

Modificaciones lipídicas en el hipotiroidismo subclínico. Evolución según se corrijan o no los niveles de TSH

Lipidic changes in subclinical hypothyroidism. Evolution according to whether or not corrections are made of TSH levels

L. Forga¹, A. Iriarte¹, D.M. Calderón¹, E.L. Menéndez¹, M. Palacios²

RESUMEN

Introducción. La repercusión del hipotiroidismo subclínico y su tratamiento sobre los niveles de lípidos circulantes está poco definida. Con el objetivo de disponer de datos propios para valorar la necesidad de tratamiento en esta patología, hemos diseñado un protocolo de estudio en dos fases.

Material y métodos. En la primera hemos determinado los valores en plasma de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos en 2 grupos de pacientes: un grupo control constituido por 123 mujeres sanas de un área de Salud de Pamplona y un segundo grupo formado por 29 mujeres afectas de hipotiroidismo subclínico que acudían a nuestras consultas. En la segunda fase hemos incluido a 42 mujeres con hipotiroidismo subclínico en las que realizamos un estudio longitudinal comparativo durante 3 meses, dividiéndolas en dos grupos. Uno de 30 mujeres a las que se trató hasta normalizar los niveles de TSH y otro a las que se dejó en hipotiroidismo subclínico. En ambos grupos hemos evaluado el perfil lipídico con Apo A-I, Apo B100 y Lp (a).

Resultados. 1ª fase: El colesterol total y el LDL-colesterol fueron significativamente mayores en el grupo con HS que en el grupo control. No hubo diferencias en el HDL-colesterol ni en los triglicéridos. 2ª fase: Grupo 1: Las cifras de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y Lp (a) no se modificaron al normalizar los niveles de TSH. La Apo A-I aumentó significativamente y la Apo B-100 mostró una tendencia a disminuir aunque sin diferencias significativas. Grupo 2: Ninguno de los parámetros cambió significativamente al permanecer en hipotiroidismo subclínico. Al comparar los parámetros finales (a los 3 meses) entre los grupos 1 y 2, sólo la Apo A-I y la Lp (a) aumentaron significativamente al corregir el HS.

Conclusiones. El hipotiroidismo subclínico se acompaña de una modificación del perfil lipídico de carácter aterogénico aunque su tratamiento, según nuestros datos, no consigue variaciones significativas.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico. Perfil lipídico. Apolipoproteínas. Lp(a). L-tiroxina.

ABSTRACT

Introduction. The repercussion of subclinical hypothyroidism and its treatment on the levels of circulating lipids has received scarce definition. With the aim of obtaining our own data for evaluating the need of treatment in this pathology, we designed a study protocol in two phases.

Material and methods. In the first phase we determined the plasma values of total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides, Apo A-I, Apo B-100 and Lp(a) in two groups of patients: a control group formed by 123 healthy women from a Pamplona Health Area and a second group formed by 29 women affected by subclinical hypothyroidism who were attending our surgeries. In the second phase we included 42 women with subclinical hypothyroidism, on whom we carried out a comparative longitudinal study for three months, dividing them into two groups. One that was formed by 30 women, who were treated until their levels of TSH were normalised, and another in which the women were left in subclinical hypothyroidism. In both groups we have evaluated the lipidic profile and Apo A-I, Apo B100 and Lp (a).

Results. 1st phase: The total cholesterol and the LDL-cholesterol were significantly higher in the group with SH than in the control group. There were no differences in the HDL-cholesterol nor in the triglycerides. 2nd phase: Group 1: The figures of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides and Lp (a) were not modified on normalisation of the levels of TSH. The Apo A-I increased significantly and the Apo B-100 showed a tendency to diminish although without significant differences. Group 2: None of the parameters changed significantly as they remained in subclinical hypothyroidism. On comparing the final parameters between groups 1 and 2 (after 3 months), only the Apo A-I and the Lp (a) increased significantly on correction of SH.

Conclusions. Subclinical hypothyroidism is accompanied by a modification of the lipidic profile of an atherogenic character although its treatment, according to our data, does not achieve significant variations.

