



لجان الدفوعات

PATHOPHYSIOLOGY

MORPHINE ACADEMY

محاضرة 15/3/2026

+

فيديو التيمز

يعطيكم العافية جميعا 🦊
بهاد الملف في تفرير ريكورد الدكتور والفيديو اللي نزلته على
ال Teams وحتيت شرح الدكتور تحته السلايد الي بتحكي
عنه عشان ما تتلخبطوا وتخلصوا بسرعة وبالتوفيق وسامحوني
لو في غلط

هلا إحنا بلشنا المرة الماضية بالprimary causes of hyperlipidemia وأخذنا كم category؟ خمسة صح. أخذنا الكاتييجوري الأولى بزيد فيها chylomicron، صح. الثانية في عنا نوعين A وB، حكيينا A بزيد فيها فقط LDL وB بزيد فيها LDL زائد VLDL. التايب الثالث بسميه familial dysbetalipoproteinemia، هذا يكون ب affect على ApoE اللي يكون موجود على IDL. وفي عنا التايب الرابع، ايش بزيد فيه؟ VLDL. وبزيد فيه triglyceride. مالكم يا جماعة؟ متذكركم شو أخذنا المرة الماضية؟ أخذنا عن lipoproteins صح، وكل lipoprotein ايش نوع apolipoprotein اللي يكون موجود عليه وكيف ب affect على الفنكشن تبعه. هلا المفروض كونك إنت فاهم ايش lipoprotein و ايش apolipoprotein، هلا رح ناخذ كل primary أو كل category ونحكي ايش بصير فيها بناءً على اللي إحنا فهمناه. هذا هو يا جماعة، بتعتمدوا على هذا الجدول: النوع الأول ايش بزيد فيه؟ chylomicron. النوع الثاني A: LDL بس، الثاني B: LDL وVLDL، النوع الثالث: IDL، النوع الرابع: VLDL، والنوع الخامس: VLDL و chylomicron. اتفقنا وين ما تشوف chylomicron لحاله، يعني ما بزيد من الريسك تبع atherosclerosis لأنه فقط بزيد triglyceride، يعني مين اللي ما بزيد الريسك؟ النوع الأول بس. لكن اتفقنا إنه وين ما تشوف LDL أو VLDL بزيد من الريسك تبع atherosclerosis، ولكن حكيينا VLDL بتزيد من premature atherosclerosis، ليش سميناه premature؟ لأنه بصير على عمر أقل من المتوقع. هلا رح نمر عليهم واحد واحد. النوع الأول للأسف في أشياء بدك تحفظها، خصوصاً بالsecondary causes of hyperlipidemia، لأن في أشياء ما راح تفهمها إلا بعد ما نخلص كل السيستمات بالباثولوجي.

يعني ليه بنربط السكرية بارتفاع الكوليسترول اودا triglyceride رح نفضها بعين

أول نوع يزيد فيه chylomicron، هذا بسميه familial LPL deficiency أو capillary lipoprotein lipase deficiency، يعني عندهم ارتفاع بالـ chylomicron ليش؟ لأنه triglyceride مش عم يتكسر، ليش؟ لأنه في مشكلة بالإنزيم المسؤول عن تكسير triglyceride وهو capillary lipoprotein lipase. ففي حال في مشكلة بهذا الإنزيم، ممكن يكون ApoC-II طبيعي، ولكن مش كل الناس، يعني النوع الأول ممكن يكون الخلل بالـ capillary lipoprotein lipase أو الخلل بـ ApoC-II أو ممكن يكون عندهم ApoC-III اللي بيشتغل عكس ApoC-II. هلا هون VLDL بهذا النوع بيكون طبيعي، لأنه أصلاً ما انتقلت من chylomicron لـ VLDL. متى بتزيد أعراض هذا النوع؟ إذا أكلت triglyceride أو fatty acids بنسبة أكبر، كل ما زاد الأكل يزيد chylomicron.

هو يعني؟ التهاب البنكرياس فيه؟
هدول الناس بعانوا من manifestation بعض الـ signs و الـ symptoms اول شي يكون عندهم pancreatitis، لأنه تراكم fatty acids أو triglyceride بالبنكرياس بعمل التهاب، وكمان عندهم hepatosplenomegaly، تضخم بالكبد والطحال لأنه الدهون بتتجمع فيهم، وكمان عندهم abdominal pain بسبب انو الـ hepatosplenomegaly بتضغط على الـ abdominal cavity الـ peritoneal cavity. حكيك لك بدي تميز نوع xanthomas بكل نوع، بالتايب الأول نوع الـ xanthomas يكون eruptive xanthomas

Familial LPL deficiency

الانزيم الـ CPC

بمستغل؟
وجود الـ ApoC-II

انزيم صرف
الدهون
↓

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

يكثر الـ TG في
فيه

- Familial LPL deficiency is rare.

لـ مرضت عالمي نادر

يتم التشخيص بناءً على انخفاض أو غياب نشاط الإنزيم، رغم وجود بلازما طبيعية أو Apo 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.

بصبراً د³ طبيعي في الـ ApoC-II مع الـ المرض

الانزيم مستغل

الانزيم مستغل

LPL ← معكده

المستغل الـ ApoC-II

Familial LPL deficiency

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

- 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.
- **Symptom severity is proportional to dietary fat intake and consequently to the elevation of chylomicrons**
- **Accelerated atherosclerosis is not** associated with the disease.

هلا النوع V هو النوع الخامس، ليش ربطه مع النوع الأول؟ لأنه النوع الأول بزيد chylomicron، والنوع الخامس V بزيد chylomicron و triglyceride. بدك تميز بين الخامس والرابع. طيب الـ V لما تشوفه لحاله اي نوع؟ الخامس. ايش بزيد فيه؟ chylomicron، يعني نسبة triglyceride أعلى بكثير من الكوليسترول، فهدول بزيد عندهم triglyceride. نفس الشيء ممكن يصير عندهم pancreatitis وممكن يصير عندهم abdominal pain، زيادة عليه ممكن يصير عندهم damage للـ nerves الموجودة بالـ peripheral organs، فهذا بسميه polyneuropathy، يعني damage لمجموعة من الـ peripheral nerves. هلا الـ ريسك هون: في ريسك atherosclerosis؟ نعم، ليش؟ لأنه في عننا VLDL، ووجود VLDL يعني في ريسك of atherosclerosis

Familial LPL deficiency

- Type V (VLDL and chylomicrons):

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

هلا النوع الثاني، إحنا أخذنا النوع الأول والخامس. النوع الثاني حكيانا A و B، شو بزيد فيه؟ LDL، هذا سميناه familial hypercholesterolemia، والنوع الثاني B سميناه familial combined hyperlipidemia. هلا النوع الثاني A زاد عندنا LDL، هدول أكثر ناس عندهم ريسك يصير عندهم atherosclerosis. هلا هدول ينقسموا إلى homozygous و heterozygous. سؤال: ليش هدول الناس بصير عندهم زيادة بال LDL أو بالكوليسترول؟ يا بيكون المشكلة ب ApoB-100 أو بال LDL receptor، وكلهم genetic. إذا واحد عنده homozygous familial hypercholesterolemia، ما عنده LDL receptors على الخلايا، فكل الكوليسترول بضل بالدم، وال LDL يكون عالي جداً. أما ال heterozygous، عنده نص ال LDL receptors موجودين والنص الثاني مش موجود، فمين أعلى ريسك؟ ال homozygous أعلى ريسك من ال heterozygous. سؤال: هذا النوع شو نوع ال xanthomas؟ tendon xanthomas و corneal arcus، وهذا هو جمع دهون حوالين القرنية، وهذا يكون بالنوع الثاني A.

Familial hypercholesterolemia

- **Characterized by:**

- a. Selective elevation in the plasma level of LDL.
 - b. Deposition of LDL-derived cholesterol in tendons (xanthomas) and arteries (theromas). + Corneal Arcus >> Dominant
 - c. Inheritance as an autosomal dominant trait with homozygotes more severely affected than heterozygotes.
- 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.

Familial hypercholesterolemia

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

طبيب النوع الثالث، سميناه dysbetalipoproteinemia، المشكلة بـ ApoE الموجود على IDL (remnant of VLDL)، فهدول بكون عندهم زيادة بـ triglyceride وزيادة بالكوليسترول. شو نوع ال xanthomas؟
eruptive xanthomas و palmar xanthomas بدك تعرف نوعهم. هدول بصير عندهم premature atherosclerosis.

