مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت

سال ۳(۳)، آذر ۱۳۹۶، صفحه ۲۳۵-۲۲۳

مقاله مروری

یافته‌های نوین در تشخیص مولکولی هایپرکلسترولمی خانوادگی

علی موحد[۱]، شیما پرویز[۲*]، سیدجوادحسینی[۳،۲]

[۱] دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر، بوشهر، ایران

[۲] کارشناسی ارشد زیست شناسی سلولی و ملکولی، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خلیج‌فارس، بوشهر، ایران

[۳] استادیار، گروه بیوتکنولوژی، مرکز مطالعات و پژوهش‌های خلیج‌فارس، دانشگاه خلیج‌فارس، بوشهر، ایران

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی-عروقی و سکته، دو عامل مهم و مسئول حدود ۲۵ درصد مرگ‌ومیر در سراسر جهان تا سال ۲۰۳۰ هستند. وابستگی هایپرکلسترولمی به این دو عامل، آن را به یکی از مهم‌ترین عوامل شرکت‌کننده در مرگ زودرس مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی تبدیل کرده است.

خانوادگی (FH) یک بیماری اتوزومی غالب است که از طریق میزان LDL در پلاسمای خون شناسایی می‌شود. تشخیص بالینی این بیماری بر پایه‌ی تاریخچه‌ی شخصی و خانوادگی، یافته‌های معاینات فیزیکی و اندازه‌گیری میزان غلظت کلسترول بالا انجام می‌شود. بیشترین علل تک ژنی ایجادکننده‌ی FH، ایجاد جهش دریکی از سه ژن LDLR، APOB و PSCK9 هستند که حدود ۹۰ درصد آن‌ها در ژن LDLR به وجود می‌آید و تاکنون بیش از ۱۷۰۰ جهش مختلف در آن شناسایی‌شده است.

روش کار: در این مطالعه‌ی مروری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و علمی NCBI، Science Direct، Google Scholar انجام شد و مقالات معتبر مرتبط با موضوع مورداستفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: این مقاله به‌مرور یافته‌های نوین درزمینه‌ی شایع‌ترین بیماری ژنتیکی جهان، یعنی هایپرکلسترولمی خانوادگی، عوامل ژنتیکی مسبّب این بیماری، درمان و تشخیص بالینی و مولکولی این بیماری می‌پردازد.

نتیجه‌گیری: باوجود شیوع بالای بیماری هایپرکلسترولمی خانوادگی در جهان، خوشبختانه این بیماری قابل‌تشخیص بوده -عروقی و مرگ زودرس ناشی از آن را کاهش دهد. ازآنجایی‌که معیارهای بالینی ممکن است تمام بیماران مبتلا را شناسایی نکند، بهتر است از تشخیص مولکولی و آزمایش ژنتیک در استراتژی‌های غربالگری استفاده شود.

کلید واژه‌ها : هایپرکلسترولمی خانوادگی، تشخیص مولکولی، بیماری‌های قلبی- عروقی

اطلاعات مقاله

دریافت : ۱۳۹۶/۰۸/۰۲

پذیرش : ۱۳۹۶/۰۹/۱۱

***مولف مسئول**

شیما پرویز

ایران، بوشهر، دانشگاه خلیج فارس، دانشکده علوم پایه، گروه علوم سلولی و مولکولی.

تلفن: ۰۹۱۷۲۹۵۵۱۳۱

پست الکترونیک:

Shsahab5@gmail.com

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

Journal of Jiroft University of Medical Sciences

Vol. 3, No. 3, Dec 2017, P.223-235

New Findings in the Molecular and Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia

Review Article

Ali movahed[1], Shima Parviz[2*], Seyed Javad Hosseini[2, 3]

[1] Associate Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine,Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[2] M.S cellular and molecular Biology, Department of cellular and molecular sciences, Faculty of Basic Sciences, Persian Gulf University, Bushehr, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Biotechnology, Persian Gulf Research and Studies Center, Persian Gulf University, Bushehr, Iran

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease and stroke are the two major causes of about 25% mortality worldwide by the year 2030. The dependency of Hypercholesterolemia on these two factors has made it one of the most important contributors to early death associated with cardiovascular disease. Family Hypercholesterolemia (FH) is a predominant autosomal disease detected by the level of LDL in the blood plasma. Clinical diagnosis of this disease is based on clinical and family history, clinical findings, and high cholesterol concentration. More commonly, the single-gene causes of FH are the mutations in one of the three LDLR, APOB, and PSCK9 genes. About 90% of them are in the LDLR gene, and more than 1700 mutations have been identified in this gene.

Methods: In this study, the scientific and electronic databases including, NCBI, Science Direct, and Google Scholar were used. Authentic articles related to the topic also were used.

Results: This article reviews new findings on the most common genetic disease in the world, namely familial hypercholesterolemia, genetic causes of the disease, treatment, and clinical and molecular diagnosis of the disease.

Conclusion: Despite the high prevalence of familial hypercholesterolemia in the world, fortunately, the disease is detectable and can be treated. Early diagnosis of the disease can reduce the risk of cardiovascular disease and early death. Since clinical criteria may not identify all patients, it is better to use molecular diagnosis and genetic testing in screening strategies.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, Molecular diagnosis, cardiovascular disease

Article Info

Received: Oct. 24, 2017
Accepted: Dec. 02, 2017

***Corresponding Author:**

Shima Parviz

Department of cellular and molecular sciences, Faculty of Basic Sciences, Persian Gulf University, Bushehr, Iran

Tel: +989172955131

Email:

Shsahab5@gmail.com

Vancouver referencing:
movahed A, Parviz Sh, Hosseini SJ. New Findings in the Molecular and Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2017; 3(3): 223-235.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان است (۱). بر اساس داده‌های میزان مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۳، روزانه بیشتر از ۲۲۰۰ آمریکایی در اثر بیماری‌های قلبی-عروقی (به‌طور متوسط ۱ نفر در هر ۴۰ ثانیه) می‌میرند (۲). پیش‌بینی می‌شود که این مقدار تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۴۰ درصد می‌رسد (۳).

در کشور ما نیز این بیماری از شایع‌ترین عوامل مرگ‌ومیر محسوب شده و هرساله حدود ۶/۳ میلیون نفر مبتلابه بیماری قلبی-عروقی فقط در بیمارستان‌های تحت پوشش وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی بستری می‌شوند که حدود ۴۶ درصد مرگ‌ها را به خود اختصاص داده است (۴).

عوامل خطر ایجادکننده‌ی بیماری‌های قلبی-عروقی می‌توانند محیطی و ژنتیکی باشند. هایپرکلسترولمی خانوادگی یک عامل ژنتیکی از این گروه با الگوی وراثتی اتوزومی غالب است که درنتیجه‌ی سطوح بالای کلسترول با چگالی پایین (Low-density lipoprotein cholesterol) ایجاد می‌شود و ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی زودرس در زنان و مردان را افزایش می‌دهد (۵) به‌طوری‌که بیماری قلبی-عروقی در بیماران هموزیگوت، در زیر ۲۰ سال و در بیماران هتروزیگوت در زیر ۵۰ سال ظاهر می‌شود (۶).