Key words: Subclinical hypothyroidism. Lipidic profile. Apolipoproteins. Lp (a). L-thyroxine.

ANALES Sis San Navarra 1998; 21 (3): 313-318.

1. Sección de Endocrinología.
2. Servicio de Bioquímica. Hospital de Navarra. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 30 de julio de 1998.

Correspondencia

Luis Forga Llenas
Sección Endocrinología.
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 948 422038
Fax 948 422038

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS) se define como aquel estado caracterizado por unos niveles normales de hormonas tiroideas con cifras de TSH por encima de lo normal y en ausencia de sintomatología¹. Su significación clínica es muy discutida, habiéndosele atribuido efectos perjudiciales sobre diferentes órganos y sistemas (corazón, hueso, gónadas, SNC, etc.)^{1,4}. La mayor parte de los trabajos publicados sobre HS tratan de su relación con la dislipemia e, indirectamente, con la cardiopatía isquémica.

Los datos obtenidos hasta la fecha en cuanto a las variaciones lipídicas que acompañan al HS, comparando con la población sana, son diversos. Respecto al colesterol total y al LDL-colesterol, se ha descrito tanto el aumento⁵ como el mantenimiento⁶ de sus niveles plasmáticos; el colesterol HDL puede estar disminuido⁵ o no modificarse⁶; los triglicéridos están elevados⁵ o se mantienen igual⁷; la Apo A-I estaría aumentada al igual que la Lp(a)⁶ y la Apo B-100 aumentada⁶ o normal².

Similar discordancia nos encontramos al revisar las modificaciones lipídicas que se producen al tratar el HS hasta normalizar la TSH plasmática. El colesterol total y el LDL generalmente no se modifican⁸ aunque pueden disminuir si los valores previos de TSH eran > 10 mUI/l⁹; sobre el colesterol HDL se ha descrito aumento⁸, no modificación⁹ e incluso disminución¹⁰; los triglicéridos no disminuyen en la mayoría de las publicaciones⁹ aunque algunos grupos¹¹ sí observan su disminución; la Apo A-I también puede mostrar elevación⁸, descenso⁴ o no modificación¹²; la Apo B-100 disminuye¹² y la Lp(a) disminuye¹³ o no se modifica¹⁴.

Ante esta diversidad de resultados, hemos planteado un estudio en dos fases sobre las alteraciones lipídicas que acompañan al HS y su variación al normalizar los niveles de TSH mediante tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. Nuestro objetivo es disponer de datos propios para valorar la necesidad de tratamiento en esta patología que representa el 60% de los aproximadamente 500 casos de hipotiroi-

dismo que hemos atendido en nuestras consultas externas en los 7 últimos años.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo consta de dos fases. En la primera hemos determinado los valores en plasma de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos en 2 grupos de pacientes: un grupo control (Grupo A) constituido por 123 mujeres sanas de un área de salud de un barrio periférico de Pamplona, con niveles normales de hormonas tiroideas y TSH; y un segundo grupo (Grupo B) formado por 29 mujeres afectas de HS que acudían a nuestras consultas externas. Sus niveles medios de TSH eran $9,6 \pm 4,5$ mUI/l (valores normales de 0,25 a 4; valores extremos: 5-20) y la media de T4 libre era $1,1 \pm 0,24$ ng/dl (VN: 0,8-2,1; valores extremos: 0,8-1,6).

La edad media de ambos grupos (A: $49,4 \pm 7$ años versus B: 51 ± 9) y su Índice de Masa Corporal (IMC) (A: $27,6 \pm 4$ Kg/m² vs. B: $27,1 \pm 4$) fueron similares.

