

آیا مطمئن هستید که کلسترول است؟ بررسی یک مورد دیس لیپیدمی

شد. با اینکه تغییری بیماری زا در ژن های گیرنده LDL، آپولیپوپروتئین B و ژن های PCSK8 وجود نداشت، اما شک به وجود یک فرم اتوزومال مغلوب هیپرکلسترولمی رفت.

فرد مورد آزمایش ۱۹ ساله بود که به بیمارستان ما ارجاع داده شد، پس از ارزیابی بالینی هیچ گونه گزارتومی پوستی در او دیده نشد و عملکرد قلب و ارزیابی رگ ها نیز نرمال بوده و هیچ ناهنجاری خونی تشخیص داده نشد. اما در آزمایش های روتین، افزایش کلسترول تام، LDL و تری گلیسرید دیده شد.

با این وجود مقاومت به درمان با استاتین (داروهای کاهنده ی چربی) در بیمار منجر به آن شد تا تحقیقات بیشتری انجام شود. نمودار استرول پلازما که با استفاده از GC-MS بدست آمده نشان دهنده این است که فیتوسترول های اشباع شده افزایش یافته و نسبت سیتوسترول به کلسترول تام به طور محسوسی افزایش داشته است.

تشخیص و چکیده

اطلاعات بدست آمده تشخیص فیتوسترولمی را نشان می دهند.

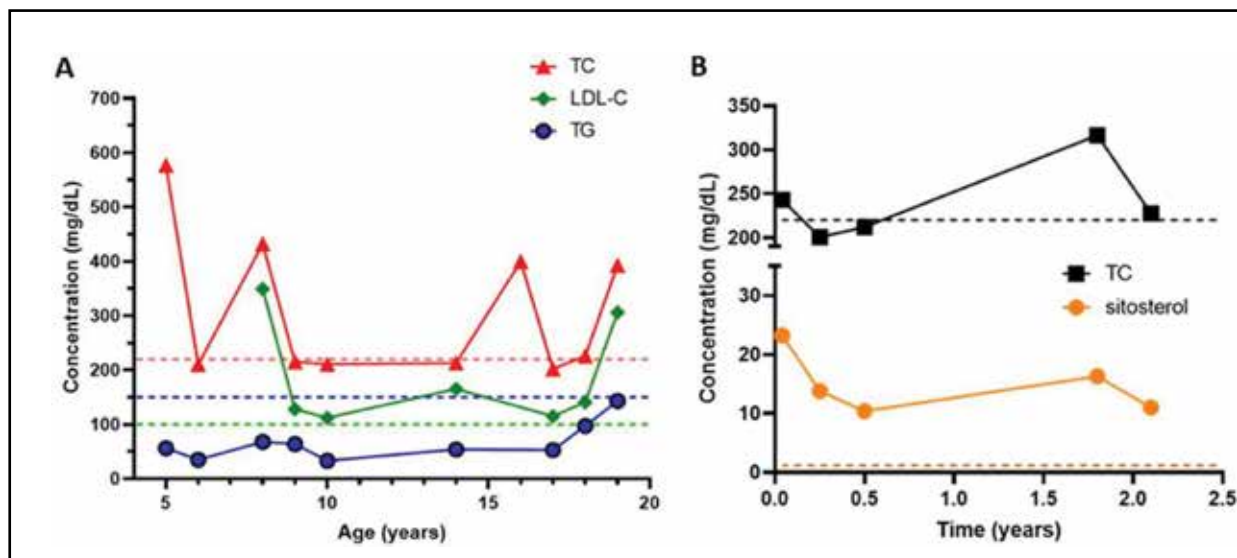
در آزمایش ژنتیک مولکولی که قبلا منتشر شده، مشخص شد دو جهش بی معنی c.1608G>A و c.1083G>A که در ژن ABCG8 هستند هر دو واریانت

بیمار مورد بحث ما، یک خانم ۲۲ ساله ای است که در سن پنج سالگی برای او گزارتوما باهیپرکلسترولمی تشخیص داده شده است (شکل ۱). چون والدین او دارای سطوح چربی طبیعی بودند، علت بیماری این خانم انتقال ژنتیکی مغلوب هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH) در نظر گرفته شد. در نتیجه برای او داروی کلستیرامین (۸ میلی گرم در روز) که کمپلکس کننده اسید های صفراوی است تجویز شد. در کنار این دارو رژیم غذایی کم کلسترول نیز برای او در نظر گرفته شده بود که پس از ۴ هفته درمان منجر به بهبود اولیه سطح چربی در سیستم گردش خون همراه با ناپدید شدن کامل گزارتوما شد.