این بیماری، نادر نیست امّا خوشبختانه قابل‌تشخیص بوده و درمان آن امکان‌پذیر است. تشخیص زودرس و درمان آن می‌تواند ریسک بالای ابتلا به بیماری آترواسکلروتیک قلبی-عروقی که توسط FH به وجود می‌آید را کاهش دهد (۷).

هایپرکلسترولمی خانوادگی، شایع‌ترین بیماری ژنتیکی در جهان است (نمودار ۱).

درگذشته شیوع این بیماری در اروپا و آمریکای شمالی، ۱ نفر در ۵۰۰ نفر تخمین زده می‌شد؛ اما بررسی‌های اخیر نشان می‌دهد که این میزان در هلند، ۱ در ۲۰۰، در کانادایی‌های فرانسوی ۱ در ۲۷۰، در لبنانی‌های مسیحی ۱ در ۸۵، در تونسی‌ها ۱ در ۱۶۵، در آفریقایی‌های آفریقای جنوبی ۱ در ۷۲ تا ۱ در ۱۰۰ و در یهودیان اشکنازی آفریقای جنوبی ۱ در ۶۷ است (۸).

بالغبر ۴ میلیون نفر در اروپا و حدود ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان، مبتلابه هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت وجود دارد که ۲۰ تا ۲۵ درصد آن را کودکان و نوجوانان تشکیل می‌دهند. با توجه به اینکه در هر دقیقه ۲۲۵ کودک در جهان متولد می‌شوند، می‌توان گفت در هر دقیقه ۸ کودک با این بیماری متولد می‌شود. هایپرکلسترولمی فامیلی هموزیگوت نیز شکل نادری از این بیماری است که یک نفر در هر ۱۶۰ نفر در اروپا را درگیر می‌کند (۷).

روش کار

در این مطالعه‌ی مروری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و علمی NCBI، Science Direct، Google Scholar، با کلیدواژه‌های هایپرکلسترولمی خانوادگی، تشخیص مولکولی، LDLR، PCSK9، APOB و تشخیص بالینی این بیماری انجام شد و درنهایت از بین مقالات معتبر گردآوری‌شده بعد از دسته‌بندی و مطالعه، ۷۷ مقاله مورداستفاده قرار گرفت.

یافته‌ها

تشخیص ژنتیکی و بالینی

فنوتیپ هایپرکلسترولمی بسیار متغیر است. تنوع فنوتیپی تنها توسط جهش های ژنی ایجاد نمی‌شود، بلکه توسط سن، جنس، رژیم غذایی و سایر متغیرهای ژنتیکی نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد؛ بنابراین نیاز است که تمام فاکتورهایی که پیش بینی این بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مانند ژن های تعدیل‌کننده، واضح شوند (۹).

تشخیص این بیماری می‌تواند بر اساس معیارهای بالینی (شامل LDL، کلسترول و سابقه‌ی خانوادگی) یا آزمایش

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

DNA انجام گیرد. در دهه‌های گذشته، پروژه‌های غربالگری در بسیاری از کشورها و مناطق انجام‌شده که منجر به شناسایی تعداد زیادی از این بیماران شده است (۷).

معیارهای بالینی که به‌طورمعمول برای تشخیص FH استفاده می‌شود شامل موارد زیر است:

criteria 1- Simon Broome Register Group
2- Dutch Lipid Clinic Network criteria (DLCN)
3- Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (MEDPED) criteria

یک گروه ژاپنی نیز، معیارهای بالینی خود را برای تشخیص FH ابداع کرده‌اند.

موارد شاخص این معیارهای تشخیص بالینی عبارت اند از:

هایپرکلسترولمی شدید، یافته های فیزیکی مانند زانتوما در مورد شاخص، سابقه‌ی خانوادگی بیماری عروق کرونر زودرس یا هایپرکلسترولمی شدید.

باوجوداینکه این معیارها در کشورهای مختلفی تهیه‌شده‌اند، شباهتی را بین خود نشان می‌دهند، اما در مقادیر خاص باهم متفاوت‌اند (جدول ۱). برای تشخیص مؤثرتر، راهنماهای زیادی برای بررسی ژنتیکی تمام اعضای خانواده پیشنهادشده‌اند، اما در عمل بخصوص زمانی که بررسی ژنتیکی امکان‌پذیر نیست، تشخیص فقط با یافته‌های بالینی گرفته شده درگذشته، آزمایش های فیزیکی و مقدار لیپید بسیار شایع اند (۱۰).

درمان هایپرکلسترولمی خانوادگی

افراد بیمار هایپرکلسترولمی خانوادگی، در معرض ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ زودرس هستند. در صورت عدم درمان، علائم بیماری قلبی-عروقی در بیماران هتروزیگوت(HeFH) در طی یا بعد از سومین دهه‌ی زندگی در مردان و ده سال دیرتر در زنان ظهور می‌کند (۱۱).

درمان زودهنگام در این بیماری سودمند است و دارودرمانی در دراز مدّت می‌تواند به‌طور زیادی موجب کاهش یا حذف خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی ناشی از هایپرکلسترولمی خانوادگی شود. توصیه می‌شود که در بیماران دارای سطح LDL=190 mg/dl یا بالاتر، بعد از تغییر شیوه‌ی زندگی دارودرمانی آغاز شود. در درمان دارویی، استاتین ها به‌عنوان داروی اولیه برای بزرگ‌سالان و کودکانی که هایپرکلسترولمی خانوادگی آن‌ها در سنین ۸ تا ۱۰ سالگی شروع می‌شود استفاده می‌شوند.

برای بیمارانی که با استفاده از روش‌های ذکرشده میزان کافی کاهش لیپید را به دست نمی‌آورند، سایر گزینه‌های درمانی مانند پیوند کبد مطرح می‌شود. بااین‌وجود، استفاده از این روش به دلیل خطر جراحی پیوند و تعداد اندک کبد اهدایی محدود است (۱۲). بهترین گزینه‌ی درمانی برای بیماران هایپرکلسترولمی هموزیگوت، آفرز کردن لیپوپروتئین[1] و پیوند کبد است (۱۳).

آزمایش ژنتیک

معیارهای بالینی ممکن است تمام بیماران مبتلابه هایپرکلسترولمی خانوادگی را شناسایی نکند، به همین دلیل آزمایش ژنتیک در بسیاری از کشورها به‌عنوان بخشی از استراتژی‌های غربالگری محسوب می‌شود (۱۲). جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های LDLR، APOB و PCSK9 به‌عنوان عوامل ایجاد هایپرکلسترولمی خانوادگی مطرح‌شده‌اند و بین ۶۰ تا ۸۰ درصد از افرادی که فنوتیپ FH هتروزیگوت دارند، دارای نقص در این ژن‌ها هستند.