En la segunda fase hemos incluido a 42 mujeres afectas de HS en las que hemos realizado un estudio longitudinal comparativo con metodología similar a la Arem¹², Nilsson¹⁵ y Koshyama¹⁶, dividiéndolas en dos grupos: un primer grupo (Grupo 1) constituido por 30 mujeres a las que se trató durante tres meses, normalizándose los niveles de TSH (la dosis de l-tiroxina fue de 50, 75 ó 100 mcg/día según los niveles iniciales de TSH) y un segundo grupo (Grupo 2) a las que se dejó en situación de HS. En ambos grupos hemos evaluado los niveles de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, Apo A-I, Apo B-100 y Lp (a). Entre los grupos 1 y 2 no existían diferencias en cuanto a la edad (Grupo 1: $52,7 \pm 14,6$ vs. Grupo 2: $59 \pm 19,1$ años), el IMC (Grupo 1: $27,4 \pm 5$ vs. Grupo 2: $26,5 \pm 9,6$ Kg/m²), los valores de TSH (Grupo 1: $8,6 \pm 6,9$ mUI/l; rango: 5,2-20 vs. Grupo 2: $6,5 \pm 2,3$ mUI/l; rango: 5-18) ni en el resto de las variables evaluadas al inicio del estudio.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows 95: muestras pareadas intragrupo y análisis comparativo de muestras no pareadas intergrupos. En ambos casos se utilizó el t-test (t

de Student). La comparación de los valores de Lp(a) se realizó con el test de Wilcoxon dada la dispersión de resultados.

La TSH se determinó por RIA CIS bio international y la T4 libre por RIA DPC.

En el perfil lipídico, el colesterol total se determinó mediante el método enzimático colorimétrico CHOP-PAP¹⁷ automatizado en el equipo Hitachi 737, valorándose la imprecisión con los controles Precinorm U y Precipath U (Boehringer Mannheim). El colesterol-HDL se midió con el mismo método CHOP-PAP¹⁷ tras precipitación de lipoproteínas no-HDL con polietilenglicol 6000 (Peg-6000)¹⁸, adaptado al RA-1000 y con reactivo Boehringer Mannheim. El colesterol-LDL se calculó aplicando la fórmula de Friedewald¹⁹. Los triglicéridos se determinaron mediante el método GPO-PAP²⁰ adaptado al RA-1000 y con reactivo Boehringer Mannheim. Los estudios de imprecisión para triglicéridos y HDL-colesterol se llevaron a cabo con los controles Decision Multilevel I,II,III (Beckman). Para las Apolipoproteínas A-I y B-100 se utilizó un método de inmunonefelometría cinética^{21,22}, automatizado en equipo Array-Beck-

man, con controles y calibradores de la misma casa comercial. Valores normales: Apo A-I: 101-198 mg/dl; Apo B-100: 60-133 mg/dl. Finalmente, la Lp(a) se valoró por método de inmunoensayo enzimático, empleando anticuerpos monoclonales (Terumo)²³. Valores normales: 5-71 mg/dl.

RESULTADOS

1ª fase: El colesterol total y el LDL-colesterol fueron significativamente mayores en el grupo con HS que en el grupo control. No hubo diferencias en el HDL-colesterol ni en los triglicéridos entre los 2 grupos (Tabla 1).

2ª fase: Grupo 1: Las cifras de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos y Lp (a) no se modificaron al normalizar los niveles de TSH (2,5 ± 1,1 mUI/l; rango: 0,3-4,0). La Apo A-I aumentó significativamente y la Apo B-100, cuyos valores medios iniciales estaban por encima del rango de normalidad, mostró una tendencia a disminuir aunque no existieron diferencias significativas ni se llegó a cifras normales (Tabla 2).

Tabla 1. Perfil lipídico en el hipotiroidismo subclínico (Grupo B) en comparación con el grupo control (población normal) (Grupo A).

	CONTROLES	Hipotiroidismo subclínico	Diferencia estadística
Colesterol total	218,40 ± 38	237,70 ± 42	p = 0,017
Colesterol-LDL	138,10 ± 33,4	159,60 ± 37,5	p = 0,003
Colesterol-HDL	59,88 ± 13,5	55,61 ± 13,9	NS
Triglicéridos	103,30 ± 45,6	113,40 ± 50,9	NS

NS: No significativo. Todos los valores vienen dados en mg/dl y expresados como media y desvío estándar.

