Pathophysiology-Hyperlipidemia

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

Hyperlipidemia

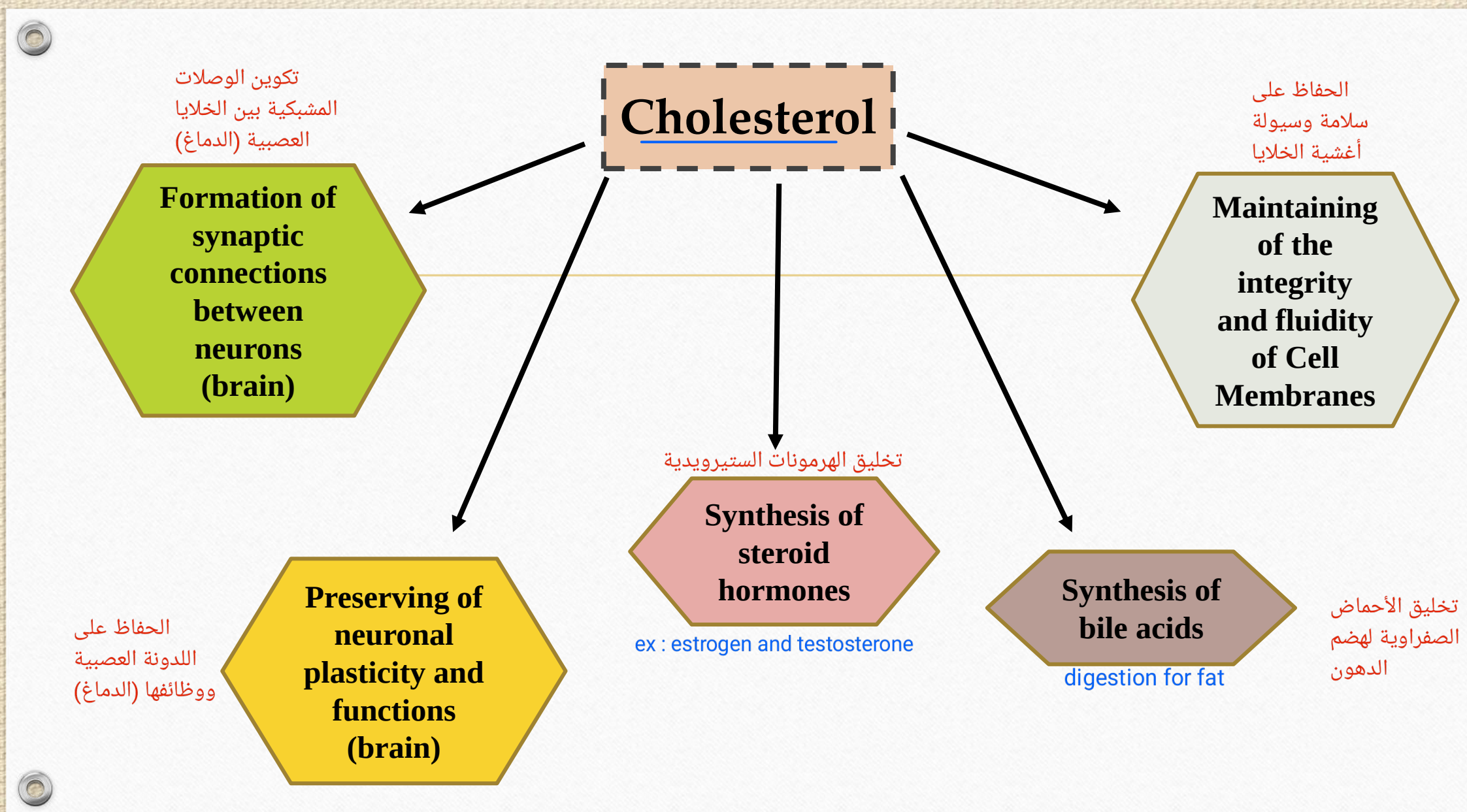
Introduction

• الكوليسترول ضروري لتكوين غشاء الخلية وتخليق الهرمونات.

- **Cholesterol is essential** for cell membrane formation & hormone synthesis.

- **Lipids are not present in free form in plasma**; circulate as lipoproteins (complexes of lipids and proteins), they are transported in blood using lipoproteins.

لا توجد الدهون بشكل حر في البلازما، بل تدور على شكل بروتينات دهنية (مركبات من الدهون والبروتينات)، ويتم نقلها في الدم باستخدام البروتينات الدهنية.


Cholesterol
تكوين الوصلات المشبكية بين الخلايا العصبية (الدماغ)
Formation of synaptic connections between neurons (brain)
الحفاظ على سلامة وسيولة أغشية الخلايا
Maintaining of the integrity and fluidity of Cell Membranes
تخليق الهرمونات الستيرويدية
Synthesis of steroid hormones
ex : estrogen and testosterone
Synthesis of bile acids
digestion for fat
تخليق الأحماض الصفراوية لهضم الدهون
الحفاظ على اللدونة العصبية ووظائفها (الدماغ)
Preserving of neuronal plasticity and functions (brain)

Bad vs. Good Cholesterol

Bad (LDL)

stores cholesterol in the blood stream

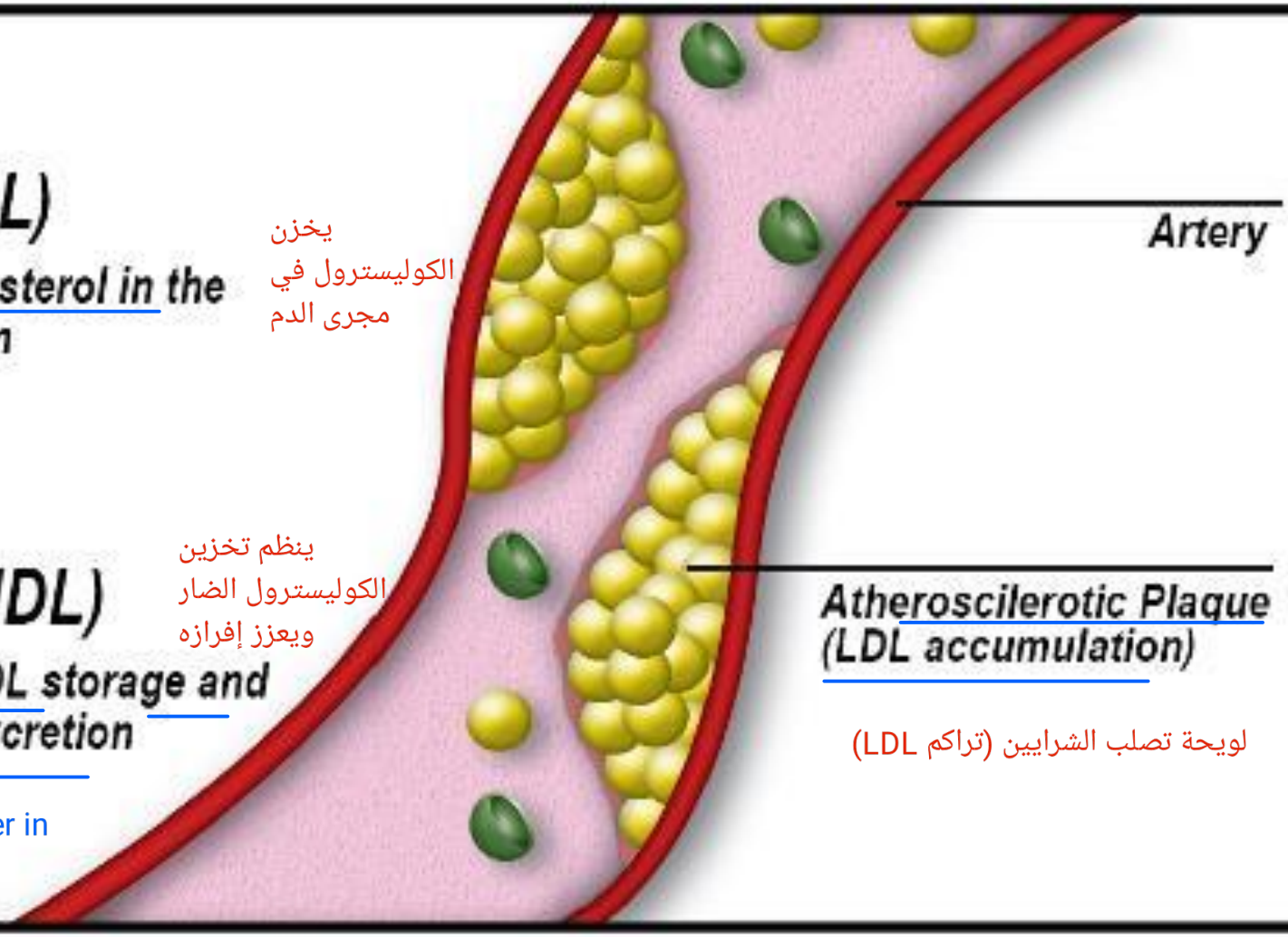
يخزن الكوليسترول في مجرى الدم

Good (HDL)

regulates LDL storage and promotes excretion

ينظم تخزين الكوليسترول الضار ويعزز إفرازه

stores cholesterol in liver in cholesterol ester form



لويحة تصلب الشرايين (تراكم LDL)

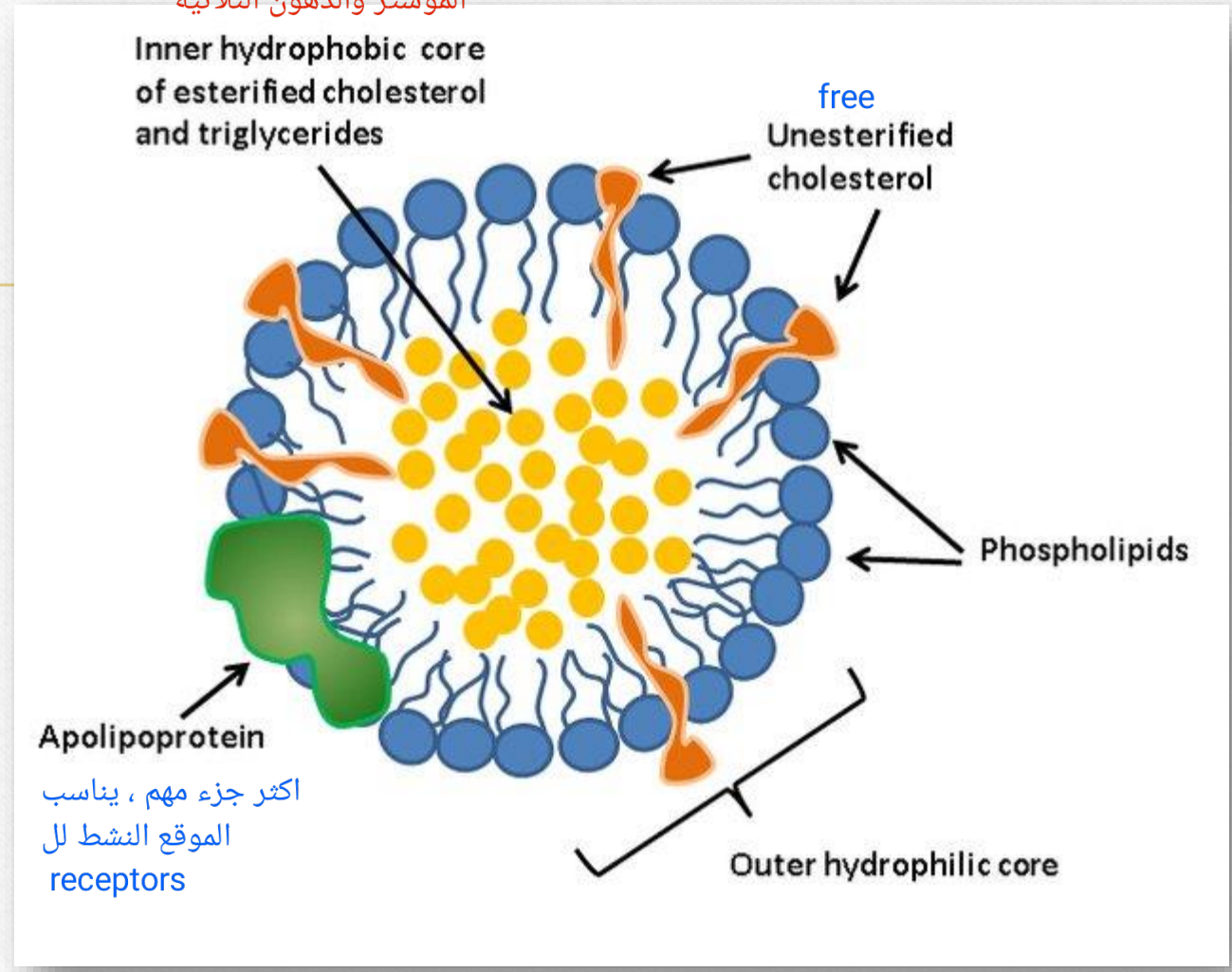
البروتينات الدهنية: مركبات جزيئية ضخمة كروية الشكل ذات أسطح تتكون في الغالب من "الفوسفوليبيدات والكوليسترول الحر والبروتين الشحمي"، ونوى تتكون في الغالب من "الدهون الثلاثية وإستر الكوليسترول".

- **Lipoproteins:** spherical macromolecular complexes with **SURFACES** that consist largely of "phospholipid, free cholesterol, and apolipoprotein" and **CORES** composed mostly of "triglyceride and cholesterol ester".

- **Function:** To keep the **lipid-soluble** for *transporting* them between organs and also provide an efficient mechanism for *delivering* their lipid contents to the tissues.

الوظيفة: الحفاظ على ذوبان الدهون لنقلها بين الأعضاء، وتوفير آلية فعالة لتوصيل محتوياتها الدهنية إلى الأنسجة.

