



AL-Manara University
Faculty of pharmacy

Clinical disorders of lipid metabolism

Lecture 5

Dr. Rama IBRAHIM

PhD Paris-11 university

2023-2024

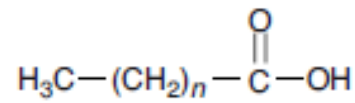
Lipid and lipoprotein metabolism

1. الليبيدات Lipids:

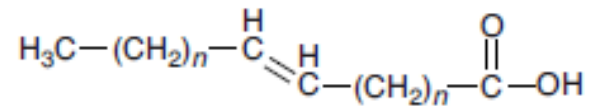
- ❖ تعتبر الليبيدات (الشحوم) من المركبات الكيميائية الحيوية واسعة الانتشار في خلايا العضوية الحية, وتلعب أدواراً بيولوجية هامة في الجسم:
- 1. تعتبر مصدر مهم للطاقة (نظراً لاحتوائها بشكل كبير على روابط C-H).
- 2. تلعب دور بنيوي في الخلية (نظراً لوجودها في غشاء الخلية).
- 3. تعتبر الليبيدات طلائع لاصطناع كل من الهرمونات الستيروئيدية, البروستاغلاندينات Prostaglandins, واللوكوترينات Leukotrienes.

❖ أهم الليبيدات الموجودة في الجسم:

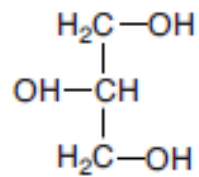
- 1. **الحموض الدسمة Fatty acids**: تعتبر الحموض الدسمة الحرة قليلة الوجود في الخلية, إلا أنها تدخل بتركيب لببيدات أخرى أو تعتبر طلائع لاصطناع بعض الليبيدات.
- 2. **الشحوم الثلاثية Triglyceride**: تعتبر أساس تخزين الطاقة ونقلها في الجسم.
- 3. **الفوسفوليبيدات Phospholipids**: تعتبر المكونات الرئيسية لأغشية الخلايا.
- 4. **الكوليسترول Cholesterol**: يعتبر أحد المكونات الرئيسية لأغشية الخلايا, كما أنه يعد طليعة لاصطناع الهرمونات الستيروئيدية والحموض الصفراوية.



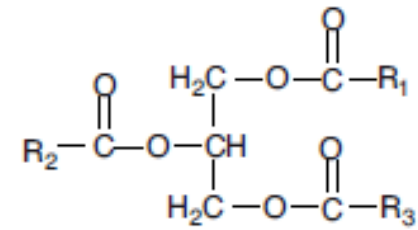
Saturated fatty acid



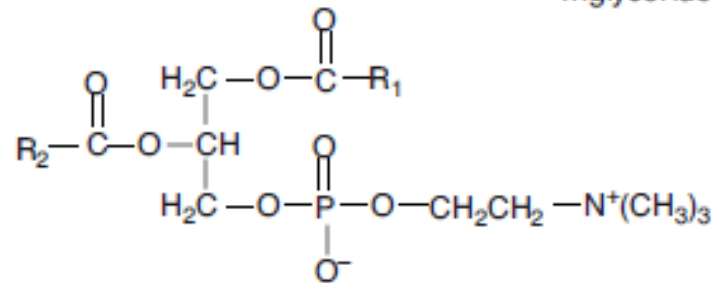
cis Unsaturated fatty acid



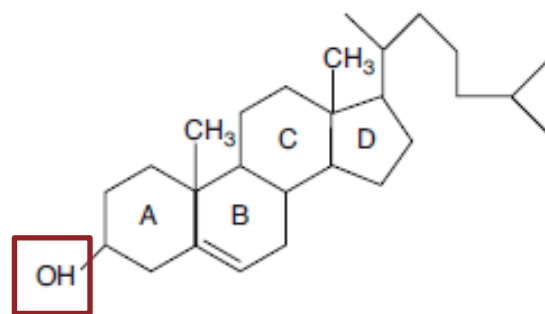
Glycerol



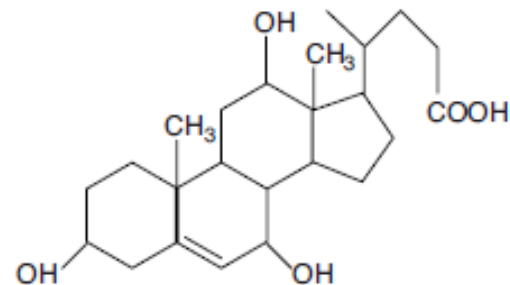
Triglyceride



Phospholipid (phosphatidylcholine)



Cholesterol

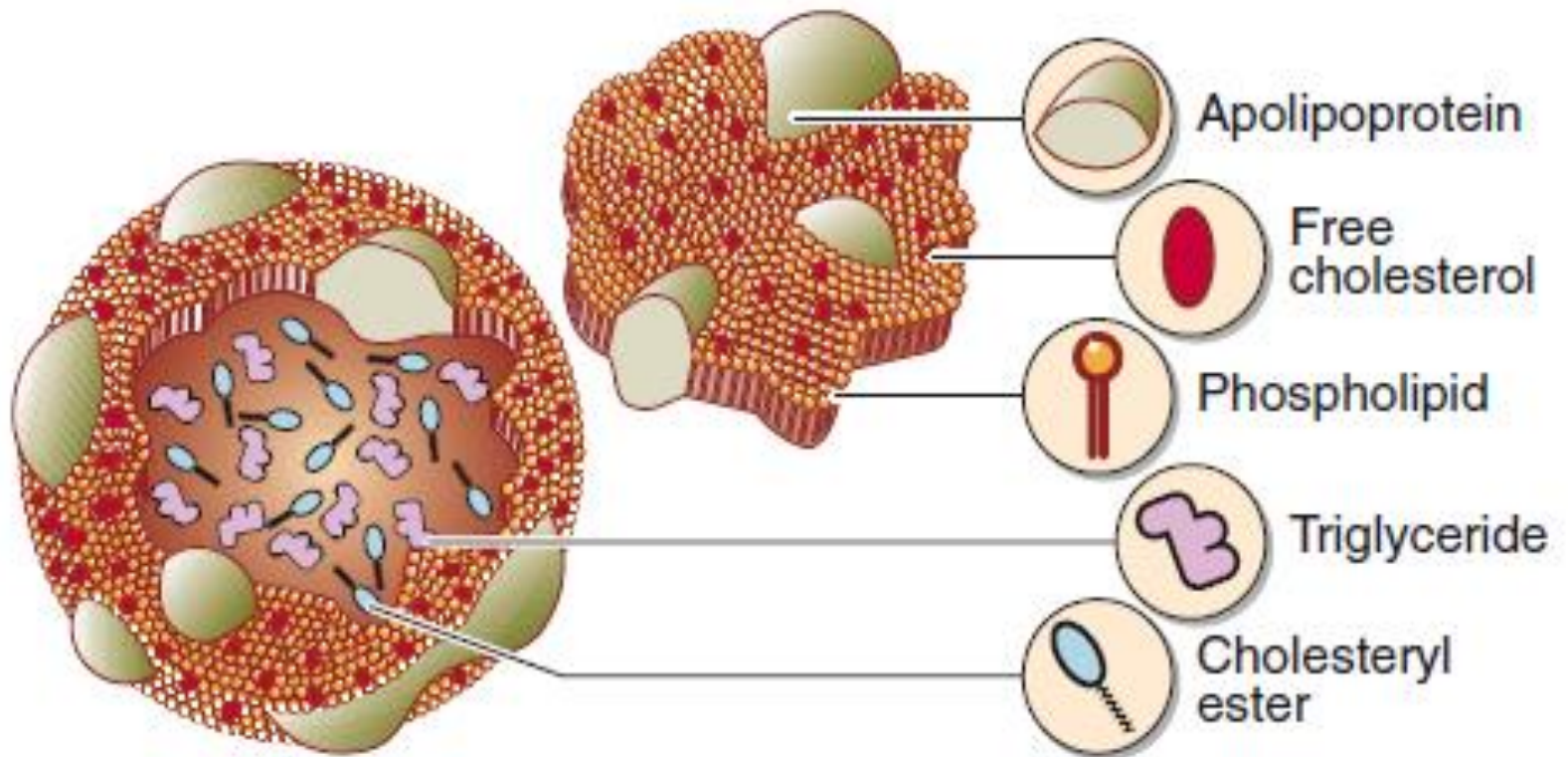


Bile acid (cholic acid)

