

Paraoxonase role in dyslipidemia in thyroid disease (review article)

Solati SM, MD¹ H.R. Mahboobi, MD²

Assistant Professor Department of Internal Medicine², Endocrinology and Metabolism Research Center, General Practitioner², Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

(Received 4 Dec, 2011 Accepted 23 July, 2012)

ABSTRACT

Introduction: Thyroid disease e.g. hypothyroidism, hyperthyroidism, and subclinical hypothyroidism are among the most common endocrine disorders. Dyslipidemia is prevalent in thyroid diseases and lipid oxidation due to oxidative stress play an important role in the pathogenesis of thyroid diseases. Antioxidant enzymes such as paraoxonase have a protective role in these patients and their activity is altered in these diseases. This paper reviews serum level of these enzymes in thyroid disease and its association with cardiovascular disease. Different studies have shown that lipid disturbances and antioxidant enzyme alteration increases the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

We review the effect of treatment of thyroid disease on dyslipidemia and serum lipid oxidation and alteration in antioxidant enzyme activity and paraoxonase enzyme level

Correspondence:

SM. Solati, MD

*Saeed Mohammadi Hospital,
Hormozgan University of
Medical Sciences.*

Bandar Abbas, Iran

Tel: +98 761 3354056

Email:

msolati@hums.ac.ir

Key words: Hypothyroidism – Patients - Dyslipidemia

نقش پاراکسوناز در دیس لیپیدی تیروئیدی (مقاله مروری)

دکتر سیدمهراد صولتی^۱ دکتر حمیدرضا محبوبی^۲

^۱ استادیار گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماریهای غدد و متابولیسم، ^۲ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال هفدهم شماره اول فروردین و اردیبهشت ۹۲ صفحات ۹۳-۸۶

چکیده

بیماریهای تیروئید از جمله هایپوتیروئیدی، هایپرتیروئیدی تحت بالینی و هایپرتیروئیدی از جمله اختلالات شایع اندوکراین می‌باشند. دیس لیپیدی در این بیماریها شایع است و اکسیاسیون لیپیدها در اثر آسیب اکسیداتیو نقش مهمی را در پاتوژنز این بیماریها ایفا می‌کنند. بسیاری از آنزیمهای آنتی‌اکسیدان مانند پاراکسوناز نیز نقش محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو در این بیماران بازی می‌کند و در تمامی این بیماریها دستخوش تغییراتی می‌گردند. در این مقاله مروری ضمن بررسی سطوح این آنزیم در بیماریهای تیروئید، به ارتباط آن با بروز بیماریهای قلبی و عروقی و آترواسکلروز در این بیماران پرداخته شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اختلالات لیپیدی و تغییرات آنزیمهای آنتی‌اکسیدان ریسک آترواسکلروز و بیماریهای قلبی را در این بیماران افزایش می‌دهد. در این مقاله همچنین به بررسی تأثیر درمان بیماریهای تیروئیدی بر بهبود دیس لیپیدی و اکسیاسیون لیپیدهای سرم و تغییرات فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدان و سطوح آنزیم پاراکسوناز پرداخته خواهد شد.

کلیدواژه‌ها: هایپوتیروئیدی - بیماران - دیس لیپیدی

نویسنده مسئول:

دکتر سیدمهراد صولتی
مرکز تحقیقات بیماریهای غدد و
متابولیسم بیمارستان شهیدمحمدی
دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان
بندرعباس - ایران
تلفن: ۰۵۶ ۳۳۵۴۰۵۶ +۹۸
پست الکترونیکی:
msolati@hums.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۱۳ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۱/۱۵ پذیرش مقاله: ۹۱/۵/۲

مقدمه:

تیروئید است و به آسانی تشخیص داده می‌شود اما در فرم‌های خفیف این بیماری به آسانی قابل تشخیص نیست (۱). حدود ۹۰٪ بیماران هایپوتیروئید، هایپوتیروئیدی تحت بالینی دارند که به صورت افزایش در TSH سرم و مقادیر نرمال تیروکسین آزاد (fT4) تعریف می‌شود. در هایپوتیروئیدی تحت بالینی ممکن است اختلالات آتروژنیک لیپیدها مشاهده شود (۲،۳). هایپوتیروئیدی خفیف به صورت مستقل می‌تواند ریسک ایجاد بیماریهای قلبی و عروقی را افزایش دهد (۴) و همچنین یک عامل خطر مستقل سندرم متابولیک است (۵). در زنان حامله نیز هایپوتیروئیدی تحت بالینی با خطر سقط در مراحل اولیه حاملگی همراه است (۶). با این وجود در موارد خفیف باید مزایای درمان و عوارض ناشی از آن در نظر گرفته شود و بر اساس آن عمل شود (۷،۸).

هایپرتیروئیدیسم:

هایپرتیروئیدیسم یک سندرم پاتولوژیک است که در آن بافتها در معرض مقادیر زیاد هورمون تیروئید قرار می‌گیرند. علت اصلی این سندرم بیماری گریوز است و بعد از آن علت‌هایی مانند گواتر توکسیک مولتی ندولار، ندول‌های منفرد پرفعالیت قرار دارند. تیروئیدیت اتوایمیون بعد از زایمان و تیروئیدیت تحت حاد، تومورهای که تیروتروپین را ترشح می‌کند و اختلالات

هایپوتیروئیدیسم، هایپوتیروئیدیسم تحت بالینی و هایپرتیروئیدیسم از جمله شایع‌ترین بیماریهای تیروئیدی می‌باشد. اختلالات لیپیدی در بیماریهای تیروئیدی بسیار شایع می‌باشد و از جمله علل مهم بیماریهای قلبی و عروقی در این بیماران می‌باشد. پاراکسوناز از جمله آنزیم‌هایی می‌باشد که در این بیماران تحت تأثیر قرار می‌گیرد و نشان داده شده است که سطوح این آنزیم با دیس لیپیدی در بیماران تیروئیدی در ارتباط است.

هایپوتیروئیدیسم:

هایپوتیروئیدیسم یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین است و ۴/۶٪ از جمعیت بزرگسالان را تحت تأثیر قرار داده است. غربالگری عمومی برای هایپوتیروئیدی توصیه نشده است و در این بیماران سودی ندارد. بنابراین جستجو برای یافتن هایپوتیروئیدی در بیمارانی انجام می‌شود که علایمی از آن را دارند و یا فاکتورهای خطر آن مانند بیماریهای خودایمی، صدمه تیروئید را دارند. به علت اینکه علائم این بیماری غیراختصاصی است، تشخیص بر اساس مقادیر TSH و یا fT4 است. گذاشته می‌شود. اگرچه هایپوتیروئیدی اولیه در اثر فقدان عملکرد

با اختلال لیپیدها می‌باشند و این ارتباط بیشتر در مورد LDL می‌باشد و در مورد HDL، تری گلیسریدها و لیپوپروتئین (a)، آپولیپوپروتئین A1، و آپولیپوپروتئین B کمتر است. این تغییرات شامل تغییرات کمی و کیفی مانند ذرات HDL و LDL آتروژنیک و اکسید شده می‌باشد. در بیماریهای تیروئید دیس لیپیدی به همراه اختلالات متابولیک باعث القای مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو می‌شود. این تغییرات به همراه تغییر در وضعیت همودینامیک که توسط هورمون‌های تیروئید ایجاد می‌شود، می‌تواند خطر افزایش یافته بیماریهای عروق قلبی، خطر ایسکمی مغزی و آنژین صدری را در بیماران مسن‌تر و سگته ایسکمیک را در بیماران جوان‌تر با هایپرتیروئیدی واضح و تحت حاد توضیح دهد (۱۵).

پاراکسونازها و ارتباط آنها با بیماریهای مختلف:

پاراکسوناز یک آنزیم متصل به HDL است که با آسیب‌های اکسیداتیو لیپیدها مقابله می‌کند و دارای سه عضو شامل پاراکسوناز ۱، ۲ و ۳ می‌باشد. پاراکسوناز ۱ و ۳ به صورت اولیه در کبد بیان می‌شود و بعد از بیان در سرم ترشح می‌شود اما پاراکسوناز ۲ معمولاً درون سلول بیان شده و همانجا باقی می‌ماند (۱۶).