Dysbetalipoproteinemia Recessive

- **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);
 - **Tuberous or tuberoeruptive xanthomas** (bulbous cutaneous xanthomas);
 - **Severe atherosclerosis** involving the coronary arteries, internal carotids, and abdominal aorta. **Premature atherosclerosis**

Dysbetalipoproteinemia

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

هلا النوع الثاني ال B،

familial combined hyperlipidemia،

شو بزيد فيه؟ LDL و VLDL، فال LDL بعمل mature atherosclerosis وال VLDL بعمل premature atherosclerosis، فبنحكي بشكل عام بزيد risk of atherosclerosis لأنه النسب بتختلف. هلا النوع الرابع IV، شو بزيد فيه؟ VLDL، وهذا بزيد triglyceride، ويععمل premature atherosclerosis، والشيء المميز فيه: ما فيه xanthomas

فعشان هيك بحكي لك هون لأنه ال patterns يعني VLDL و LDL مرات مين الأعلى ومين الأقل ما بيكون consistent عند الشخص، فعشان هيك هم ما بحكوا لك هذا بزيد 100% mature atherosclerosis أو بزيد 100% premature atherosclerosis، فإحنا بنحكي بشكل عام بزيد risk of atherosclerosis لأنه نسبة lipids رح تتغير من شخص لشخص

Familial combined hyperlipidemia

- Characterized by elevations in total cholesterol and triglycerides, decreased HDL, increased apolipoprotein B, and small, dense LDL.
- It is associated with premature CHD and may be difficult to diagnose because lipid levels do not consistently display the same pattern.

هلا النوع الرابع IV شو بزيد فيه؟ VLDL

، فهذا بزيد risk of atherosclerosis نعم، اللي هو premature atherosclerosis .
شو بزيد فيه؟ triglyceride بزيد فيه أكثر من cholesterol .
شو بميز النوع الرابع؟ حكيت لكم: ما فيه xanthomas

Type IV hyperlipoproteinemia

- Two genetic patterns:
 - **Familial hypertriglyceridemia**, which does not carry a great risk for premature CVD,
 - **Familial combined hyperlipidemia**, which is associated with increased risk for cardiovascular disease.

Type IV hyperlipoproteinemia

- 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.

طبعاً يا جماعة غالباً رح تلاحظ إنه في عندك مثلاً بحكي لك هذا النوع بزيد عند obese, عند الناس اللي بيكونوا diabetic, عند الناس اللي بيكون عندهم uric acid عالي. معظم الأنواع بتزيد عند الناس اللي بيشربو alcohol واللي بيكونوا obese واللي عندهم uric acid عالي واللي عندهم diabetes عالي. ليش؟ ما راح تفهم، ما رح تقدر تعمل linking بينهم إلا لما تخلص الكورس، رح تعرف كل واحد ليش بيعمل حسب الميكانيزم بكل disease ليش يؤدي لهذا النوع من hyperlipidemia. وفي عندك بعض الأنواع من drugs بتزيد أيضاً من hyperlipidemia, بس أنا بحكي لك بشكل عام diuretics, شو يعني diuretics؟ مدرات البول، خصوصاً thiazides و ال Beta blockers اللي بتعمل بلوك لل sympathetic nervous systems و ال oral contraceptive drugs

زي progesterone و estrogen. هدول كلهم عوامل ممكن تؤدي، زي diabetes و obesity وارتفاع uric acid، لزيادة الريسك إنه يصير hyperlipidemia. خلصنا من primary

بالنسبة لل secondary للأسف إنك بدك تضطر تحفظها، وعادةً نحن يا بنجيب سؤال يا ما بنجيب، طيب ليش؟ لأنه أوريدي إنت ما رح تفهم كل شيء بس من الشرح ومش سهل عليك، رح تضطر تحفظ، أنا ما بحب الحفظ بس بال pathophysiology في أشياء حفظ ولكن رح تعتمد على فهمك للفيسيولوجي، تعالوا نحكي عندك مثلاً secondary causes، يا بيكون سببها disease ثاني يا بيكون سببها medication، صح، هلا رح ناخذ شو أسباب hypercholesterolemia، شو يعني hypercholesterolemia؟ زيادة cholesterol، ال hypo-cholesterolemia نقص cholesterol، ال hypertriglyceridemia زيادة triglyceride، تعالوا مثلاً على أسباب تعمل زيادة بالكولسترول hypercholesterolemia

1 عندك الناس اللي عندهم hypothyroidism، شو يعني hypothyroidism؟ يعني T3 و T4 قليل، فكر معي ليش؟ لأنه metabolism قليل يعني حرق الدهون قليل، فشو بصير؟ نسبة الكوليسترول عالية،

2 Obstructive liver disease

يعني مليان fats، هلا ناخذ liver disease، فليش بحكي لك ما رح تفهم كل شيء إلا لما تخلص، لأنو في ستيبات رح نأخذها بعدين عندك obstructive liver disease، هذول شو مشكلتهم؟ بتتجمع الدهون جوا liver مع كل المركبات والمكونات اللي بتتصنع فيه، شو بصير؟ بتتضخم، بعد ما يتضخم شو ممكن يعمل؟ ينفجر، بعد ما ينفجر شو بصير بالكوليسترول اللي تصنع؟ بيطلع على blood، فهذول الناس شو بكون عندهم؟ hypercholesterolemia،

3 هذا nephrotic syndrome B انو نقصد بروتين بلبول راهم واحد رح نفعده ال Albumin الكبر بروتين البروتين بالدم له بصير به يصنع بروتينات
↓
LDL
ال nephrotic syndrome رح ناخذه بالrenal كل الناس اللي بيكون معهم hypoalbuminemia شو يعني hypoalbuminemia؟ نسبة ال albumin الموجودة بال plasma قليلة بيكون الكوليسترول عالي دائماً ليش شو ال LDL شو اسمه شو اسمه ال lipoprotein شو ال lipoprotein protein زائد lipid
الدكتورة مكي هادي بس Chab والمنطق انه لارج يزيه ال LDL اظهر بنعرون
بمع ناخذه بالورينال
فإذا واحد عنده أصلاً نسبة البروتينات قليلة فما راح يتكون عندك ال lipoprotein LDL فشو بصير نسبة الكوليسترول عالية طيب

4 anorexia nervosa

هذول الناس اللي بس ياكلوا أي شيء شو بيعملوا فيه؟ بستفرغوا في ناس بتكون خايفة إنها تنصح فكل ما بتاكل أكل شو بصير فيها؟ بتعمل vomiting وبتستفرغ هذول anorexia nervosa هذول شو دائماً ال liver عندهم بصنع كوليسترول فبيكون عندهم hypercholesterolemia

هذول يا جماعة الناس بيكون عندهم ال hemoglobin نسبته قليلة لغاية الآن لا يوجد أي reason ليش نقصان ال heme بتعرفوا ال heme جزء من ال hemoglobin ليش إذا نقص ال heme بصير عندهم ال hypercholesterolemia أوكي لكنه هو سبب من ارتفاع ال hypercholesterolemia

هلا ال medications الأدموية رح تلاحظ بكل الأنواع اللي رح ناخذها تقريباً متساوية أنا بيهمني تركز على thiazides بيهمني تركز على beta blockers طيب طبعاً بدي أحكي لك عن شغلة في وحدة قبل ال beta blockers بكون موجود قبلها اللي هي ال IS، ايش ال IS بتعرفوا؟
Intrinsic sympathomimetic agent،
طيب؟ بكون beta agonist إلها يعني بتشتغل زي ال sympathetic
طبعاً رح تحكوا لي كل هاي الأدموية حفظ، بس اقرأهم ماشي، مش حفظ صم، لأنه زي ما حكيت لك حتى أعطيك مثلاً بال inflammation رح أعطيك شو هم ال immunosuppressants، وحدة منهم إنتو بتعرفوا أكيد ال glucocorticoids، شو بيعملوا؟ هو ال immunosuppressant صح و anti-inflammatory صح، رح ناخذه بال inflammation، ماشي، مثلاً في عندك أدموية زي ال mirtazapine، هذا شو الميرتازابين؟ بستخدموه مثلاً بال اكتئاب، رح ناخذه يوم ناخذ عن ال somatosensory pain، فإنت هاي الأدموية أوريدي نحن رح نذكرها بس رح نذكرها بمكانها، بس ممكن إنت بعض الأشياء يعني هاي الأشياء مقسمه، في شيء بيستخدم لل acne يعني للحبوب الي ع الجلد رح ناخذها بال inflammation، في شيء بيستخدم ال immunosuppressant، في شيء بيستخدم ال anti-inflammatory، في شيء بيستخدم ال suppression لل sympathetic nervous system، فهذا الشيء رح نمر عليه

Lipoprotein Abnormalities: 2° Causes

• Hypercholesterolemia:

- 1 Hypothyroidism
سویچ زید کا تے محقق
- 2 Obstructive liver disease
بیم
- 3 Nephrotic syndrome
- 4 Anorexia nervosa
- 5 Acute intermittent porphyria

• Medications:

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

hypertriglyceridemia
شو يعني؟ زيادة بال triglyceride
obesity, diabetes mellitus .