علیرغم جهش‌های ژنتیکی شناخته‌شده به‌عنوان زیرمجموعه‌ی این اختلال و در دسترس بودن پانل ژن تجاری، آزمایش ژنتیک به دلیل هزینه‌ی بالا به‌طورمعمول در مراقبت‌های بالینی انجام نمی‌شود و تصمیمات درمانی معمولاً بر پایه‌ی سطح LDL-C گرفته می‌شود (۷).

ژنتیک هایپرکلسترولمی

[1]- Lipoprotein apheresis

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

تقریباً ۸۶ تا ۸۸ درصد از موارد تشخیص مولکولی، ناشی از جهش‌های زیان‌آور در ژن کد کننده‌ی گیرنده‌ی لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)، در حدود ۱۲ درصد، ناشی از جهش در ژن کد کننده‌ی آپلوپروتئین B (APOB) و کمتر از ۲- ۰/۱ درصد ناشی از جهش در ژن کد کننده‌ی PCSK9(PCSK9) می‌باشند (۱۴).

در حدود ۶۰ درصد از بیماران با تشخیص بالینی هایپرکلسترولمی خانوادگی، در هیچ‌کدام از این سه ژن جهشی را نشان نداده‌اند. این مسئله می‌تواند توسط تجمع اثرات کوچک آلل های افزایش‌دهنده‌ی LDL-C توضیح داده شود (۱۵). تاکنون حدود ۸۰ ژن مرتبط با هایپرکلسترولمی و صفات لیپیدی سرم، در متابولیسم لیپیدها شناسایی‌شده‌اند (۱۶). در احتمالی دیگر، وجود واریانت های ژن‌های دیگری که هنوز ارتباطشان با این بیماری مشخص نشده است مطرح می‌شود (۱۵). اخیراً، نقص در دو ژن احتمالی جدید که منجر به هایپرکلسترولمی خانوادگی می‌شوند شناسایی‌شده‌اند: جهش p.Leu167del در APOE و چندین جهش عملکردی در STAP1[۲] (۱۷).

گروهی از بیماران که هیچ جهشی در آن‌ها مشاهده نشده را Non-FH-GHs[۳] می‌نامند که این گروه فنوتیپ خفیف‌تری نسبت به افرادی که نقص ژنتیکی داشته‌اند بروز می‌دهند و ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی و تجمع LDL-C در این افراد کمتر است.

PCSK9

ژن PCSK9[۴] در ناحیه‌ی 1p32.3 قرارگرفته و پروتئینی که کد می‌کند نقش مهمی در کاتابولیسم LDL از طریق همراهی کمپلکس LDL و گیرنده‌ی LDL در فرآیند تخریب لیزوزومی ایفا می‌کند (۱۶).

PCSK9، یک پروتئین با ۶۹۲ -آمینواسید کد می‌کند و جهش‌ها و پلی مورفیسم های زیادی برای آن گزارش‌شده که با سطح کلسترول مرتبط است. برای PCSK9، ۲ نوع جهش گزارش‌شده است که یکی جهش "از دست دادن عملکرد" (GOF[۵]) و دیگری "جهش به دست آوردن عملکرد" (LOF[۶]) است. جهش به دست آوردن عملکرد، باعث تخریب بیشتر LDLR و افزایش میزان LDL-C در سرم می‌شود، درحالی‌که جهش از دست دادن عملکرد، از طریق برداشتن LDL، منجر به کاهش میزان LDL-C می‌شود که در این مورد ریسک بیماری‌های قلبی- عروقی کاهش می‌یابد (۹).

APOB

ارتباط بین جهش در ژن APOB[۷] و هایپرکلسترولمی خانوادگی به‌خوبی ثابت‌شده است. ژن APOB که در ناحیه‌ی 2p24.1 واقع‌شده است، دو ایزو فرم از APOB شامل apoB-48 و apoB-100 را کد می‌کند. ApoB-100 که در کبد ساخته می‌شود و تنها نوع از آپولیپوپروتئین LDL است؛ یکپارچگی ساختاری ذرات LDL را حفظ می‌کند و باعث اتصال LDL به گیرنده‌ی LDL می‌شود.

تعداد کمی جهش در ژن APOB منجر به اتصال معیوب LDL به گیرنده‌ی LDL می‌شوند و p.3527 (سابقاً p.3500 گزارش‌شده بود) به‌عنوان نقطه داغ جهش در ژن تعریف‌شده است؛ زیرا در اکثر بیماران مبتلابه FH ناشی از نقص در ژن APOB، جهش در این ناحیه مشاهده‌شده است.

LDLR

حدود ۹۰ درصد علل تک ژنی ایجادکننده‌ی FH، ایجاد جهش در ژن LDLR[۸] است (۱۰) و بیش از ۱۷۰۰ جهش مختلف در آن شناسایی‌شده است (۱۸). تاکنون بر روی تمام اگزون های ژن گیرنده LDL، انواع مختلفی از جهش‌های مرتبط با این بیماری مشاهده شده‌اند(۲۰-۱۹، ۱۵)، امّا مطالعات انجام‌شده در جهان، نشان‌دهنده‌ی وجود درصد بالایی از جهش‌ها، در اگزون شماره‌ی ۴ است (۲۳-۲۱، ۱۵).

2- Signal transducing adaptor
3- Non-FH genetic hypercholesterolemias
4- Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
5- Gain-of-function
6- Loss-of-function
7- Apolipoprotein-B
8- Low-Density Lipoprotein Receptor

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

ژن LDLR، ۴۵ کیلو باز طول دارد، بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۹(19p13.2) واقع شده و شامل ۱۸ اگزون است. رونوشت حاصل از آن، ۵,۳ کیلو باز طول دارد پپتیدی حاوی ۸۶۰ آمینواسید را کد می کند (۲۴).

تقریباً ۲۰۰۰ واریانت ژنتیکی به پایگاه داده جهش ژنتیک انسان (www.hgmd.cf.ac.ul) ارائه‌شده که حدود ۶۰ درصد آن را پاتوژن دانسته‌اند.

واریانت های پاتوژنیک در LDLR شامل واریانت های از دست دادن عملکرد، غیرفعال سازی و واریانت هایی است که منجر به اختلال در عملکرد فعالیت گیرنده‌ی LDL می‌شود (۲۵).

با توجه به نوع جهش‌های LDLR، ۵ دسته بر اساس اثرات فنوتیپی پیشنهادشده است: دسته‌ی اول جهش‌ها معمولاً جهش‌های بی‌معنی، حذف‌های بزرگ و جهش‌های پروموتر هستند که منجر به غیرقابل تشخیص شدن پروتئین گیرنده‌ی LDL می‌شوند.