یکی از عملکردهای فیزیولوژیک طبیعی پاراکسوناز ۱ در متابولیسم لیپیدهای اکسید شده LDL و HDL می‌باشد. پاراکسوناز ۱ از تشکیل LDL اکسیده شده جلوگیری می‌کند و فسفولیپیدهای مشتق از LDL اکسیده را غیرفعال می‌کند. این اعمال، نقش‌های آن را در بیماریهای قلبی و عروقی که در ادامه بحث خواهد شد، توجیه می‌کند.

تیروئید القاء شده توسط دارو نیز از جمله سایر علل می‌باشند (۹). در زنان حامله هایپرتیروئیدی در ارتباط با خطر بالاتر محدودیت رشد جنین، تولد پره ترم و وزن کم هنگام تولد می‌باشد و این بیماران به احتمال بیشتری دچار فشارخون حاملگی می‌گردند (۱۰).

اختلالات اکسیداسیون لیپیدها در بیماریهای تیروئید:

مطالعات نشان داده‌اند که اگرچه متابولیسم لیپوپروتئین‌ها در برخی بیماران هایپوتیروئیدی تحت بالینی نرمال است اما اختلالاتی در متابولیسم HDL در آنها وجود دارد که با آزمایشات روتین قابل تشخیص نمی‌باشد (۱۱).

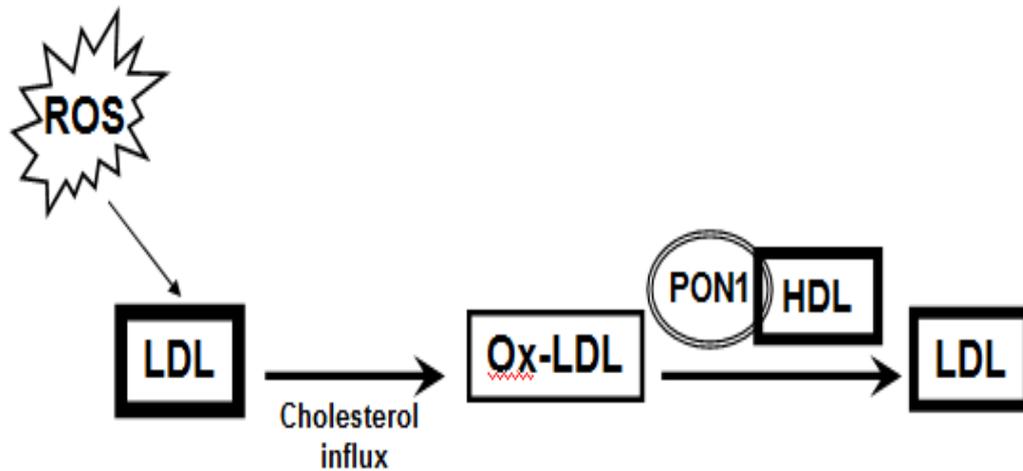
در بیماران هایپرتیروئیدیسم افزایش در سطوح اکسیدانها و کاهش در سطوح آنتی‌اکسیدانها دیده شده است که این مسئله بالانس اکسیداتیو - آنتی‌اکسیداتیو را به نفع اکسیداتیو تغییر می‌دهد (۱۲). بنابراین قابل انتظار است که آسیب‌های اکسیداتیو در این بیماران بیشتر مشاهده شود و این آسیب‌ها نقش مهمی را در پاتوژنز این بیماری بازی کنند.

دیس لیپیدی در بیماریهای تیروئید:

دیس لیپیدی یکی از عوامل خطر اصلی است که منجر به بیماریهای قلبی و عروقی آترواسکلروتیک می‌گردد. بر اساس توصیه‌های جدید، بیمارانی که در خطر بیماریهای قلبی عروقی قرار دارند باید مقادیر هدف کمتری در LDL داشته باشند.

