناك احتلاف بسيط في نسبة السريري/تحت السريري قد يعود هذا لاختلاف صفات عينة الدراسة.

دراسة ٣:

دراسة فرنسية منشورة في Presse Med كانون الثاني ١٩٩٩^{٦٨} بعنوان [Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects] مريض لديهم تركيز الكوليسترول الكلي ≤ 200 مغ/دل، حيث كانت نسبة مرضى قصور الدرق %١٢,٥٦ ، %١,٣ قصور سريري و %١١,٥٦ قصور تحت سريري.

الجدول (١٢) المقارنة بين الدراسة الفرنسية ودراستنا

دراستنا	الدراسة الفرنسية	
٣٢٠	١٢١٠	عدد المرضى
%١,٨٧	%١,٣	نسبة انتشار قصور الدرق السريري
%٥,٣١	%١١,٢	نسبة انتشار قصور الدرق تحت السريري
%٧,١٨	%١٢,٥٦	النسبة الكلية

نلاحظ أن انتشار قصور الدرق بين مرضى فرط الكوليسترول كان أعلى في الدراسة الفرنسية ربما يعود ذلك إلى عوز اليود و الذي يشكل السبب الأشيع لقصور الدرق قد يكون انتشاره في بعض مناطق فرنسا أعلى منه في بلادنا.

الخلاصة:

إن انتشار قصور الدرق بين مرضى فرط كوليسترول الدم مرتفع نسبياً ويصل إلى ١٨,٤% عند النساء في متوسط العمر، و ١٢% عند الرجال في متوسط العمر. وهناك علاقة ارتباط خطي إيجابية بين مستوى الكوليسترول و TSH في المصل.

التوصيات :

ننصح بإجراء وظائف درق لمرضى فرط كوليسترول الدم وخاصةً عند النساء في متوسط العمر للبحث عن وجود قصور درق مستبطن وتدبيره قبل معالجتهم بالاستاتينات لأن هذا قد يصحح مستوى الكوليسترول لديهم ويغني عن المعالجة بالاستاتينات التي يمكن أن يترافق إعطاؤها عند هؤلاء المرضى بزيادة خطر الاعتلال العضلي المحدث بالاستاتينات.

المراجع

١. **Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jamison.** Disorder of Lipoprotein Metabolism. Harison,s Principles of Internal Medecine. ١٦th Edition.
٢. **Robert S Rosen, MD. Mason W Freeman, MD.** Lipoprotein Classification;Metabolism; and Role in Atherosclerosis Up To Date ٢٠٠٩-١٧,١.
٣. **Genest, JJ, Martin-Munley, SS, McNamara, JR, et al.** Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation ١٩٩٢; ٨٥:٢٠٢٥.
٤. **Skalen, K, Gustafsson, M, Rydberg, EK, et al.** Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature ٢٠٠٢; ٤١٧:٧٥٠.
٥. **Hurt-Camejo, E, Olsson, U, Wiklund, O, et al.** Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol ١٩٩٧; ١٧:١٠١١.
٦. **Iuliano, L, Mauriello, A, Sbarigia, E, et al.** Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque. Effect of vitamin E supplementation. Circulation ٢٠٠٠; ١٠١:١٢٤٩..
٧. **Vink, H, Constantinescu, AA, Spaan, JA.** Oxidized lipoproeins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation ٢٠٠٠; ١٠١:١٥٠٠.
٨. **Ehara, S, Ueda, M, Naruko, T, et al.** Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. Circulation ٢٠٠١; ١٠٣:١٩٥٥.
٩. **Ross, R.** The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the ١٩٩٠s. Nature ١٩٩٣; ٣٦٢:٨٠١..
١٠. **Nickenig, G, B#umer, AT, Temur, Y, et al.** Statin-Sensitive Dysregulated AT^١ Receptor Function and Density in Hypercholesterolemic Men. Circulation ١٩٩٩; ١٠٠:٢١٣١.
١١. **Devaraj, S, Vega, G, Lange, R, et al.** Remnant-like particle cholesterol levels in patients with dysbetalipoproteinemia or coronary artery disease. Am J Med ١٩٩٨; ١٠٤:٤٤٥.
١٢. **Avins, AL, Neuhaus, JM.** Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk?. Arch Intern Med ٢٠٠٠; ١٦٠:١٩٣٧
١٣. **Garber, AM, Avins, AL.** Triglyceride concentration and coronary heart disease. Not yet proved of value as a screening test. BMJ ١٩٩٤; ٣٠٩:٢..
١٤. **Gianturco, SH, Bradley, WA.** A cellular basis for the potential atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque, Slagov, S, Newman, WP III, Schaffer, SA (Eds), Springer-Verlag, New York ١٩٩٠.
١٥. **DeJager, S, Bruckert, E, Chapman, MJ.** Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidemia. J Lipid Res ١٩٩٣; ٣٤:٢٩٥.
١٦. **Rosenson, RS, Shott, S, Tangney, CC.** Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity. Atherosclerosis ٢٠٠٢; ١٦١:٤٣٣.
١٧. **Bobik, A.** Apolipoprotein CIII and atherosclerosis: beyond effects on lipid metabolism. Circulation ٢٠٠٨; ١١٨:٧٠٢.
١٨. **Sacks, FM, Alaupovic, P, Moye, LA, et al.** VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. Circulation ٢٠٠٠; ١٠٢:١٨٨٦.
١٩. **Ansell, BJ, Navab, M, Hama, S, et al.** Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. Circulation ٢٠٠٣; ١٠٨:٢٧٥١.
٢٠. **Bhattacharyya, T, Nicholls, SJ, Topol, EJ, et al.** Relationship of paraoxonase ١ (PON^١) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. JAMA ٢٠٠٨; ٢٩٩:١٢٦٥
٢١. **Castelli, WP.** Cardiovascular disease and multifactorial risk: Challenge of the ١٩٨٠s. Am Heart J ١٩٨٣; ١٠٦:١١٩