II. البروتينات الشحمية Lipoproteins:

- يهدف نظام البروتينات الشحمية إلى حل مشكلة نقل الشحوم الكارهة للماء ضمن بلاسما الدم إلى مختلف أنحاء الجسم.
- البروتينات الشحمية هي عبارة عن بنى كروية الشكل, تحتوي على جزء داخلي كاره للماء hydrophobic core محاط بغلاف خارجي محب للماء hydrophilic coating.
- تتألف جزيئات البروتينات الشحمية بشكل عام من المكونات التالية:
 1. شحوم ثلاثية TG وكوليسترول مؤستر Cholesteryl esters في الجزء الداخلي الكاره للماء.
 2. كولسترول حر Free cholesterol وفوسفوليبيدات في الجزء الخارجي المحب للماء بشكل غلاف وحيد الطبقة.
 3. الصائم البروتينية Apolipoproteins: وهي عبارة عن بروتينات متوضعة على سطح البروتينات الشحمية.

Structure of lipoproteins



تسمية البروتينات الشحمية :Nomenclature

- يوجد عدة أنواع من البروتينات الشحمية ذات البنى والوظائف المتقاربة.
- باستثناء الدقائق الكيلوسية (الكيلوميكرونات) Chylomicrons (التي تعتبر أضخم البروتينات الشحمية), تسمى البروتينات الشحمية الأخرى اعتماداً على كثافتها Density, حيث أنه يتم فصلها عن بعضها البعض اعتماداً على كثافتها من خلال عملية تنفيل فائق لبلازما الدم ultracentrifugation.

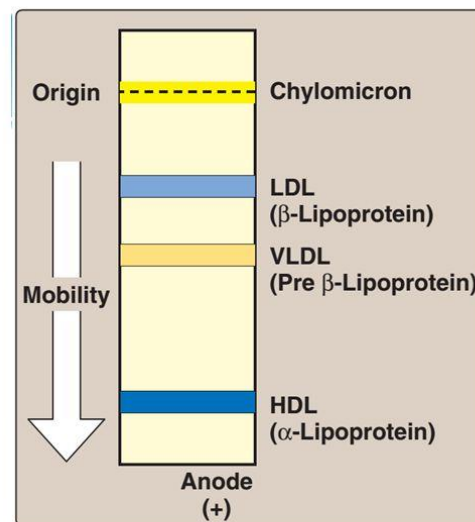
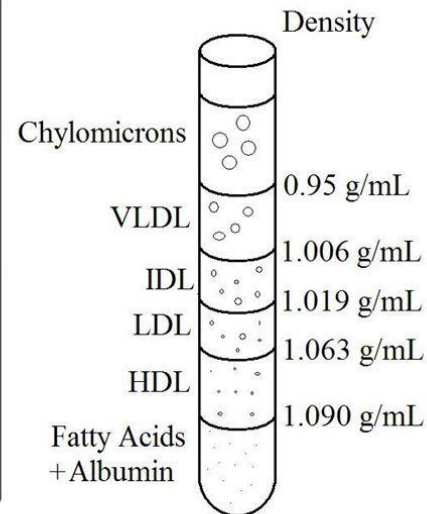


Figure 18.15 Electrophoretic mobility of plasma lipoproteins. The order of LDL and VLDL is reversed if ultracentrifugation is used as the separation technique.



Gradient density centrifugation schematic showing the typical subclasses present

Main lipoproteins and their functions

Lipoprotein	Main apolipoproteins	Function
Chylomicrons	B ₄₈ , A-I, C-II, E	Largest lipoprotein. Synthesized by gut after a meal. Not present in normal fasting plasma. Main carrier of dietary triglyceride
Very low density lipoprotein (VLDL)	B ₁₀₀ , C-II, E	Synthesized in the liver. Main carrier of endogenously produced triglyceride
Low density lipoprotein (LDL)	B ₁₀₀	Generated from VLDL in the circulation. Main carrier of cholesterol
High density lipoprotein (HDL)	A-I, A-II	Smallest lipoprotein. Protective function. Takes cholesterol from extrahepatic tissues to the liver for excretion

	Chylomicrons	VLDLs	IDLs	LDLs	HDLs
Molecular weight $\times 10^{-6}$	>400	10-80	5-10	2.3	0.18-0.36
Density (g cm^{-3})	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Chemical composition (%)					
Protein	2	10	18	25	33
Triacylglycerol	85	50	31	10	8
Cholesterol	4	22	29	45	30
Phospholipid	9	18	22	20	29

الصمائم البروتينية Apolipoproteins:

- تؤدي الصمائم البروتينية الموجودة على البروتينات الشحمية الوظائف التالية:
 - (a) تدعم البنية الكروية للبروتينات الشحمية.
 - (b) تعتبر روابط Ligands لمستقبلات البروتينات الشحمية الموجودة على سطح الخلايا.
 - (c) تلعب بعض الصمائم البروتينية دور محفزات أو مثبطات للإنزيمات التي تتدخل باستقلاب البروتينات الشحمية.

APOLIPOPROTEIN	MOLECULAR WEIGHT (kD)	PLASMA CONCENTRATION (mg/dL)	MAJOR LIPOPROTEIN LOCATION	FUNCTION
Apo A-I	28,000	100–200	HDL	Structural, LCAT activator, ABCA1 lipid acceptor
Apo A-II	17,400	20–50	HDL	Structural
Apo A-IV	44,000	10–20	Chylos, VLDL, HDL	Structural
Apo B-100	5.4×10^5	70–125	LDL, VLDL	Structural, LDL receptor ligand
Apo B-48	2.6×10^5	<5	Chylos	Structural, remnant receptor ligand
Apo C-I	6,630	5–8	Chylos, VLDL, HDL	Structural
Apo C-II	8,900	3–7	Chylos, VLDL, HDL	Structural, LPL cofactor
Apo C-III	9,400	10–12	Chylos, VLDL, HDL	Structural, LPL inhibitor
Apo E	34,400	3–15	VLDL, HDL	Structural, LDL receptor ligand
Apo(a)	$(3-7) \times 10^5$	<30	Lp(a)	Structural, plasminogen inhibitor

استقلاب البروتينات الشحمية Metabolism:

□ يتم استقلاب البروتينات الشحمية من خلال ثلاثة من السبل الاستقلابية الأساسية, السبيل الخارجي **Exogenous pathway**, السبيل الداخلي **Endogenous pathway**, وسبيل النقل العكسي للكوليسترول **Reverse cholesterol transport**, جميعها تنتهي بشكل رئيسي في الكبد.

□ هناك اثنين من الأنزيمات المفتاحية التي تتدخل في استقلاب البروتينات الشحمية:

1. **الليبوبروتين ليباز (Lipoprotein Lipase (LPL):** وهو من أنزيمات الحلمة, يقوم بحلمة الشحوم الثلاثية, وبالتالي يلعب دوراً أساسياً في تحرير الحموض الدسمة الحرة والغليسيرول من الدقائق الكيلوسية (الكيلوميكرونات) و VLDL.