درمان با استاتین‌ها اگرچه مؤثر بوده است، اما اثر محافظتی روی درصد قابل توجهی از بیماران را ندارد و نیاز به وجود درمانهای دیگری در بیمارانی که HDL پایین و تری‌گلیسرید بالا دارند، احساس می‌شود. داروهای جدید به صورت تک درمانی یا در ترکیب با داروهای در دسترس مؤثر روی لیپیدها، امکان درمان بهتر دیس لیپیدی و کاهش بار بیماریهای قلبی را فراهم می‌کند (۱۳). به طور مثال *thiomimetic* هایی مانند *sobetirome* در درمان هایپرلیپیدی ترکیبی مؤثر است (۱۴).

دیس لیپیدی یک یافته شایع در بیماریهای تیروئید است که نشان‌دهنده اثر هورمون‌های تیروئید بر همه مراحل متابولیسم لیپیدها است. نه تنها هیپو و هایپرتیروئیدی واضح بلکه انواع تحت بالینی هایپو و هایپرتیروئیدی با مکانیسم‌های متفاوت در ارتباط



شکل ۱- نقش PON1 در جلوگیری از اکسیداسیون LDL

مستقل از HDL و آپولیپوپروتئین‌ها می‌باشد. غلظت‌های پایین این آنزیم در سندرم متابولیک معمول است و به نظر می‌رسد که این آنزیم ریسک بیماری‌های قلبی را در بیماران سندرم متابولیک کاهش دهد (۲۴).

مطالعات آزمایشگاهی و بالینی زیادی نشان داده‌اند که پاراکسونازها با جلوگیری از اکسیداسیون LDL باعث محافظت در برابر آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی می‌گردند (۱۶). همچنین نشان داده شده است که کاهش وزن با استفاده از یک رژیم غذایی ۳ ماهه و ورزش باعث افزایش فعالیت پاراکسوناز در مردان چاق غیردیابتیک مبتلا به سندرم متابولیک می‌گردد (۲۵).

پاراکسوناز انسانی یک هیدرولاز استری وابسته به کلسیم مرتبط با HDL است که با توجه به نقش کلیدی آن به عنوان آنزیم در کاتابولیسم لیپوپروتئین‌ها به عنوان کاندیدای ژن بیماری‌های قلبی و عروقی مطرح است (۲۶، ۲۳). برخی مطالعات تأیید کرده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های خاص از پاراکسوناز در ارتباط با خطر بیشتر بیماری‌های قلبی است (۲۸، ۲۷). با این وجود یک متاآنالیز نشان داده است که به طور کلی ارتباط ضعیفی بین پلی‌مورفیسم R 192 و خطر بیماری‌های قلبی و عروقی وجود دارد (۳۰، ۲۹). مطالعات دیگری نیز در دست است که نشان‌دهنده عدم ارتباط سطوح آنزیم پاراکسوناز و ریسک ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی است (۳۱). برخی مطالعات پیشنهاد داده‌اند که پاراکسوناز می‌تواند به عنوان شاخصی برای فعالیت ضدپلاکتی کلوپیدگروول در درمان بیماری‌های قلبی مورد استفاده قرار گیرد (۳۲). اما در این مورد یافته‌های متناقضی نیز وجود دارد (۳۶-۳۳) و به نظر می‌رسد در ژنوتیپ‌های مختلف پاراکسوناز

لیپیدهای اکسیده شده به آسانی بوسیله ماکروفاژها بلعیده می‌شوند و سلولهای کفی (Foam Cells) را تشکیل می‌دهند که در پاتوژنز آترواسکلروز نقش دارد. شکل ۱ به صورت شماتیک نقش پاراکسوناز ۱ را در جلوگیری از اکسیداسیون LDL نشان می‌دهد.

شرایطی مانند دیابت، بیماری‌های تیروئید، سندرم متابولیک، نارسایی کلیوی و افزایش سن در ارتباط با فعالیت کاهش یافته پاراکسونازها می‌باشد (۱۸-۱۶). در بیماران دیابتی نشان داده شده است که پاراکسوناز به عنوان یک آنزیم ضد دیابتیک عمل می‌کند و اثر خود را از طریق اثر ضد اکسیدانی و تحریک انسولین از طریق سلولهای بتا اعمال می‌کند (۱۹). ارتباط برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژن پاراکسوناز با چاقی و سندرم متابولیک نیز نشان داده شده است (۲۱، ۲۰).