٢٢. **Loscalzo, J, Weinfeld, M, Fless, GM, et al.** Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* ١٩٩٠; ١٠:٢٤٠.
٢٣. **Grainger, DJ, Kemp, PR, Liu, AC, et al.** Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* ١٩٩٤; ٣٧٠:٤٦٠.
٢٤. **Poon, M, Zhang, X, Dunskey, KG, et al.** Apolipoprotein (a) induces monocyte chemotactic activity in human vascular endothelial cells. *Circulation* ١٩٩٧; ٩٦:٢٠١٤.
٢٥. **Tsimikas, S, Brilakis, ES, Miller, ER, et al.** Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* ٢٠٠٥; ٣٥٣:٤٦.
٢٦. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* ٢٨٥:٣٤٨٦-٢٤٩٧.
٢٧. **Grundy, SM, Cleeman, JI, Merz, CNB, et al.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* ٢٠٠٤; ١١٠:٢٢٧.
٢٨. **Garvey, WT, Kwon, S, Zheng, D, et al.** Effects of insulin resistance and type ٢ diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* ٢٠٠٣; ٥٢:٤٥٣.
٢٩. **Rosenson, RS, Baker, AL, Chow, M, et al.** Hyperviscosity syndrome in a hypercholesterolemic patient with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* ١٩٩٠; ٩٨:١٣٥١.
٣٠. **Su, TC, Hwang, JJ, Kao, JH.** Hypercholesterolemia in primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* ٢٠٠٧; ٣٥٧:١٥٦١.
٣١. **Vaziri, ND, Liang, KH.** Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase inhibition ameliorates proteinuria, hyperlipidemia, lecithin-cholesterol acyltransferase, SRB-١, and low-density lipoprotein receptor deficiencies in nephrotic syndrome. *Circulation* ٢٠٠٤; ١١٠:٤١٩.
٣٢. **Weiner, DE, Sarnak, MJ.** Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Gen Intern Med* ٢٠٠٤; ١٩:١٠٤٥..
٣٣. **Criqui, MH, Cowan, LD, Tyroler, HA, et al.** Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: Results from the Lipid Research Clinic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* ١٩٨٧; ١٢٦:٦٢٩.
٣٤. **Hubert, HB, Feinleib, M, McNamara, PM, et al.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A ٢٦-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* ١٩٨٣; ٦٧:٩٦٨..
٣٥. **Robert S Rosenson, MD, Mason W Freeman, MD, David M Rind, MD** . Secondary Causes of Dyslipidemia Up To Date ٢٠٠٩ -١٧,١.
٣٦. **Douglas S Ross, MD, David S Cooper, MD.** Thyroid Hormone Synthesis and Physiology. Up To Date ٢٠٠٩ ١٧,١.
٣٧. **Kasper, Braunwald, Fauci, Hauser, Longo, Jamison.** Diseases of Thyroid Gland. Harrison's Principles of Internal Medicine. ١٦th Edition.
٣٨. **Kenneth Aid, M Sara Rosentant.** The Complete Thyroid Book Copyrighting ©٢٠٠٥
٣٩. **Douglas S Ross, MD, David S Cooper, MD, Kathryn A Martin, MD** Laboratory assessment of thyroid function . Up To Date ٢٠٠٩ ١٧,١.
٤٠. **Allan S. Brett, MD, Hamilton TE et al.** Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasonographic evidence of thyroid disease: Implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* ٢٠٠٨ Apr; ٩٣:١٢٢٤..
٤١. **Wartofsky L, Dickey RA.** The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab.* ٢٠٠٥; ٩٠(٩):٥٤٨٣-٥٤٨٨
٤٢. **Baloch, Z, Carayon, P, Conte-Devolx, B, et al.** Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* ٢٠٠٣; ١٣:٣.
٤٣. **Kratzsch, J, Fiedler, GM, Leichtle, A, et al.** New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* ٢٠٠٥; ٥١:١٤٨٠.
٤٤. **Larsen: Williams Textbook of Endocrinology**, ١٠th ed., Copyright © ٢٠٠٣ Elsevier. Chapter ١٢ .p٤٢٤.