2. **الليسييتين كوليسترول أسيل ترانسفيراز (Lecithin-Cholesterol Acyl Transferase (LCAT):** حيث يقوم بتحويل الكوليسترول الحر إلى كوليستريل إستر من خلال أسترته مع حمض دسم.

(I) السبيل الخارجي Exogenous pathway :

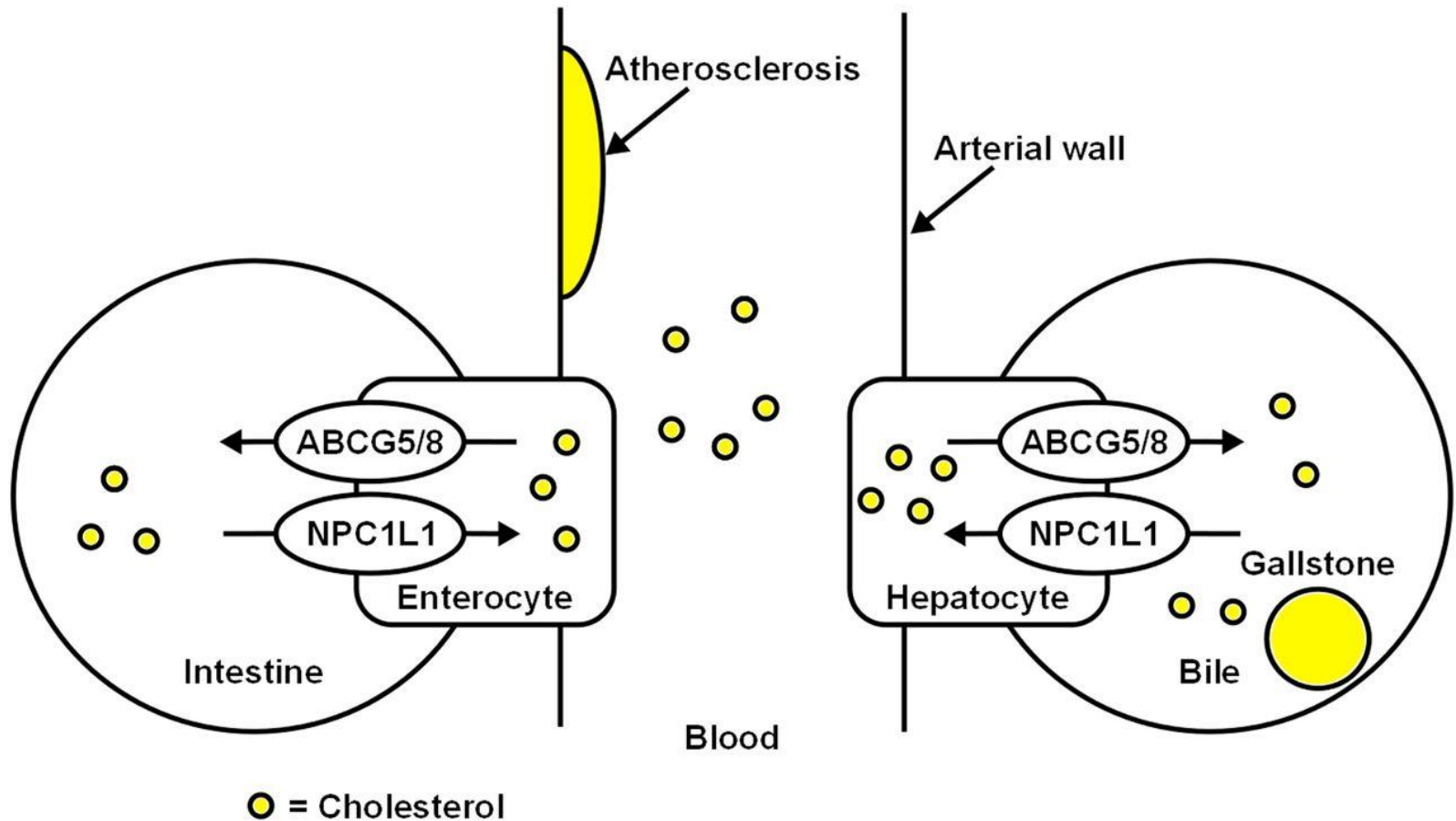
✓ يتم امتصاص الليبيدات الغذائية عبر الأمعاء الدقيقة, وذلك بعد عملية هضمها في الانبوب الهضمي.

✓ تمر الحموض الدسمة الحرة ذات السلاسل القصيرة (10 ذرات كربون أو أقل) مباشرة إلى الدورة الدموية حيث تنتقل إلى الكبد عبر الوريد البابي محمولة على الالبومين.

✓ يتم إعادة استرة الحموض الدسمة طويلة السلسلة مع أحاديات الغليسريد، وثنائيات الغليسريد في الخلايا المعوية لتكوين الدهون الثلاثية Triglyceride وإسترات الكوليسترول، والتي يتم إدخالها بعد ذلك في الكيلوميكرونات إلى جانب Apo B-48.

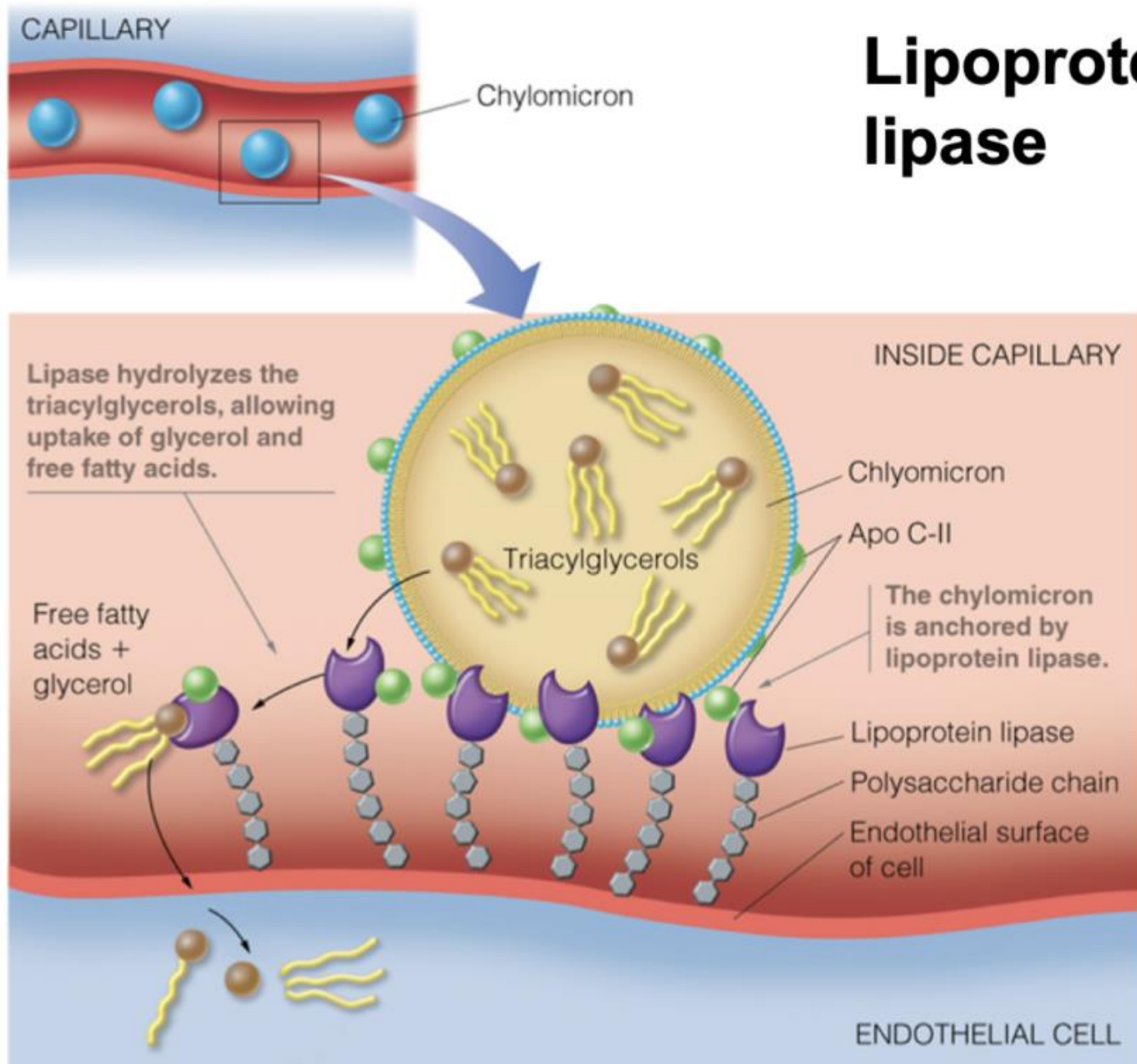
✓ تم التعرف على نواقل من نوع ATP-binding cassette transporters (ABCG5 و ABCG8) في غشاء الخلايا المعوية والكبدية مهمتها تخليص الدم من الكوليسترول والستيرول النباتي الزائدين من خلال إعادة إفرازهما في الامعاء أو في القنوات الصفراوية.