Tabla 2. Grupo 1: Perfil lipídico inicial y al cabo de 3 meses (con niveles normales de TSH).

	INICIAL	FINAL	DIFERENCIA
Colesterol total	225,03 ± 42,51	230,80 ± 37,72	NS
Colesterol-LDL	145,16 ± 37,97	147,29 ± 40,89	NS
Colesterol-HDL	59,62 ± 14,37	62,25 ± 18,15	NS
Triglicéridos	91,70 ± 40,59	103,50 ± 35,77	NS
Apo A-I	149,30 ± 22,95	166,84 ± 31,08	p = 0,006
Apo B-100	147,32 ± 44,40	138,04 ± 33,88	NS
Lp (a)	38,21 ± 33,60	53,04 ± 53,45	NS

NS: No significativo. Los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos vienen expresados en mg/dl y los de Apo A-I, Apo B-100 y Lp (a) en g/l. Todos ellos vienen dados como media y desvío estándar.

Grupo 2: Ninguno de los parámetros cambió significativamente al cabo de tres meses de seguimiento en situación de HS (TSH: $7,5 \pm 3,6$ mUI/l, rango: 5,4-20) aunque el colesterol-LDL y la Apo B-100 mostraron una tendencia a aumentar (en el caso de la Apo-B hasta alcanzar niveles situados en el límite superior de lo normal) (Tabla 3).

Al comparar los parámetros finales (a los 3 meses) entre los grupos 1 y 2, sólo la Apo A-I ($p=0,09$) y la Lp (a) ($p=0,014$) mostraron diferencias significativas; curiosamente, los valores de Lp(a) eran mayores al corregir el HS que al permanecer en dicha insuficiencia hormonal.

Tabla 3. Grupo 2. Perfil lipídico inicial y al cabo de 3 meses (pacientes mantenidas en hipotiroidismo subclínico)

	INICIAL	FINAL	DIFERENCIA
Colesterol total	204,57 \pm 33,79	209,57 \pm 35,22	NS
Colesterol-LDL	118,83 \pm 34,16	132,83 \pm 33,39	NS
Colesterol-HDL	56,66 \pm 12,25	57,33 \pm 10,55	NS
Triglicéridos	121,83 \pm 29,92	113,83 \pm 36,72	NS
Apo A-I	148,66 \pm 19,87	148,00 \pm 35,08	NS
Apo B-100	124,50 \pm 26,48	132,66 \pm 27,78	NS
Lp (a)	26,00 \pm 10,97	25,2 \pm 13,64	NS

NS: No significativo. Los valores de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos vienen expresados en mg/dl y los de Apo A-I, Apo B-100 y Lp (a) en g/l. Todos ellos vienen dados como media y desvío estándar

DISCUSIÓN

La asociación entre hipotiroidismo clínico e hipercolesterolemia y, a través de la dislipemia, con la cardiopatía isquémica, se conoce desde hace cerca de 30 años. Sin embargo, la repercusión del HS sobre los niveles de lípidos circulantes, está mucho menos definida. Como hemos visto en la introducción, los trabajos publicados en la literatura médica muestran resultados contradictorios^{5,7}. En la fase 1 de nuestro estudio, pudimos observar cómo en el HS se obtienen unos valores elevados de colesterol total y LDL, sin que se modifiquen los triglicéridos y el colesterol-HDL. Considerando individualmente cada uno de los 4 parámetros lipídicos evaluados, coincidimos con algunos autores y diferimos de otros. Tomando los resultados en su conjunto, no coincidimos con ninguno. Tales diferencias entre nuestros resultados y los anteriores así como de estos entre sí, se deben probablemente a variaciones metodológicas: número de pacientes estudiados, niveles de TSH², duración del HS, genotipo de las pacientes²¹, otras causas coexistentes de dislipemia, etc.