نواة داخلية كارهة للماء من الكوليسترول المؤستر والدهون الثلاثية

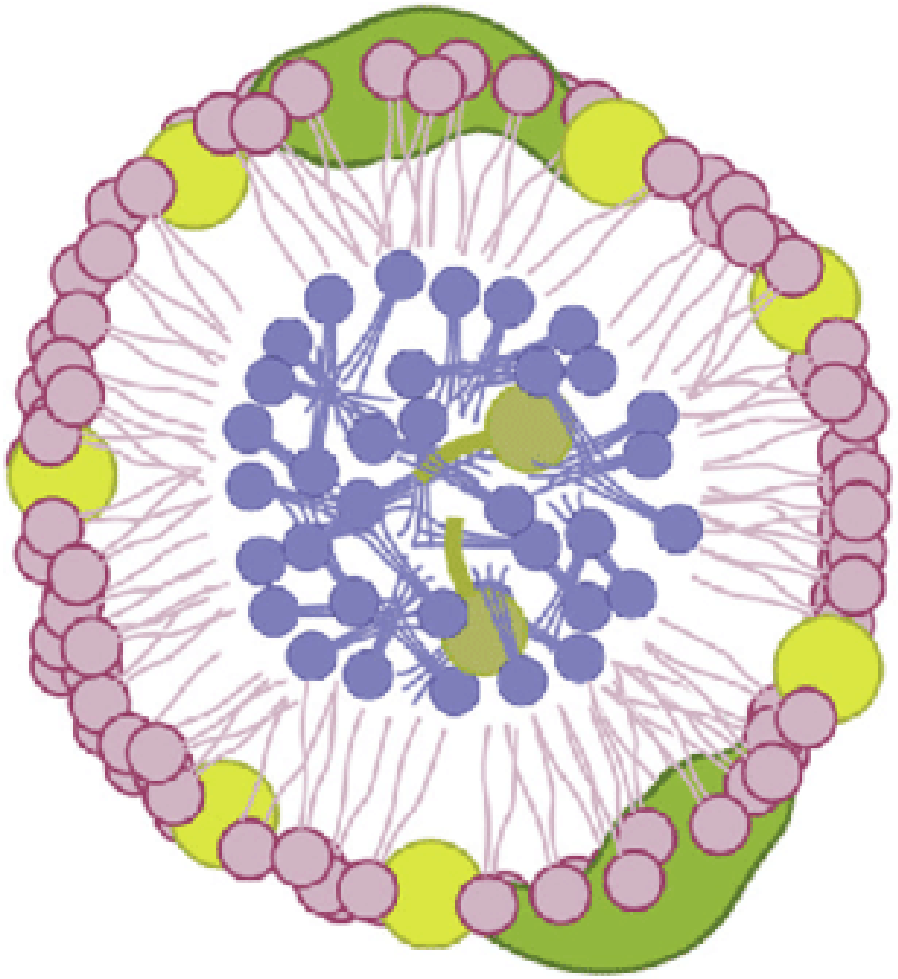


https://www.researchgate.net/publication/282356824_Mast_Cells_and_HDL__Studies_on_Cholesterol_Efflux_and_Reverse_Cholesterol_Transport/figures?lo=1

Hyperlipidemia

- **Hyperlipidemia is defined** as an elevation in total cholesterol, LDL, triglycerides, or low HDL concentration OR some combination of these abnormalities.

يُعرَّف فرط شحميات الدم بأنه ارتفاع في الكوليسترول الكلي، أو الكوليسترول الضار (LDL)، أو الدهون الثلاثية، أو انخفاض تركيز الكوليسترول النافع (HDL)، أو مزيج من هذه التشوهات.



the only one that doesn't have higher risk with atherosclerosis

Apolipoproteins

triglycerides + cholesterol ester

phospholipid

free cholesterol

density elevation
size depression

Chylomicrons

in intestine

VLDL

IDL

LDL

HDL

in liver

0,85

0,9

0,95

1,0

1,05

1,1

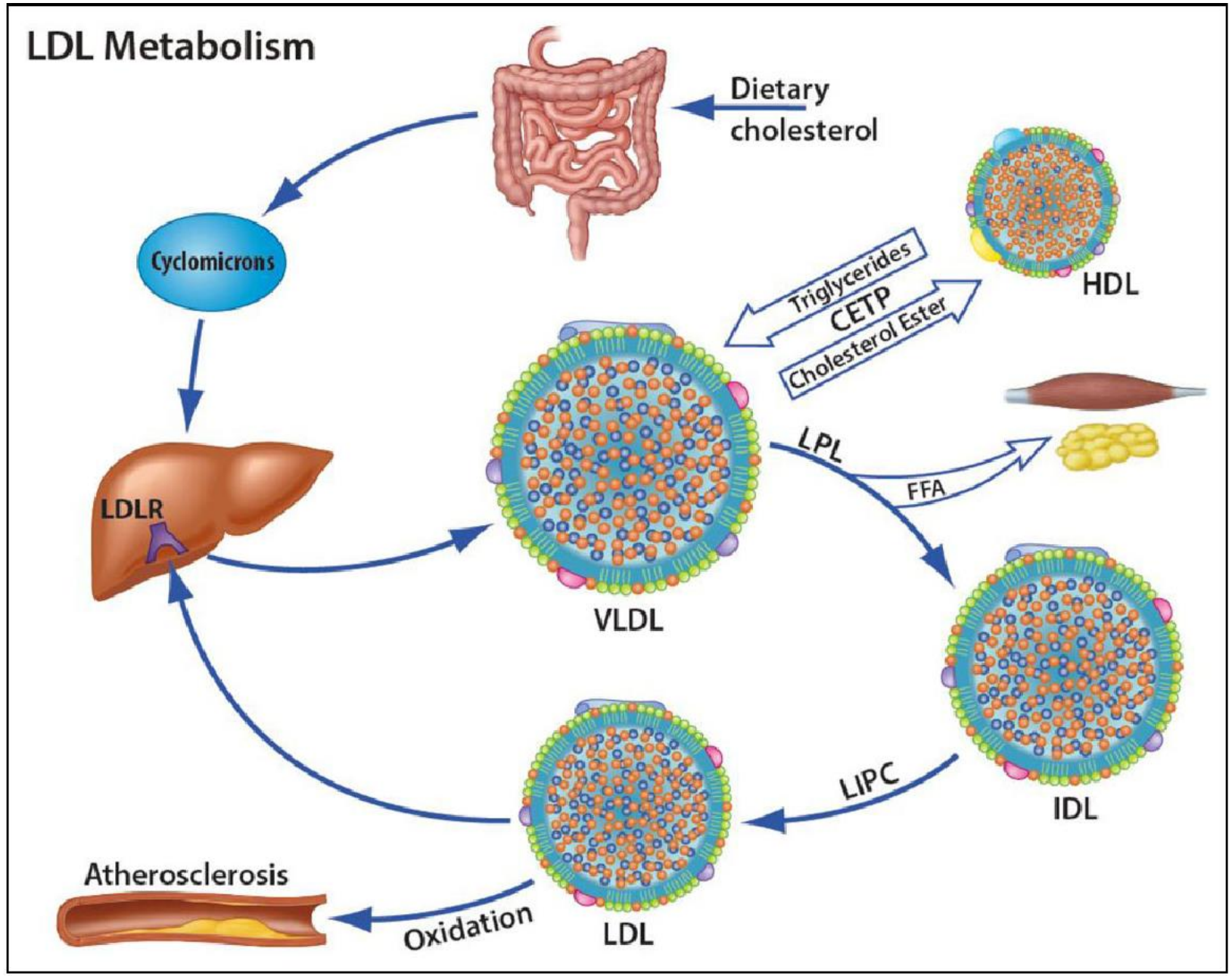
density (g/ml)

10

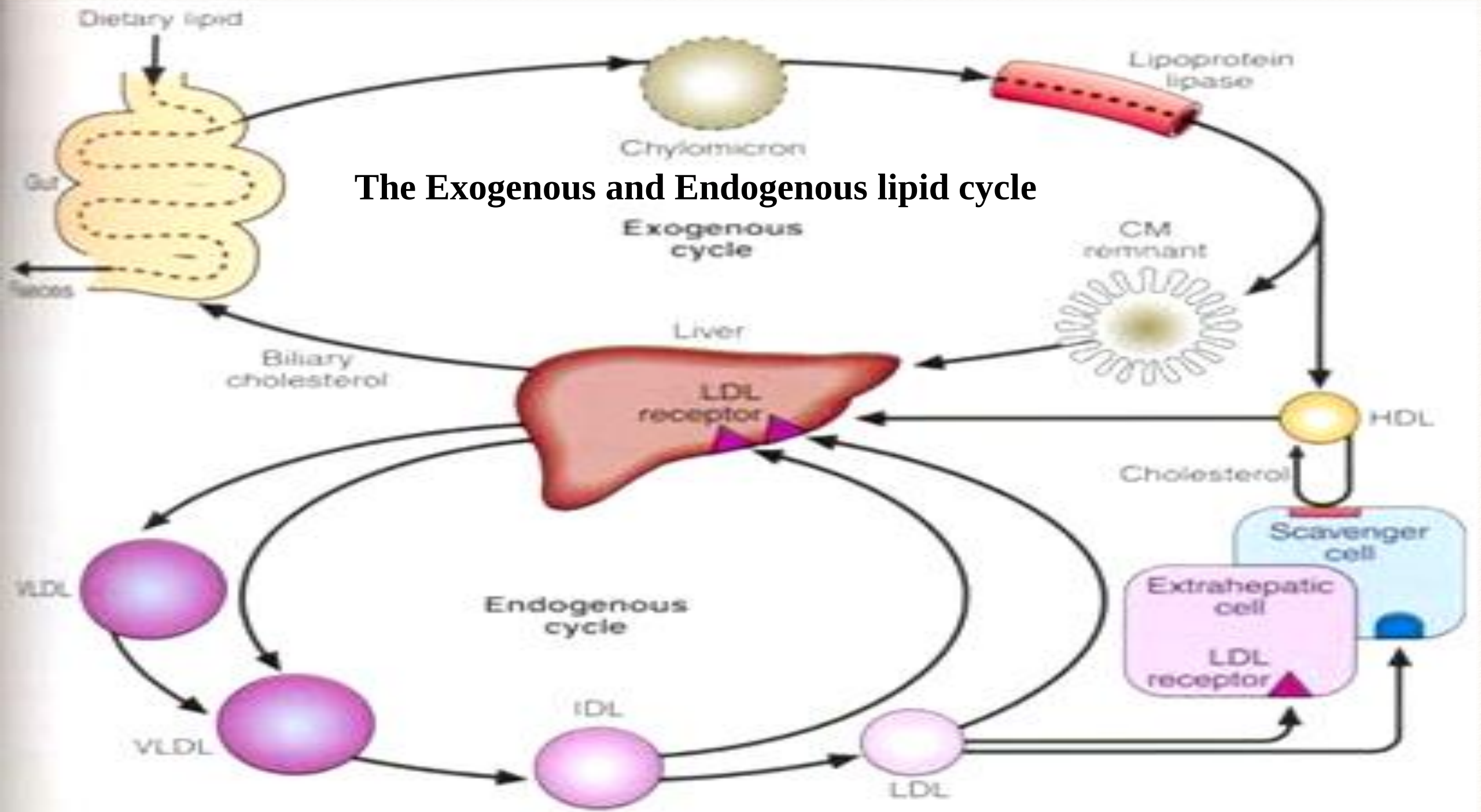
50

500

diameter (nm)


LDL Metabolism
Dietary cholesterol
Cyclomicrons
HDL
Triglycerides
CETP
Cholesterol Ester
LDLR
VLDL
LPL
FFA
IDL
LIPC
LDL
Oxidation
Atherosclerosis

The Exogenous and Endogenous lipid cycle



the liver synthesises cholesterol

lipoproteins شرح الية عمل كل ال
من حكي الدكتورة

1. Chylomicrons in intestine

2. engulfs cholesterol and triglyceride in intestine and carries it into blood

3. the endothelial cells in capillaries produces capillary lipase (breaks down the triglycerides into fatty acids)

4. it's right that triglyceride decrease but it's still higher than cholesterol

5. Chylomicrons remnant carries the remain cholesterol and triglycerides into the liver

6. in liver there is VLDL lipoprotein which takes what Chylomicrons have+ cholesterol from liver

7. but still triglyceride is higher than cholesterol

8. and the same process with VLDL , carry it into blood, capillary lipase, fatty acids for ATV productions and skeletal muscles

9.the VLDL remnant carries the remain and because here, the cholesterol is equal to triglyceride , we called it another name which is IDL

10. IDL carries it into liver again , and the liver has hepatic lipase which will break down triglyceride again , then LDL which will take the remain triglycerides and cholesterol+cholesterol from the liver itself and transfer it into blood

11. here the cholesterol is higher than triglyceride

12. here the HDL takes the free cholesterol and the transfer it to liver

13. the HDL will convert the free cholesterol in liver into cholesterol-ester by HMG-CoA reductase

the patient who has deficiency in the lipoprotein Chylomicrons or a problem in Apo-C II or problem in capillary lipase or The Apo-C III is on Chylomicron , will have hypertriglyceridemia

the apolipoproteins

1.Chylomicrons → Apo-C II

the only one with HDL that doesn't have higher risk with atherosclerosis if it's high

The Apo-CIII normally shouldn't be on Chylomicrons

(it is competitive for Apo-C III)

2. VLDL → Apo-C II

the new research found that it could be the same apolipoproteins on VLDL and Chylomicrons

3. IDL → Apo E

4. LDL → Apo-B100

5. HDL → Apo- A I

without apo-A I , the HDL will not convert the free cholesterol in liver into cholesterol-ester by HMG-CoA reductase

True or false questions from the doctor

1. if HDL increase , the higher risk of atherosclerosis F

2. increasing of expression of LDL receptor , the higher risk of atherosclerosis F

3. deficiency in LDL receptor , the higher risk of atherosclerosis T

4. increasing of VLDL , the higher risk of atherosclerosis T

5. increasing in expression of Apolipoprotein A-I , will decrease the risk of atherosclerosis T

1. Chylomicrons:

- Lowest density.
- Synthesized in the gut wall.
- Mainly transport dietary triglycerides from the small intestine into the blood.

• أقل كثافة.
يتم تصنيعها في جدار الأمعاء.
• تنقل بشكل أساسي الدهون الثلاثية الغذائية من الأمعاء الدقيقة إلى الدم.

---

2. VLDL (very low-density lipoproteins):

- Synthesized in the liver.
- Contains approximately 50% triglycerides with the remainder; roughly equal amounts of phospholipids and cholesterol.
- May be converted to IDLs in the blood.

يتم تصنيعها في الكبد.
• تحتوي على ما يقرب من 50% من الدهون الثلاثية مع الباقي، وهو عبارة عن كميات متساوية تقريبًا من الفوسفوليبيدات والكوليسترول.
• يمكن تحويلها إلى بروتينات دهنية متوسطة الكثافة (IDL) في الدم.

3. IDL (intermediate-density lipoproteins):

- Composed of approximately equal amounts of triglycerides, phospholipids, and cholesterol.
- Precursor for LDLs

• تتكون من كميات متساوية تقريبًا من الدهون الثلاثية والفوسفوليبيدات والكوليسترول.
• مادة أولية للبروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL).

4. LDL (low-density lipoprotein):

- Composed of approximately 50% cholesterol.
- Main carrier of cholesterol from the liver to tissues.
- Internalized into cells bound to a specific cell-surface LDL receptor.
- “Bad cholesterol” due to its role in atherosclerosis.