Liver/Intestine specific sterol transporters (ABCG5/8)



- ✓ وبالتالي تؤدي العيوب الوراثية في هذه النواقل إلى حدوث تراكم للكوليسترول والستيرولات النباتية في الدم وهذا ما يدعى بحالة **Sitosterolemia**, حيث يكون هؤلاء المرضى عرضة بشكل زائد للإصابة بالتصلب العصيدي **Atherosclerosis** وتشكل الأورام الصفراء الجلدية **Xanthoma**.
- ✓ في الدوران, يتم إزالة الشحوم الثلاثية تدريجياً من الكيلوميكرونات بواسطة أنزيم الليبوبروتين ليباز **LPL** الذي يتواجد في الشعيرات الدموية لعدد من الأنسجة مثل العضلات والقلب والأنسجة الشحمية.
- ✓ يلعب الصميم البروتيني **Apo C-II** المتواجد في الكيلوميكرونات و **VLDL** دوراً محورياً في تفعيل أنزيم الليبوبروتين ليباز.
- ✓ نتيجة لفقد الشحوم الثلاثية، يصبح الكيلومكرون منكمشاً وأصغر حجماً ويدعى بقية الكيلوميكرون **Chylomicron remnant**. تتم إزالة هذه البقايا من الدوران بواسطة الكبد, حيث يرتبط الصميم البروتيني **Apo E** الموجود فيها مع مستقبلات خاصة على سطح الخلايا الكبدية.
- ✓ يستخدم الكبد الكوليسترول لتشكيل مكونات غشاء الخلية أو الأحماض الصفراوية, وقد يفرز في الصفراء. وبالتالي يعتبر الكبد المكان الوحيد الذي يسمح بالتخلص من كميات كبيرة من الكوليسترول.

Lipoprotein lipase

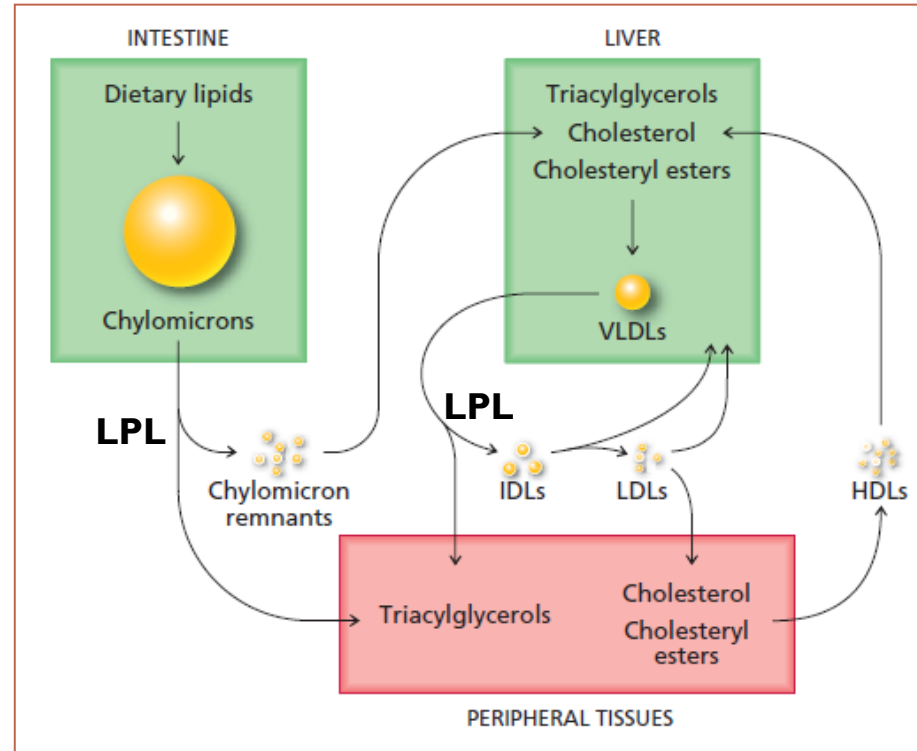


(2) السبيل الداخلي Endogenous pathway :

- ✓ يتم إدخال الشحوم الثلاثية الزائدة أو المصنعة ضمن الكبد ضمن بروتينات شحمية من نوع **VLDL**, التي تغادر الكبد إلى الدوران.
- ✓ ضمن الشعيرات الدموية للعضلات والقلب والأنسجة الشحمية, يتم إزالة الشحوم الثلاثية من **VLDL** بواسطة أنزيم الليبوبروتين ليباز, كما في الكيلوميكرونات, متحولة إلى **VLDL remnant**.
- ✓ تتحول بقايا **VLDL** إلى بروتين شحمي متوسط الكثافة **Intermediate density lipoproteins (IDLs)** من خلال نقل صمائم بروتينية وفوسفوليبيدات إلى **HDL**.
- ✓ يمكن لل **IDL** أن يعود إلى الكبد من خلال ارتباط **Apo E** الموجود فيه مع مستقبلات على سطح الخلايا الكبدية, كما في بقايا الكيلوميكرونات, أو أن يتحول إلى بروتين شحمي منخفض الكثافة **LDL**.
- ✓ يعتبر **LDL** البروتين الشحمي الأساسي المسؤول عن تزويد الأنسجة المحيطة بالكوليسترول. يتم ذلك من خلال عملية القبط الفعال لجزيئاته عبر مستقبلات **LDL** المنتشرة على سطح الأنسجة والتي ترتبط مع الصميم البروتيني **Apo B-100** الموجود على سطح ال **LDL**.

✓ يتم تنظيم عملية الاصطناع الحيوي للكوليسترول ضمن الخلايا من خلال كمية الكوليسترول المتوافرة فيها, حيث أن وجود الكوليسترول بكميات كبيرة سيثبط اصطناع أنزيم HMG-CoA reductase الذي يعتبر الأنزيم المحوري في عملية اصطناع الكوليسترول.

✓ تؤدي الشذوذات الوراثية في مستقبلات LDL النسيجية إلى ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدوران **Familial hypercholesterolemia**, وزيادة الأهبة لأمراض التصلب العصيدي.