٤٥. **Martin I Surks, MD. Douglas S Ross, MD. Kathryn A Martin, MD** .Clinical manifestations of hypothyroid. . Up To Date ٢٠٠٩ ١٧,١
٤٦. **Vahab fatourechi,MD.** Sub clinical hypothyroidism: an update for primary care physcians myo clin pro, january ٢٠٠٩;٨٤ (١):٦٥-٧١.
٤٧. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med. ٢٠٠٠;١٦٠:٥٢٦-٣٤. [PubMed]
٤٨. **Bastenie, PA, Vanhaelst, L, Neve, P.** Coronary-artery disease in hypothyroidism. Lancet ١٩٦٧; ٢:١٢٢١.
٤٩. **Evaglos NL,Moses S E.** Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. Department of Internal Medicine,University of Ionan Medical school ٢٠٠٢,١(٤):٢١٨-٢٢٣
٥٠. **Friedman, M, Byers, SO, Rosenman, RH.** Changes in excretion of intestinal cholesterol and sterol digitonides in hyper and hypothyroidism. Circulation ١٩٥٢; ٥:٦٥.
٥١. **Nikkila, E, Kekki, M.** Plasma triglyceride metabolism in thyroid disease. J Clin Invest ١٩٧٣; ٥١:٢١٠٣.
٥٢. **Hazzard, WR, Bierman, EL.** Aggravation of broad- disease (type ٣ hyperlipoproteinemia) by hypothyroidism. Arch Intern Med ١٩٧٢; ١٣٠:٨٢٢..
٥٣. **Pazos, F, Alvarez, JJ, Rubies-Prat, J, et al.** Long term thyroid replacement therapy and levels of lipoprotein(a) and other lipoproteins. J Clin Endocrinol Metab ١٩٩٥; ٨٠:٥٦٢...
٥٤. **Muls, E, Rosseneu, M, Blaton, V, et al.** Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in primary hypothyroidism before and during treatment. Eur J Clin Invest ١٩٨٤; ١٤:١٢
٥٥. **De Bruin, TWA, van Barlingen, H, van Linde-Sibenius Trip, M, et al.** Lipoprotein a. and apolipoprotein B plasma concentrations in hypothyroid, euthyroid, and hyperthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab ١٩٩٣; ٧٦:١٢١
٥٦. **Caraccio, N, Ferrannini, E, Monzani, F.** Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٢; ٨٧:١٥٣٣.
٥٧. **Tzotzas, T, Krassas, GE, Konstantinidis, T, Bougoulia, M.** Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. Thyroid ٢٠٠٠; ١٠:٨٠٣
٥٨. **Caron, PH, Calazel, C, Parra, HJ, et al.** Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: The effect of L-thyroxine therapy. Clin Endocrinol ١٩٩٠; ٣٣:٥١٩.
٥٩. **Danese, MD, Ladenson, PW, Meinert, CL, Powe, NR.** Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٠; ٨٥:٢٩٩٣
٦٠. **Tanis, BC, Westendorp, RGJ, Smelt, HM.** Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hyperthyroidism: A reanalysis of intervention studies. Clin Endocrinol ١٩٩٦; ٤٤:٦٤
٦١. **Meier, C, Staub, JJ, Roth, CB, et al.** TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠١; ٨٦:٤٨٦٠.
٦٢. **Ganotakis, ES, Mandalaki, K, Tampakaki, M, et al.** Subclinical hypothyroidism and lipid abnormalities in older women attending a vascular disease prevention clinic: effect of thyroid replacement therapy. Angiology ٢٠٠٣; ٥٤:٥٦
٦٣. **Ito, M, Arishima, T, Kudo, T, et al.** Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab ٢٠٠٧; ٩٢:٦٠٨..
٦٤. **Parle, JV, Franklyn, JA, Cross, KW, et al.** Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. Clin Endocrinol ١٩٩٢; ٣٧:٤١١.
٦٥. **Staub, J-J, Althaus, BU, Engler, H, et al.** Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. Am J Med ١٩٩٢; ٩٢:٦٣١.
٦٦. **Michalopoulou, G, Alevizaki, M, Piperinos, G, et al.** High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: Should one extend the definition of subclinical hypothyroidism? Eur J Endocrinol ١٩٩٨; ١٣٨:١٤١.
٦٧. **Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al.** The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Int Med. ٢٠٠٠;١٦٠:٥٢٦-٣٤. [PubMed]