↪ LPL
capillary lipoprotein بقلل insulin لأنه سكري ليش؟ لأن diabetes mellitus؟
lipase، يعني بيعمل destruction، فشو بصير بنسبة triglyceride بتزيد. في عنا
lipodystrophy، يعني توزيع الدهون بكون مختلف، يعني مثلاً واحد ناصح بأماكن معينة أكثر من
أماكن ثانية، إذا فحصت له lipids بتلاقي triglyceride أعلى بكثير من cholesterol، فالناس الي
عندهم توزيع الدهون مختلف بكون عندهم زيادة triglyceride. في كمان
hypertriglyceridemia، هذول بكون عندهم مشكلة، glycogen storage disease.
في ناس بعملوا ileal bypass surgery، بيشيلوا جزء من ileum، وأصلاً chylomicron بتتصنع
بالintestine، فإذا شلت الجزء المسؤول عن تصنيعها شو بصير؟ triglyceride بده يزيد.
sepsis bacteria، البكتيريا بتشتغل زي insulin بتعمل destruction لل capillary

الغرض عكس

lipoprotein lipase .
pregnancy, acute hepatitis, systemic lupus erythematosus,

هذا مرض مناعي كل خلايا الجهاز المناعي بتهاجم الخلايا الطبيعية، أول signs بيكون rash بكل
الجسم، مش بمكان معين، وبيضل لفترة طويلة. في عنا بالوقت الحالي الأطفال بتجي لهم
حساسية ولكن بضل فترة قصيرة بعدين بتروح هذا مو هذا المرض

● Hypertriglyceridemia

- Obesity.
- DM.
- Lipodystrophy.
- Glycogen storage disease.
- Ileal bypass surgery.
- Sepsis.
- Pregnancy.
- Acute hepatitis.
- Systemic lupus erythematosus.

● Medications

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

hypcholesterolemia

شو يعني؟ نقص بالكوليسترول، مثال عليه malnutrition، سوء تغذية، malabsorption، سوء امتصاص، cancer، proliferative disease زي cancer، في عندك abetalipoproteinemia، هذول عندهم مشكلة بتصنيع البروتينات، و chronic liver disease، لاحظ chronic liver disease بتعمل hypcholesterolemia، و hepatitis. هذا الحكي ما رح تفهمه إلا لما تاخذ السيستمات. من هون وطالع المهم تعرف lipoproteins و apolipoproteins و ممين بزيد risk of atherosclerosis، وتعرف التاييز و ممين بزيد بكل نوع. هلا النورمال LDL و VLDL و HDL و triglyceride و total cholesterol، أنا ما بدي تحفظ الأرقام، بالمستشفى بيعطوك النورمال رينج، هذا مهم أكثر بالفارما. الجزء الأخير اللي ضل هو كيف تتكون clots مثل ما شرحنا بال ischemic heart disease.

cancer،

chronic infection disease، acquired immunodeficiency syndrome،

واحد tuberculosis، tuberculosis رح ناخذه إن شاء الله أخذته بال pathophysiology بس رح أحكي بشكل مفصل إن شاء الله بال respiratory system و Monoclonal gammopathy.

هذول عندهم مشكله بتصنيع البروتينات

و chronic liver disease، لاحظ chronic liver disease بتعمل hypcholesterolemia، و hepatitis بتعمل hypertriglyceridemia و ال obstructive liver disease بتعمل hypercholesterolemia

علشان صرح يا بيبه سؤال

فاضع يا ما بيبه



هذا الحكي ما رح تفهمه إلا لما تاخذ السيستمات

● Hypocholesterolemia:

- Malnutrition.
- Malabsorption.
- Myeloproliferative diseases.
- Chronic infectious diseases:
 - Acquired immune deficiency syndrome
 - Tuberculosis
- Monoclonal gammopathy.
- Chronic liver disease.

● Low high-density lipoprotein:

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

اوكي طيب هلا من هون وجاي رح احكي الاشياء المهمة اللي بتهمني انك تعرفها هون وبدي اركز ارجع احكي بجوز مش الكل كان الكل موجود من هاي السلايد وجاي في small record السلايد اللي جاي شو اصلا هلا اللي ظل علينا بhyperlipidemia انا اهم شيء تكون عارف ايش هم الlipoproteins وايش هم الapolipoproteins اللي بكون عليهم ومين هم بزيدوا من الrisk تبع الatherosclerosis طيب مش كثير اركز premature اهم شي يزيد الrisk كمان بدي تعرف مين الtype ما بعمل وايش هم اللي بكونوا موجود بكل نوع خلصنا عرفتوا تركز حلو الsection الثاني هلا راح اعطيك انا الnormal range للLDL والVLDL والHDL او triglyceride بتكون موجوده او total cholesterol تكون موجوده بالblood رح تحكوا لي هاي حفظ انا لا ما بحب انه تحفظوا الstandard values حتى عن بعض الاشياء بالطب حكوا لي مثلا عندك calcium عندك sodium بكون مثلا نسبته من كذا لكذا نحن هون مثلا شو كنا ناخذ بس كنا ناخذ hyponatremia اقل من كذا hypernatremia اكثر من كذا هم لا هم حتى الhypo بيرجعوا بصنفوه كاقسام والhypernatremia بصنفوه كاقسام هي يا جماعه دائما الnormal range يتم بالمستشفى يوم ما تعطيك الreport لاي مريض شو بتعطيك الnormal range طيب فاوريدي هلا ممكن دكتور الpharma يطلب منكم انكم تحفظوهم بس انا عندي بالpathophysiology ما رح اخليك تحفظ كم الnormal range تبع الLDL والVLDL بس بدي انا اشرح لك هذا الحكي بيهم الpharma اكثر من الباثو اما رح احكي لك النورمال range كيف بيطلعوا عليها وكيف بدمجوها اللي هو مع الmodifications اللي انت بتعملها بسميها lifestyle modifications هذا الجزء الاول اللي يضل الجزء الثاني اللي انا شرحته كيف تتكون الclots اذا متذكرين يوم شرحته بالischemic heart disease

رح يكون معلومتين زيادة عن مركب بيشتغل زي LDL موجود بجسمنا، مركب زي LDL exactly زي الstructure تبعه، وهو competitive على LDL receptor، ونفس الشيء بيزيد من risk تبع الatherosclerosis، وايش هم أنواع الarteries اللي بزيدوا من الريبسك أو الarteries اللي بصير فيهم الatherosclerosis. هاي الأشياء اللي ظلت. هلا هذا الsection الأخير كونه أنا شرحته، حكيت لزملائكم إنه في record أنا عامله لهاي السلايدات، من هون وطالع في record مخصص وبالتفصيل بشرح فيه هاي السلايدات، رح أزودكم فيه، + داخل record تكملة السلايدات رح يكون عن hyperlipidemia drugs، هذا مش داخل، هذا إلك عشان تنزله عندك. وضحت

هلا اطلعوا يا جماعة، لو إيجيت ما تقرأ أي lab test اللي هن LDL و total

شوفوا
الجدول
واطلعوا
للشرح
ش

Total cholesterol		
<200	Desirable	cholesterol و HDL و triglyceride، كيف
200–239	Borderline high	كنا نصنف؟ زي ما عملنا
240	High	بالhypertension، إذا ارتفع من كذا لكذا
LDL cholesterol		
<100	Optimal	stage 1، إذا ارتفع أكثر stage 2، كل ما
100–129	Near or above optimal	زادت الstages شو بصير؟ بزيد risk. نفس
130–159	Borderline high	الشيء يوم تعمل lipid profile، في ناس
160–189	High	HDL و LDL قليل وهذا ممتاز، في ناس
190	Very high	LDL و HDL الاثنين عالي، هون بنطلع على
HDL cholesterol		
<40	Low	total cholesterol، إذا كان normal ما
60 mg/dL	High	بعطيه medication، بس إذا LDL عالي
Triglycerides		
<150	Normal	total و medication، triglyceride و cholesterol عالي لازم
150–199	Borderline high	medication، ونوع
200–499	High	medication بختلف حسب إذا المشكلة
500	Very high	cholesterol أو triglyceride، وفي ناس

عندهم الاثنين عالي ⁴¹ وفي ناس

All values unit are mg/dL

عندهم ال TG و ال TC و ال LDL

اوكي طيب دائماً المريض طبعاً بالدرجة الاولى انت بتحاول تعمل له lifestyle modifications، هلا رح نحكي عنه قبل ما تبلش معه بأي medications، اذا هو still هو not diagnosed و هو lipid level تبعه على الborderline، هذا اللي بدي احكي لك اياه هون، شو يعني على الborderline؟ يعني تعال على cholesterol، الكولسترول المفروض افضل شيء يكون نسبته اقل من 200، طيب اذا كان من 200 ل239 فهو على الborderline، فهذول الناس اللي على الborderline بنبلش اول شيء معهم lifestyle modifications، بحكي له هلا رح تشوف اذا بتدخن وقف التدخين، العب رياضة، غير نمط اكلك، طيب فهذا الشيء اللي نحن اذا كان، احسنت النوم كمان، هذا اللي كان البيشنت على الborderline، طيب هلا اذا كان 240 لا يعني نحن هون بلشنا