جهش‌های دسته‌ی دوم (آلل های معیوب حمل‌ونقل) منجر به انسداد کامل (دسته‌ی II a) یا جزئی (دسته‌ی II b) انتقال گیرنده‌ی LDL از شبکه‌ی آندوپلاسمی به دستگاه گلژی می‌شوند.

دسته‌ی سوم جهش‌ها باعث اتصال معیوب LDL می‌شوند؛ دسته‌ی چهارم منجر به نقص در درونی سازی LDL و دسته‌ی پنجم، منجر به ناتوانی در بازگردانی مؤثر آن می‌شوند (۲۶).

تاکنون از میان جهش‌های یافت شده در این ژن، ۷۳,۵ درصد جانشینی، ۴,۳ درصد افزایشی، ۱۹,۴ درصد حذفی، ۳,۷ درصد دو برابر شدن، ۰,۹ درصد جانشینی/حذفی، ۰,۱ درصد واژگونی می‌باشد. (نمودار ۳)

در میان اگزون های بررسی‌شده نیز، اگزون ۴ با ۱۹,۵ درصد (۳۳۹ جهش)، حاوی بیشترین جهش و اگزون ۲ با ۰,۲ درصد (۴ جهش) حاوی کمترین جهش می‌باشند. (نمودار ۴)

هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت

هایپرکلسترولمی خانوادگی هموزیگوت، یک اختلال نادر است که به دلیل جهش در هر دو آلل گیرنده‌ی LDLR ایجاد می‌شود. بیماران هموزیگوت (HoFH[9])، در کودکی دچار هایپرکلسترولمی شدید و بیماری عروق کرونر (CHD[10]) می‌شوند (۲۷). مرگ زودرس، اغلب قبل از ۲۰ سالگی، سرنوشت مشترک بیماران هموزیگوت قبل از معرفی استاتین ها در سال ۱۹۹۰ و استفاده از آفرز کردن لیپوپروتئین بود؛ بنابراین هایپرکلسترولمی هموزیگوت، به‌طور گسترده‌ای جمعیت جوان با سطح LDL-C بالا را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعات اپیدمیولوژیک و ژنتیک اخیر نشان داده که جمعیت بیمار مبتلابه هایپرکلسترولمی هموزیگوت، ازلحاظ سن، سطوح LDL-C و علل ژنتیکی، بسیار متنوع‌تر از قبل شناخته‌شده‌اند (۲۸).

مطالعات انجام‌شده و پراکنش جهش‌های مشاهده‌شده در جهان

هایپرکلسترولمی خانوادگی، در ابتدا به دلیل ویژگی‌های ظاهری مانند زانتوم به‌عنوان یک اختلال پوستی مطرح می‌شد، اما بعدها به آترواسکلروز زودرس مرتبط شد. مطالعات Wilkinson پایه‌های ارثی هایپرکلسترولمی را نشان داد. Khachadurian گزارش کرد که هایپرکلسترولمی خانوادگی در دو فرم وجود دارد: فرم هتروزیگوت که خفیف تر است و فرم هموزیگوت که شدیدتر است (۲۹). Yamamoto و همکاران نشان دادند که گیرنده‌ی LDL به‌عنوان یک ژن عامل این بیماری محسوب می‌شود (۳۰).

در سال ۱۹۳۰، مولر خانواده‌ای را شناسایی کرد که ویژگی‌های بالینی مانند گزانتوم، کلسترول بالا و انفارکتوس میوکارد داشت و با مشاهده‌ی این خانواده، حضور یک ژن منفرد را لازم دانست.LDLR برای اولین بار در سال ۱۹۷۳ شناسایی شد. در سال ۱۹۷۴ توسط براون و گلدستاین مطالعات

[9]- Homozygous FH
[10]- Coronary heart disease

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

اولیه انجام شد و نقص‌های مرتبط با این گیرنده در غشاء سلولی بررسی شد. گلدستاین در ۱۹۹۷، ارتباط بین ژن LDLR و درونی کردن کلسترول را دریافت و در سال ۱۹۷۹، مکانیسم آندوسیتوز به‌وسیله‌ی LDLR روشن گردید (۳۱). سرانجام در سال ۲۰۰۳، ارتباط بین سطوح کلسترول و کروموزوم ۱۹ به‌طور کامل توضیح داده شد (۳۲).

از آن زمان تاکنون در جهت کشف زوایای پنهان علل مولکولی و ژنتیکی که منجر به افزایش کلسترول پلاسمایی در اقوام، نژادها و کشورهای مختلف تحقیقات گسترده‌ای صورت گرفته است (۳۳).

Varret در سال ۱۹۹۷ فهرستی از جهش‌ها در ژن LDLR را ارائه داد و بیان کرد که در همه‌ی بیماران با تشخیص بالینی FH، یک جهش خاص مشاهده نمی‌شود (۳۴). Seftel در سال ۱۹۸۰ فراوانی بالایی از هایپرکلسترولمی هتروزیگوت در جنوب آفریقا گزارش داد (۳۵). در سال ۱۹۸۷ در فرانسوی‌های ساکن کانادا که FH هتروزیگوت داشتند، یک حذف مشاهده شد (۳۶). در هوکایدوی ژاپن در سال ۱۹۹۸، در پنج خانواده‌ی موردمطالعه چندین جهش جدید گزارش شد. در همین زمان در دالاس آمریکا بامطالعه بر روی ۸۲ بیمار غیر خویشاوند، چهار جهش جدید که بر روی اگزون های ۶، ۷، ۱۵ و ۱۷ قرار داشت شناسایی شد (۳۷). در سال ۱۹۹۹ نیز سه جهش در اگزون ۱۱ در سه بیمار کره‌ای گزارش شد (۳۸). در این سال با استفاده از مطالعات مستقیم لینکاژ توسط Jensen، ۱۷ خانواده که از آترواسکلروز شدید نیز رنج می‌بردند آنالیز شدند و نتایج آن ارتباط بین FH و ژن LDLR را تائید کرد (۳۹).

Bhatnagar در سال ۲۰۰۰ با بررسی روی بیماران در انگلستان مواردی از FH را شناسایی کرد (۴۰). در همین سال با به‌کارگیری روش SSCP و تعیین توالی مستقیم ژن توسط Shin و همکاران، چهار جهش جدید شناسایی شد (۴۱)؛ و همچنین تغییر در ژن LDLR طی مطالعه‌ای بر خانواده‌ای عرب گزارش گردید (۴۲).

در سال ۲۰۰۱، Umans توسط آنالیز DNA در بیماران هلندی مواردی از جهش را در این ژن شناسایی کرد (۴۳). در همین زمان در لهستان، روش Multiplex PCR به‌عنوان روشی مناسب برای شناسایی حذف در این ژن گزارش گردید (۴۴).

در سال ۲۰۰۲ در اروپای شمالی، توسط S.Lind و همکاران تعداد ۱۵۰ بیمار سوئدی موردبررسی قرار گرفتند که منجر به شناسایی ۳۲ جهش گوناگون در ژن گیرنده‌ی LDL در این بیماران شد که ۱۵ تغییر مشاهده‌شده پلی مورفیسم بودند و در عملکرد گیرنده اختلالی ایجاد نمی‌کردند (۴۵).