• يتكون من حوالي 50% كوليسترول.
• الناقل الرئيسي للكوليسترول من الكبد إلى الأنسجة.
• يدخل إلى الخلايا مرتبطًا بمستقبل LDL محدد على سطح الخلية.
• كوليسترول ضار بسبب دوره في تصلب الشرايين.

5. HDL (high-density lipoprotein):

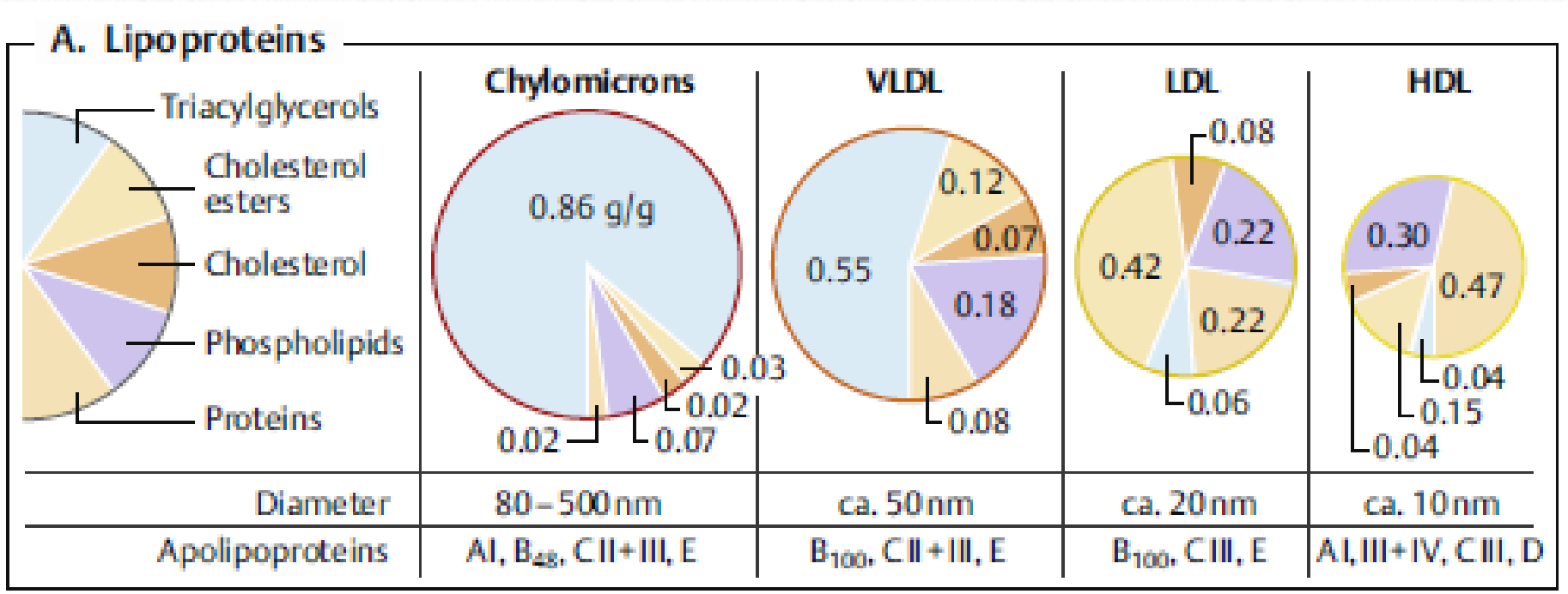
- Synthesized in the liver.
- Carries cholesterol from the tissues and plasma back to the liver.
- “Good cholesterol” because it removes cholesterol from the circulation; high circulating HDL levels associated with a reduced potential for atherosclerosis.

• يُصنّع في الكبد
• ينقل الكوليسترول من الأنسجة والبلازما إلى الكبد.
• "الكوليسترول الجيد" لأنه يزيل الكوليسترول من الدورة الدموية، وترتبط المستويات العالية من HDL في الدورة الدموية بانخفاض احتمالية الإصابة بتصلب الشرايين.

TABLE 23-1 Composition of Lipoprotein Isolated from Normal Subjects

Lipoprotein Class	Density Range (g/mL)	Diameter (nm)	Composition (Weight %) Protein	Triglyceride	Free Cholesterol	Ester Cholesterol	Phospholipid
Chylomicrons	<0.94	75–1200	1–2	80–95	1–3	2–4	3–9
VLDL	0.94–1.006	30–80	6–10	55–80	4–8	16–22	10–20
LDL	1.006–1.063	18–25	18–22	5–15	6–8	45–50	18–24
HDL	1.063–1.21	5–12	45–55	5–10	3–5	15–20	20–30

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very-low-density lipoprotein.



البروتينات الشحمية

Apolipoproteins

- **These proteins have three functions:**

• توفر بنية للبروتين الدهني، وتنشط أنظمة الإنزيمات، وترتبط بمستقبلات الخلايا.

  - Provide structure to the lipoprotein, activate enzyme systems, bind with cell receptors.

البروتينات الشحمية الخمسة الأكثر أهمية سريريًا هي A-I وA-II وB-100 وC وE:

- **The five most clinically relevant apolipoproteins are A-I, A-II, B-100, C, and E:**
  - **Apo B and E** proteins are ligands for LDL receptors:

بروتينات Apo B وE هي روابط لمستقبلات LDL:

    - **The blood concentration of apolipoprotein B-100 is an indication of the total number of VLDL and LDL particles in the circulation. An increased number of lipoprotein particles (i.e., an increased apolipoprotein B-100 concentration) is a strong predictor of CHD risk.**

• تركيز البروتين الشحمي B-100 في الدم هو مؤشر على العدد الإجمالي لجزيئات VLDL وLDL في الدورة الدموية. زيادة عدد جزيئات البروتين الدهني (أي زيادة تركيز البروتين الشحمي B-100) مؤشر قوي على خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية.

يُعدّ Apo C-II عاملًا مساعدًا لإنزيم ليبوبروتين إيباز، الذي يُحرّر الأحماض الدهنية والجليسرول من الكيلوميكرونات، وVLDL، وIDL.

- **Apo C-II** is a cofactor for lipoprotein lipase, which releases fatty acids and glycerol from chylomicrons, VLDL and IDL.
- **Apo C-III** downregulates lipoprotein lipase activity and interferes with the hepatic uptake of VLDL remnant particles (may emerge as an important marker of atherosclerosis and provide a way for clinicians to identify patients requiring aggressive treatment).

يُقلل Apo C-III من نشاط إنزيم ليبوبروتين ليباز ويتداخل مع امتصاص الكبد لجزيئات VLDL المتبقية (قد يظهر كعلامة مهمة لتصلب الشرايين ويوفر طريقة للأطباء لتحديد المرضى الذين يحتاجون إلى علاج مكثف).

- **Apo A-I** protein activates LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase), which catalyzes the esterification of free cholesterol in HDL particles.

يُنشط بروتين Apo A-I إنزيم LCAT (ليسيثين-كوليسترول أسيل ترانسفيراز)، الذي يحفز أسترة الكوليسترول الحر في جزيئات HDL.

  - Levels of apolipoprotein A-I have a stronger *inverse* correlation with CHD risk. HDL particles that contain only A-I apolipoproteins (LpA-I) are associated with a lower CHD risk than are HDL particles.

ترتبط مستويات البروتين الشحمي A-I ارتباطًا عكسيًا أقوى بخطر الإصابة بأمراض القلب التاجية. ترتبط جزيئات البروتين الدهني عالي الكثافة التي تحتوي فقط على البروتينات الشحمية A-I (LpA-I) بخطر أقل للإصابة بأمراض القلب التاجية من جزيئات البروتين الدهني عالي الكثافة.

	Chylomicron	VLDL	LDL	HDL
Density (g/mL)	<0.94	0.94–1.006	1.006–1.063	1.063–1.210
Composition (%)				
Protein	1–2	6–10	18–22	45–55
Triglyceride	85–95	50–65	4–8	2–7
Cholesterol	3–7	20–30	51–58	18–25
Phospholipid	3–6	15–20	18–24	26–32
Physiologic origin	Intestine	Intestine and liver	Product of VLDL catabolism	Liver and intestine
Physiologic function	Transport dietary CH and TG to liver	Transport endogenous TG and CH	Transport endogenous CH to cells	Transport CH from cells to liver
Plasma appearance	Cream layer	Turbid **"Lipemia"**	Clear	Clear
Electrophoretic mobility	Origin	Pre-beta	Beta	Alpha
Apolipoproteins	A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100,	A-I, A-II, A-IV

Background & Pathophysiology

• يتم إفراز VLDL من الكبد: يتحول إلى IDL ثم LDL

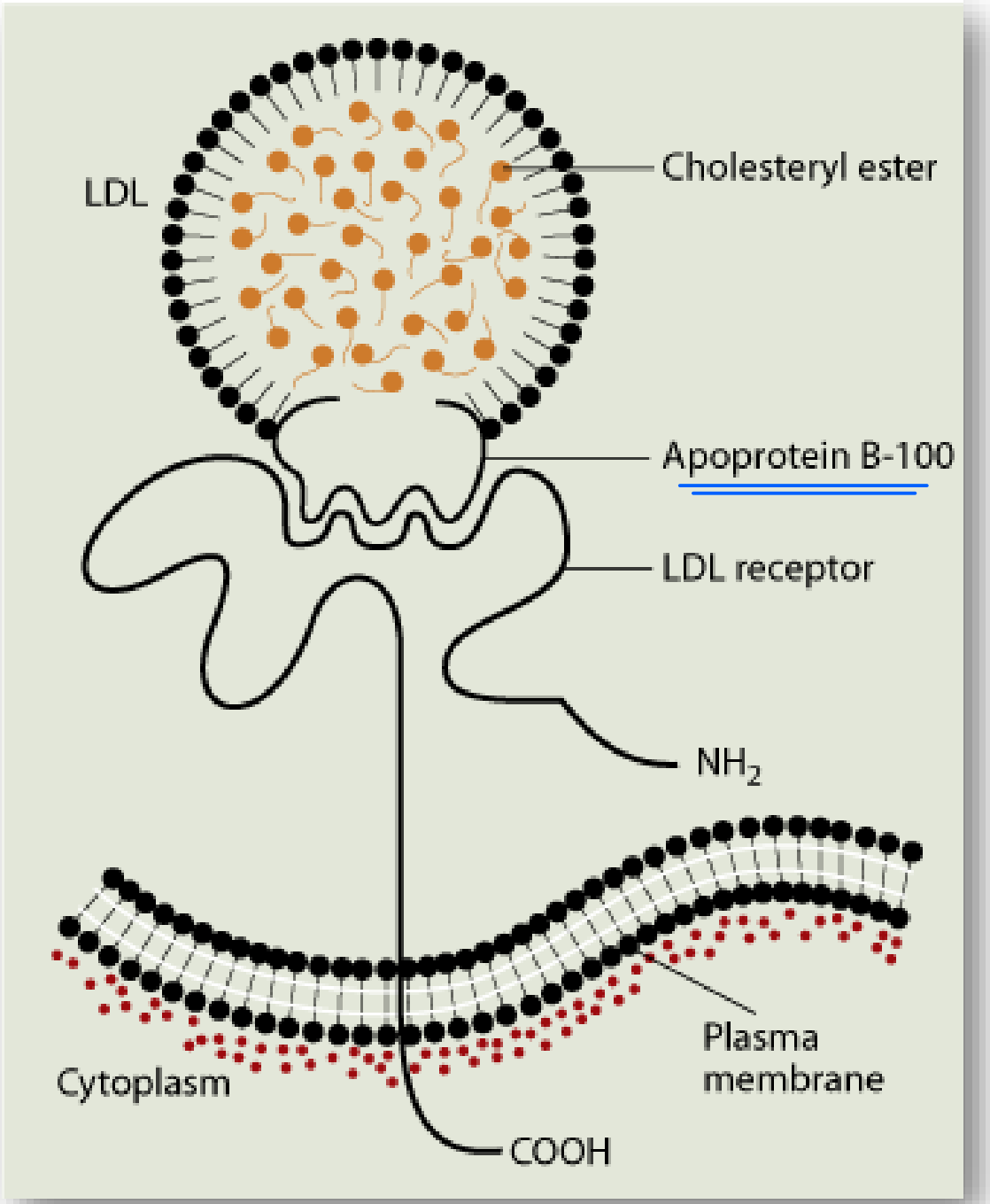
- **VLDL** secreted from the liver: converted to IDL then LDL

• تم امتصاص بروتين LDL في البلازما بواسطة مستقبلات على خلايا الكبد والغدة الكظرية والخلايا الطرفية:

- Plasma **LDL** has taken up by receptors on the liver, adrenal, & peripheral cells:
  - recognize LDL apolipoprotein B-100.
  - LDL internalized & degraded by these cells.
  - Increased intracellular cholesterol levels inhibits HMG-CoA reductase & decreases LDL receptor synthesis.

التعرف على البروتين الشحمي B-100 للبروتين الشحمي منخفض الكثافة.
• يتم استيعاب البروتين الشحمي منخفض الكثافة وتحلله بواسطة هذه الخلايا.

زيادة مستويات الكوليسترول داخل الخلايا
تثبط إنزيم HMG-CoA reductase
وتقلل من تخليق مستقبلات LDL.



يوضح الشكل تمثيلًا تخطيطيًا لبنية البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL)، ومستقبل LDL، وارتباط LDL بالمستقبل عبر البروتين الشحمي b-100.

The figure shows a diagrammatic representation of the structure of low-density lipoprotein (LDL), the LDL receptor, and the binding of LDL to the receptor via apolipoprotein B-100.

Background & Pathophysiology

- LDL also excreted in bile:
  - joins the enterohepatic pool.
  - eliminated in stool.
- LDL can be oxidized in subendothelial space of arteries:
  - *Oxidized* LDL in artery walls provokes *inflammatory* response.
  - Monocytes recruited & transformed into *macrophages*.
    - results in *cholesterol laden foam cell accumulation*
  - Foam cells: beginning of arterial fatty streak.
  - If processes continue angina, stroke, MI, peripheral artery disease, arrhythmias, death.

• يُفرز البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) أيضًا في الصفراء:

ينضم إلى المجمع المعوي الكبدي.
• يُطرح في البراز.

يمكن أكسدة LDL في الفضاء تحت البطاني للشرايين:

يُثير LDL المؤكسد في جدران الشرايين استجابة التهابية.
• يتم تجنيد الخلايا الوحيدة وتحويلها إلى خلايا رغوية كبيرة
• ينتج عنه تراكم الخلايا الرغوية المحملة بالكوليسترول.
• الخلايا الرغوية: بداية الخط الدهني الشرياني.
• إذا استمرت العمليات، فقد تحدث الذبحة الصدرية، والسكتة الدماغية، واحتشاء عضلة القلب، ومرض الشرايين المحيطية، واضطراب النظم القلبي، والوفاة.