علاج، نفس الشيء عندك LDL، في عندك طبعاً شيء اسمه optimum، انه افضل شيء يكون اقل من 100، اذا كان من 100 ل129 بعده ترى optimum، طيب، من 130 ل159 هذا borderline، اغلب الناس اللي بيجوا على الborderline وبيكونوا صغار بالعمر يعني عمرهم 20-30 هذول بيكون عندهم family history، طيب على الاكيد بيكون عنده تاريخ عائلي، فهذا دائماً وين يجيك؟ على الborderline بعمر صغير، ممكن يصير عنده premature atherosclerosis، فلازم في هاي الحالة نعمل له lifestyle modifications for two weeks، اذا ما زبط مباشرة لازم تبلش معه treatment بالmedications

HDL cholesterol

عكس LDL، كل ما كان عالي ممتاز، فبالعكس اذا كان قليل بزيد من الrisk تبع atherosclerosis، فاذا كان اقل من 40 بكون سيء، اذا كان اعلى من 60 ممتاز

لاحظ كاتب لك من 200-499، high من 150 الى 199، اعلى من 200 بصير borderline الtriglyceride، very high فوق 500

بتعرف ليش؟ هلا المرة الماضية حكيت لكم عن enzyme موجود بالliver، هذا بصنع rate-limiting step في تصنيع الكولسترول، فحكيت لك في دواء اسمه statins حالياً بستخدموه، شو بيعمل؟ بعمل blockage لهذا الenzyme، اللي هو اسمه HMG-CoA reductase، هلا هذا الstatin بقلل LDL، وبيقلل triglyceride نعم بس بنسبة قليلة، عشان هيك مرات شو بيعملوا؟ اذا واحد عنده LDL عالي وبيقلل triglyceride عالي، بطلعوا على مستوى triglyceride، اذا مثلاً حوالي 300 ما يعطوه fibrates او statins، يعطوه niacin

بشوفوا بجوز statin يقلل الاثنين إذا ما ضبط، هون لازم يعطوه treatment للترايجليسرايد، و ع الأغلب بزبطه متى ما بزبطه متى؟ إذا كان تقريباً أكثر من 400-500، بهاي الحالة لازم يعطوه treatment للترايجليسرايد هلا يا جماعة هاي ال risk factors اللي بتزيد من حدوث hyperlipidemia زي اللي أخذناها بالatherosclerosis، تذكروا حتى الريسك بيختلف حسب gender، male و female، premenopausal و postmenopausal، إذا كانت بتأخذ OCP أو smoker أو لا، مثلاً العمر: الرجل ≤ 45 سنة، المرأة ≤ 55 سنة، إذا في family history ل premature coronary heart disease، تذكروا ischemia مش disease واحد، أي نقص بال blood supply لأي organ، بنزل ضمن الاسكيميا فأى واحد عنده History من أي مرض اله علاقه بالاسكيميا فهذا ك risk factor، أو cigarette smoking، أو hypertension، أو low HDL و بحسب لك إذا patient high risk أو moderate أو low risk، متى يعتبره high risk؟ إذا كان ال risk الي حكينا هم أكثر من 20%

شو يعني عندك كم risk factors؟ خمسة، يعني واحد عنده family history وهو smoker و عنده hypertension، فهذا يعتبر high risk حلو في هالحالة ال goal تبع LDL ما بيكون borderline، بيكون optimal لأنه الريسك أعلى، كل ما كان الريسك أعلى ما بزبط معك borderline بدك optimal، فهذول عندهم مثلاً ال goal تبع LDL أقل من 100 ولسه أقل من 70 أحسن، كل ما زاد الريسك يعني أنت بحاجة تنزل LDL قد ما بتقدر طيب هلا عندك moderate risk

مثلاً بس smoker و عنده Family history تقريباً من 10 ال 20% من ال 5 risk factors بتطلع شو ال optimal عنده أقل من 130 على ال borderline طيب لو إجيت على الناس low risk، ال goal أقل من 160 هلا هذا ال goal كيف بدك تحققه؟ بشغلتين، الشغلة الأولى lifestyle modifications، والشغلة الثانية تعمل له drug، أول إشي شو بدك تبلش؟ lifestyle modifications

إذا بعد ما عملت lifestyle modifications وكان أكثر من 100 لازم تبلش فيه drug therapy

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)

Cigarette smoking

Within the past month

Hypertension

(140/90 mm Hg or taking antihypertensive medication)

Low HDL cholesterol

(<40 mg/dL)^b

^aDiabetes regarded as coronary heart disease (CHD) risk equivalent.

^bHDL 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)	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

^aSome 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.

^bAlmost 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

هنا في عندك calculation نحسب LDL: بتأخذ - HDL - total cholesterol
VLDL = triglyceride/5، ممكن يجي عليها سؤال أو لا،

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.

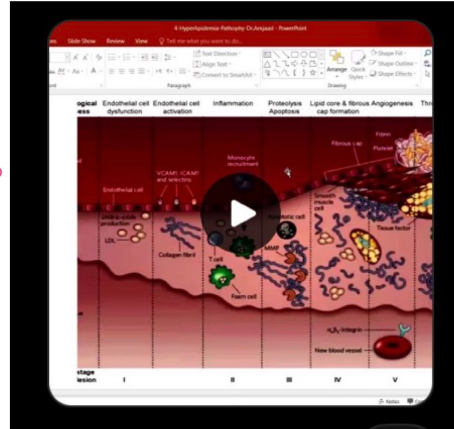
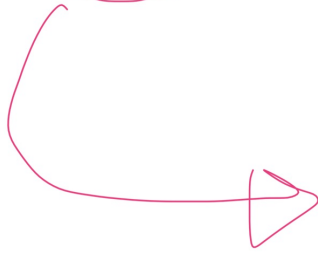
هنا من هون وطالع أنا شرحته كله كيف بتتكون clots وال endothelial function كامل، هذا رح أنزل عليه تسجيل، وبرجع بشرح كيف تكونت ال clot، plus معلومتين: في بروتين بيشتغل زي LDL اسمه Lp(a)، زي apoB-100 اللي على LDL بس هذا عليه apo(a)، وال structure تبعه زي LDL، فالناس اللي عندهم زيادة Lp(a) بزيد عندهم risk of atherosclerosis، يعني لو بالامتحان واحد عنده type I primary hyperlipidemia وعنده Lp(a) عالي نعم بزيد الريسك، ولو واحد عنده VLDL عالي و Lp(a) عالي ايش ال type of primary؟ (الاعتدب رح بجاد)

١١B لا نو ١١B هو ارتفاع Lp(a) و VLDL لكن لا هذا النوع الرابع هو نفس ال structure لكن ليس LDL

ال Risk كاع ال atherosclerosis رح يكون عالي

وهذا genetically طبيعياً مش المفروض يكون موجود عنا، بعض الناس بيكون موجود عندهم وبعض الناس لا، فما بزيط أدخله بال categorization تبعت primary hyperlipidemia، المعلومة الثانية اللي أنا ما شرحتها أو ممكن حكيتها اللي هم types of arteries اللي بكون عندها high risk إنه يصير فيها clots، شو هم؟ aorta، carotid، iliac، وال iliac اللي تحت قبل femoral، وكمان أماكن ال bifurcation (التقاطع)، هدول بكونوا high risk، أنا بركز على carotid وعلى aorta، وهي أنواع ال arteries اللي ممكن بزيد عندها risk of atherosclerosis، وهيك بكون خلصت topic تبع hyperlipidemia، بدي تركز على primary types مين بيزيد ومين لا، شو الأسباب، ال apolipoproteins الموجودة، شو نوع xanthomas، وبرجع أكد على pathophysiology لتكون clots لأنه أكيد رح يجي عليها سؤال، يعطيكم العافية.

ظننا الـريـجود هـلأ رح نبلش تفرغ فيـدو التيمز



* هون كاتبت كل فقرة وين شرحها بالملامح
[الترقيم اي مكتوب تحت هو رقم السلاية اي تحت]

ادعولي ازيط واجيب الرخصت !!