در مراکش در سال ۲۰۰۳ هفت جهش جدید در مطالعه‌ی هشت خانواده‌ی مجزا با استفاده از روش SSCP بر روی اگزون های شماره‌ی ۴، ۶، ۸ و ۱۴ گزارش شد (۴۶).

در سال ۲۰۰۴ روش SSCP-Heteroduplex به‌عنوان روش سریع، معتبر و مطمئن جهت تشخیص FH در گروه‌های بیمار، معرفی شد. Newson و Humphries در سال ۲۰۰۵ توسط تست‌های cascade بررسی روی بیماران را ادامه دادند. در ترکیه نیز ۲۰ بیمار هموزیگوت و ۱۶ هتروزیگوت با استفاده از روش فلورسنس-SSCP مورد غربالگری قرار گرفتند که در نتیجه‌ی آن ده جهش جدید شناسایی شد (۴۷). در این سال محققان ایرانی نیز از روش نسبتاً جدید CSGE در مطالعات شناسایی تغییرات در ژن LDLR استفاده کردند (۴۸).

در سال ۲۰۰۸ توسط Kathiresan مطالعات SNP در ۹ ژن بر روی ۵۴۱۴ بیمار مبتلابه بیماری قلبی-عروقی و سرطان انجام شد که همه‌ی SNP ها با افزایش LDL و کاهش HDL همراه بودند (۴۹). از سایر روش‌ها همانند RFLP نیز در سال ۱۹۸۹ توسط Leitersdorf برای ۲۰ شجره‌ی خانوادگی استفاده‌شده است (۵۰).

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

در ایران طی تحقیق موردی با استفاده از روش SSCP یک جهش جدید G>T ۴۴۵ گزارش‌شده است (۴۸).

در طی این سال‌ها بر روی جمعیت‌های مختلف، جنبه‌های مختلف ژن LDLR و مبتلایان FH بررسی‌شده است. مثلاً در مواردی حذف‌ها مورد توجه قرارگرفته است و گاهی نواحی اینترونی، جهش‌های نقطه‌ای و یا بازآرایی‌های ساختاری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. برای مثال، توسط روش MLPA، موقعیت حذف و وسعت آن‌ها در جمعیت دانمارک موردبررسی قرار گرفت. در ادامه‌ی مطالعات، نقش نواحی اینترونی در بیماران FH گزارش شد (۵۱).

بیشتر از ۵۰۰ جهش مرتبط با هایپرکلسترولمی خانوادگی از استرالیا، هلند و نیوزلند؛ و ۵۷ جهش از ۱۷ کشور از کشورهای خاورمیانه و شمال آفریقا (MENA) گزارش‌شده است. از هریک از جمعیت‌های مراکش، تونس و لبنان،۱۴ جهش مرتبط با این بیماری گزارش‌شده است و بیشترین تعداد جهش گزارش‌شده از کشورهای (MENA[11]) بود؛ اما هیچ جهش مرتبطی از کشورهای کویت، قطر، امارات، اردن، لیبی، یمن و جمعیت مصر گزارش نشده است (۵۲).

در کشورهای بحرین، الجزایر و عربستان سعودی تنها جهش‌های مرتبط به FH در ژن LDLR گزارش‌شده‌اند (۵۵-۵۳). در MENA جهش‌های مرتبط با FH تنها در LDLR، PCSK9، LDLRAP1 مشاهده شدند که اکثریت آن‌ها در LDLR رخ‌داده بودند. هیچ جهشی مرتبط با FH در APOB در MENA مشاهده نشد. جهش‌های مرتبط در ژن PCSK9 فقط در عمان (۵۶)، تونس (۵۷،۵۸) و لبنان (۵۹) مشاهده شدند. جهش‌های مرتبط با ژن LDLRAP1 تنها در سوریه (۶۰)، لبنان (۶۱،۶۲) و ایران (۶۳) مشاهده شد. جهش‌های حذفی LDLR تنها در عمان (۶۴)، مراکش (۴۶،۶۵)، تونس (۶۶،۶۷) و ایران (۶۸) مشاهده شدند.

در جوامع مختلف گزارش‌های متفاوتی از فراوانی و انواع جهش‌ها در ژن مزبور ارائه شده است که بیشترین این جهش‌ها از نوع جابجایی بوده است. در کشورهای خاورمیانه مطالعات محدودتری بر روی هایپرکلسترولمی فامیلی انجام شده و ازجمله در ترکیه، عربستان، سوریه، قبرس، کویت و ایران مطالعاتی بر روی این بیماری به‌صورت محدود انجام‌شده و جهش‌هایی در اگزون های ۲ و ۴ و ۶ و ۸ و ۱۰ و ۱۷ ژن گیرنده LDLمشاهده‌شده است (۶۹).

در یک مطالعه که توسط Lu-Ya Wang و همکاران (۲۰۱۶) بر روی کودکان مبتلا در کشور چین انجام شده بود، دو جهش جدید بر اگزون های ۵ و ۱۰ مشاهده شد (۷۰).

در ایران مطالعه‌ای توسط دکتر شهره خاتمی و همکاران (۲۰۰۵) بر روی جهش‌های اگزون ۴ ژن LDLR انجام گرفت که منجر به کشف جهش جدیدی (گلایسین به سیستئین) در این اگزون شد (۷۱). در یک مطالعه‌ی دیگر که توسط دکتر هاشم زاده و همکاران (۲۰۱۰) بر روی جهش‌های ۹ اگزون ژن LDLR انجام گردید، به‌غیراز چند پلی مورفیسم، هیچ‌گونه جهشی در اگزون های مورد مطالعه نشان داده نشد (۷۲).

آخرین پژوهش انجام‌شده در ایران در سال ۲۰۱۷ و با بررسی ۱۶ بیمار از ۵ شهر مختلف ایران انجام گرفت که در ژن‌های APOB و PCSK9 جهشی مشاهده نگردید اما ۷ جهش مختلف در ژن LDLR مشاهده شد (۷۳).

بحث

تعیین مرز قطعی برای تشخیص هایپرکلسترولمی خانوادگی به‌ویژه در کودکان و افراد میان‌سال که مقادیر کلسترول در آن‌ها وابسته به سن است بسیار دشوار است. معیارهای بالینی نیز باوجود ویژگی‌های زیاد، از حساسیت اندکی برخوردارند. به‌عنوان‌مثال، گزانتوم تاندونی باوجود داشتن ارزش تشخیص بالا در هایپرکلسترولمی خانوادگی، تمام بیماران را درگیر نکرده و اغلب تا اواخر عمر ظاهر نمی‌شود. استفاده از معیارهای آزمایشگاهی حساسیت تشخیص

[11]- and North African Middle Eastern

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

را افزایش می‌دهد اما حتی در اعضای یک خانواده‌ی مبتلا، تشخیص مبتنی بر معیارهای آزمایشگاهی منجر به تشخیص اشتباه در ۲۰-۱۰ درصد موارد می‌شود. امّا آزمایش‌های ژنتیکی، دارای حساسیت ۱۰۰ درصد برای تشخیص افراد حامل ژن بیماری در افراد است (۷۴).