در سن ۸ سالگی، مصرف کلستیرامین به علت افزایش کلسترول تام و LDL قطع شد، زیرا که کارایی لازم برای درمان را نداشت. سپس در سن ۱۴ سالگی روش درمان دارویی او به مصرف روزواستاتین (۵ میلی گرم در روز) تغییر کرد. این دارو به دلیل قدرت بالا برای هیپرکلسترولمی و تحمل بهتر آن، تجویز شد.

پس از گذشت یک سال و نیم، کلسترول تام به طور چشمگیری افزایش یافته بود، بنابراین تجویز روزواستاتین متوقف و مجددا کلستیرامین تجویز شد که این کار منجر به کاهش سطح چربی خون در بیمار شد.

برای این خانم در سن ۱۸ سالگی، آزمایش های ژنتیک و مولکولی، از جمله MLPA و توالی یابی Sanger انجام



شکل ۱) سطوح چربی در گردش. شکل (A) غلظت کلسترول تام (TC)، کلسترول LDL (LDL-C) و تری گلیسرید (TG) قبل از تشخیص فیتوسترولمی را نشان می دهد. غلظت چربی با استفاده از روش های آنزیمی و رنگ سنجی توسط آنالایزر اتوماتیک تعیین شد (Cobas-Roshe). کلسترول تام ثانویه مشاهده شده در سن ۸ و ۱۶ سالگی به ترتیب مربوط به قطع درمان با کلستیرامین و مقاومت به درمان با استاتین بوده است.

در شکل (B) غلظت سیتوسترول و کلسترول تام پلاسما را در زمانی که تحت درمان با ezetimibe قرار داشت نشان می دهد. غلظت استرول بعد از تری متیل سیلاسیون با استفاده از GC-MS تعیین شد. در هر دو تصویر A و B خط چین ها نشان دهنده بالاترین مقدار مرجع برای هر لیپید هستند.

این مولکول ها از نظر ساختاری مشابه کلسترول بوده و تنها از راه رژیم غذایی قابل دریافت هستند. ورود آن ها به مجرای روده و همچنین دفع آنها در صفر توسط پروتئین های هتروداایمر ABCG5/ABCG8 تسهیل می شود. (شکل ۲)

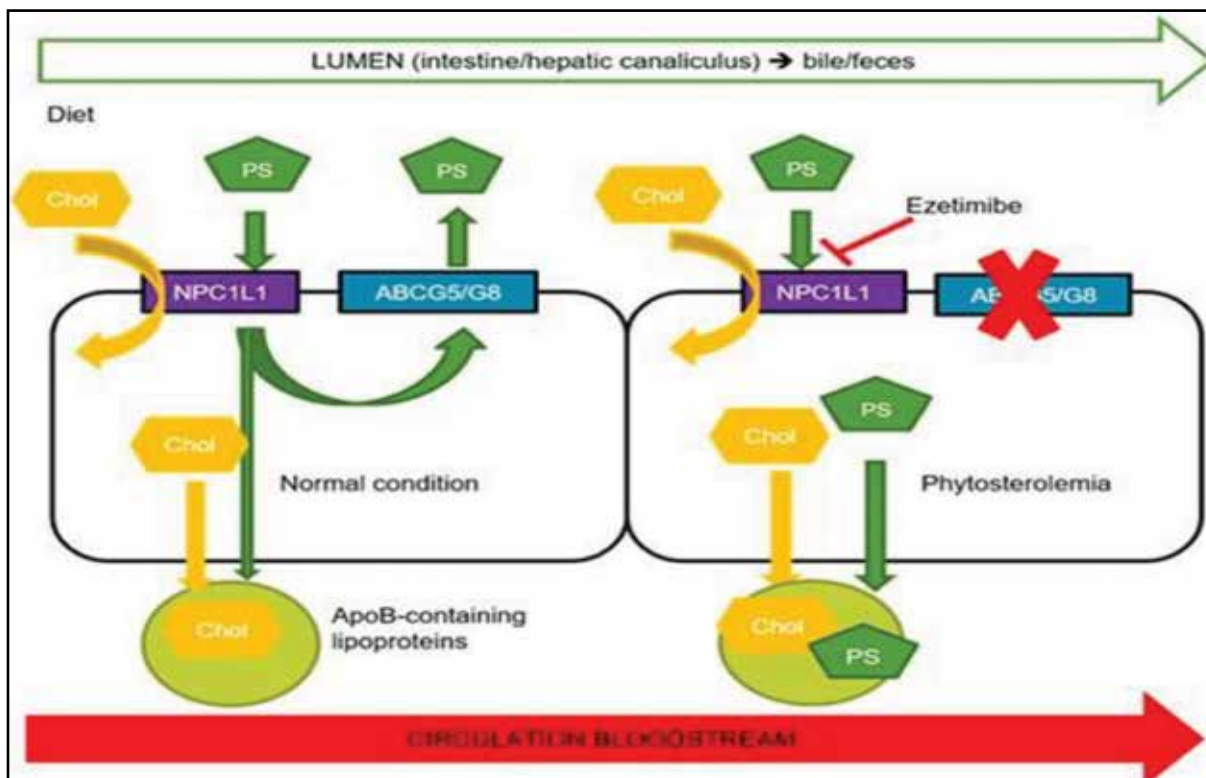
فیتوسترولمی به دلیل شرایط بالینی مشابه با هیپرکلسترولمی فAMILIAL اغلب اشتباه تشخیص داده می شود. علاوه بر این به دلیل اختصاصی نبودن روش معمول آنزیمی-رنگ سنجی کیت های اندازه گیری کلسترول که نمی تواند فیتوسترول را از کلسترول به دقت تشخیص دهد، غلظت کلسترول به صورت کاذب افزایش دارد.