(3) سبيل النقل العكسي للكوليسترول

Reverse cholesterol transport pathway

يقوم البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL بتخليص الأنسجة المحيطية من الكوليسترول الفائض من خلال اثنين من الآليات الأساسية:

(a) سبيل الانتشار المائي Aqueous diffusion pathway:

ينتشر جزء من الكوليسترول الحر الموجود في أغشية الخلايا إلى دوران الدم, حيث يتحول إلى كوليسترول إستر بواسطة أنزيم LCAT ويتم التقاطه من قبل طليعة HDL (Pre- β HDL) المصنعة في الكبد والأمعاء الدقيقة.

يتم تفعيل أنزيم LCAT بواسطة الصميم البروتيني Apo A-I الموجود في جزيئات HDL.

يتم إزالة HDL من الدوران إما بشكل مباشر من خلال عملية قبضة من

قبل الخلايا الكبدية بواسطة مستقبلات Scavenger receptor

type BI (SR-BI) وغيرها, أو بشكل غير مباشر وذلك إما من خلال

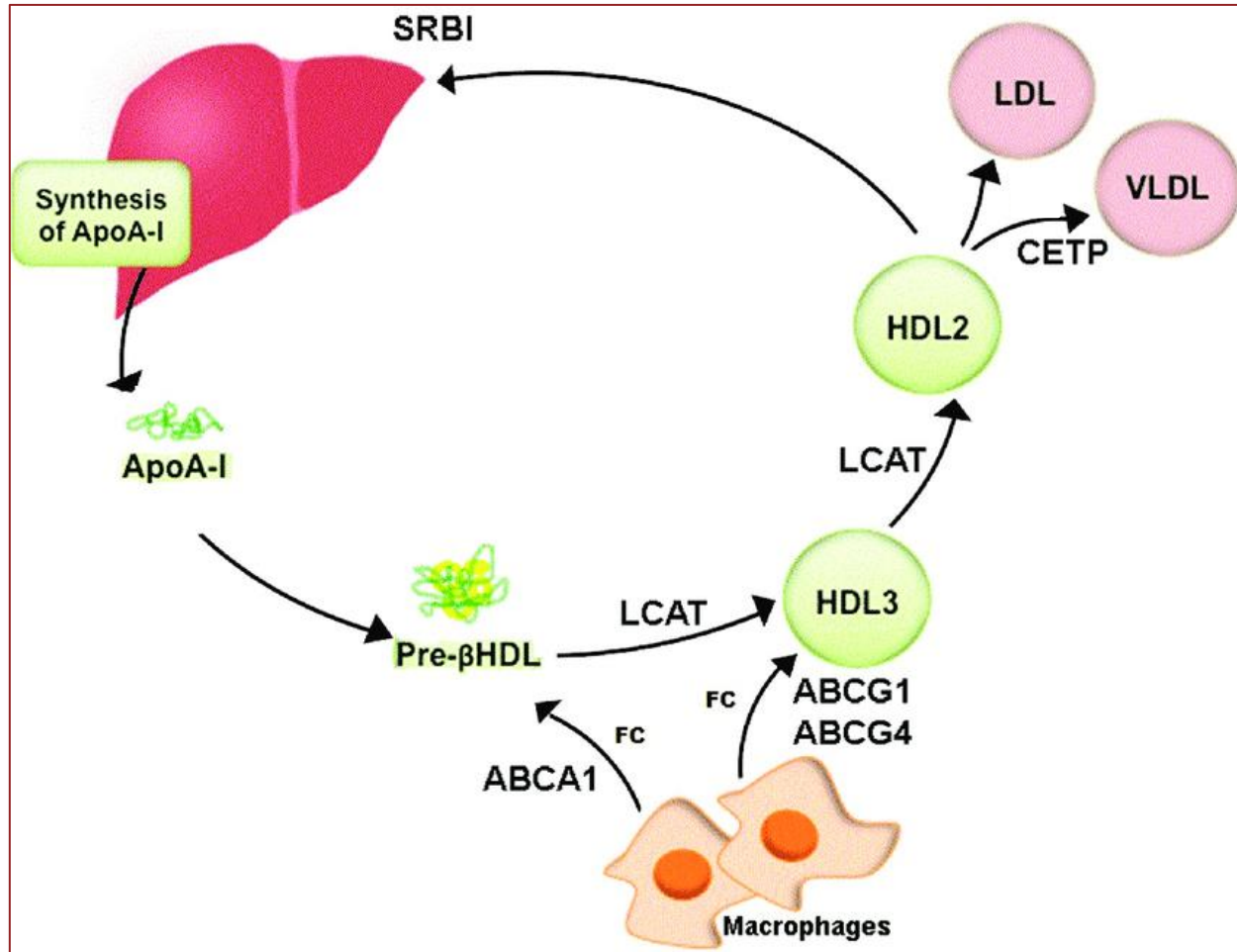
نقل الكوليستريل إستر إلى بقايا الكيلوميكرونات وبقايا VLDL التي تنقل بدورها إلى الكبد, أو من خلال نقله إلى LDL الذي ينتقل أيضاً إلى الكبد.

حيث يتم التخلص من نصف كمية الكوليستريل إستر الموجود في HDL من خلال نقله إلى LDL بواسطة أنزيم الكوليستريل-إستر ترانسفير بروتين **Cholesteryl ester transfer protein (CETP)**, ويتم بعدها نقل LDL إلى الكبد عبر مستقبلاته الموجودة على سطح الخلايا الكبدية.

(b) بواسطة الناقل الخلوي ABCA1 transporter (ATP-binding cassette A1):