دانستن پایه‌های ژنتیکی این بیماری، قدم بزرگی در درک زیربنای بیوشیمیایی این بیماری ست که می‌تواند منجر به بهتر شدن فرآیند تشخیص و درمان شود. به‌عنوان‌مثال، تاکنون کشف پایه‌های ژنتیکی هایپرکلسترولمی خانوادگی که منجر به درک سطوح بیوشیمیایی این بیماری و توسعه‌ی داروهای کاهش‌دهنده‌ی LDL شده است؛ جایزه‌ی نوبل را دریافت کرده است (۱۹).

در بین مبتلایان به این بیماری، نتایج بسیار متغیری به‌دست‌آمده است که در زیر به ذکر برخی عوامل مؤثر در پیدایش نتایج متفاوت می‌پردازیم:

۱- اثر بنیان‌گذار بر روی ژن LDLR

۲-نقش سایر ژن‌های درگیر در هومئوستازی کلسترول

۳-موقعیت جغرافیایی خاص

۴-حضور فاکتورهای محیطی

۵-ساختار ویژه‌ی ژن LDLR به دلیل وجود توالی‌های Alu

۶-مطالعه‌ی نواحی فرادست پروموتر در ژن LDLR

۷-مصرف دارو ضمن مطالعات و ایجاد خطا در نتایج

۸-عدم برنامه‌ریزی مؤثر جهت شناسایی زودهنگام بیماران

موارد ذکرشده در بالا قابل‌تفکیک نیستند و ممکن است در برخی از مناطق حضور بیش از یک فاکتور مؤثر باشد.

اثر بنیان‌گذار در جوامعی رخ می‌دهد که توسط گروه‌های کوچک مهاجر ایجادشده‌اند. این گروه‌ها حامل جهش‌های خاصی هستند (۷۵). برای مثال، بامطالعه‌ی جمعیت خاصی در روسیه با استفاده از تکنیک PCR-SSCP بر روی ۴۵ بیمار و سپس توالی یابی مستقیم DNA، جهش‌های متفاوتی شناسایی‌شده است که نتایج به‌دست‌آمده، ارتباط بیماری با اثر بنیان‌گذار در این جمعیت روسی را قویاً تائید می‌نماید (۷۶). با توجه به نتایج مشابه در بسیاری از مناطق، دو نوع تقسیم‌بندی ضروری به نظر می‌رسد:

۱- هایپرکلسترولمی خانوادگی وابسته به اثر بنیان‌گذار

۲- هایپرکلسترولمی مستقل از اثر بنیان‌گذار

نتایج نشان می‌دهد موقعیت خاص جغرافیایی، بر روی نوع تغییرات و وجود یا عدم وجود جهش مؤثر است. در حقیقت، ویژگی‌های اصلی ژنتیک هایپرکلسترولمی خانوادگی، ناهمگنی جهش بالا و وجود گروه‌های جهش در مناطق جغرافیایی متفاوت است (۷۷).

نتیجه‌گیری

هایپرکلسترولمی خانوادگی، یک بیماری رایج ژنتیکی ست که باعث افزایش سطح LDL-C و درنتیجه، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی زودرس می‌شود. این بیماری می‌تواند به‌راحتی تشخیص و درمان شود اما کمتر از یک درصد بیماران مورد تشخیص قرار می‌گیرند. راه‌های زیادی برای تشخیص بیماران وجود دارد که در مورد بهترین راه بین متخصصان اختلاف‌نظر وجود دارد. تشخیص هایپرکلسترولمی برای پزشکان بسیار مهم است و باید بر پایه‌ی سابقه‌ی خانوادگی و بالینی، معاینه‌ی فیزیکی، سطح LDL-C و آنالیز مولکولی DNA صورت گیرد. تشخیص زودهنگام این بیماری می‌تواند خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و مرگ زودرس ناشی از آن را کاهش دهد و ازآنجایی‌که معیارهای بالینی ممکن است تمام بیماران مبتلا را شناسایی نکند، بهتر است از تشخیص مولکولی و آزمایش ژنتیک در استراتژی‌های غربالگری استفاده شود.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از کلیه‌ی عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

References

1. Han J, Park J, Kim BS. Integration of mesenchymal stem cells with nanobiomaterials for the repair of myocardial infarction. Advanced Drug Delivery Reviews. 2015;95:15-28.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. Circulation. 2015;133(4):e38-60.
3. Kim J, Shapiro L, Flynn A. The clinical application of mesenchymal stem cells and cardiac stem cells as a therapy for cardiovascular disease. Pharmacology and Therapeutics. 2015;151:8-15.
4. Taghipour B, Sharifnia H, Soleimani MA, Hekmat M, Shahidifar S. Comparison of the clinical symptoms of myocardial infarction in the middle-aged and elderly. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences. 2014;18(5): e74097.
5. Cartier JL, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia: Advances in Recognition and Therapy. Progress in Cardiovascular Diseases. 2016;59(2):125–34.
6. Al-Rasadi K, Al-Waili K. New treatments on the horizon for familial hypercholesterolemia. Oman Medical Journal. 2017;32(6):447-8.
7. De Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. Journal of Clinical Lipidology. 2015;9(5):S11-9.
8. Foody JM, Vishwanath R. Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of phenotypic severity. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(4):970-86.
9. Ohta N, Hori M, Takahashi A, Ogura M, Makino H, Tamanaha T, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin 9 V4I variant with LDLR mutations modifies the phenotype of familial hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(3):547-55.
10. Lee SH. Update on familial Hypercholesterolemia: diagnosis, cardiovascular risk, and novel therapeutics. Endocrinology and Metabolism. 2017;32(1):36-40.
11. Mickiewicz A, Chmara M, Futema M, Fijalkowski M, Chlebus K, Galaska R, et al. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland. Atherosclerosis. 2016;249:52-8.
12. Bouhairie VE, Goldberg AC. Familial Hypercholesterolemia. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2016;45(1):1–16.
13. Li H, Zhang Y, Wei X, Peng Y, Yang P, Tan H, et al. Rare intracranial cholesterol deposition and a homozygous mutation of LDLR in a familial hypercholesterolemia patient. Gene. 2015;569(2):313-7.
14. Sjouke B, Tanck MW, Fouchier SW, Defesche JC, Hutten BA, Wiegman A, et al. Children with hypercholesterolemia of unknown cause: Value of genetic risk scores. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(4):851-9.
15. Grenkowitz T, Kassner U, Wühle-Demuth M, Salewsky B, Rosada A, Zemojtel T, et al. Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2016;253:88–93.
16. Paththinige CS, Sirisena ND, Dissanayake VH. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia–a comprehensive literature review. Lipids in Health and Disease. 2017;16:103.
17. Jarauta E, Pérez-Ruiz MR, Pérez-Calahorra S, Mateo-Gallego R, Cenarro A, Cofán M, et al. Lipid phenotype and heritage pattern in families with genetic hypercholesterolemia not related to LDLR, APOB, PCSK9, or APOE. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(6):1397-405.
18. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Drugs. 2015;75(15):1715-24.
19. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986;232(4746):34-47.
20. Fouchier SW, Dallinga-Thie GM, Meijers JC, Zelcer N, Kastelein JJ, Defesche JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. Circulation Research. 2014; 115(1): 1-21..
21. Setia N, Saxena R, Arora A, Verma IC. Spectrum of mutations in homozygous familial hypercholesterolemia in India, with four novel mutations. Atherosclerosis. 2016;255:31-6.
22. Mollaki V, Drogari E. Genetic causes of monogenic familial hypercholesterolemia in the Greek population: Lessons, mistakes, and the way forward. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(4):748-56.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