٦٨. **Tsimihodimos, V, Bairaktari, E, Tzallas, C, et al.** The incidence of thyroid function abnormalities in patients attending an outpatient lipid clinic. *Thyroid* ١٩٩٩; ٩:٣٦٥.
٦٩. **Biondi, B, Klein, I.** Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* ٢٠٠٤, ٢٤:١.
٧٠. **Gumieniak, O, Perlstein, TS, Hopkins, PN, et al.** Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* ٢٠٠٤; ٨٩:٣٤٥٥
٧١. **Taddei, S, Caraccio, N, Virdis A.** Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* ٢٠٠٣; ٨٨:٣٧٣١
٧٢. **Klein, I, Danzi, S.** Thyroid disease and the heart. *Circulation* ٢٠٠٧, ١١٦:١٧٢٥
٧٣. **Catargi, B, Parrot-Roulaud, F, Cochet, C, et al.** Homocysteine, hypothyroidism, and effect of thyroid hormone replacement. *Thyroid* ١٩٩٩; ٩:١١٦٣.
٧٤. **Tieche, M, Lupi, GA, Gutzwiller, F, et al.** Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary artery disease? *Br Heart J* ١٩٨١; ٤٦:٢٠٢.
٧٥. **Lotz, H, Salabe, GB.** Lipoprotein (a) increase associated with thyroid autoimmunity. *Eur J Endocrinol* ١٩٩٧; ١٣٦:٨٧.
٧٦. **Milionis, HJ, Tambaki, AP, Kanioglou, CN, et al.** Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: A potential antiatherogenic effect. *Thyroid* ٢٠٠٥; ١٥:٤٥٥.
٧٧. **Duyff, RF, Van den, Bosch J, Laman, DM, et al.** Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* ٢٠٠٠; ٦٨:٧٥٠.
٧٨. **Halverson, PB, Kozin, F, Ryan, LM, et al.** Rhabdomyolysis and renal failure in hypothyroidism. *Ann Intern Med* ١٩٧٩; ٩١:٥٧.
٧٩. **Riggs, JE.** Acute exertional rhabdomyolysis in hypothyroidism: the result of a reversible defect in glycogenolysis?. *Mil Med* ١٩٩٠; ١٥٥:١٧١.
٨٠. **Sekine, N, Yamamoto, M, Michikawa, M, et al.** Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. *Intern Med* ١٩٩٣; ٣٢:٢٦٩.
٨١. **Kiernan, TJ, Rochford, M, McDermott, JH.** Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism. *Int J Cardiol* ٢٠٠٧; ١١٩:٣٧٤.
٨٢. **Yeter, E, Keles, T, Durmaz, T, Bozkurt, E.** Rhabdomyolysis due to the additive effect of statin therapy: a case report. *J Med Case Reports* ٢٠٠٧; ١٠:١٣٠.
٨٣. **Antons, KA, Williams, CD, Baker, SK, Phillips, PS.** Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* ٢٠٠٦; ١١٩:٤٠٠.
٨٤. **Jeong W, Kim YS, Bark BH, Bark CY.** Prevalence of sub clinical hypothyroidism in hypercholesterolemic adults and influence of serum TSH on the serum total cholesterol level. *Korean J Med.* ٢٠٠٢ Feb; ٦٢(٢):١٨٧-١٩٣.
٨٥. **Bruckert, E, De Gennes, JL, Dairou, F, Turpin, G.** [Frequency of hypothyroidism in a population of hyperlipidemic subjects]. *Presse Med* ١٩٩٣; ٢٢:٥٧.