المسببات

Etiology

- **There are two major ways in which dyslipidemia are classified:**

هناك طريقتان رئيسيتان لتصنيف اضطرابات الدهون:

1. أولي: عندما لا يكون الاضطراب ناتجًا عن مرض كامن يمكن تحديده.

1. Primary: when the disorder is not due to an identifiable underlying disease.

a) **Phenotype** (Fredrickson-Levy-Lees), or the presentation in the body (including the specific type of lipid that is increased).

أ) النمط الظاهري (فريدريكسون-ليفي-ليز)، أو المظهر في الجسم (بما في ذلك النوع المحدد من الدهون الذي يزداد).

b) **Genetic,** this classification can be problematic, because there are over 500 different mutations of the apolipoprotein gene. However, there are a few well-defined genetic conditions that are usually easy to identify.

ب) وراثيًا، قد يكون هذا التصنيف إشكاليًا، نظرًا لوجود أكثر من 500 طفرة مختلفة في جين البروتين الشحمي. ومع ذلك، هناك عدد قليل من الحالات الوراثية المحددة جيدًا والتي يسهل عادةً تحديدها.

2. Secondary: should be initially managed by correcting underlying abnormality when possible.

2. ثانوي: يجب إدارته مبدئيًا عن طريق تصحيح الخلل الأساسي عند الإمكان. ° لا يمكن للقيم المختبرية الحالية تحديد الخلل الأساسي.

- Current laboratory values can not define underlying abnormality.

20

- **Primary lipoprotein disorders: 6 Phenotype categories:**

جدول جدا مهم

Fredrickson Classification of the Hyperlipidemias

Phenotype	Lipoprotein(s) elevated	Serum cholesterol concentration	Serum triglyceride concentration	Relative frequency, %
I	Chylomicrons	Normal to ↑	↑↑↑↑	<1
IIa	LDL	↑↑	Normal	10
IIb	LDL and VLDL	↑↑	↑↑	40
III	IDL	↑↑	↑↑↑	<1
IV	VLDL	Normal to ↑	↑↑	45
V	VLDL and chylomicrons	↑ to ↑↑	↑↑↑↑	5

no elevation for risk of atherosclerosis

حتى لو ارتفع ال LPa بكون النوع الرابع

- **Primary lipoprotein disorders: 6 Phenotype categories:**

Type I	Hyperchylomicronemia
Type IIa	Elevated LDL (familial hypercholesterolemia)
Type IIb	Elevated LDL and VLDL (familial combined hypercholesterolemia)
Type III	Broad β-VLDL (Familial dysbetalipoproteinemia)
Type IV	Elevated VLDL (Familial hypertriglyceridemia)
Type V	Elevated chylomicrons and VLDL (mixed hyperlipidemia)

WHO: World Health Organization, LDL: Low density lipoprotein, VLDL: Very low density lipoprotein

- **Primary lipoprotein disorders: 6 Phenotype categories:**

Frederickson	Classification	Lipid Profile
Type		
I	Familial lipoprotein lipase deficiency (hyperchylomicronemia, hypertriglyceridemia)	TG++, C normal, CM++, HDL–/normal
IIa	Familial hypercholesterolemia	TG normal, C+, LDL+
IIb	Familial combined hyperlipidemia	TG+, C+, LDL+, VLDL+
III	Familial dysbetalipidemia (remnant particle disease)	TG+, C+, IDL+, CM remnants+
IV	Familial hypertriglyceridemia	TG+, C normal/+, LDL++, VLDL++
V	Familial combined hypertriglyceridemia	TG+, C+, VLDL++, CM++

TG, triglycerides; C, cholesterol; CM, chylomicrons; HDL, high-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; VLDL, very low density lipoproteins; IDL, intermediate-density lipoproteins; +, raised; –, lowered.

https://doctorlib.info/medical/fitzpatrick-atlas-dermatology/18.html

Disorders of lipid metabolism

- Prolonged hyperlipidemia results in the accumulation of lipid in tissues and causes cell damage.

تؤدي فرط شحميات الدم المزمنة إلى تراكم الدهون في الأنسجة وتسبب تلف الخلايا.

- **Lipids may accumulate in:**

أ. الورم الأصفر: الأنسجة تحت الجلد (الورم الأصفر الدرني الانفجاري (فوق الركبتين والمرفقين - فرط شحميات الدم من النوع الثالث) - الدهون الثلاثية)، الأوتار (الورم الأصفر الوتر - فرط كوليسترول الدم العائلي - فرط شحميات الدم من النوع الثاني)، راحة اليد (الورم الأصفر الراحي - فرط شحميات الدم من النوع الثالث)، القرنية (قوس القرنية، الورم الأصفر، فرط شحميات الدم من النوع الثاني). تصلب الشرايين: جدار الشريان (الكوليسترول).

a. **Xanthomatosis**: subcutaneous tissue (**tuberoeruptive xanthomata** (over knees and elbows- **type III hyperlipidemia**)-triglyceride), tendons (**tendon xanthomas**-familial hypercholesterolemia- **type II hyperlipidemia**), palm (**palmar xanthomata-type III hyperlipidemia**), the cornea (**corneal arcus**, xanthomas, **type II hyperlipidemia**).

b. **Atherosclerosis**: Arterial wall (Cholesterol).

ب. تصلب الشرايين: جدار الشريان (الكوليسترول).

Xanthomas

• الأورام الصفراء هي لويحات أو عقيدات تتكون من ترسبات دهنية غير طبيعية وخلايا رغوية. وهي لا تمثل مرضًا بحد ذاتها، بل هي أعراض لاضطرابات مختلفة في البروتينات الدهنية، أو قد تنشأ دون وجود تأثير أيضي كامن.

- Xanthomas are plaques or nodules consisting of abnormal lipid deposition and foam cells. They do not represent a disease but rather are symptoms of different lipoprotein disorders or arise without an underlying metabolic effect.
- Clinically, xanthomas can be classified as:
  - Eruptive, tuberoeruptive or tuberous, • الورم الأصفر الانفجاري، أو الدرني الانفجاري، أو الدرني،
  - Tendinous or planar xanthoma. • الوتري، أو المسطح.
- Planar xanthomas include: تشمل الأورام الصفراء المسطحة ما يلي:
  - Xanthelasma palpebrarum/xanthelasma, • ورم زانثلازما جفني/ورم زانثلازما،
  - Xanthoma striatum palmare, • ورم زانثوما مخطط راحي،
- There are characteristic clinical phenotypes associated with specific metabolic defects.

هناك أنماط ظاهرية سريرية مميزة مرتبطة بعيوب أيضية محددة.

Eruptive skin xanthomata characteristic of severe chylomicronemia.

فرط كوليسترول الدم.

أورام صفراء درنية ودرنية نموذجية لخلل بروتين بيتا الدهني العائلي. أ. الركبة ب. راحة اليد.

Tuberoeruptive and tuberous xanthomata typical of familial dysbetalipoproteinemia. **A. Knee B. Palm.**

III

Tydon xanthomata: نموذجي للوراثة غير المتجانسة. أورام صفراء مماثلة لدى المرضى الذين يعانون من نقص البروتين الشحمي B-100. وداء الورم الأصفر الدماغي، وداء ستيرول الدم. العائلي، داء الورم الشحمي المعيب العائلي B-100، داء الورم الشحمي المعيب، داء الورم الشحمي

Tendon xanthomata: typical of heterozygous familial hypercholesterolemia. Similar xanthomata occur in patients with familial defective apolipoprotein B-100, cerebrotendinous xanthomatosis, and sitosterolemia.

II

Xanthoma striatum palmare characteristic of familial dysbetalipoproteinemia.

III

الورم الأصفر المخطط في راحة اليد هو سمة مميزة لخلل بروتين بيتا الدهني العائلي.

Dominant trait الصفة السائدة	Recessive trait الصفة المتنحية
1. The trait which appears in F1 generation are called dominant trait. 1. تُسمى الصفة التي تظهر في الجيل الأول (F1) بالصفة السائدة.	1. The trait which does not appear in F1 generation are called recessive trait. 1. تسمى السمة التي لا تظهر في جيل FI بالصفة المتنحية.
2. It appears in more number. 2. تظهر بأعداد أكبر.	2. It appears in less number. 2. يظهر بعدد أقل.
3. Dominant trait can express itself in the presence of recessive trait. 3. يمكن للصفة السائدة أن تُظهر نفسها في وجود الصفة المتنحية.	3. Recessive trait cannot express itself in the presence of dominant trait. 3. لا يمكن للصفة المتنحية أن تعبر عن نفسها في وجود الصفة السائدة.
4. The presence of another similar allele is not required to produce its phenotype. 4. لا يُشترط وجود أليل مشابه آخر لإنتاج النمط الظاهري الخاص بها.	4. The presence of another similar allele is required to produce its phenotype. 4. يلزم وجود أليل مشابه آخر لإنتاج النمط الظاهري.

27

Familial LPL deficiency

I AND V

- **LPL** is normally released from vascular endothelium or by heparin and hydrolyzes chylomicrons and VLDL.

يتم إطلاق LPL عادةً من بطانة الأوعية الدموية أو بواسطة الهيبارين ويقوم بتحليل الكيلوميكرونات وVLDL.

- Familial LPL deficiency is rare.

• نقص LPL العائلي نادر.

• يعتمد التشخيص على انخفاض أو غياب نشاط الإنزيم مع بلازما بشرية طبيعية أو بروتين أبو ليبوبروتين C-II، وهو عامل مساعد للإنزيم.

- Diagnosis is based on low or absent enzyme activity with normal human plasma or apolipoprotein C-II, a cofactor of the enzyme.

Familial LPL deficiency

•نمط البروتين الدهني من النوع الأول (الكيلوميكرونات):

- **Type- I lipoprotein pattern (chylomicrons):**

يتميز بتراكم هائل للكيلوميكرونات وزيادة مقابلة في الدهون الثلاثية في البلازما. تركيز VLDL طبيعي.

  - Characterized by a massive **accumulation of chylomicrons** and a corresponding increase in plasma **triglycerides. VLDL concentration is normal**.
  - Presenting manifestations include repeated attacks of pancreatitis and abdominal pain, eruptive cutaneous xanthomatosis, and hepatosplenomegaly beginning in childhood.

تشمل المظاهر السريرية نوبات متكررة من التهاب البنكرياس وآلام البطن، وظهور داء الزانثوماتوز الجلدي، وتضخم الكبد والطحال بدءًا من الطفولة.

  - Symptom severity is proportional to dietary fat intake and consequently to the elevation of chylomicrons.

تتناسب شدة الأعراض طرديًا مع كمية الدهون المتناولة في النظام الغذائي، وبالتالي مع ارتفاع مستوى الكيلوميكرونات.

  - **Accelerated atherosclerosis is not associated with the disease.**

لا يرتبط تصلب الشرايين المتسارع بهذا المرض.

Familial LPL deficiency

• النوع الخامس (البروتين الدهني منخفض الكثافة جدًا والكيلوميكرونات):

- **Type V (VLDL and chylomicrons):**

ألم في البطن، التهاب البنكرياس، أورام صفراء متفجرة، واعتلال الأعصاب المحيطية. قد تظهر الأعراض في مرحلة الطفولة، ولكن عادةً ما يتم التعبير عن الاضطراب في وقت لاحق

Malfunction of many peripheral nerves throughout the body.

- Abdominal pain, pancreatitis, eruptive xanthomas, and peripheral polyneuropathy.
- Symptoms may occur in childhood, but usually the disorder is expressed at a later age.
- **The risk of atherosclerosis is increased with the disorder.**

يزداد خطر الإصابة بتصلب الشرايين مع هذا الاضطراب.

- Patients commonly are obese, hyperuricemia, and diabetic, and alcohol intake, exogenous estrogens, and renal insufficiency tend to be **exacerbating factors**.

عادةً ما يكون المرضى يعانون من السمنة وفرط حمض يوريك الدم والسكري، ويميل تناول الكحول والإستروجينات الذاتية والقصور الكلوي إلى أن تكون عوامل مُفاقمة.

فرط كوليسترول الدم العائلي

Familial hypercholesterolemia

- **Characterized by:**

أ. ارتفاع انتقائي في مستوى LDL في البلازما.

a. Selective elevation in the plasma level of LDL.

b. Deposition of LDL-derived cholesterol in tendons (xanthomas) and arteries (atheromas).

ب. ترسب الكوليسترول المشتق من البروتين الدهني منخفض الكثافة في الأوتار (الورم الأصفر) والشرايين (تصلب الشرايين).

c. Inheritance as an autosomal dominant trait with homozygotes more severely affected than heterozygotes.

no LDL receptors

الوراثة كصفة سائدة جسمية، حيث يتأثر الأفراد متماثلو الزيجوت بشكل أكثر حدة من الأفراد غير متماثلي الزيجوت.

- The primary defect in familial hypercholesterolemia is the inability to bind LDL to the LDL receptor (Apo B-100) or, rarely, a defect of internalizing the LDL receptor complex into the cell after normal binding.

• العيب الأساسي في فرط كوليسترول الدم العائلي هو عدم القدرة على ربط LDL بمستقبل LDL (Apo B-100) أو، في حالات نادرة، عيب في إدخال مركب مستقبل LDL إلى الخلية بعد الارتباط الطبيعي.

Familial hypercholesterolemia

لا يمتلك الأفراد متماثلو الزيجوت أي مستقبلات LDL وظيفية تقريبًا.

- **Homozygotes** have essentially **no** functional LDL receptors.
  - This leads to lack of LDL degradation by cells and unregulated biosynthesis of cholesterol, with total cholesterol and LDL-C inversely proportional to the deficit in LDL receptors.

يؤدي هذا إلى نقص تحلل LDL بواسطة الخلايا وتخليق حيوي غير منظم للكوليسترول، مع تناسب الكوليسترول الكلي وLDL-C عكسيًا مع النقص في مستقبلات LDL.

- **Heterozygotes** have only about **half** the normal number of LDL receptors, total cholesterol levels in the range from 300 to 600 mg/dL.

يمتلك الأفراد غير المتماثلين الزيجوت حوالي نصف العدد الطبيعي لمستقبلات البروتين الدهني منخفض الكثافة، وتتراوح مستويات الكوليسترول الكلي لديهم من 300 إلى 600 ملغم/ديسيلتر.