23. Lombardi MP, Redeker EJ, Defesche JC, Kamerling SW, Trip MD, Mannens MM, et al. Molecular genetic testing for familial hypercholesterolemia: spectrum of LDL receptor gene mutations in The Netherlands. Clinical Genetics. 2000;57(2):116-24.
24. Goldmann R, Tichý L, Freiberger T, Zapletalová P, Letocha O, Soška V, et al. Genomic characterization of large rearrangements of the LDLR gene in Czech patients with familial hypercholesterolemia. BMC Medical Genetics. 2010;11:115.
25. Safarova MS, Kullo IJ. My Approach to the Patient With Familial Hypercholesterolemia. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(6):770–86.
26. Santos PC, Morgan AC, Jannes CE, Turolla L, Krieger JE, Santos RD, et al. Presence and type of low density lipoprotein receptor (LDLR) mutation influences the lipid profile and response to lipid-lowering therapy in Brazilian patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2014;233(1):206-10.
27. Kerr AG, Tam LCS, Hale AB, Cioroch M, Douglas G, Channon KM, et al. Episomal Nonviral Gene Therapy Vectors Slow Progression of Atherosclerosis in a Model of Familial Hypercholesterolemia. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2016;5: e383.
28. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a cohort study. Atherosclerosis. 2016;248:238-44.
29. Setia N, Saxena R, Arora A, Verma IC. Spectrum of mutations in homozygous familial hypercholesterolemia in India, with four novel mutations. Atherosclerosis. 2016;255:31-6.
30. Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, Schneider WJ, Casey ML, Goldstein JL, et al. The human LDL receptor: A cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. Cell. 1984;39(1):27–38.
31. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated control of cholesterol metabolism. Science. 1976;191(4223):150–4.
32. Beekman M, Heijmans BT, Martin NG, Whitfield JB, Pedersen NL, DeFaire U, et al. Evidence for a QTL on chromosome 19 influencing LDL cholesterol levels in the general population. European Journal of Human Genetics. 2003;11(11):845-50.
33. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science.1986;232(4746):34–47.
34. Varret M, Rabès JP, Collod-Béroud G, Junien C, Boileau C, Béroud C. Software and database for the analysis of mutations in the human LDL receptor gene. Nucleic Acids Research. 1997;25(1):172-80.
35. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, et al. A host of hypercholesterolaemic homozygotes in South Africa. The BMJ. 1980;281(6241):633-6.
36. Ma YH, Bétard C, Roy M, Davignon J, Kessling AM. Identification of a second "French Canadian" LDL receptor gene deletion and development of a rapid method to detect both deletions. Clinical Genetics. 1989;36(4):219–28.
37. Arca M, Jokinen E. Low density lipoprotein receptor mutations in a selected population of individuals with moderate hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 1998;136(1):187–94
38. Chae JJ, Kim SH, Kim UK, Han KH, Kim HS, Kastner DL, et al. Three novel small deletion mutations of the LDL receptor gene in Korean patients with familial hypercholesterolemia. Clinical Genetics. 1999;55(5):325-31.
39. Jensen HK, Jensen LG, Holst HU, Andreasen PH, Hansen PS, Larsen ML, et al. Normolipidemia and hypercholesterolemia in persons heterozygous for the same 1592+ 5G→ A splice site mutation in the low-density lipoprotein receptor gene. Clinical Genetics. 1999;56(5):379-89.
40. Bhatnagar D, Morgan J, Siddiq S, Mackness MI, Miller JP, Durrington PN. Outcome of case finding among relatives of patients with known heterozygous familial hypercholesterolaemia. The BMJ. 2000;321(7275):1497.
41. Shin JA, Kim SH, Kim UK, Chae JJ, Choe SJ, Namkoong Y, et al. Identification of four novel mutations of the low-density lipoprotein receptor gene in Korean patients with familial hypercholesterolemia. Clinical Genetics. 2000;57(3):525–9.
42. Knoblauch H, Müller-Myhsok B, Busjahn A, Avi LB, Bähring S, Baron H, et al. A cholesterol-lowering gene maps to chromosome 13q. The American Journal of Human Genetics. 2000;66(1):157-66.
43. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. The Lancet. 2001;357(9251):165-8.
44. Pocsai Z, Paragh G, Ádány R. Multiplex PCR assay for screening deletions in the low density lipoprotein receptor gene. Clinica Chimica Acta. 2001;309(1):7-12.
45. Lind S, Rystedt E, Eriksson M, Wiklund O, Angelin B, Eggertsen G. Genetic characterization of Swedish patients with familial hypercholesterolemia: a heterogeneous pattern of mutations in the LDL receptor gene. Atherosclerosis. 2002;163(2):399-407.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