En la fase 2 de nuestro estudio, cabe distinguir lo acontecido en los dos grupos

a lo largo de los 3 meses de seguimiento: En el grupo 1, al corregir el HS, obtuvimos un aumento en los niveles de Apo A-I y una tendencia a la disminución en la Apo B-100 (cuyos valores medios iniciales y finales se situaron por encima del rango de la población normal), sin que se modificaran los otros parámetros. Esta elevación de Apo A-I también fue hallada por Caron y col.⁸ y el resto de resultados tienen, como en la fase 1, sus similitudes y diferencias. Nuevamente cabe atribuir estas divergencias a variaciones metodológicas ya que, por ejemplo, diversos autores han hallado distintas respuestas al tratamiento hormonal sustitutivo según fueran los niveles iniciales de TSH^{9,12}. Por otra parte, vista la disparidad entre los resultados publicados, algunos autores^{7,9} han propuesto un tratamiento de prueba con l-tiroxina durante 3-6 meses en aquellos pacientes afectados de HS que presentan hiperlipemia.

En el grupo 2 se observa una tendencia al aumento en las cifras de LDL-colesterol y Apo B-100, aunque no se producen cambios significativos en ninguno de los siete parámetros lipídicos evaluados tras 3 meses de seguimiento en pacientes afectas de HS. No podemos comparar estos resul-

tados con los de otros autores porque no tenemos constancia de que se hayan publicado datos con una metodología similar.

Al comparar los resultados finales del grupo 1 con el grupo 2, apreciamos la ya comentada elevación de Apo A-I y el inesperado aumento en los niveles de Lp(a) al normalizar las cifras de TSH. Kung y col.⁵ hallaban Lp (a) elevada en pacientes con HS y sobre su respuesta al tratamiento se ha publicado que disminuye¹³ o no se modifica¹⁴. Nuestros resultados coinciden con los de Arem y col.¹⁴ ya que no hallamos variación. En cualquier caso nuestro dato parece paradójico y cabe atribuirlo al hecho de que, si bien la medida de Lp (a) es precisa²³, es también inespecífica porque mide varias subfracciones distintas y sus resultados son de difícil interpretación en cualquier patología.

De nuestros datos se deduce que en el HS se produce una modificación aterogénica en el HS ya que obtenemos elevación del colesterol a expensas de su fracción LDL. Cabría esperar que al corregir dicha patología hormonal revirtieran las alteraciones lipídicas. Aunque la normalización de los niveles de TSH tras 3 meses de seguimiento se acompañan de un aumento en la Apo A-I, de carácter favorable, no hemos observado variaciones en el colesterol total ni LDL-colesterol. Probablemente esto se deba a que el número de pacientes y/o el periodo de seguimiento son insuficientes y creemos que son necesarios estudios posteriores con un mayor número de hipotiroideos, un mayor periodo de seguimiento, una mayor homogeneidad en la duración de la enfermedad al comienzo del estudio y una estratificación por valores de TSH (>10 y <10, por ejemplo), para extraer conclusiones más fidedignas. En 1996 Tanis y col.²⁵ revisaron 148 estudios sobre hipotiroidismo (subclínico y clínico) citados en Medline desde enero del 76 a enero del 95 y hallaron que la normalización de los niveles de TSH en el HS con hipercolesterolemia se acompaña de una disminución en los niveles de colesterol plasmático pero no se consigue la normalización en la mayoría de los pacientes.

Concluimos que el HS se acompaña de una modificación del perfil lipídico de

carácter aterogénico, aunque su tratamiento, según nuestros datos, no consigue variaciones significativas. No obstante, como se sugiere en la literatura⁷, su tratamiento podría resultar recomendable, por lo menos como tratamiento de prueba, en aquellos pacientes que presentan hiperlipemia y siempre que no existan contraindicaciones para la administración de l-tiroxina.