در شخص حاضر، به دلیل یافتن ارتباط بین گزانتوما و هیپرکلسترولمی تشخیص علت اصلی بیماری با تاخیر قابل توجهی همراه شد. تشخیص زود هنگام فیتوسترولمی در بررسی خطر بیماری قلبی عروقی، روش درمانی کار آمدی محسوب می شود. استاتین ها روی فیتوسترول

یک کدون پایان را معرفی می کنند (به ترتیب p.Trp361Ter و p.Trp536Ter در آگرون های ۷ و ۱۱) که به احتمال زیاد منجر به از دست دادن کامل عملکرد ABCG8 می گردد. پدر بیمار حامل واریانت اولی بود در حالیکه مادر او برای واریانت دومی هتروزایگوت است. بنابراین در نهایت درمان با داروی ezetimibe (۱۰ میلی گرم در روز) به عنوان مهار کننده NPC1L1 در نظر گرفته شد.

بعد از گذشت ۶ ماه کاهش ۵۶ درصدی در سطح سیتوسترول پلاسما مشاهده شد. (شکل ۱-B) در حالیکه هیچ تغییر چشمگیری در غلظت کلسترول (اندازه گیری شده با GC-MS) یافت نشد. پس از گذشت ۲۵ ماه از درمان، نسبت سیتوسترول به کلسترول تام کاهش ۱۶ درصدی داشت.

فیتوسترولمی یک بیماری اتوزومال مغلوب است که به دلیل جهش های هردو آلل ABCG5 یا ABCG8 منجر به تجمع استرول های گیاهی (مثل سیتوسترول در پلاسما و بافت ها) می گردد.



شکل ۲) نقش پروتئین های NPC1L1 و ABCG8/ABCG5 در انتقال استرول ها. در شرایط عادی (شکل سمت چپ) فیتوسترول و کلسترول که هر دو از رژیم غذایی منشا می گیرند، از طریق NPC1L1 که یک ناقل درون سلولی کلسترول است در روده جذب می شوند. در حالیکه کلسترول عمدتاً در لیپوپروتئین ها گنجانده می شود تا در گردش خون حرکت کنند، بیشترین فیتوسترول ها توسط هتروداایمر G8/ABCG5 از طریق روده دفع می شوند. مقدار کمی از فیتوسترول جذب شده نیز به مجرای کبدی رفته و از آن طریق دفع می شود. در فیتوسترولمی (سمت راست)، نقص در ABCG5/ABCG8 مانع از دفع فیتوسترول در لومن روده یا کبد می شود که متعاقباً منجر به تجمع فیتوسترول در خون می شود. در درمان برپایه استفاده از ezetimibe، مهارکننده NPC1L1، جذب کلسترول و فیتوسترول توسط انتروسیپت ها را محدود می کند.

شرایط، علاوه بر روش های معمول تجزیه و تحلیل جامع استرول ها از جمله استرول های گیاهی نیز باید در نظر گرفته شود.

منبع:

1-Patricia Dubot, Frederique Sabourdy, Thibaut Jamme, Celine Verdier, Dorota and et al. Dyslipidemia: Are You Sure It Is Cholesterol? American Association for Clinical Chemistry 2021.

کارآمد نیستند و حتی می توانند باعث بروز عوارض جانبی نیز بشوند. در حالیکه ezetimibe به طور موثری جذب روده ای فیتوسترول را کاهش می دهد. (شکل ۲) این دارو به همراه محدودیت مصرف غذایی فیتوسترول به بهبودی گرانتوما و کاهش غلظت خونی فیتوسترول کمک می کند.

نتیجه گیری

در تمام بیماران هیپرکلسترولمی که به درمان با استاتین ها پاسخ نمی دهند باید به فیتوسترولمی مشکوک شد. برای تشخیص و درمان مناسب در این