پلی‌مورفیسم ژن پاراکسوناز در ارتباط با خطر بیشتر چاقی در زنان پره منوپوز است (۲۲) و پلی‌مورفیسم ژن آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین نیز می‌تواند به همراه پلی‌مورفیسم پاراکسوناز به صورت مستقل خطر بیماری‌های قلبی را افزایش دهد. فعالیت پاراکسونازها می‌تواند به وسیله لیپوپروتئین‌ها و متابولیسم آنها، ماکرومولکول‌های بیولوژیک، درمانهای دارویی، عوامل تغذیه‌ای و شیوه زندگی تحت تأثیر قرار گیرد (۲۳). سطوح پایین HDL از مشخصه‌های سندرم متابولیک است. حداقل قسمتی از فعالیت آنتی‌اکسیدانی HDL در ارتباط با فعالیت آنزیم پاراکسوناز ۱ می‌باشد. فعالیت این آنزیم در سندرم متابولیک پایین است و در موارد شدیدتر سندرم متابولیک روند کاهشی را از خود نشان می‌دهد. فعالیت آن در ارتباط با سندرم متابولیک

متفاوت باشد (۳۷). در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی کاهش فعالیت پاراکسوناز ۱ می‌تواند به عنوان مارکر بیوشیمیایی پراکسیداسیون لیپیدها در نظر گرفته شود که در پیگیری این بیماران حائز اهمیت است (۳۸).

پاراکسوناز دارای اثرات ضدآتروژنیک می‌باشد (۱۶،۳۹،۴۰،۴۱) و خصوصیات ضدآتروژنیک HDL تا حدودی به خواص کاهنده سولفیدریل پاراکسوناز مرتبط با آن بر می‌گردد (۴۲،۴۳). این خصوصیات پاراکسوناز را به عنوان هدف مطالعاتی جهت یافتن درمانهایی برای آترواسکلروز مطرح کرده است (۲۳). از جمله شواهدی که نشان‌دهنده نقش محافظتی پاراکسوناز در جلوگیری از آترواسکلروز است، این مساله است که کاهش فعالیت آن در اثر ارتباط با سرب باعث مستعد شدن افراد به ایجاد آترواسکلروز می‌گردد (۴۴).

اختلالات اکسیداسیون لیپیدها و آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماریهای تیروئیدی:

نشان داده شده است که پاراکسوناز هم در بیماران هایپر و هم در بیماران هایپوتیروئید کاهش پیدا می‌کند (۴۵). شواهد همزمان از افزایش LDL اکسید شده در این بیماران حاکی از نقش آنزیم پاراکسوناز در کاهش آسیب اکسیداتیو می‌باشد.

در هایپوتیروئیدی تحت بالینی اختلال عملکرد سلولهای اندوتلیال و التهاب خفیف مزمن در اثر تیروئیدیت اتوایمی وجود دارد. عواملی که ممکن است باعث این اختلال عملکرد شوند شامل تغییر در پروفایل لیپیدها، هایپرکروموسیسستئینی و التهاب مزمن می‌باشد (۴۶). با این وجود برخی مطالعات نشان داده‌اند که در این بیماران سطوح پاراکسوناز قبل و بعد از درمان با لووتیروکسین با گروه کنترل تفاوتی ندارد (۴۷).

اثرات درمان بیماریهای تیروئیدی بر اختلالات اکسیداسیون لیپیدها و آنتی‌اکسیدان‌ها:

سرکوب TSH با لووتیروکسین باعث افزایش آسیب اکسیداتیو و اکسیداسیون LDL خواهد شد (۴۸).

مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند شناسایی افراد پرخطر با استفاده از نقشه ژنتیکی با استفاده از پلی مورفیسم ژنها و یا موتاسیون‌های آن و کنترل مؤثر روی عوامل دیگر بیماران یک راه عملی و مؤثر در درمان بیماریهای تیروئیدی می‌باشد (۴۹). با توجه به اختلاف نظرهایی که در درمان هایپوتیروئیدی تحت بالینی وجود دارد، به نظر می‌رسد بررسی بیشتر در زمینه آسیب‌های اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدانها بتواند به حل این مسئله کمک نماید و در تصمیم‌گیری برای زمان شروع درمان و انتخاب

لیگاندهای اختصاصی گیرنده‌های هورمون تیروئید می‌توانند جهت درمان اختلالات لیپیدی مؤثر باشند (۵۲).