Dysbetalipoproteinemia

• فرط بروتين الدم الدهني العائلي من النوع الثالث (يسمى أيضًا، واسع النطاق، أو β-1LDL)
• تظهر على المرضى السمات السريرية التالية بعد سن 20 عامًا:

- **Familial type III hyperlipoproteinemia** (also called, *broad-band*, or β-*VLDL*)
- **Patients develop the following clinical features after age 20 years:**
  - **Xanthoma striata palmaris** (yellow discolorations of the palmar and digital creases); الورم الأصفر المخطط الراحي (تغيرات لونية صفراء في ثنايا راحة اليد والأصابع)،
  - **Tuberous or tuberoeruptive xanthomas** (bulbous cutaneous xanthomas);
  - **Severe atherosclerosis** involving the coronary arteries, internal carotids, and abdominal aorta.

الأورام الصفراء الدرنية أو الدرنية الانفجارية (الأورام الصفراء الجلدية البصلية).

تصلب الشرايين الحاد الذي يصيب الشرايين التاجية والشرايين السباتية الداخلية والشريان الأورطي البطني.

ApoE has a very high affinity for the LDL receptor, actually much superior to that of apoB-1006; hence, apoE in VLDL and LDL may influence the plasma concentration and metabolic destination of these lipoproteins, with potential implications for atherogenesis and the occurrence of cardiovascular disease (CVD).

Dysbetalipoproteinemia

• لا يسمح التركيب المعيب للبروتين الشحمي E بالارتباط الطبيعي لمستقبلات سطح الكبد للجسيمات المتبقية المشتقة من الكيلوميكرونات وVLDL (المعروفة باسم IDL).

- A **defective structure of apolipoprotein E** does not allow normal hepatic surface receptor binding of remnant particles derived from chylomicrons and VLDL (known as IDL).

قد تُحفز عوامل مُفاقمة مثل السمنة والسكري والحمل الإفراط في إنتاج البروتينات الدهنية الحاملة للأبوليبوبروتين B.

- **Aggravating factors** such as obesity, diabetes, and pregnancy may promote overproduction of apolipoprotein B–containing lipoproteins.

Premature AS (PreAS) has been referred to by various names, but it is typically defined as atherosclerotic associated pathology diagnosed before the age of 50 to 55 years and accounts for approximately 10% of patients with AS symptoms.

يُشار إلى تصلب الشرايين المبكر (PreAS) بأسماء مُختلفة، ولكنه يُعرَّف عادةً بأنه مرض مُرتبط بتصلب الشرايين يتم تشخيصه قبل سن 50 إلى 55 عامًا، ويُمثل حوالي 10% من المرضى الذين يُعانون من أعراض تصلب الشرايين.

Premature AS (PreAS) has been referred to by various names, but it is typically defined as atherosclerotic associated pathology diagnosed before the age of 50 to 55 years and accounts for approximately 10% of patients with AS symptoms.

Familial combined hyperlipidemia

- Characterized by elevations in total cholesterol and triglycerides, decreased HDL, increased apolipoprotein B, and small, dense LDL.

يتميز بارتفاعات في الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية، وانخفاض HDL، وزيادة البروتين الشحمي B، وLDL صغير وكثيف.

- It is associated with premature CHD and may be difficult to diagnose because lipid levels do not consistently display the same pattern.

يرتبط بأمراض القلب التاجية المبكرة وقد يكون من الصعب تشخيصه لأن مستويات الدهون لا تُظهر نفس النمط باستمرار.

Type IV hyperlipoproteinemia

- Two genetic patterns:
  - **Familial hypertriglyceridemia**, which does not carry a great risk for premature CVD,

    • فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي، والذي لا يحمل خطرًا كبيرًا للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية المبكرة،
  - **Familial combined hyperlipidemia**, which is associated with increased risk for cardiovascular disease.

    فرط شحميات الدم العائلي المختلط،
    والذي يرتبط بزيادة خطر الإصابة
    بأمراض القلب والأوعية الدموية.

Type IV hyperlipoproteinemia

• فرط بروتينات الدم من النوع الرابع شائع ويحدث عند البالغين، وخاصة عند المرضى الذين يعانون من السمنة والسكري وفرط حمض يوريك الدم وليس لديهم أورام صفراء.

- Type IV hyperlipoproteinemia is common and occurs in adults, primarily in patients who are obese, diabetic, and hyperuricemia and do not have xanthomas.

- It may be secondary to alcohol ingestion and can be aggravated by stress, progestins, oral contraceptives, thiazides, or β-blockers.

• قد يكون ثانويًا لتناول الكحول ويمكن أن يتفاقم بسبب الإجهاد أو البروجستينات أو موانع الحمل الفموية أو الثيازيدات أو حاصرات بيتا

Lipoprotein Abnormalities: 2˚ Causes

Hypercholesterolemia:

- Hypothyroidism — Decrease LDL metabolism
- Obstructive liver disease — Rupture- synthesis more cholesterol
- Nephrotic syndrome — Decrease albumin-hypoalbuminemia
- Anorexia nervosa — Vomiting is to not increase weight, liver synthesize more cholesterol
- Acute intermittent porphyria — Problems in synthesis heme

Medications:

- Progestins
- Thiazide diuretics
- Glucocorticoids
- β-blockers
- Isotretinoin
- Protease inhibitors
- Cyclosporine
- Mirtazipine
- Sirolimus

Hypertriglyceridemia

- Obesity.
- DM.
- Lipodystrophy. The TGs do not distribute equally-abnormal
- Glycogen storage disease.
- Ileal bypass surgery. No illeum-no chylomicrons
- Sepsis. Bacteria-inhibit synthesis of LP
- Pregnancy.
- Acute hepatitis.
- Systemic lupus erythematous. The body's immune system attacks itself

Medications

- Asparaginase
- Interferons
- Azole antifungals
- Mirtazipine
- Anabolic steroids
- Sirolimus
- Alcohol
- Estrogens
- Isotretinoin
- β-blockers
- Glucocorticoids
- Bile acid resins

- **Hypocholesterolemia:**
  - Malnutrition. سوء اتغذية
  - Malabsorption.
  - Myeloproliferative diseases.
  - Chronic infectious diseases:
    - Acquired immune deficiency syndrome
    - Tuberculosis
  - Monoclonal gammopathy. Decrease protein levels
  - Chronic liver disease.

- **Low high-density lipoprotein:**

Intrinsic sympathomimetic activity (ISA) characterizes a group of beta blockers that are able to stimulate beta-adrenergic receptors (agonist effect) and to oppose the stimulating effects of catecholamines (antagonist effect) in a competitive way.

  - Malnutrition
  - Obesity
  - Medications
    - non-ISA β-blockers
    - anabolic steroids
    - isotretinoin
    - progestins

Total cholesterol	
<200	Desirable
200–239	Borderline high life style modification
240	High
LDL cholesterol	
<100	Optimal
100–129	Near or above optimal
130–159	Borderline high
160–189	High
190	Very high
HDL cholesterol	
<40	Low
60 mg/dL	High
Triglycerides	
<150	Normal
150–199	Borderline high
200–499	High
500	Very high

All values unit are mg/dL

Major risk factors – exclusive of LDL-C – that modify the LDL goals

Age Men: ≥ 45 years Women: ≥ 55 years or premature menopause without estrogen replacement therapy
Family history of premature CHD (definite myocardial infarction or sudden death before age 55 years in father or other male first-degree relative, or before age 65 years in mother or other female first-degree relative) (احتشاء عضلة القلب المؤكد أو الموت المفاجئ قبل سن 55 عامًا لدى الأب أو قريب آخر من الدرجة الأولى من الذكور، أو قبل سن 65 عامًا لدى الأم أو قريبة أخرى من الدرجة الأولى من الإناث)
Cigarette smoking Within the past month
Hypertension (140/90 mm Hg or taking antihypertensive medication)
Low HDL cholesterol (<40 mg/dL)[b] يُعتبر داء السكري مكافئًا لخطر الإصابة بأمراض القلب التاجية. يُعتبر مستوى الكوليسترول الجيد (HDL) الذي يزيد عن 60 ملغم/ديسيلتر عامل خطر "سلبيًا"، حيث يُزيل وجوده عامل خطر واحد من إجمالي عوامل الخطر. تُعتبر متلازمة التمثيل الغذائي عامل خطر للإصابة بأمراض القلب التاجية

[a] **Diabetes** regarded as coronary heart disease (CHD) risk equivalent.

[b] **HDL cholesterol ≥60 mg/dL** counts as a "negative" risk factor; its presence removes one risk factor from the total count.

Metabolic syndrome is considered as CHD risk

Goals & Cutpoints

Risk Category	LDL Goal (mg/dL)	LDL Level at Which to Initiate TLC (mg/dL) LSM	LDL Level at Which to Consider Drug Therapy
High risk: CHD or CHD risk equivalents (10-year risk >20%)	<100 (optional goal: <70)	>100	>100 (<100 mg/dL; consider drug options)[a]
Moderately high risk: 2+ risk factors (10-year risk >10%–20%)	<130 (optional goal <100)	≥130	≥130 (100–129: consider drug options)
Moderate risk: 2+ risk factors (10-year risk <10%)	<130	≥130	≥160
Lower risk: 0–1 risk factor[b]	<160	≥160	≥190 (160–189: LDL-lowering drug optional)

Risk is estimated from Framingham risk score

توصي بعض الجهات باستخدام أدوية خفض LDL في هذه الفئة إذا لم يكن من الممكن الوصول إلى مستوى كوليسترول LDL أقل من 100 ملغم/ديسيلتر من خلال تغييرات نمط الحياة العلاجية. بينما يفضل آخرون استخدام أدوية تُعدّل بشكل أساسي الدهون الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة، مثل حمض النيكوتينيك أو الفايبرات. وقد يتطلب التقييم السريري أيضًا تأجيل العلاج الدوائي في هذه الفئة الفرعية.

[a]Some authorities recommend use of LDL-lowering drugs in this category if LDL cholesterol <100 mg/dL cannot be achieved by **therapeutic lifestyle changes (TLC).** Others prefer to use drugs that primarily modify triglycerides and high-density lipoprotein, e.g., nicotinic acid or fibrates. Clinical judgment also may call for deferring drug therapy in this subcategory.

بشكل مباشر. معظم الأشخاص الذين لديهم عامل خطر واحد أو لا شيء لديهم، يكون خطر إصابتهم خلال 10 سنوات أقل من 10%، وبالتالي، فإن تقييم المخاطر خلال 10 سنوات للأشخاص الذين لديهم عامل خطر واحد فقط ليس ضروريًا.

[b]Almost all people with 0–1 risk factor have a 10-year risk <10%; thus,10-year risk assessment in people with 0–1 risk factor is not necessary.

Calculation of LDL-c

- The majority of labs, including the insurance labs, do not directly measure the LDL portion of the lipid profile. On the other hand, **total cholesterol, HDL and triglycerides are directly measured** with values determined for each of these three tests. LDL is usually not measured directly due to the expense and time required to perform the analysis. Therefore, to estimate LDL, labs use the **"FRIEDEWALD FORMULA"** which is (in mg/dl):

LDL = Total Cholesterol - HDL - 1/5 Trigs, but only if the serum triglyceride is 400 or less.

VLDL

• لا تقوم غالبية المختبرات، بما في ذلك مختبرات التأمين، بقياس جزء LDL من ملف الدهون بشكل مباشر. من ناحية أخرى، يتم قياس الكوليسترول الكلي وHDL والدهون الثلاثية بشكل مباشر مع تحديد القيم لكل من هذه الاختبارات الثلاثة. عادةً لا يتم قياس LDL بشكل مباشر بسبب التكلفة والوقت اللازمين لإجراء التحليل. لذلك، لتقدير LDL، تستخدم المختبرات "صيغة فريدوالد" وهي (بوحدة ملغم/ديسيلتر):

Two examples illustrate its use. Person A has directly calculated total cholesterol of 300, HDL of 50, and trigs of 125, which results in an indirectly calculated value for LDL of 225. Person B has the same total cholesterol and HDL as A, but his trigs are 250, which results in an indirectly calculated LDL of 200.

If you have any three of the four values, you can determine the fourth by use of the same formula. For example, when the total cholesterol is 220, the trigs are 150, and the LDL is 120, the HDL must be 70.

Better yet, the formula can be used when you know only two of the values, as long as you also have the HDL ratio available. For example, the cholesterol/HDL ratio is 6, the HDL is 40, and trigs are 180. You first solve for the cholesterol by multiplying 6 times 40 to obtain a total cholesterol of 240. From there, you simply use the above formula to calculate a LDL of 164.

Atherosclerosis

التعريف: تعني حرفيًا "تصلب الشرايين"، وهو مصطلح عام يشير إلى زيادة سمك جدار الشرايين وفقدان مرونتها.

- Definition: literally means “hardening of the arteries”; it is a generic term reflecting arterial wall thickening and loss of elasticity.

- There are three general patterns:

1. تصلب الشرايين الصغيرة: يصيب الشرايين الصغيرة والشرايين الصغيرة، وقد يسبب إصابة نقص تروية في الأوعية الدموية.

1. **Arteriolosclerosis,** affects small arteries and arterioles and may cause downstream ischemic injury.

2. تصلب مونكيبيرغ المتوسط، يتميز بترسبات كلسية في الشرايين العضلية لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عادةً عن 50 عامًا.

2. **Mönckeberg medial sclerosis**, is characterized by calcific deposits in muscular arteries in persons typically older than age 50.

3. تصلب الشرايين، من الكلمات اليونانية التي تعني "العصيدة" و"التصلب"، هو النمط الأكثر شيوعًا وأهمية سريريًا.

3. **Atherosclerosis,** from Greek root words for “gruel” and “hardening,” is the most frequent and clinically important pattern.

- **Atherosclerosis** is characterized by intimal lesions called *atheromas* (also called *atheromatous* or *atherosclerotic plaques*) that protrude into vessel lumens.