46. El Messal M, Chihab KA, Chater R, Vallvé JC, Bennis F, Hafidi A, et al. Familial hypercholesterolemia in Morocco: first report of mutations in the LDL receptor gene. Journal of Human Genetics. 2003;48(4):199-203.
47. Sozen M, Whittall R, Humphries SE. Mutation detection in patients with familial hypercholesterolaemia using heteroduplex and single strand conformation polymorphism analysis by capillary electrophoresis. Atherosclerosis Supplements. 2004;5(5):7-11.
48. Fard-Esfahani P, Khatami S, Zeinali C, Taghikhani M, Allahyari M. A modified conformation sensitive gel electrophoresis (CSGE) method for rapid and accurate detection of low density lipoprotein (LDL) receptor gene mutations in Familial Hypercholesterolemia. Clinical Biochemistry. 2005;38(6):579-83.
49. Kathiresan S, Melander O, Anevski D, Guiducci C, Burtt NP, Roos C, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. New England Journal of Medicine. 2008;358(12):1240-9.
50. Leitersdorf E, Van der Westhuyzen DR, Coetzee GA, Hobbs HH. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. The Journal of Clinical Investigation. 1989;84(3):954-61.
51. Amsellem S, Briffaut D, Carrié A, Rabès J, Girardet J, Fredenrich A, et al. Intronic mutations outside of Alu-repeat-rich domains of the LDL receptor gene are a cause of familial hypercholesterolemia. Human Genetics. 2002;111(6):501-10.
52. Bamimore MA, Zaid A, Banerjee Y, Al-Sarraf A, Abifadel M, Seidah NG, et al. Familial hypercholesterolemia mutations in the Middle Eastern and North African region: a need for a national registry. Journal of Clinical Lipidology. 2015;9(2):187-94.
53. Shawar SM, Al-Drees MA, Ramadan AR, Ali NH, AlFadhli SM. The Arabic allele: a single base pair substitution activates a 10-base downstream cryptic splice acceptor site in exon 12 of LDLR and severely decreases LDLR expression in two unrelated Arab families with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2012;220(2):429-36.
54. Lind S, Eriksson M, Rystedt E, Wiklund O, Angelin B, Eggertsen G. Low frequency of the common Norwegian and Finnish LDL-receptor mutations in Swedish patients with familial hypercholesterolaemia. Journal of Internal Medicine. 1998;243(7):19-25.
55. Loux N, Benlian P, Pastier D, Boileau C, Cambou JP, Monnier L, et al. Recurrent mutation at aa 792 in the LDL receptor gene in a French patient. Human Genetics. 1991;87(3):373-5.
56. Al-Waili K, Al-Zidi WA, Al-Abri AR, Al-Rasadi K, Al-Sabti HA, Shah K, et al. Mutation in the PCSK9 gene in Omani Arab subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia and its effect on PCSK9 protein structure. Oman Medical Journal. 2013;28(1):48-52.
57. Jelassi A, Slimani A, Jguirim I, Najah M, Maatouk F, Varret M, et al. Effect of a splice site mutation in LDLR gene and two variations in PCSK9 gene in Tunisian families with familial hypercholesterolaemia. Annals of Clinical Biochemistry. 2011;48(1):83-6.
58. Slimani A, Jelassi A, Jguirim I, Najah M, Rebhi L, Omezzine A, et al. Effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on phenotypic variability in Tunisian familial hypercholesterolemia patients. Atherosclerosis. 2012;222(1):158-66.
59. Abifadel M, Rabès JP, Jambart S, Halaby G, Gannagé-Yared MH, Sarkis A, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. Human Mutation. 2009;30(7): E682-91.
60. Al-Kateb H, Bähring S, Hoffmann K, Strauch K, Busjahn A, Nürnberg G, et al. Mutation in the ARH gene and a chromosome 13q locus influence cholesterol levels in a new form of digenic-recessive familial hypercholesterolemia. Circulation Research. 2002;90(9):951-8.
61. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001;292(5520):1394-8.
62. Lind S, Olsson AG, Eriksson M, Rudling M, Eggertsen G, Angelin B. Autosomal recessive hypercholesterolaemia: normalization of plasma LDL cholesterol by ezetimibe in combination with statin treatment. Journal of Internal Medicine. 2004;256(5):406-12.
63. Rodenburg J, Wiegman A, Vissers MN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. A boy with autosomal recessive hypercholesterolaemia. The Netherlands Journal of Medicine. 2004;62(3):89–93.
64. Al-Hinai AT, Al-Abri A, Al-Dhuhli H, Al-Waili K, Al-Sabti H, Al-Yaarubi S, et al. First case report of familial hypercholesterolemia in an Omani family due to novel mutation in the low-density lipoprotein receptor gene. Angiology. 2013;64(4):287-92.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]

65. Chihab KA, Chater R, Cenarro A, Kettani A, Castillo S, Loutfi M, et al. Familial hypercholesterolemia associated with severe hypoalphalipoproteinemia in a
Moroccan family. Journal of Genetics. 2007;86(2):159-63.
66. Slimane MN, Lestavel S, Sun XM, Maatouk F, Soutar AK, Farhat MB, et al. Fh-Souassi: a founder frameshift mutation in exon 10 of the LDL-receptor gene, associated with a mild phenotype in Tunisian families. Atherosclerosis. 2001;154(3):557-65.
67. Jelassi A, Slimani A, Rabès JP, Jguirim I, Abifadel M, Boileau C, et al. Genomic characterization of two deletions in the LDLR gene in Tunisian patients with familial hypercholesterolemia. Clinica Chimica Acta. 2012;414:146-51.
68. Jensen HK, Jensen LG, Hansen PS, Faergeman O, Gregersen N. An Iranian-Armenian LDLR frameshift mutation causing familial hypercholesterolemia. Clinical Genetics. 1996;49(2):88-90.
69. Tybjærg-Hansen A, Humphries SE. Familial defective apolipoprotein B-100: a single mutation that causes hypercholesterolemia and premature coronary artery disease. Atherosclerosis. 1992;96(2-3):91-107.
70. Jiang L, Sun LY, Pan XD, Chen PP, Tang L, Wang W, et al. Characterization of the unique Chinese W483X mutation in the low-density lipoprotein–receptor gene in young patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology. 2016;10(3):538-46.
71. Fard-Esfahani P, Zeinali C, Rouhi Dehboneh S, Taghikhani M, Khatami S. A Novel Mutation in exon 4 of the low density lipoprotein (LDL) receptor gene in an Iranian Familial Hypercholesterolemia patient. Iranian Biomedical Journal. 2005;9(3):139-42.
72. Shayesteh F, Farrokhi E, Shirani M, Modarresi M, Roghani F, Hashemzadeh M. The study of mutations of the 9 exons of LDLR gene in patients with familial hypercholesterolemia in Cheharmahal Bakhtiari province. Arak Medical University Jurnal. 2011;13(4):30-7. (In Persian)
73. Fairoozy RH, Futema M, Vakili R, Abbaszadegan MR, Hosseini S, Aminzadeh M, et al. The Genetic Spectrum of Familial Hypercholesterolemia (FH) in the Iranian Population. Scientific Reports. 2017;7:17087.
74. Movahedian A, Alizadeh S, Rahmani S zahra, Dolatkhah H. Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia . Medical Labratory Journal. 2012;6(1):73–84.
75. Gudnason V, Sigurdsson G, Nissen H, Humphries SE. Common founder mutation in the LDL receptor gene causing familial hypercholesterolaemia in the Icelandic population. Human Mutation. 1997;10(1):36-44.
76. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, Golubkov VI, Nissen PH, Nilsen GG, et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. BMC Medical Genetics. 2005;6:6.
77. Asadi S, Gatreh Samani K, Banitalebi M, Mobini GR, Saffari Chaleshtori J, Ghahfarrokhi T, et al. Study of LDL receptor gene mutations in patients with familial hypercholesterolemia in Chaharmahal va Bakhtiari province. Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences. 2010;11(4): 27-34.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-12]