1 هلا بالبداية يا جماعة عنا atherosclerosis، إحنا بنسميه hardening of arteries، يعني صار عنا قساوة بالarteries، تمام، ليش صار عنا قساوة؟ نتيجة تجمع fat deposits أو plaque، نتيجة تجمع الدهون داخل الartery أدى إلى loss of elasticity، فقد مرونته، يعني بطل قادر يحافظ على vascular tone بين vasodilation و vasoconstriction، فهو عم يفقد elasticity

2 هلا mainly نحن تركيزنا على atherosclerosis ولكن أحياناً ممكن يمر عليك بعض المصطلحات، مثلاً ممكن يمر عليك مصطلح arteriolosclerosis، هذا عبارة إذا صار عنا injury أو ischemic injury أو ischemia فقط بالsmall arteries أو arterioles، شو يعني هذا الحكي؟ رح تشوف إنه atherosclerosis بصير بالmajor arteries الموجودة بالجسم، وهو اللي راح أركز عليه، عبارة عن أربع types of arteries مثل carotid arteries وغيرها، هم اللي بصير فيهم atherosclerosis، لكن إذا صار هذا الشيء بالsmall arteries أو arterioles بصير اسمه arteriolosclerosis، مرات في عندك calcific deposits، ليش سمينها calcific؟ لأنه صحيح هي deposits عبارة عن fat و oxidized LDL ولكن ممكن أيضاً يتجمع calcium داخلها، وفي نوع بنسميه Monckeberg medial sclerosis، بصير غالباً عند الناس أكبر من 50 سنة، ولكن مثل ما حكيت لك تركيزنا على atherosclerosis

شرح
اللاذ 48
مورد
↓

طيب هلا هي اللي حكيت لك عنها كيف بصير عنا fat deposit، داخلها center وخارجها fibrous cap، اتفقنا إنه هذا السنتر mainly فيه calcium و oxidized LDL، وفي عنا الكاب، الكاب عبارة عن smooth muscle cells وبينهم collagen، وحكيت لك إذا كان الكاب thin بنسميها unstable angina، وإذا كان thick بنسميها stable angina


Atherosclerosis

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

2 • There are three general patterns:

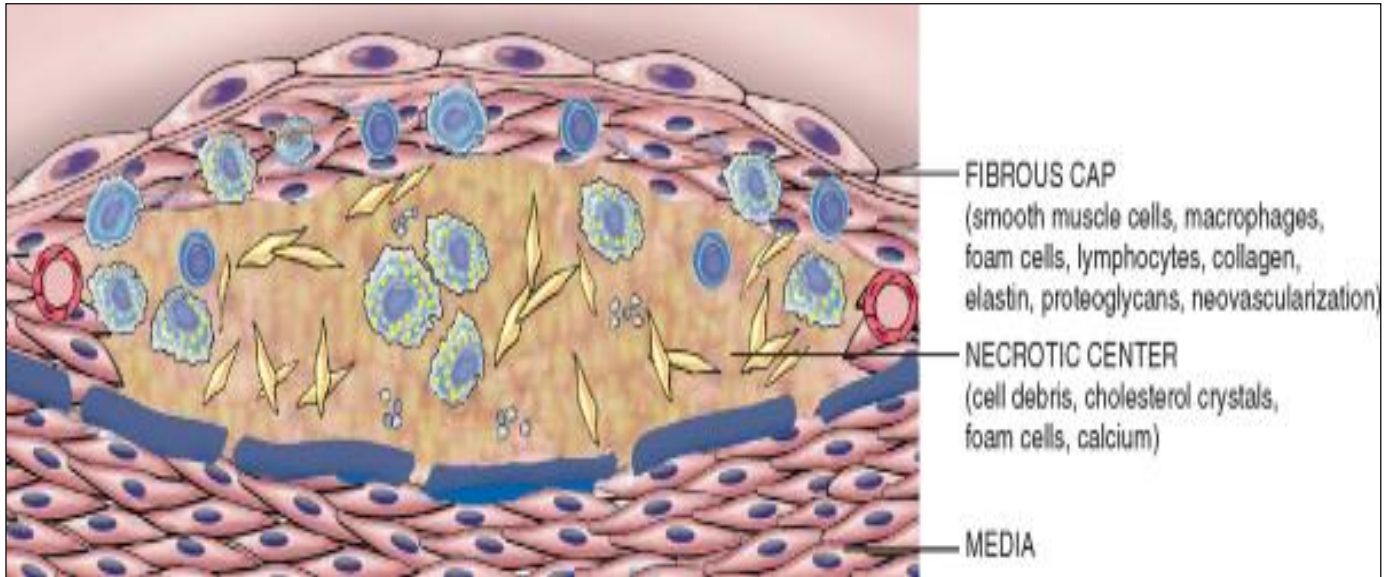
1. **Arteriosclerosis**, affects small arteries and arterioles and may cause downstream ischemic injury.

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



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.
- 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.
 - هلا زي ما شرحنا بتكون عندك plaque، هاي plaque بتعمل obstruction لل blood flow، وإذا كبرت أكثر وأكثر وصار عندك thin cap fibrous وصار قطره صغير ممكن يؤدي إلى rupture، وبالتالي بيعمل thrombosis، لأنه بهاي المرحلة بصير platelet aggregation وcoagulation، وبالتالي بصير ضعف بال blood vessel
- **Atherosclerotic plaques can:**
 - obstruct blood flow
 - rupture leading to thrombosis
 - weaken the underlying media and thereby lead to aneurysm formation.



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

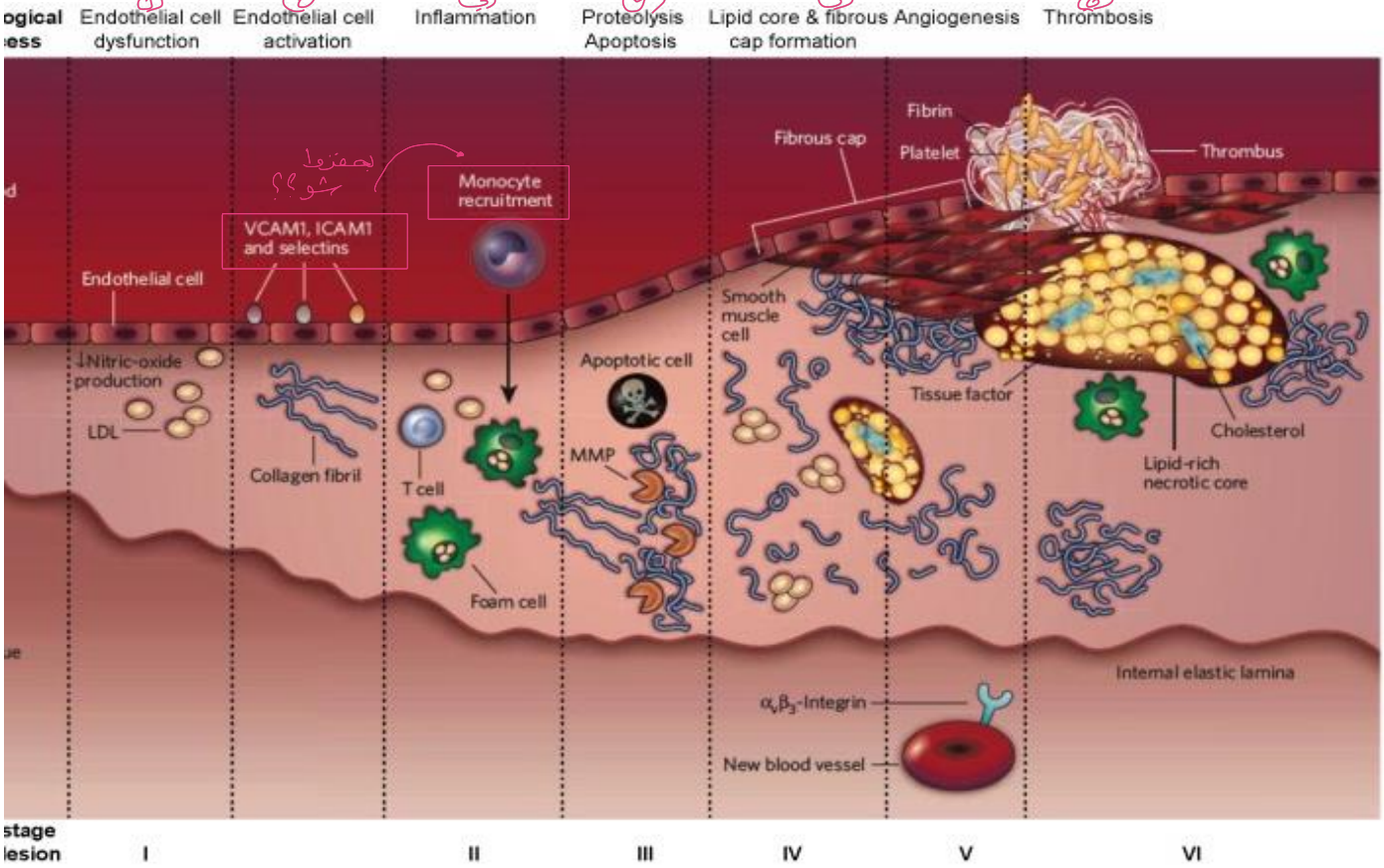
شو هاي المراحل خليني أرجع أعيد لكم إياهم بالشكل السريع، إنه في البداية حكينا بصير عنا عبارة عن endothelial dysfunction، ما رح أشرح بالتفصيل شرحته بالمحاضرة بس رح أشرح بالشكل العام، إنه ال endothelial cell بصيبيها عبارة عن dysfunction نتيجة مثلاً some risk factors مثل endothelial dysfunction، فحكيت لـ endothelial cell ال normal anti-inflammatory function هي بتعمل normal anti-inflammatory function، بتحافظ على ال balance ما بين vasoconstriction و vasodilation ممتاز، وبتحافظ على ال smooth blood flow، بس إنه أنا صار عندي نتيجة هاي risk factors صار عندي ال endothelial cell dysfunction، فبتصير بالعكس هي بتحفز على ال inflammation، بتحفز على ال coagulation، ما بتحافظ على ال vascular tone، فبتعمل عنا mainly vasoconstriction، هلا بحكي لك ال dysfunctional endothelium بتعمل على إفراز بعض ال adhesion molecules مثل VCAM و ICAM و selectins، هذول جماعة الثلاث مركبات عبارة عن chemical compounds، بتعمل على إفرازهم ال dysfunctional endothelium، هي اللي راح تحفز اللي حكيته أنا إنه ال monocytes تيجي على هذا المكان، هلا مثل ما اتفقنا ال blood يمشي فيه LDL تمام، ال LDL بتصير له oxidation عن طريق لأنه هاي ال dysfunctional endothelium مش فقط بتعمل على إنتاج اللي هي ال adhesion molecules مثل VCAM و ICAM و selectins، أيضاً بتعمل على إفراز ال oxygen free radicals، ال oxygen free radicals بتعمل على إفراز ال adhesion molecules مثل VCAM و ICAM، وال oxidized LDL إلى ال LDL، ال oxidized LDL بتعمل على إفراز ال adhesion molecules مثل VCAM و ICAM، ال selectins مهمتهم إنهم يحفزوا إنه ال monocytes يجوا على هذا المكان