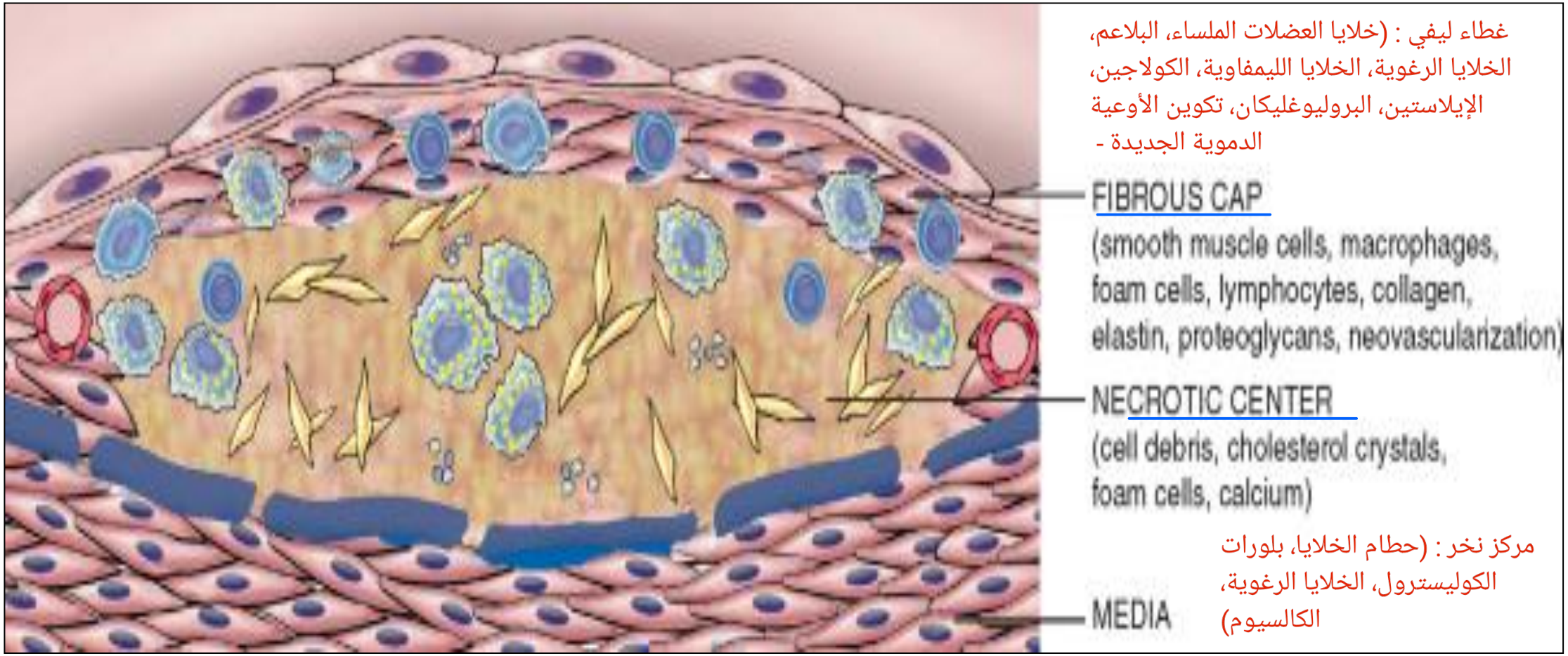
• يتميز تصلب الشرايين بآفات داخلية تسمى الأورام العصيدية (وتسمى أيضًا اللويحات العصيدية أو المتصلبة) التي تبرز في تجاويف الأوعية الدموية.

- An atheromatous plaque consists of a raised lesion with a soft, yellow, grumous core of lipid (mainly cholesterol and cholesterol esters) covered by a white fibrous cap.

• تتكون اللويحة العصيدية من آفة متضخمة ذات لبٍّ ناعم أصفر اللون متكتل من الدهون (معظمها كوليسترول وإسترات الكوليسترول) مغطى بغطاء ليفي أبيض.

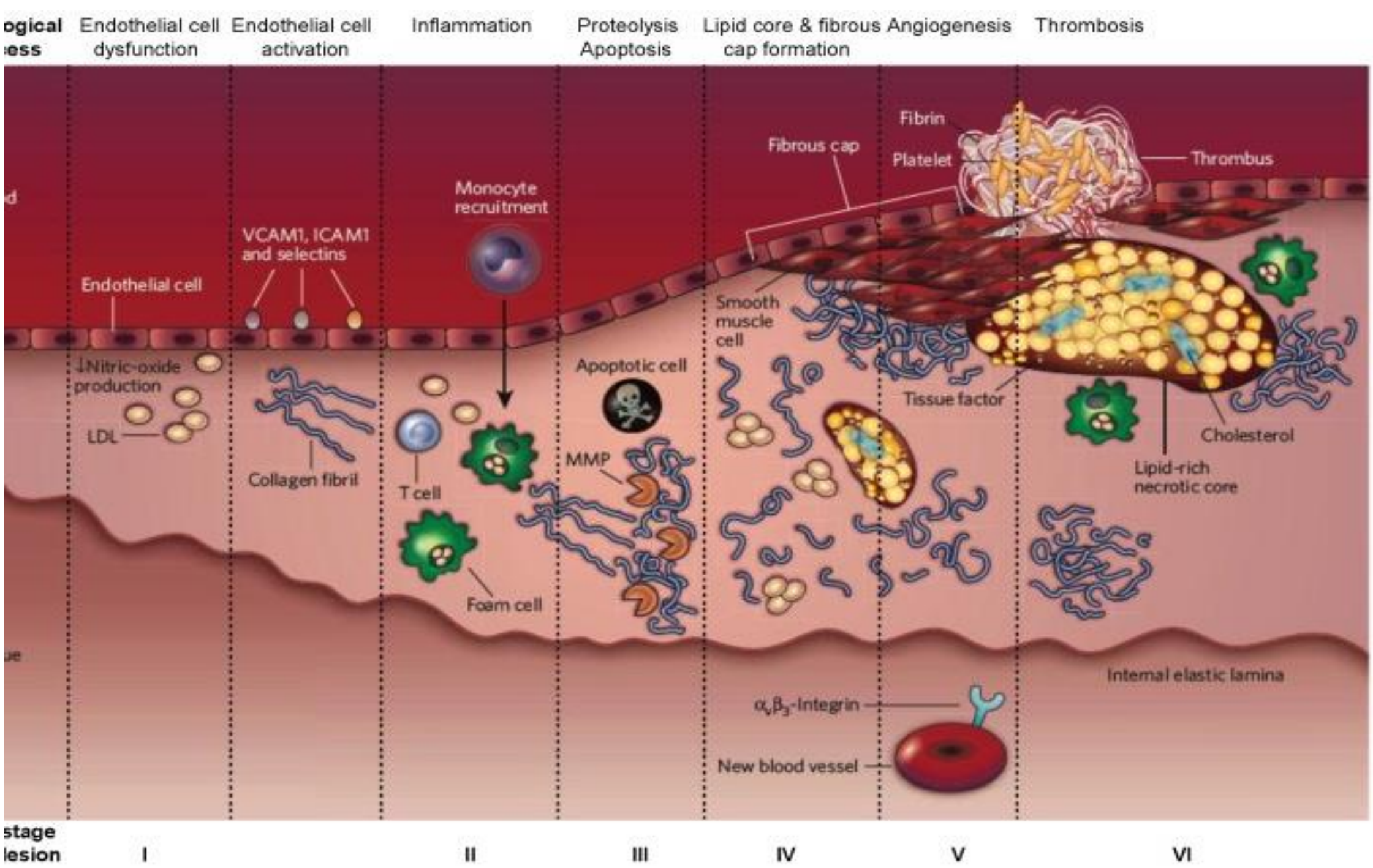
- Atherosclerotic plaques can:
  - obstruct blood flow انسداد تدفق الدم
  - rupture leading to thrombosis تمزق يؤدي إلى تجلط الدم
  - weaken the underlying media and thereby lead to aneurysm formation.

- يُضعف الطبقة الوسطى الأساسية، مما يؤدي إلى تكوين تمدد الأوعية الدموية.



المكونات الرئيسية للويحة تصلب الشرايين البطانية المتطورة جيدًا والتي تغطي طبقة وسطى سليمة.

The major components of a well-developed intimal atheromatous plaque overlying an intact media.


ogical
ess
Endothelial cell dysfunction
Endothelial cell activation
Inflammation
Proteolysis Apoptosis
Lipid core & fibrous cap formation
Angiogenesis
Thrombosis
Fibrin
Platelet
Thrombus
Fibrous cap
Monocyte recruitment
VCAM1, ICAM1 and selectins
Endothelial cell
↓Nitric-oxide production
LDL
Collagen fibril
T cell
Foam cell
Apoptotic cell
MMP
Smooth muscle cell
Tissue factor
Cholesterol
Lipid-rich necrotic core
Internal elastic lamina
$\alpha_v\beta_3$-Integrin
New blood vessel
stage
lesion
I
II
III
IV
V
VI

Due to endothelial dysfunction,

تهاجر جزيئات البروتين الدهني منخفض الكثافة من الدم وتتراكم في البطانة الداخلية للشرايين، مكونة جزيئات محفزة للالتهاب.

- **LDL particles migrate** from the blood and accumulate in the arterial intima, forming pro-inflammatory particles.

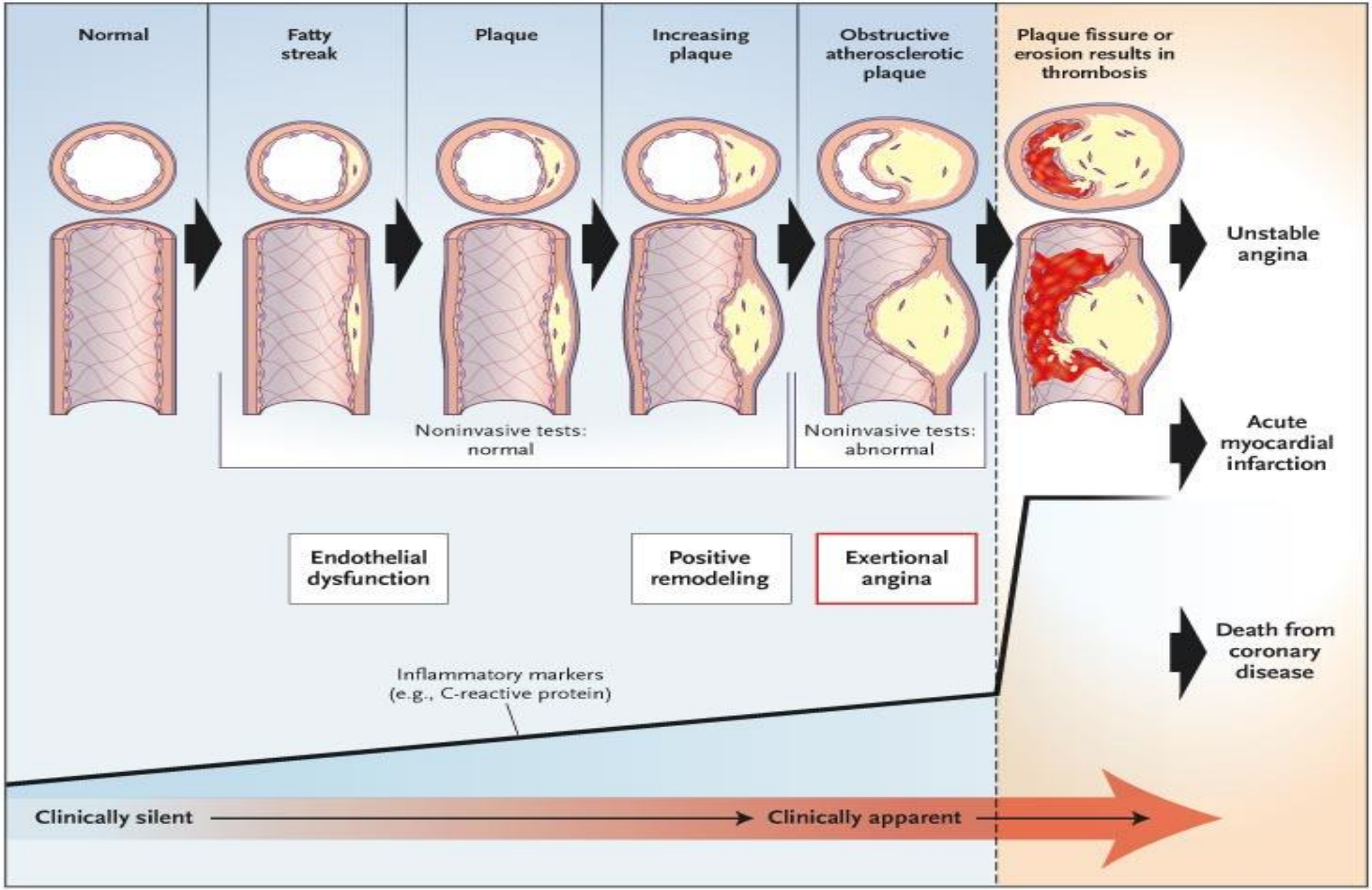
يؤدي هذا إلى تنشيط الخلايا البطانية، التي تفرز جزيئات الالتصاق.

- This results in the **activation of endothelial cells**, which secrete **adhesion molecules.**

خلايا العضلات الملساء، التي تفرز الكيموكينات وعوامل الجذب الكيميائي، وبالتالي تجذب الخلايا الوحيدة إلى جدار الشريان.

- **Smooth muscle cells, which secrete chemokines and chemoattractants**, thereby recruiting monocytes to the arterial wall.
- Upon entry, **monocytes transform into macrophages**, which engulf the accumulated lipids to form **foam cells** which aggregate to form a lipid core.
- Plaque rupture occurs **when the fibrous cap becomes thin** and partially destroyed which leads to the **development of thrombus and ultimately coronary syndrome.**

عند الدخول، تتحول الخلايا الوحيدة إلى خلايا بلعمية، والتي تبتلع الدهون المتراكمة لتكوين خلايا رغوية تتجمع لتكوين لب دهني. يحدث تمزق اللويحة عندما تصبح الطبقة الليفية رقيقة ومتضررة جزئيًا، مما يؤدي إلى تكوّن الخثرة، وفي النهاية إلى متلازمة الشريان التاجي.


Normal
Fatty streak
Plaque
Increasing plaque
Obstructive atherosclerotic plaque
Plaque fissure or erosion results in thrombosis
Unstable angina
Noninvasive tests: normal
Noninvasive tests: abnormal
Acute myocardial infarction
Endothelial dysfunction
Positive remodeling
Exertional angina
Death from coronary disease
Inflammatory markers (e.g., C-reactive protein)
Clinically silent
Clinically apparent

- **The prevalence and severity of atherosclerosis and IHD are related to two groups of risk factors:**

يرتبط انتشار وشدة تصلب الشرايين ومرض القلب الإقفاري بمجموعتين من عوامل الخطر:

I. Constitutional (non-modifiable) risk factors in IHD:

- Age
- Gender
- Genetics

• يرتب أولًا: عوامل الخطر البنيوية (غير القابلة للتعديل) في مرض القلب الإقفاري:
العمر
- الجنس
الوراثة

II. Acquired (Modifiable) risk factors in IHD:

- Hyperlipidemia.
- Hypertension.
- Cigarette smoking.
- Diabetes Mellitus.

عوامل الخطر المكتسبة (القابلة للتعديل) في مرض القلب الإقفاري:
فرط شحميات الدم. ارتفاع ضغط الدم.
تدخين السجائر. داء السكري.