بحث و نتیجه‌گیری:

اختلالات لیپیدها در همه بیماریهای تیروئیدی شایع می‌باشند. حتی در موارد تحت بالینی بیماریهای تیروئید نیز با وجود اینکه ممکن است در آزمایشات روتین یافته‌هایی به نفع وجود دیس لیپیدی مشاهده نگردد، اما مطالعات نشان داده‌اند که در همه آنها درجاتی از اختلالات لیپیدی دیده می‌شود.

در مورد هایپوتیروئیدی تحت بالینی این مساله در حدی است که در مواردی که عوامل خطر وجود داشته باشد و یا مقادیر TSH افزایش در حد متوسط داشته باشد. در صورت عدم درمان، شاهد بروز آترواسکلروز و بیماریهای قلبی در این بیماران خواهیم بود. بصورت مشابه دیس لیپیدی در موارد هایپرتیروئیدی نیز مشاهده می‌گردد. آنزیم پاراکسوناز در آسیب‌های اکسیداتیو کاهش می‌یابد و مطالعات نقش آن را در جلوگیری از آسیب‌های اکسیداتیو نشان داده‌اند. در بیماریهای تیروئیدی نیز آسیب‌های اکسیداتیو شایع است و نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی این بیماریها بازی می‌کند. در بیماریهای تیروئیدی نیز سطوح آنزیم پاراکسوناز کاهش پیدا می‌کند و این مساله در موارد تحت بالینی نیز مشهود است. ممکن است سطوح این آنزیم در هایپوتیروئیدی تحت بالینی به تصمیم‌گیری جهت درمان بیماران هایپوتیروئیدی کمک کننده باشد. مطالعات بیشتر در این زمینه نیاز است. نشان داده شده است که پس از درمان

توجه به سطوح این آنزیم پرداخته باشد، در دست نیست و می‌تواند موضوع مطالعات آینده باشد.

در تمامی بیماریهای تیروئیدی سطوح این آنزیم به سطح نرمال بر می‌گردد. ممکن است بتوان از سطوح این آنزیم در پیگیری بیماران نیز استفاده نمود اما مطالعاتی که به درمان بیماران با

References

منابع

- Zulewski H. Hypothyroidism. *Ther Umsch*. 2011;68:315-320.
- Marwaha RK, Tandon N, Garg MK, Kanwar R, Sastry A, Narang A, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism in an Indian population. *Clin Biochem*. 2011;44:1214-1217.
- Solati SM, Attaei L, Azizi F. Lipid oxidation, antioxidants and paraoxonase enzyme activity in patients with subclinical thyrotoxicosis. *Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism*. 2007;8:317-323. [Persian]
- Park YJ, Lee YJ, Choi SI, Chun EJ, Jang HC, Chang HJ. Impact of subclinical hypothyroidism on the coronary artery disease in apparently healthy subjects. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:115-121.
- Liu C, Scherbaum WA, Schott M, Schinner S. Subclinical hypothyroidism and the prevalence of the metabolic syndrome. *Horm Metab Res*. 2011;43:417-421.
- Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:322-325.
- Vanderpump MP. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? No. *Eur J Intern Med*. 2011;22:330-333.
- Duntas LH, Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:27-34.
- Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H. Hyperthyroidism. *Med Sci Monit*. 2011;17:8-91.
- Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:243-247.
- Sigal GA, Medeiros-Neto G, Vinagre JC, Diamant J, Maranhao RC. Lipid metabolism in subclinical hypothyroidism: plasma kinetics of triglyceride-rich lipoproteins and lipid transfers to high-density lipoprotein before and after levothyroxine treatment. *Thyroid*. 2011;21:347-353.
- Aslan M, Cosar N, Celik H, Aksoy N, Dulger AC, Begenik H, et al. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism. *Endocrine*. 2011;40:285-289.
- Tavridou A, Ragia G, Manolopoulos VG. Emerging targets for the treatment of dyslipidemia. *Curr Med Chem*. 2011;18:909-922.
- Tancevski I, Demetz E, Eller P. Sobetirome: a selective thyromimetic for the treatment of dyslipidemia. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2011;6:16-19.
- Peppas M, Betsi G, Dimitriadis G. Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J Lipids*. 2011;2011:575840.
- Precourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis*. 2011;214:20-36.
- Solati M, Raies Zodeh F, Pezeshk P, Rahbor Kh, Azizi F. Impact of hemodialysis on serum paraoxonase activity and total antioxidant capacity in patients with end-stage renal disease. *Journal of The Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services*. 2004;27:265-271. [Persian]
- Azizi F, Raiszadeh F, Solati SM, Etemani M, Arabi M. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity in patients with thyroid dysfunction. *Iranian Journal Endocrinology & Metabolism*. 2001;3:11-22. [Persian]