اتفقنا ال monocytes لأنه صار عنا ال dysfunctional endothelium بتزيد ال permeability لل endothelial cells فهي ال monocytes بتدخل إلى الطبقة الثانية، فبتوصل يعني بتدخل إلى داخل الطبقة الأولى وبتوصل إلى الطبقة الثانية اللي هي ال media عبارة عن smooth muscle، بتتحول ال monocytes لـ macrophages، بتبلش تعمل ال phagocytosis لل oxidized LDL فبتعمل لها زي بلعمة، طبعاً كل ما كان عنا جزيئات LDL أكبر راح ال oxidized LDL تبلع بشكل أكبر حتى تكبر هاي ال macrophages، بسميها أنا، هاي ما حكيته نسيته أحكيها، اللي هي بكون عنا إشي اسمه foam cells، هاي ال foam cells، ال smooth muscles اللي موجودة بالطبقة الثانية بصير لها عبارة عن proliferation، إنه بزيد أعدادها بشكل جداً كبير وبتعمل زي ال cap إحاطة مثل ما شرحت لكم حوالين هاي ال foam cells، فبصير عندك عبارة عن fatty deposit داخل الخلية، حوالين الخلية عبارة عن smooth muscle cells

واتفقنا بيكون بيناتهم ال collagen fibers أوكي، هاي إحنا بسميها ال atherosclerosis تصلب الشرايين، ولكن للأسف هاي عند stage معين رح تصير تعمل إشارات لعملية ال inflammation لأنها صارت ال dysfunctional endothelium، فبالعكس بتصير تحفز على ال inflammation وال inflammatory mediators بتصير تيجي على هاي المنطقة، وإذا صار ال cap thin وانفجر يؤدي هذا إلى إنه ال platelets الصفائح الدموية تيجي على هاد المكان

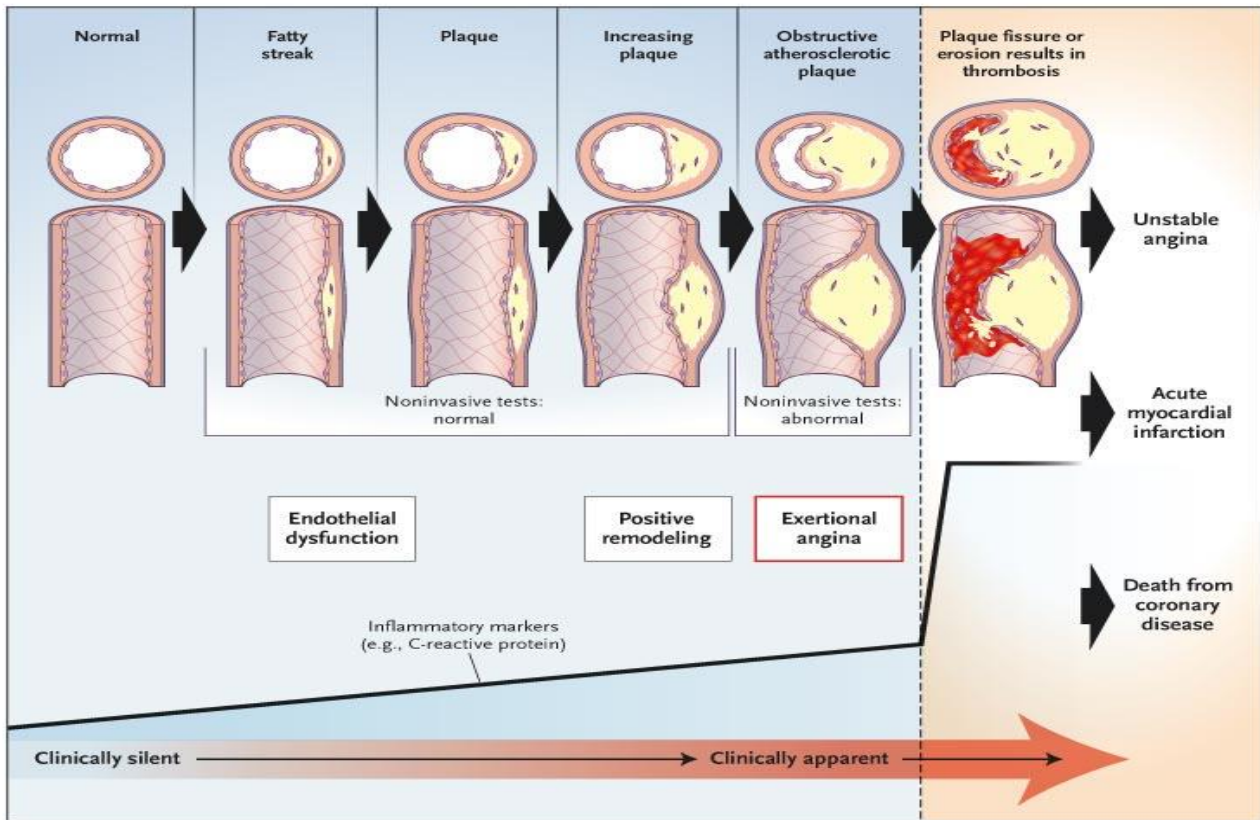
وبتعمل عنا ال coagulation اللي هي clot تمام، بتعمل عنا clot وهي نحن بنسميها ال atherosclerosis، فهي اللي أنا شرحت لكم إياها حالياً إنه ال LDL particles بتعمل migrate وبتوصل لل endothelium layer، ال endothelial cells بتعمل على إفراز ال adhesion molecules اللي بدها تحفز ال monocytes تيجي على المكان، ال monocytes بتتحول إلى ال macrophages بتصير تبتلع ال oxidized LDL فبتكون ال foam cells، حواليتها بتكون عبارة عن ال fibrous cap، هذا ال fibrous cap عبارة عن ال smooth muscles مع ال collagen proteins، ولكن over time لأنه ال core بصير مليون oxidized LDL وبصير يضغط على ال cap فبصير ال cap يكون thin، فيؤدي هذا نحن بنسميه ال unstable angina، ممكن بأي وقت قابل إنه يصير له ال rupture فيؤدي بالنهاية إلى ال coronary artery disease

المراحل



Due to endothelial dysfunction,

- **LDL particles migrate** from the blood and accumulate in the arterial intima, forming pro-inflammatory particles.
- This results in the **activation of endothelial cells**, which secrete **adhesion molecules**.
- **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**.