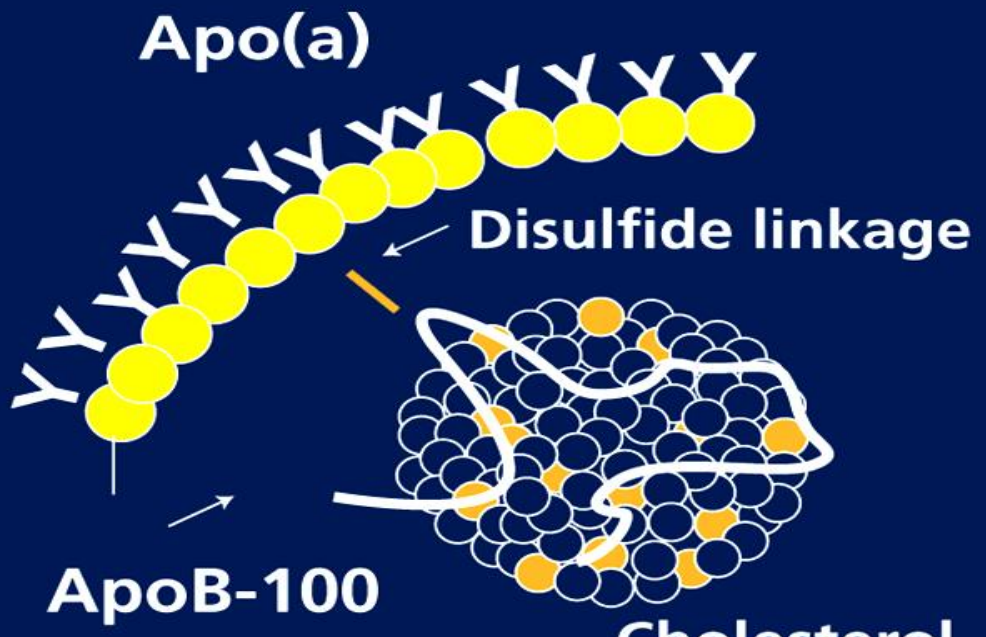
- **Additional risk factors:**

- Inflammation
- Hyperhomocystinemia
- Metabolic syndrome
- Lipoprotein (a) levels
- Factors affecting homeostasis
- Other factors

- الالتهاب
- فرط هوموسيستين الدم
متلازمة التمثيل الغذائي
- مستويات البروتين الدهني
( ) العوامل المؤثرة على التوازن

عوامل أخرى

Lp(a)



- genetically determined
- marked elevation after acute ischemic coronary syndromes
- structurally homologous to plasminogen
- competes with plasminogen binding sites on endothelial cell surfaces
- oxidized Lp(a) promotes atherosclerosis
- stimulates PAI-1 synthesis
- risk factor for CHD events in men (Lipid Research Clinic) and women (Framingham Heart Study)

• محدد وراثيا

ارتفاع ملحوظ بعد متلازمات نقص التروية الحادة في الشريان التاجي، متجانس بنيويًا مع البلازمينوجين

يتنافس مع مواقع ارتباط البلازمينوجين على أسطح الخلايا انية، ويعزز Lp(a) المؤكسد تصلب الشرايين، ويحفز تخليق PAI-1

عامل خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية لدى الرجال (عيادة أبحاث الدهون) والنساء (دراسة فرامنغهام للقلب)

Stein JH and Rosenson RS. *Arch Intern Med* 1997;157:1170.

Pathogenesis of Atherosclerosis

- Historically, there have been two dominant hypotheses to explain the progress of the disease:

• تاريخيًا، كانت هناك فرضيتان سائدتان لتفسير تطور المرض:

  - *one emphasizes intimal cellular proliferation.*

تركز إحداهما على تكاثر الخلايا في الطبقة الداخلية للشريان، بينما تركز الأخرى على التكوين والتنظيم المتكرر للخثرات.

  - *the other focuses on the repetitive formation and organization of thrombi.*

- Recently, the *response-to-injury hypothesis* which views *atherosclerosis as a chronic inflammatory and healing response of the arterial wall to endothelial injury was adopted.*

مؤخرًا، تم اعتماد فرضية الاستجابة للإصابة التي تنظر إلى تصلب الشرايين على أنه استجابة التهابية وشفائية مزمنة لجدار الشريان لإصابة البطانة الداخلية.

Atherosclerosis is produced by the following pathogenic events:

ينتج تصلب الشرايين عن الأحداث المرضية التالية:

- **Endothelial injury**, which causes (among other things) increased vascular permeability, leukocyte adhesion, and thrombosis.

- إصابة البطانة الوعائية، والتي تسبب (من بين أمور أخرى) زيادة نفاذية الأوعية الدموية، والتصاق الكريات البيضاء، والتخثر.

- **Accumulation of lipoproteins** (mainly LDL and its oxidized forms) in the vessel wall.

تراكم البروتينات الدهنية (بشكل رئيسي LDL وأشكاله المؤكسدة) في جدار الأوعية الدموية

- **Monocyte adhesion to the endothelium**, followed by migration into the intima and transformation into macrophages and foam cells.

التصاق الخلايا الوحيدة بالبطانة الوعائية، يليه هجرتها إلى الطبقة الداخلية وتحولها إلى خلايا بلعمية وخلايا رغوية.

- **Platelet adhesion**.

- التصاق الصفائح الدموية.

إطلاق عوامل من الصفائح الدموية المنشطة والخلايا البلعمية وخلايا جدار الأوعية الدموية، مما يحفز تجنيد خلايا العضلات الملساء، إما من الطبقة الوسطى أو من الخلايا السلفية المنتشرة في الدم.

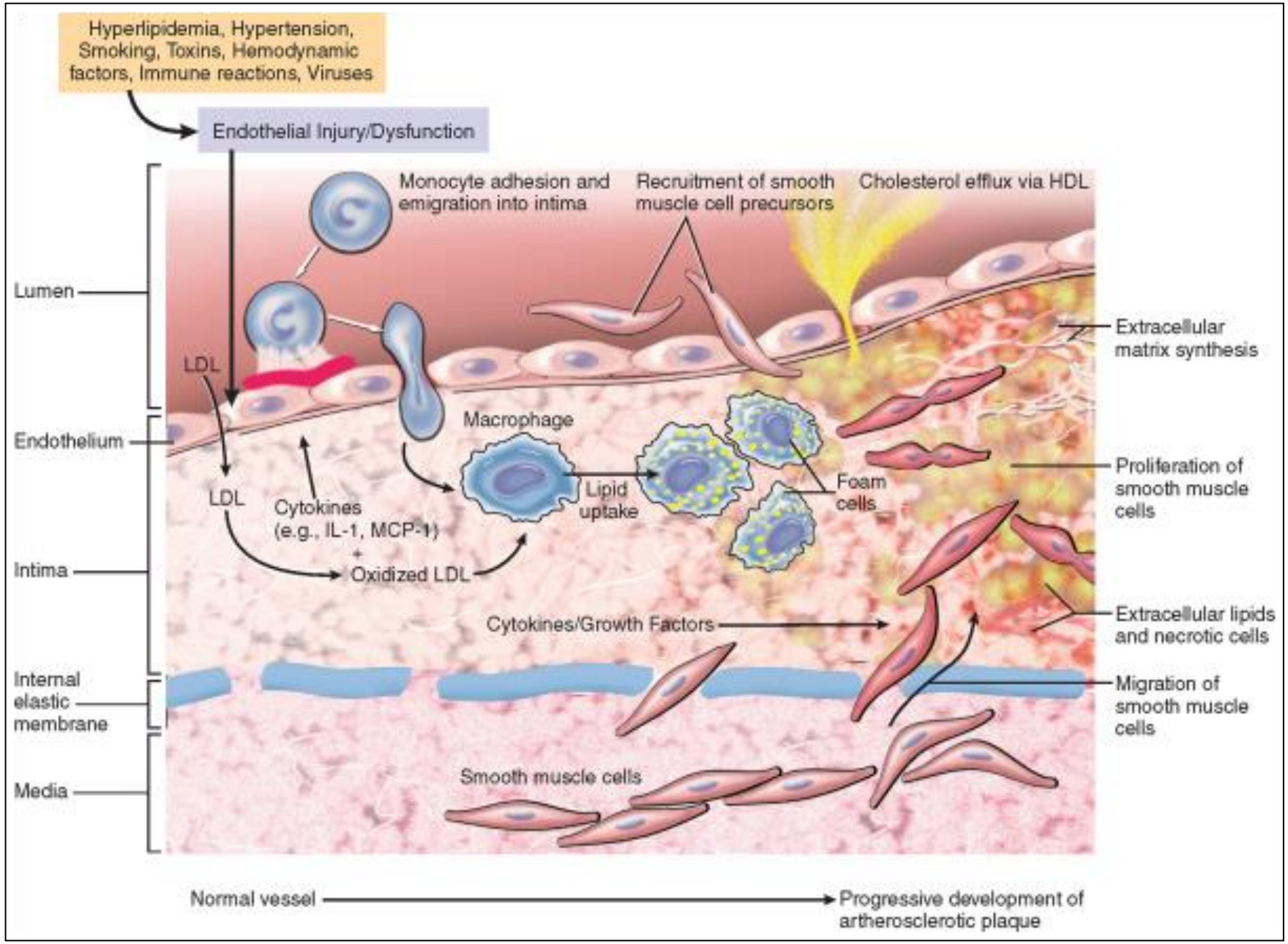
- **Factor release from activated platelets, macrophages, and vascular wall cells,** inducing smooth muscle cell recruitment, either from the media or from circulating precursors.

- **Smooth muscle cell proliferation and ECM (extracellular matrix which contains lots of inflammatory mediators and growth factors) production**.

تكاثر خلايا العضلات الملساء وإنتاج المصفوفة خارج الخلوية (ECM) (التي تحتوي على الكثير من الوسائط الالتهابية وعوامل النمو).

- **Lipid accumulation** both extracellularly and within cells (macrophages and smooth muscle cells).

تراكم الدهون خارج الخلايا وداخلها (الخلايا البلعمية والخلايا العضلية الملساء).


Hyperlipidemia, Hypertension, Smoking, Toxins, Hemodynamic factors, Immune reactions, Viruses
Endothelial Injury/Dysfunction
Monocyte adhesion and emigration into intima
Recruitment of smooth muscle cell precursors
Cholesterol efflux via HDL
Lumen
Endothelium
Intima
Internal elastic membrane
Media
LDL
LDL
Cytokines (e.g., IL-1, MCP-1)
Oxidized LDL
Macrophage
Lipid uptake
Foam cells
Extracellular matrix synthesis
Proliferation of smooth muscle cells
Extracellular lipids and necrotic cells
Migration of smooth muscle cells
Cytokines/Growth Factors
Smooth muscle cells
Normal vessel
Progressive development of artherosclerotic plaque

Consequences of Atherosclerosis

- The aorta, carotid, and iliac arteries (large elastic arteries) and coronary and popliteal (medium-sized muscular arteries) are targets for atherosclerosis.

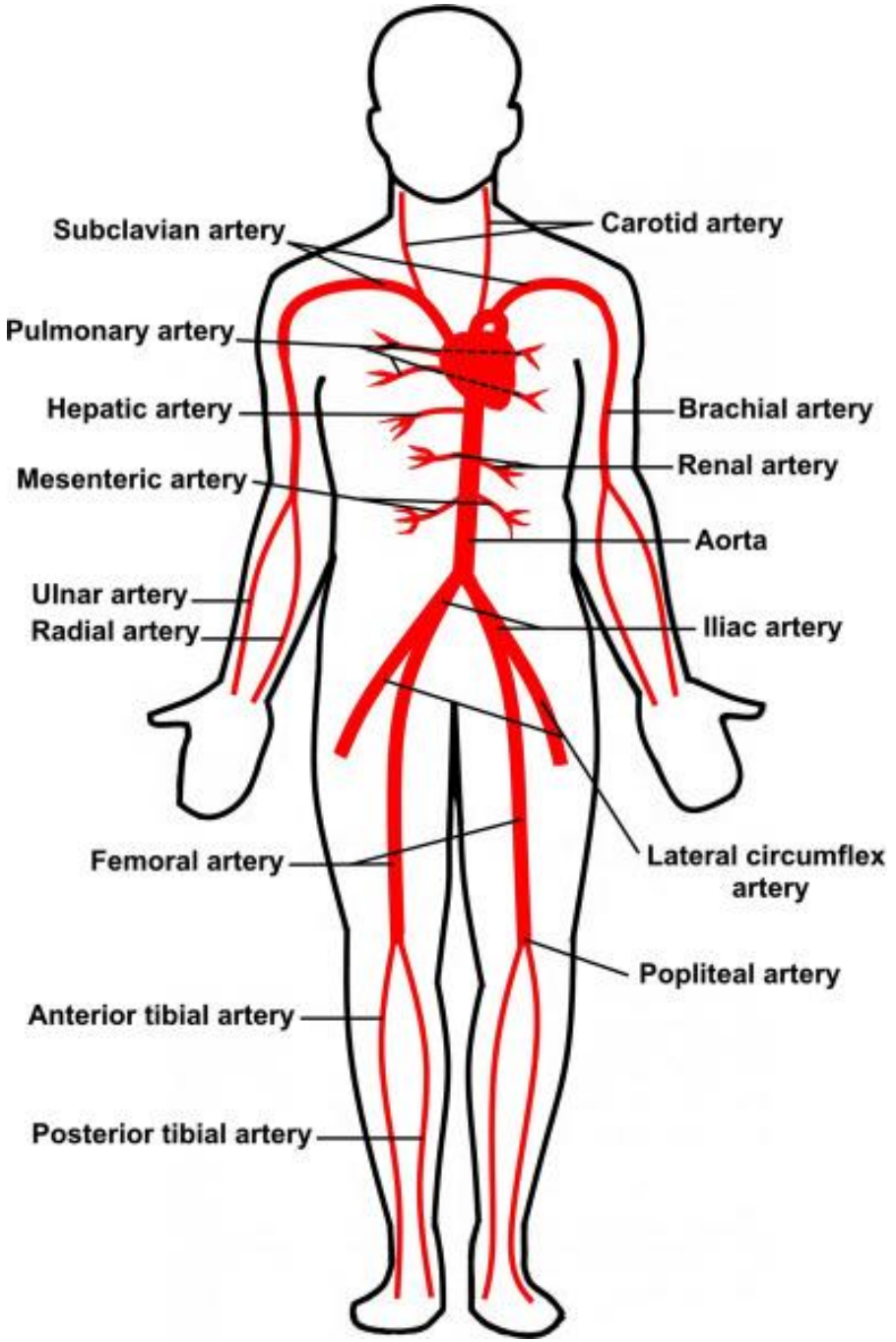
يُعد الشريان الأورطي والشريان السباتي والشريان الحرقفي (شرايين مرنة كبيرة) والشريان التاجي والشريان المأبضي (شرايين عضلية متوسطة الحجم) أهدافًا لتصلب الشرايين.