19. Koren-Gluzer M, Aviram M, Meilin E, Hayek T. The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates beta-cell insulin release. *Atherosclerosis*. 2011;219-:510-518.
20. Martinez-Salazar MF, Almenares-Lopez D, Garcia-Jimenez S, Sanchez-Aleman MA, Juantorena-Ugas A, Rios C, et al. Relationship between the paraoxonase (PON1) L55M and Q192R polymorphisms and obesity in a Mexican population: a pilot study. *Genes Nutr*. 2011;6:361-368.
21. Kordi-Tamandani DM, Hashemi M, Sharifi N, Kaykhaei MA, Torkamanzahi A. Association between paraoxonase-1 gene polymorphisms and risk of metabolic syndrome. *Mol Biol Rep*. 2012;39:937-943.
22. Veiga L, Silva-Nunes J, Melao A, Oliveira A, Duarte L, Brito M. Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 gene as a risk factor for obesity in Portuguese women. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:213-218.
23. She ZG, Chen HZ, Yan Y, Li H, Liu DP. The Human Paraoxonase Gene Cluster as a Target in the Treatment of Atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2012;16:597-632.
24. Martinelli N, Micaglio R, Consoli L, Guarini P, Grison E, Pizzolo F, et al. Low levels of serum paraoxonase activities are characteristic of metabolic syndrome and may influence the metabolic-syndrome-related risk of coronary artery disease. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:231502.
25. Liang KW, Lee WJ, Lee IT, Lee WL, Lin SY, Hsu SL, et al. Persistent elevation of paraoxonase-1 specific enzyme activity after weight reduction in obese non-diabetic men with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1853-1841.
26. Vaisi-Raygani A, Ghaneialvar H, Rahimi Z, Tavilani H, Pourmotabbed T, Shakiba E, et al. Paraoxonase Arg 192 allele is an independent risk factor for three-vessel stenosis of coronary artery disease. *Mol Biol Rep*. 2011;38:5421-5428.
27. Luu HN, Kingah PL, North K, Boerwinkle E, Volcik KA. Interaction of Folate Intake and the Paraoxonase Q192R Polymorphism with Risk of Incident Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann Epidemiol*. 2011;21:815-823.
28. Hashemi M, Kordi-Tamandani DM, Sharifi N, Moazeni-Roodi A, Kaykhaei MA, Narouie B, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:219-222.
29. Wang M, Lang X, Zou L, Huang S, Xu Z. Four genetic polymorphisms of paraoxonase gene and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 88 case-control studies. *Atherosclerosis*. 2011;214:377-385.
30. Gupta N, Singh S, Maturu VN, Sharma YP, Gill KD. Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms, haplotypes and activity in predicting cad risk in North-West Indian Punjabis. *PLoS One*. 2011;6:17805.
31. Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M, Navab M. Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002;13:9-16.
32. Tselepis AD, Tsoumani ME, Kalantzi KI, Dimitriou AA, Tellis CC, Goudevenos IA. Influence of HDL and paraoxonase-1 on Platelet Reactivity in Patients with Acute Coronary Syndromes Receiving Clopidogrel Therapy. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2371-2375.
33. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Zolk O, Valina CM, Stratz C, et al. Paraoxonase-1 Q192R polymorphism and antiplatelet effects of clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4:429-436.
34. Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, et al. Effect of paraoxonase-1 polymorphism on clinical outcomes in patients treated with clopidogrel after an acute myocardial infarction. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:561-567.
35. Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O'Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. Paraoxonase 1 (PON1) gene variants are not associated with clopidogrel response. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:568-574.
36. Bouman HJ, Schomig E, van Werkum JW, Velder J, Hackeng CM, Hirschhauser C, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy. *Nat Med*. 2011;17:110-116.