BIBLIOGRAFÍA

1. AREM R, ESCALANTE D. Subclinical hypothyroidism: Epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996; 41: 213-250.
2. STAUB JJ, ALTHAUS BU, ENGLER H, RYFF AS, TRABUCCO P, MARQUARDT K 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* 1992; 92: 631-642.
3. ROSS DG. Bone density is not reduced during the short-term administration of levothyroxine to postmenopausal women with subclinical hypothyroidism: A randomized, prospective study. *Am J Med* 1993; 95: 385-388.
4. FORGA L, IRIARTE A, CALDERÓN DM. Hipotiroidismo subclínico. ¿Qué importancia tiene? ¿Debe tratarse?. *Medicina Integral* 1997; 30: 403-410.
5. KUNG AWC, PANG RWC, JANUS DE. Elevated serum lipoprotein (a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 445-449.
6. PARLE JV, FRANKLYN JA, CROSS KW, JONES SR, SHEPPARD MC. Circulating lipids and minor abnormalities of thyroid function. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 411-414.
7. BOGNER U, ARNTZ H-R, PETERS H, SCHLEUSENER. Subclinical hypothyroidism and hyperlipoproteinaemia: indiscriminate L-tiroxine treatment not justified. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 202-206.
8. CARON PH, CALAZEL C, PARRA HJ, HOFF M, LOUVET JP. Decreased HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of l-tiroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 519-523.
9. DIEKMAN T, LANSBERG PJ, KASTELEIN JJP, WIERSINGA WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1490-1495.
10. KUUSI T, TASKINEN MR, NIKKILA EA. Lipoproteins, lipolytic enzymes, and hormonal status in hypothyroid women at different levels

- of substitution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 51-56.
11. O'BRIEN T, DINNEEN SF, O'BRIEN PC, PALUMBO PJ. Hyperlipidemia in patients with primary and secondary hypothyroidism. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 860-866.
 12. AREM R, PATSCH W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism. Effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2097-2100.
 13. BUCHINGER W, PONGRATZ R, BINTER G, EBER O. Do increased lipoprotein (a) levels in euthyroid autoimmune thyroid diseases product an increased risk of arteriosclerosis? *Acta Med Austriaca* 1995; 22: 78-81.
 14. AREM R, ESCALANTE DA, AREM N, NORRISETT D, PATSCH W. Effect of L-thyroxine therapy on lipoprotein fractions in overt and subclinical hypothyroidism with special reference to lipoprotein (a). *Metabolism* 1995; 44: 1559-1563.
 15. NILSSON G, NORDLANDER S, LEVIN K. Studies on subclinical hypothyroidism with special reference to the serum lipid pattern. *Acta Med Scand* 1976; 200: 63-67.
 16. KOSHYAMA H, KOH T, SONE T. Therapeutic dilemma with thyroxine replacement in hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1997.
 17. RÖSCHLAU P, BERNT E, GRUBER W. Enzymatische bestimmung des gesamtcholesterins in serum. *Z Klin Chem Zlin Biochem* 1974; 12: 403-407.
 18. LOPES-VIRELLA MF, STONE P, ELLIS S, COLWELL JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977; 23: 882-884.
 19. FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
 20. WAHLEFELD AW. Methoden du enzymatischen analyse. En Bergmeyer HU editor. Weinheim, Verlag Chemie, 1974: 1878-1891.
 21. WEINSTOCK N, BARTHOLOME M, SEIDEL D. Rate nephelometry of A-I and electrophoresis. En: Gotto VAM, Smith LC Alle B editores. *Atherosclerosis*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg- New York 1980: 807-810.
 22. WIELAND H, CREMER P, SEIDEL D. Determination of apolipoprotein B by Kinetic (rate) nephelometry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 19: 874.
 23. CAZZOLATO G, PRAKASH G, GREEN S, KOSTNER GM. The determination of lipoprotein Lp(a) by rate end point nephelometry. *Clin Chim Acta* 1983; 135: 203-208.
 24. WISEMAN SA, POWELL JT, HUMPHRIES SE, PRESS M. The magnitude of the hypercholesterolemia of hypothyroidism is associated with variation in the low density lipoprotein receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 108-112.
 25. TANIS BC, WESTENDORP RGJ, SMELT AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 643-649.