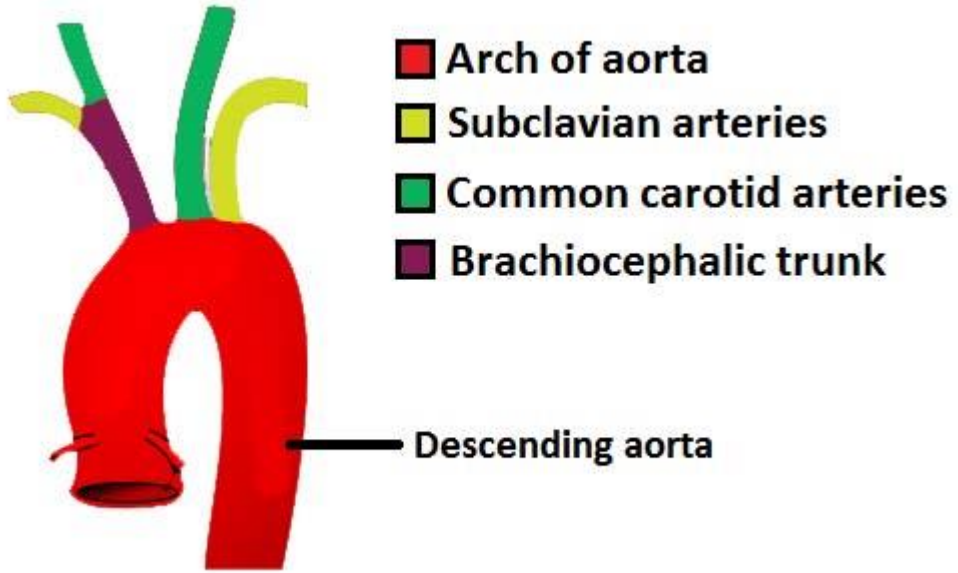
- Heart attack, stroke, aneurysm, and gangrene in the legs are potential consequences of the disease.

• من المضاعفات المحتملة لهذا المرض: النوبة القلبية، والسكتة الدماغية، وتمدد الأوعية الدموية، والغرغرينا في الساقين.

تعتمد النتائج الرئيسية على:

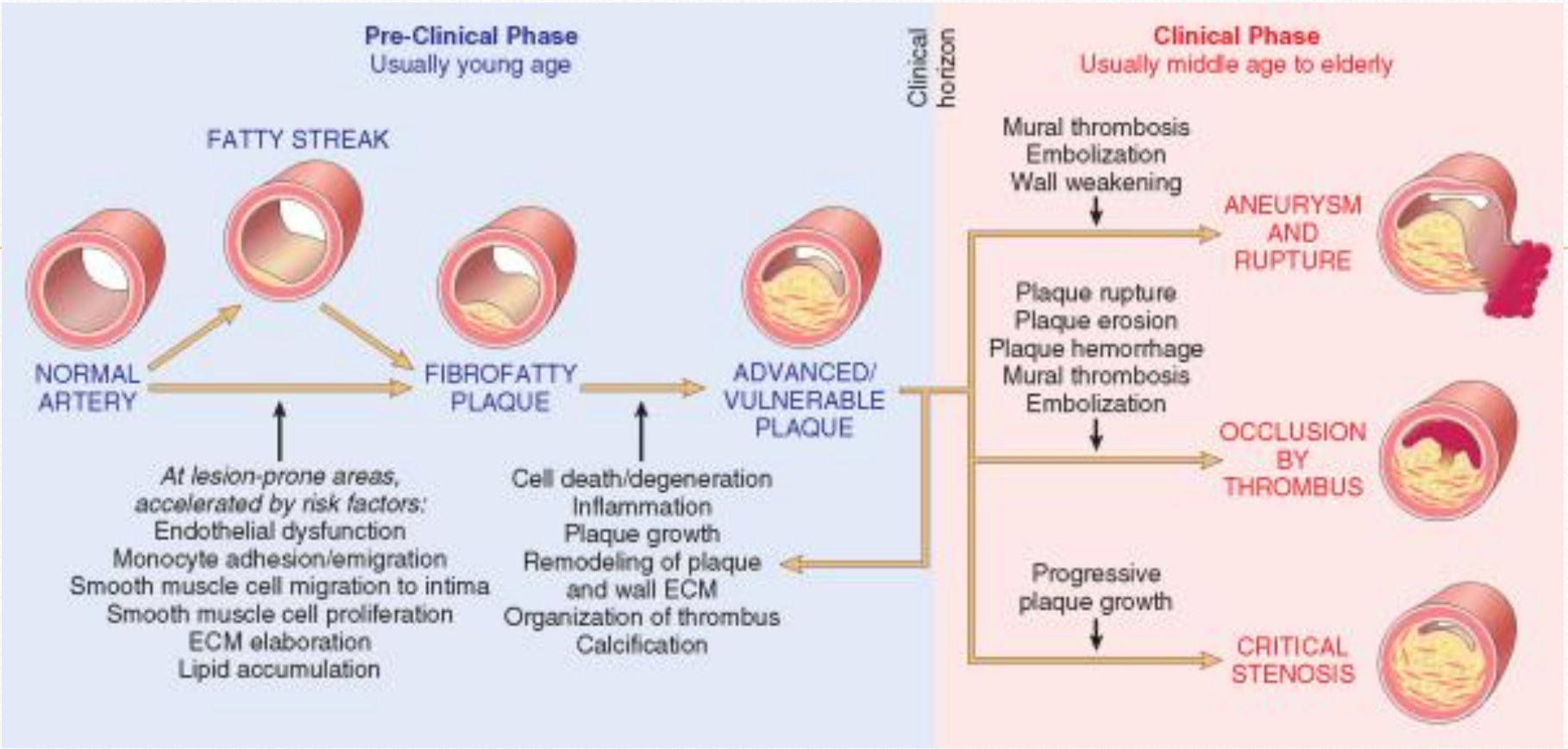
- The principal outcomes depend on:
  - The size of the involved vessels. حجم الأوعية الدموية المصابة.
  - The relative stability of the plaque itself. الاستقرار النسبي للويحة نفسها.
  - The degree of degeneration of the underlying arterial wall. - درجة تنكس جدار الشريان الأساسي.





تُعدّ الشرايين الأبهرية والسباتية والحرقفية (شرايين مرنة كبيرة) والشرايين التاجية والمأبضية (شرايين عضلية متوسطة الحجم) أهدافًا لتصلب الشرايين.

- The aorta, carotid, and iliac arteries (large elastic arteries) and coronary and popliteal (medium-sized muscular arteries) are targets for atherosclerosis.


Pre-Clinical Phase
Usually young age
Clinical horizon
Clinical Phase
Usually middle age to elderly
FATTY STREAK
NORMAL ARTERY
FIBROFATTY PLAQUE
ADVANCED/ VULNERABLE PLAQUE
At lesion-prone areas, accelerated by risk factors:
Endothelial dysfunction
Monocyte adhesion/emigration
Smooth muscle cell migration to intima
Smooth muscle cell proliferation
ECM elaboration
Lipid accumulation
Cell death/degeneration
Inflammation
Plaque growth
Remodeling of plaque and wall ECM
Organization of thrombus
Calcification
Mural thrombosis
Embolization
Wall weakening
ANEURYSM AND RUPTURE
Plaque rupture
Plaque erosion
Plaque hemorrhage
Mural thrombosis
Embolization
OCCLUSION BY THROMBUS
Progressive plaque growth
CRITICAL STENOSIS

1. تضيق تصلب الشرايين:

1. Atherosclerotic stenosis:

سيؤدي ضعف تدفق الدم إلى إصابة نقص التروية نتيجة انسداد حرج في وعاء دموي صغير.

- Compromised blood flow WILL lead to ischemic injury secondary to *critical* occlusion of a small vessel.

- Total circumference expansion due to outward remodeling of vessel media is an adaptive mechanism before an injury commences.

يُعد التوسع الكلي للمحيط بسبب إعادة تشكيل الطبقة الوسطى للأوعية الدموية للخارج آلية تكيفية قبل بدء الإصابة.

- At 70% fixed occlusion, clinical symptoms surface (Stable angina).

عند انسداد ثابت بنسبة 70%، تظهر الأعراض السريرية (ذبحة صدرية مستقرة).

- The effects of vascular occlusion ultimately depend on arterial supply and the metabolic demand of the affected tissue.

تعتمد آثار انسداد الأوعية الدموية في النهاية على الإمداد الشرياني والطلب الأيضي للأنسجة المصابة.

2. Acute plaque change

يتبع تمزق اللويحة على الفور تجلط وعائي جزئي أو كامل مما يؤدي إلى احتشاء حاد في الأنسجة (مثل احتشاء عضلة القلب أو الدماغ).

- **Plaque rupture is promptly followed by partial or complete vascular thrombosis resulting in acute tissue infarction (e.g., myocardial or cerebral infarction).**

تندرج تغيرات اللويحة في ثلاث فئات عامة:

- **Plaque changes fall into three general categories:**

  - **Rupture/fissuring**, exposing highly thrombogenic plaque constituents

التمزق/التشقق، مما يكشف مكونات اللويحة شديدة التخثر

  - **Erosion/ulceration**, exposing the thrombogenic subendothelial basement membrane to blood

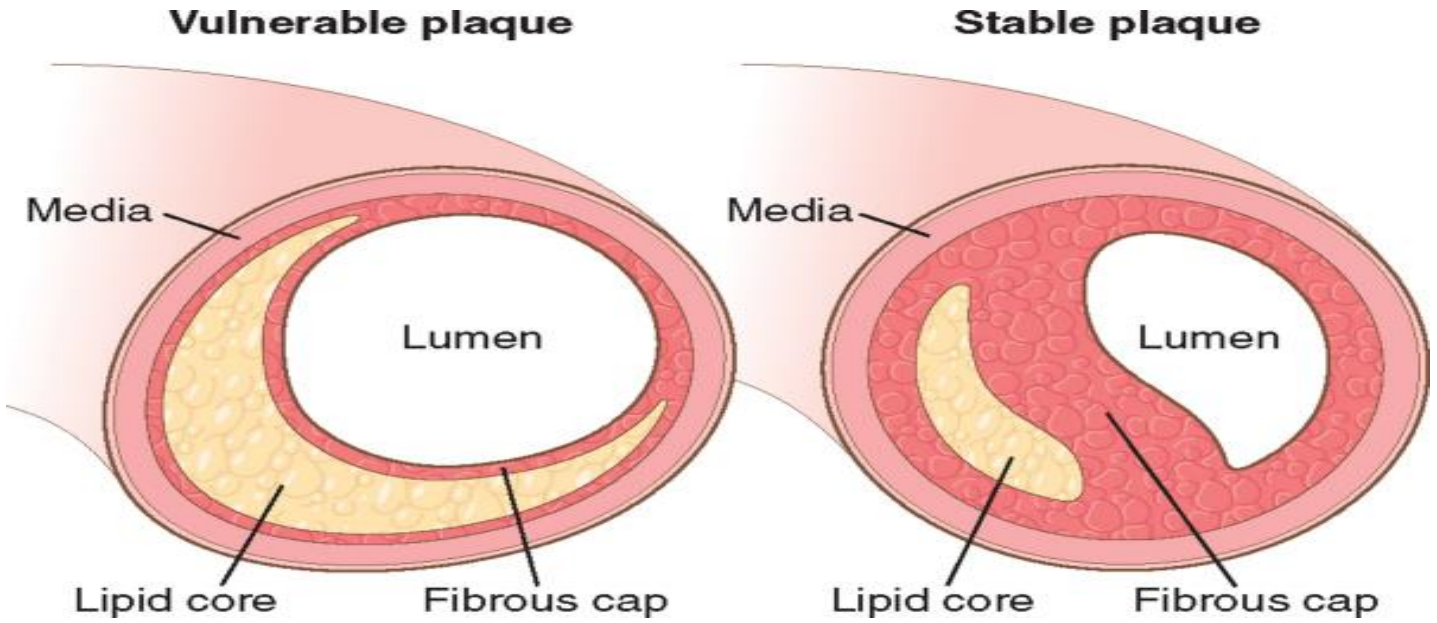
التآكل/التقرح، مما يكشف الغشاء القاعدي تحت البطاني المسبب للتخثر للدم

  - **Haemorrhage** into the atheroma, expanding its volume

النزيف في التصلب العصيدي، مما يزيد من حجمه

- The events that trigger abrupt changes in plaque configuration are complex and include:
  - Intrinsic factors (e.g., plaque structure and composition)
  - Extrinsic factors (e.g., blood pressure, platelet reactivity)

الأحداث التي تُحفز تغييرات مفاجئة في تكوين اللويحة معقدة وتشمل:
- عوامل داخلية (مثل بنية اللويحة وتكوينها)
- عوامل خارجية (مثل ضغط الدم، تفاعل الصفائح الدموية)



3. Thrombosis

يُعد التجلط (الجزئي/الكلي) المرتبط بتمزق اللويحة أمرًا بالغ الأهمية في نشأة متلازمات الشريان التاجي الحادة.

- Thrombosis (partial/total) associated with a disrupted plaque is critical to the pathogenesis of the acute coronary syndromes.

- **Thrombus superimposed on a disrupted partially stenotic plaque converts it to a total occlusion.**

يؤدي تراكب الخثرة على لويحة متضيقة جزئيًا إلى تحويلها إلى انسداد كلي.

- **In other coronary syndromes luminal obstruction by thrombosis is usually incomplete and will disappear with time.**
- **Mural thrombus in a coronary artery can also embolize.**

في متلازمات الشريان التاجي الأخرى، يكون انسداد التجويف بسبب التخثر عادةً غير مكتمل ويختفي مع مرور الوقت. يمكن أن تنتقل الخثرة الجدارية في الشريان التاجي أيضًا عن طريق الانصمام.

4. Vasoconstriction

- **Vasoconstriction at sites of atheroma is stimulated by:**

يتم تحفيز تضيق الأوعية الدموية في مواقع تصلب الشرايين بواسطة

(1) circulating adrenergic agonists

(1) ناهضات الأدرينالين المنتشرة :

(2) locally released platelet contents

(2) محتويات الصفائح الدموية المحررة محليًا

(3) impaired secretion of endothelial cell relaxing factors (nitric oxide) relative to contracting factors (endothelin) as a result of endothelial cell dysfunction

(3) ضعف إفراز عوامل استرخاء الخلايا البطانية (أكسيد النيتريك) مقارنة بعوامل الانقباض (الإندوثيلين) نتيجة لخلل في وظيفة الخلايا البطانية

(4) mediators released from perivascular inflammatory cells.

(4) الوسائط المنطلقة من الخلايا الالتهابية المحيطة بالأوعية الدموية.

Thank You