37. Sibbing D, Koch W, Massberg S, Byrne RA, Mehilli J, Schulz S, et al. No association of paraoxonase-1 Q192R genotypes with platelet response to clopidogrel and risk of stent thrombosis after coronary stenting. *Eur Heart J*. 2011;32:1605-1613.
38. Samy W, Hassanian MA. Paraoxonase-1 activity, malondialdehyde and glutathione peroxidase in non-alcoholic fatty liver disease and the effect of atorvastatin. *Arab J Gastroenterol*. 2011;12:80-85.
39. Devarajan A, Bourquard N, Hama S, Navab M, Grijalva VR, Morvardi S, et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14:341-351.
40. Coombes RH, Crow JA, Dail MB, Chambers HW, Wills RW, Bertolet BD, et al. Relationship of human paraoxonase-1 serum activity and genotype with atherosclerosis in individuals from the Deep South. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21:867-875.
41. Akcay AB, Camsari A, Ozcan T, Cicek D, Akkus N, Seyis S, et al. The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011;39:371-377.
42. Tavori H, Aviram M, Khatib S, Musa R, Mannheim D, Karmeli R, et al. Human carotid lesion linoleic acid hydroperoxide inhibits paraoxonase 1 (PON1) activity via reaction with PON1 free sulfhydryl cysteine 284. *Free Radic Biol Med*. 2011;50:148-156.
43. Tavori H, Aviram M, Khatib S, Musa R, Mannheim D, Karmeli R, et al. Paraoxonase 1 protects macrophages from atherogenicity of a specific triglyceride isolated from human carotid lesion. *Free Radic Biol Med*. 2011;51:234-242.
44. Kamal M, Fathy MM, Taher E, Hasan M, Tolba M. Assessment of the role of paraoxonase gene polymorphism (Q192R) and paraoxonase activity in the susceptibility to atherosclerosis among lead-exposed workers. *Ann Saudi Med*. 2011;31:481-487.
45. Azizi F, Raiszadeh F, Solati SM, Etemadi A, Rahmani M, Arabi M. Serum paraoxonase 1 activity is decreased in thyroid dysfunction. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:703-709.
46. Türemen EE, Cetinarlan B, Sahin T, Canturk Z, Tarkun I. Endothelial dysfunction and low grade chronic inflammation in subclinical hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. *Endocr J*. 2011;58:349-354.
47. Kebapçilar L, Comlekci A, Tuncel P, Solak A, Secil M, Gencel O, et al. Effect of levothyroxine replacement therapy on paraoxonase-1 and carotid intima-media thickness in subclinical hypothyroidism. *Med Sci Monit*. 2010;16:41-47.
48. Yavuz DG, Yuksel M, Deyneli O, Ozen Y, Aydin H, Akalin S. Association of serum paraoxonase activity with insulin sensitivity and oxidative stress in hyperthyroid and TSH-suppressed nodular goitre patients. *Clin Endocrinol*. 2004;61:515-521.
49. Pandey U, Kumari R, Nath B, Ganesh S, Banerjee I, Hasan OM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme, methylene tetrahydrofolate reductase and paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in an Indian population. *Cardiol J*. 2011;18:385-394.
50. Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician*. 2011;83:933-938.
51. Raiszadeh F, Solati M, Etemadi A, Azizi F. Serum paraoxonase activity before and after treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol*. 2004;60:75-80.
52. Zhu X, Cheng SY. New insights into regulation of lipid metabolism by thyroid hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:408-413.