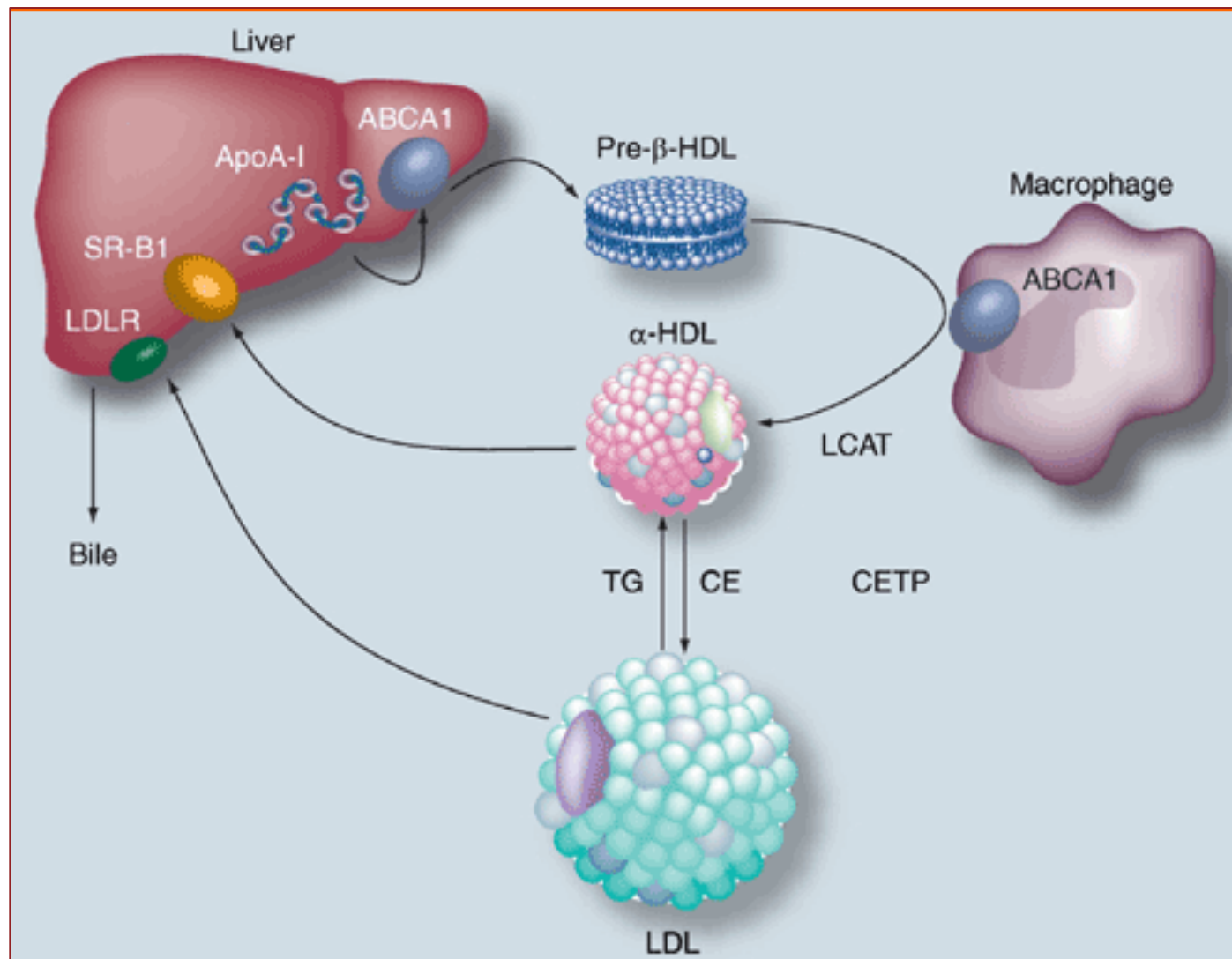
- ✓ يعتبر الناقل الخلوي **ABCA1** ضرورياً لإصطناع HDL, ولعمله في تخليص الأنسجة من الكوليسترول.
- ✓ يقوم هذا الناقل بإحداث تغييرات في غشاء الخلية من خلال عملية نقل لبيدات, مما يسمح بإرتباط الصميم البروتيني Apo A-I مع غشاء الخلية.
- ✓ يقوم **Apo A-I** بنزع الفائض من الكوليسترول والفوسفوليبيدات من غشاء الخلية ليشكل جزيئات HDL قرصية الشكل Discoidal-shaped HDL.
- ✓ تقوم جزيئات HDL هذه بإضافة كميات أخرى من الكوليسترول من خلال سبيل الانتشار المائي, وتتحول إلى جزيئات HDL الكروية من خلال فعل أنزيم **LCAT** (أثناء قيامه بتحويل الكوليسترول الحر إلى كوليسترول إستر).

سبيل النقل العكسي للكوليسترول بواسطة HDL



يؤدي العوز الوراثي لمورثة **ABCA1** إلى الإصابة بمرض **Tangier disease**, الذي يتميز بوجود انخفاض في مستويات **HDL** مع زيادة الأهبة
لأمراض القلب الوعائية.

سبيل النقل العكسي للكوليسترول بواسطة HDL



Clinical disorders of lipid metabolism

Diseases that associate with lipid disorders

❖ تعد اضطرابات اللبيدات والبروتينات الشحمية من أكثر الأمراض الاستقلابية شيوعاً في الممارسة السريرية.

❖ تأتي خطورة اضطرابات استقلاب الشحوم في الجسم من الاعتلالات التي يمكن ان تنجم عنها وتتضمن بشكل أساسي:

(a) **أمراض القلب التاجية (CHD) .Coronary heart diseases**

(b) **التهاب البنكرياس الحاد .Acute pancreatitis**

(c) **الفشل في النمو Failure to thrive والضعف Weakness**

(d) **الساد Cataracts**

Lipid and Lipoprotein population distributions:

- ❖ **تمتلك النساء** وسطياً مستويات أعلى من HDL ومستويات أقل من الشحوم الثلاثية والكوليسترول الكلي مقارنة مع الذكور, ولذلك تكون أقل عرضة **لأمراض التصلب العصيدي.**
- ❖ ترتفع مستويات الكوليسترول الكلي و LDL والشحوم الثلاثية مع العمر.
- ❖ تكون مستويات الكوليسترول الكلي و LDL والشحوم الثلاثية لدى اليافعين أقل منها لدى البالغين (تكون متماثلة بين الصبيان والبنات), وتكون مستويات ال HDL لديهم مماثلة لمستويات الإناث البالغات, ولذلك يكونون أقل عرضة **لأمراض التصلب العصيدي.**
- ❖ بعد سن البلوغ, تنخفض مستويات HDL لدى الذكور بمقدار 20% تقريباً, بينما تبقى مستوياته لدى الإناث ثابتة, وهذا مايفسر كون مستويات HDL لدى الذكور البالغين أقل منها لدى الإناث البالغين.

إن انخفاض مستويات HDL لدى الذكور وارتفاع مستويات LDL والشحوم الثلاثية لديهم يجعلهم أكثر عرضة لأمراض القلب الوعائية
Cardiovascular diseases (CVD).

Causes and diagnosis of Lipid Disorders

- ❖ يشير مصطلح اضطراب شحوم الدم **Dyslipidemias** إلى وجود مستويات غير طبيعية من الشحوم والبروتينات الشحمية في الدم.
- ❖ يمكن أن تعزى أسباب اضطراب شحوم الدم إلى:
 - (a) شذوذات جينية **Genetic abnormalities**.
 - (b) عوامل بيئية ونمط الحياة **Environmental or lifestyle factors**.
 - (c) يمكن أن يتطور بشكل ثانوي كنتيجة لمرض آخر.

TABLE 15-3

ADULT REFERENCE RANGES FOR LIPIDS

ANALYTE	REFERENCE RANGE
Total cholesterol	140–200 mg/dL (3.6–5.2 mmol/L)
HDL-C	40–75 mg/dL (1.0–2.0 mmol/L)
LDL-C	50–130 mg/dL (1.3–3.4 mmol/L)
Triglycerides	60–150 mg/dL (0.7–1.7 mmol/L)

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

- ❖ The **NCEP (National Cholesterol Education Program's)** was formed to alert the American population to the risk factors associated with heart disease.

TABLE 15-4

CORONARY HEART DISEASE RISK FACTORS DETERMINED BY THE NCEP ADULT TREATMENT PANELS

POSITIVE RISK FACTORS

- Age: ≥ 45 y for men; ≥ 55 y or premature menopause for women
- Family history of premature CHD
- Current cigarette smoking
- Hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or taking antihypertensive medication)
- LDL-C concentration ≥ 160 mg/dL (≥ 4.1 mmol/L), with ≤ 1 risk factor
- LDL-C concentration ≥ 130 mg/dL (3.4 mmol/L), with ≥ 2 risk factors
- LDL-C concentration ≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L), with CHD or risk equivalent
- HDL-C concentration < 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L)
- Diabetes mellitus = CHD risk equivalent
- Metabolic syndrome (multiple metabolic risk factors)

NEGATIVE RISK FACTORS

- HDL-C concentration ≥ 60 mg/dL (≥ 1.6 mmol/L)
- LDL-C concentration < 100 mg/dL (< 2.6 mmol/L)

CHD, coronary heart disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

Classification of dyslipidemia

□ تصنف اضطرابات شحوم الدم Dyslipidemia إلى مجموعتين رئيسيتين:

- I. انخفاض البروتينات الشحمية في الدم Hypolipoproteinemias
- II. ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم Hyperlipoproteinemias

□ يشاهد انخفاض شحوم الدم في الاضطرابين الاستقلابيين التاليين:

(a) Hypobetalipoproteinemia

(b) Hypoalphalipoproteinemia

□ ويمكن أن يقسم ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم إلى:

- (1) ارتفاع كوليسترول الدم Hypercholesterolemia.
- (2) ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم Hypertriglyceridemia.
- (3) ارتفاع الشحوم المختلط Combined hyperlipidemia: التي تتميز بارتفاع كل من الشحوم الثلاثية والكوليسترول.

1. انخفاض البروتينات الشحمية في الدم

Hypolipoproteinemia

Hypobetalipoproteinemia (a)

- ✓ **Hypobetalipoproteinemia**: يرتبط بوجود مستويات منخفضة من LDL نتيجة لوجود عيب في مورثة الصميم البروتيني **Apo B**.
- ✓ **Abetalipoproteinemia**: يحدث نتيجة لوجود عيب وراثي في البروتين الناقل الميكروزمي **Microsomal transport protein** الذي يتدخل في اصطناع وإفراز **VLDL**, ويمكن أن يترافق أيضاً مع مستويات منخفضة من LDL و **Apo B**.

لا يرتبط أي من هذين النوعين مع خطر الإصابة بأمراض القلب الوعائية, إلا أنهما قد يؤديان إلى بعض المشاكل العصبية أو مشاكل في الرؤية نتيجة لحدوث عوز في الفيتامينات الحلولة في الدسم.

Hypoalphalipoproteinemia (b)

❖ يقصد بهذه الحالة انخفاض مستويات HDL إلى أقل من 40 مغ/دل, دون وجود ارتفاع في الشحوم الثلاثية.

❖ تترافق هذه الحالة بارتفاع خطر الإصابة بأمراض الشرايين التاجية CHD.

❖ أسباب انخفاض مستويات HDL:

✓ قد يعود انخفاض HDL إلى مجموعة من العيوب الجينية مثل الطفرات في مورثات **LCAT, Apo A-I, ABCA1 (Tangier disease)**.

✓ قد تشاهد حالة hypoalphalipoproteinemia بشكل حاد ومؤقت في بعض الحالات المرضية الشديدة مثل الانتانات الحادة (خاصة الفيروسية), بعض الأمراض الحادة أو العمليات الجراحية.

❖ طرق المعالجة:

✓ عادة ماتكون طرق المعالجة محدودة. يمكن استخدام النياسين (فيتامين B3) إلا أن جرعاته العالية قد تسبب تأثيرات جانبية.

✓ ينصح بممارسة الرياضة ومعالجة أي اضطراب قد يزيد من خطر الإصابة بأمراض تصلب العصيدي.

II. ارتفاع البروتينات الشحمية في الدم

Hyperlipoproteinemia

(I) ارتفاع كوليسترول الدم Hypercholesterolemia

- ❖ يعتبر ارتفاع الكوليسترول اضطراب الشحوم الأكثر ارتباطاً بأمراض القلب التاجية **CHD**.
- ❖ قد يحدث ارتفاع الكوليسترول نتيجة لعيوب وراثية ويدعى حينها بارتفاع كوليسترول الدم العائلي **(FH) Familial Hypercholesterolemia**.

❖ ارتفاع كوليسترول الدم العائلي:

- ✓ في هذا النوع من اضطرابات الشحوم، يكون اصطناع الكوليسترول الخلوي طبيعياً، بينما تكون مستقبلات **LDL** الموجودة على سطح الخلايا غائبة أو معيبة نتيجة لأنواع مختلفة من الطفرات (تم تحديد أكثر من 500 طفرة مختلفة في مورثة مستقبل **LDL**).
- ✓ نتيجة لذلك يتراكم **LDL** في الدوران نظراً لعدم وجود مستقبلات كافية له على سطح الخلايا تسمح بإدخاله إلى داخل الخلايا.

✓ يرتبط ارتفاع كوليسترول الدم العائلي بشكل كبير بحدوث أمراض التصلب العصيدي, ويختلف معدل سرعة حدوث احتشاء العضلة القلبية بحسب كون طفرات مستقبلات LDL متماثلة اللواقح Homozygote أو متخالفة اللواقح Heterozygote.

Homozygote

- Rare (1:1 million in the population).
- Total cholesterol: 800 -1000 mg/dL.
- Patients can have their first heart attack when still in their teenage years.

Heterozygote

- More frequent (1:500 in the population).
- Total cholesterol: 300 to 600 mg/dL
- If not treated, patients become symptomatic for heart disease in their twenties to fifties.

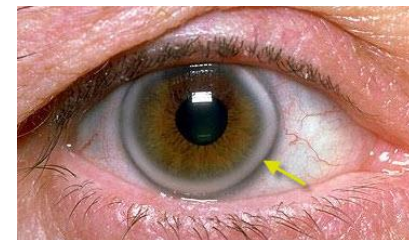
✓ من الأعراض الأخرى المشاهدة في ارتفاع كوليسترول الدم العائلي:

- ظهور الاورام الصفراء الجلدية **Xanthomas**.
- التلون الأبيض أو الأصفر لأطراف القرنية نتيجة لترسب الكوليسترول **Acrus**

Xanthoma



Dr. Rama IBRAHIM



Acrus

طرق المعالجة:

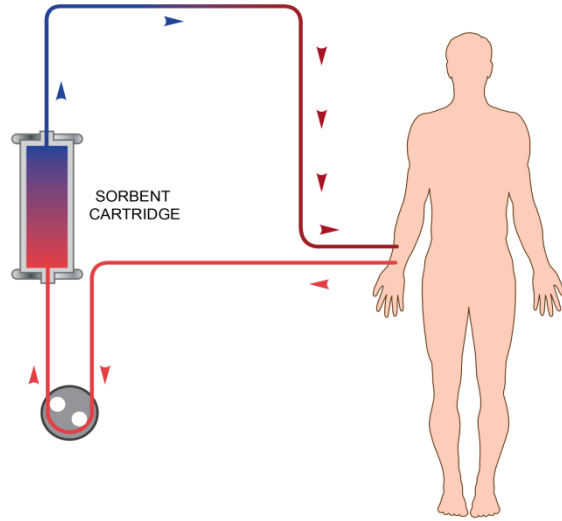
في حال ارتفاع كوليسترول الدم العائلي متخالف اللواقح وارتفاع كوليسترول الدم غير العائلي: يسمح خفض معدلات اصطناع الكوليسترول داخل الخلايا من خلال مثبطات أنزيم HMG-CoA reductase (أدوية من زمرة الستاتينات), بتحفيز إنتاج مستقبلات LDL وخاصة في الكبد, ممايسمح بإنقاص مستويات LDL في الدوران.

في حال ارتفاع كوليسترول الدم متمثل اللواقح:

عادة لا يستجيب هؤلاء المرضى للعلاج

بالستاتينات, وإنما يعالجون بتقنية فساد LDL

(LDL apheresis) التي تشبه غسيل الكلى.



وأخيراً تجدر الإشارة إلى أن معظم مرضى ارتفاع LDL لا يكونون من النمط العائلي الموروث, ولكنهم يكونون أيضاً ذوي خطورة عالية للإصابة بأمراض الشرايين التاجية, ولذلك فإنه يجب إبقاؤهم على حمية فقيرة بالكوليسترول والدهون الثلاثية بالتزامن مع أدوية الستاتينات, بالإضافة إلى ممارسة الرياضة.

(2) ارتفاع الشحوم الثلاثية Hypertriglyceremia

❖ يحدث ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم عادة نتيجة لاختلال التوازن بين عملية اصطناع وعملية تصريف كل من الكيلوميكرونات و VLDL من الدوران.

❖ لم يثبت حتى الآن كونه عامل خطورة مستقل لأمراض القلب التاجية CHD, إلا إذا ترافق مع انخفاض مستويات HDL.

❖ تأتي خطورة ارتفاع الشحوم الثلاثية من كون المستويات العالية جداً التي تزيد عن 500 مغ/دل قد تسبب التهاب بنكرياس حاد ومعاود Acute and recurrent pancreatitis.

❖ القيم المرضية للشحوم الثلاثية وفقاً ل NCEP:

- Borderline high triglycerides: 150 to 200 mg/dL.
- High: 200 to 500 mg/dL.
- Very high: greater than 500 mg/dL.



❖ أسباب ارتفاع الشحوم الثلاثية:

- (a) يمكن أن يحدث ارتفاع الشحوم الثلاثية نتيجة لعوامل جينية موروثية فيدعى حينها ارتفاع الشحوم الثلاثية العائلي **familial hypertriglyceridemia**: من أهم أسبابه الاضطرابات الجينية التي تؤدي إلى زيادة اصطناع VLDL في الكبد, العوز الوراثي لأنزيم الليبوبروتين ليباز LPL أو للصميم البروتيني الذي يفعله Apo C-II, (...).
- (b) قد يحدث بشكل ثانوي لأحد الأمراض الأخرى مثل الاضطرابات الهرمونية الناتجة عن أدوية البنكرياس أو غدة الكظر أو الغدة النخامية, الداء السكري, المتلازمة النفروزية أو الفشل الكلوي.

❖ طرق المعالجة:

- (a) اتباع حمية غذائية.
- (b) زيت السمك (نظراً لاحتوائه على حموض دسمة من نوع أوميغا-3).
- (c) الأدوية الخافضة للشحوم الثلاثية (مثل حمض الفيبريك ومشتقاته) وذلك في حالات الارتفاع الحادة أو عندما تترافق مع انخفاض مستويات HDL.

(3) ارتفاع الشحوم المشترك Combined hyperlipidemia

❖ يقصد بارتفاع الشحوم المشترك ارتفاع كل من الشحوم الثلاثية والكوليسترول الكلي.

❖ يعتبر الأشخاص المصابين بهذه المتلازمة ذوي خطورة مرتفعة للإصابة بأمراض الشرايين التاجية, كما انهم يعانون غالباً من وجود Xanthoma.

❖ أسباب ارتفاع الشحوم المشترك:

(a) قد تحدث نتيجة لعيوب جينية وراثية كما في حالة ارتفاع الشحوم المشترك العائلي **Familial combined hyperlipoproteinemia (FCH)**: تعود بشكل أساسي إلى اضطراب Apo B بشكل زائد في الكبد, مما يؤدي إلى زيادة تشكل VLDL وزيادة تحول VLDL إلى LDL.

- (b) من الأشكال الوراثية الأخرى لارتفاع الشحوم المشترك, اضطراب البروتينات الشحمية العائلي **Familial dysbetalipoproteinemia**, أو مايسمى بارتفاع البروتينات الشحمية من النمط الثالث **Type III-hyperlipoproteinemia**: ترتبط هذه الحالة بوجود شكل شاذ من الصميم البروتيني Apo E (الشكل Apo E2/2) الموجود في VLDL و الكيلوميكرونات, مما يؤدي إلى خلل في عملية قبط بقايا VLDL والكيلوميكرونات الغنية بالكوليسترول, وبالتالي ارتفاع مستوياتها في الدم (يتراوح مستوى الكوليسترول الكلي فيها بين 200-300 مغ/دل, ويتراوح مستوى الشحوم الثلاثية بين 300-600 مغ/دل).
- (c) تجدر الإشارة إلى إمكانية حدوث ارتفاع الشحوم المشترك بدون وجود عوامل وراثية معروفة.

❖ طرق المعالجة:

تعتمد المعالجة على استخدام مشاركات دوائية بين النياسين (فيتامين B3), الفينوفيبيرات, ومثبطات أنزيم HMG-CoA reductase, بالإضافة إلى حماية فقيرة بالشحوم.

ارتفاع الليوبروتين (a) Lp(a) elevation

- ❖ يعتبر Lp (a) أحد أشكال الكوليسترول المشتقة من LDL, حيث يختلف عنه بوجود صميم بروتيني زائد هو Apo (a).
- ❖ تأتي خطورة ارتفاع Lp (a) من تشابهه الكبير مع العامل الحال للخرثرة بلاسمينوجين plasminogen, حيث يعتقد أن Lp (a) ينافس البلاسمينوجين على الارتباط بمواقعه على الفيبرين, مؤدياً إلى زيادة تشكل اللويحات Plaques (atheromas) داخل الاوعية الدموية.
- ❖ تقترح الدراسات الحالية أن ارتفاع تركيز Lp(a), وخاصةً إذا ترافق مع ارتفاع مستويات LDL, يزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية CHD.
- ❖ القيم الطبيعية: أقل من 30 مغ/دل.

❖ طرق المعالجة:








- ✓ إن معظم الأدوية الخافضة لمستويات LDL لا تمتلك أي تأثير على مستويات Lp(a).
- ✓ أظهرت بعض الدراسات أن النياسين أو معاوضة هرمون الاستروجين لدى النساء في سن اليأس, يملك بعض التأثيرات الإيجابية في خفض مستويات Lp(a).

ارتفاع الكوليسترول غير HDL (Non-HDL cholesterol)

- Non-HDL reflects total cholesterol minus HDL and encompasses all cholesterol present in potentially atherogenic, Apo B-containing lipoproteins [LDL, VLDL, IDL, and Lp(a)].
- **Non-HDL could be more predictive for CVD than LDL and triglycerides.**
- **Normal values:** approximately 30 mg/dL higher than LDL levels.
- ❖ **Traitement:**
The NCEP has recommended the use of non-HDL as a secondary target of lipid lowering, after achieving adequate control of LDL and if triglycerides are elevated (≥ 200 mg/dL).

Fredrickson or World Health Organization classification of hyperlipidemia

- ❖ يعد تصنيف فريدريكسون التصنيف الأكثر شيوعاً لارتفاع شحوم الدم الأولي.
- ❖ يعتمد هذا التصنيف على نواتج التحاليل الكيميائية الحيوية لمحتوى البلازما من الكوليسترول والشحوم الثلاثية, أكثر من اعتماده على المسببات الجينية للمرض. ونتيجة لذلك, فإن المرضى الذين يعانون من نفس العيوب الوراثية لاستقلاب الشحوم قد يصنفون بشكل متغاير وفقاً لمعايير فريدريكسون, كما أن نفس الشخص قد يتغير تصنيفه مع تقدم المرض أو بعد تلقيه للعلاج.
- ❖ من فوائد تصنيف فريدريكسون أنه يسمح بإعطاء توجيهات لعلاج المريض تبعاً للمعالم الحيوية السريرية المتواجدة لديه.
- ❖ يوجد 6 أنماط لارتفاع شحوم الدم وفقاً لمعايير فريدريكسون, تختلف بمدى شيوع حدوثها لدى المرضى. فمثلاً يعتبر النمطين I و V نادرين, بينما تعتبر الأنماط IIa و IIb و IV شائعة جداً. يعتبر النمط III, والذي يدعى أيضاً familial dysbetalipoproteinaemia, متوسط الشيوع مع معدلات حدوث تبلغ 1/5000 من السكان.

Type	Normal	Type I	Type IIa	Type IIb	Type III	Type IV	Type V
Sample							
Lipoprotein	N	↑ Chylomicrons	↑ LDL	↑ LDL ↑ VLDL	↑ IDL	↑ VLDL	↑ VLDL Chylomicrons
Total cholesterol	N	N or ↑	↑	↑	↑	N or ↑	N or ↑
Triglycerides	N	↑↑	N	↑	↑	↑	↑↑
LDL-CHOL	N	N or ↓	↑	↑	N or ↓	N	N
HDL-CHOL	N	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓	N or ↓

Fredrickson classification is based on the appearance of a fasting plasma sample after standing for 12 hours at 4°C and analysis of its cholesterol and triglyceride content.