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

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

- Age
- Gender
- Genetics

تمام هلا ال non-modifiable وال
ischemic بال شرحناهم بال modifiable
heart disease شرحناهم نفسهم
بال atherosclerosis، اللي هم ال non-
،genetics و gender و modifiable: age
وال modifiable: hyperlipidemia و
diabetes و smoking و hypertension و
mellitus

II. Acquired (Modifiable) risk factors in IHD:

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

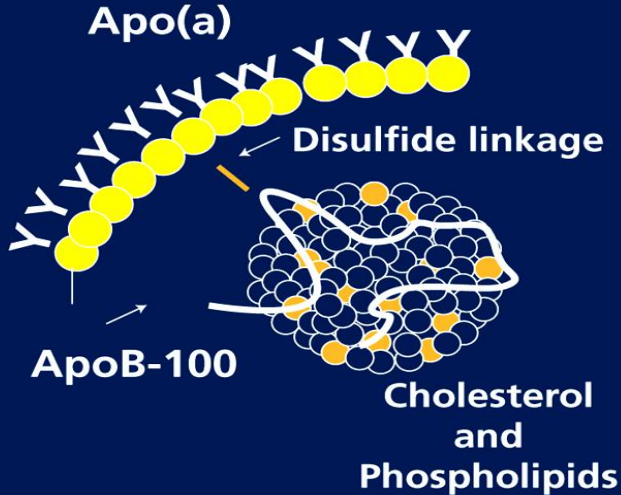
- **Additional risk factors:**

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

بتكون موجودة عند additional risk factors
الشخص ممكن إنها تؤدي إلى زيادة حدوث
اللي بيكون أصلاً عنده، atherosclerosis
، بأي جزء من جسمه inflammation
، عبارة عن ارتفاع hyperhomocysteinemia
homocysteine، metabolic
syndrome، هذول يا جماعة الناس اللي بيكون
ويكون hypertension عندهم ارتفاع بالضغط
hyperlipidemia عندهم ارتفاع بالدهنيات
ويكون diabetes وبيكون عندهم ارتفاع بالسكر
، body mass index، obese ناصحين وال
يعني metabolic syndrome فهذول بسميهم
أصلاً higher risk مجموعة أمراض بيكون عندهم
، atherosclerosis، إنه يصير عندهم
هذا راح أركز عليه حالياً، أو lipoprotein(a) level
أو اللي بتاكل exercise الناس اللي ما بتلعب
unhealthy diet،

هذا اللي راح أركز عليه يا جماعة اللي هو اسمه Lp(a)، اللي بدني إياك تعرف لي إياه إنه هذا lipoprotein، أوكي lipoprotein(a)، هذا يا جماعة lipoprotein(a) يشتغل زي LDL تمام، يعني كونه LDL يزيد من الـ risk للـ atherosclerosis معناته وجود Lp(a) أيضاً يزيد من الـ risk للـ atherosclerosis، رح ناخذ بروتين اسمه plasminogen، هذا plasminogen له علاقة بالـ coagulation cascade بعملية التخثر، رح ناخذ يا جماعة إنه أحياناً هذا Lp(a) هو موجود بالجسم، بصير يهاجم تمام، يهاجم الأماكن المفروض إنه يرتبط عليها الـ plasminogen، تمام، وبالعكس للأسف يزيد من الـ risk تبع الـ atherosclerosis، طبعاً هو لأنه يشبه شكل LDL، فهو متوقع إنه يكون عليه ApoB-100 زي LDL، فهذا lipoprotein(a) هو يزيد من الـ risk تبع الـ atherosclerosis، بيكون عليه apolipoprotein B و apolipoprotein(a)، exactly like LDL، عشان هيك هو يزيد من الـ risk تبع الـ atherosclerosis.

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)

هل ال pathogenesis للatherosclerosis exactly اللي شرحت لك إياه هلا، تمام إنه نتيجة endothelial بصير عندك عبارة عن endothelial injury، لأنه هذا ال endothelial injury صار بعديها بصير عنا oxidation لل oxidized form of LDL، ال monocytes بتعمل adhesion مع منطقة ال endothelium، بعدين بصير عندك عبارة عن platelet adhesion وبعدين بصير عنا عبارة عن smooth muscle proliferation اللي راح تكون cap حوالين هاي اللي هي ال plaque أو حوالين ال fat deposit، فبتبلش عندك inflammatory process، فييجي عندك a lot of inflammatory mediators

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

شرح من صلاية 59

طيب هلا بحكي لك شو الأشياء ال consequences اللي بتكون ناتجة من atherosclerosis، أول شيء بدي إياك تعرف إنه أكثر ال arteries الممكن إنه يصير فيها atherosclerosis اللي المذكورين هون جداً مهمين، هذول هم يا جماعة كمان المذكورين بالسلايد اللي بعدهم، اللي هي عندك ال carotid arteries اللي aorta بيكون طالع لجهة ال neck، في عنا ال iliac arteries اللي بكون لمنطقة الحوض، وفي عنا بمنطقة اللي هي ال legs اللي هو اسمه ال popliteal هذا بكون بمنطقة الرجل، فهدول ال main arteries اللي ممكن إنه يصير فيهم عنا atherosclerosis، إيش ال consequences اللي ممكن إنها تصير؟ واحد يصير عنده heart attack، يصير عنده جلطة قلبية، يصير عنده جلطة دماغية stroke، يصير عنده aneurysm، aneurysm يا جماعة معناها stenosis تضيق بالarteries، ويصير عنا gangrene، وبالتالي هذا الشيء طبعا بيعتمد ال outcome أو ال consequences

اللي بده يصير على عدة عوامل: ال size تبع ال blood vessels، ال plaque هي stable ولا unstable، لأنه إذا صارت unstable فيكون عنا risk عالي إنه للأسف يصير عنا rupture وتعمل ال myocardial infarction وتسكر ال transmural myocardial infarction وتسكر على كامل ال blood vessel

Pathogenesis of Atherosclerosis

- Historically, there have been two dominant hypotheses to explain the progress of the disease:
 - *one emphasizes intimal cellular proliferation.*
 - *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.

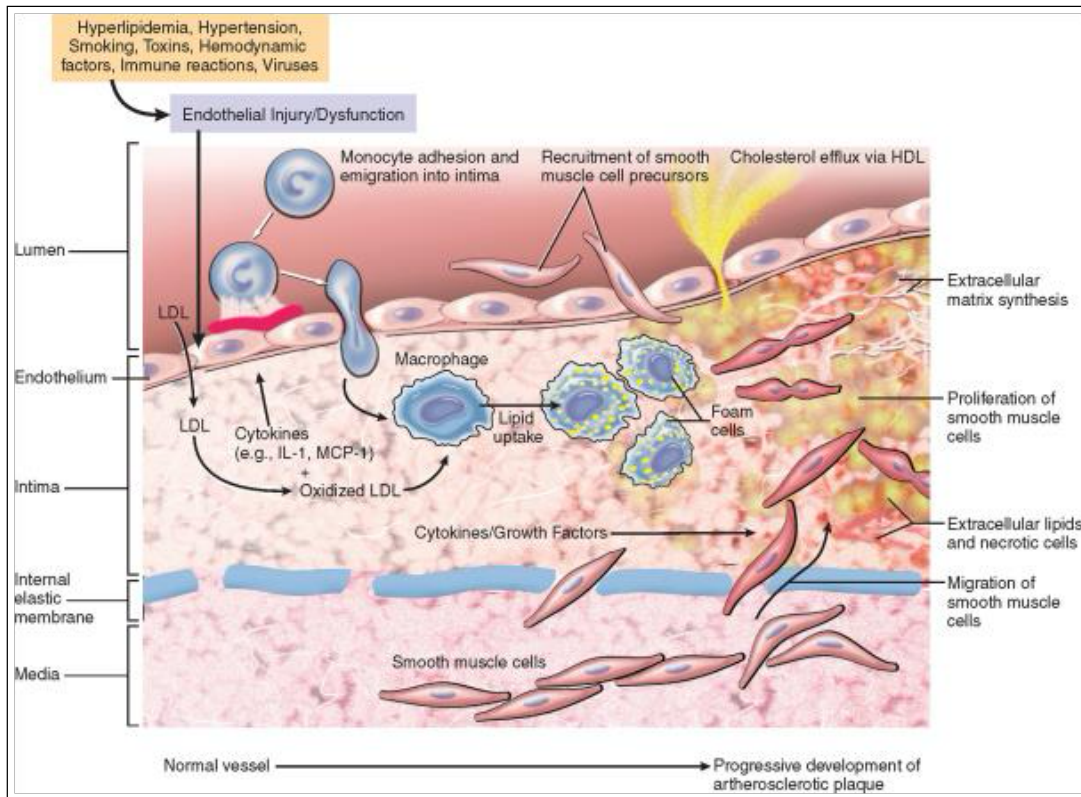
Atherosclerosis is produced by the following pathogenic events:

- **Endothelial injury**, which causes (among other things) increased vascular permeability, leukocyte adhesion, and thrombosis.
- **Accumulation of lipoproteins** (mainly LDL and its oxidized forms) in the vessel wall.
- **Monocyte adhesion to the endothelium**, followed by migration into the intima and transformation into macrophages and foam cells.
- **Platelet adhesion.**

- **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.**

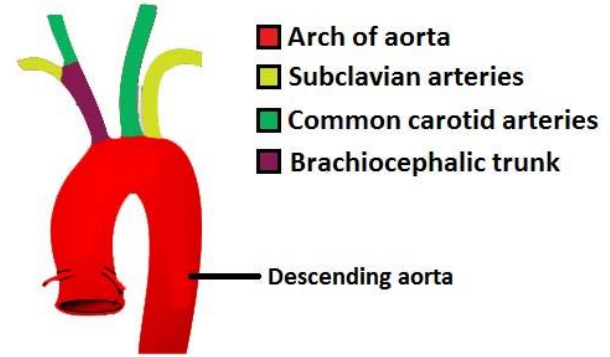
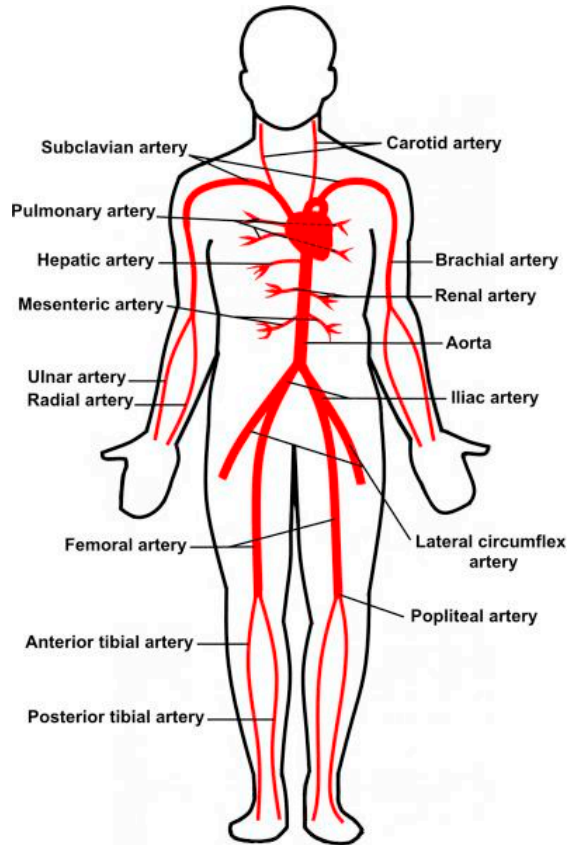
- **Lipid accumulation** both extracellularly and within cells (macrophages and smooth muscle cells).



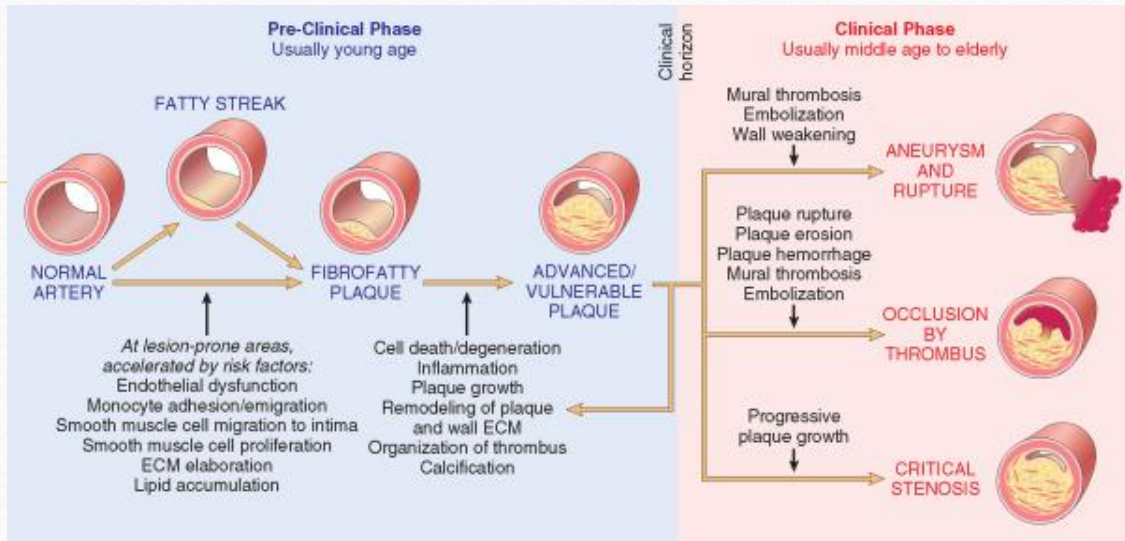
أوكي هاي اللي
 أنا شرحت لكم
 إياها قبل شوي
 هون مشروحة
 كمان مرة،

Consequences of Atherosclerosis

- The aorta, carotid, and iliac arteries (large elastic arteries) and coronary and popliteal (medium-sized muscular arteries) are targets for atherosclerosis.
-
- Heart attack, stroke, aneurysm, and gangrene in the legs are potential consequences of the disease.
 - The principal outcomes depend on:
 - The size of the involved vessels.
 - The relative stability of the plaque itself.
 - The degree of degeneration of the underlying arterial wall.



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



طيب هي نفس الشيء اللي أنا شرحتها كيف بتتكون: أول شيء عندك plaque، بعدين للأسف بتكون stable، بعدين بتصير اللي هي unstable vulnerable اللي هي نفسها unstable، بعدين ممكن تتحول إلى myocardial infarction

الملاحة
62

معنى stenosis، atherosclerotic stenosis يعني تضيق، مضبوط؟ يعني تخيل fat deposit أو plaque عم تتكون داخل الblood vessel أكيد ممكن تتحول إلى تضيق، وهذا التضيق يعمل لك occlusion أو blockage بحركة الblood flow، أحياناً ممكن هذا الocclusion يكون نوعاً ما مش كثير مآثر وممكن يتم علاجه، لكن أحياناً للأسف بيكون مآثر بشكل كبير ولا يتم إصلاحه،

63

في عنا acute plaque change، حكيماً ممكن يصير تمزق إذا خصوصاً صارت تكبر unstable angina و صار عنا الcap صار thin، ممكن نعمل erosion أو ulceration، هاي erosion أو ulceration إذا فقط تأثرت الطبقة الأولى اللي هي الendothelial layer اللي سميناه subendocardial infarction، طيب ممكن يعمل للأسف إذا انفجرت تعمل عنا الhemorrhage اللي هي bleeding،

64

طيب هلا الأشياء اللي ممكن زي ما برجع بحكي لك إنه في عندك بعض الfactors هي اللي بتحول من stable plaque ل unstable plaque بالاعتماد على الintrinsic factors، extrinsic factors، factors زي واحد عنده blood pressure عالي، عنده platelet reactivity عالية، intrinsic factors حسب الplaque structure تبع الplaque composition هل الcore مليون oxidized LDL ولا لا وبالتالي راح يضغط على الcap أكثر أو لا

، ممكن يعمل عنا thrombosis، وهاي الthrombosis ممكن تكون partial وممكن تكون total، وحكيتم لكم إنه ممكن تتحول إلى embolism، إذا تحولت إلى embolism أوكي هون ممكن تتحرك إلى أنحاء أخرى من الجسم، وبصير اسمها thrombus تتكون بالcoronary artery ممكن يصير عليها embolism، يا جماعة بنسميها mural thrombus، أوكي بنسميها mural thrombus، للأسف في معظم الأحيان هي بتكون stable ومباشرة تصير unstable

65

1. Atherosclerotic stenosis:

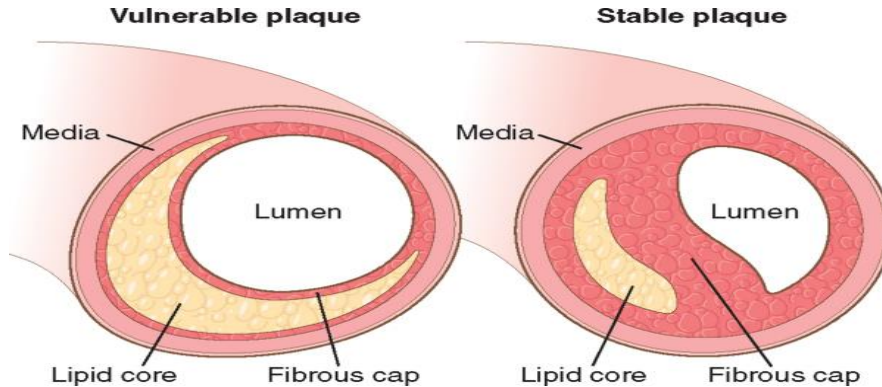
- Compromised blood flow WILL lead to ischemic injury secondary to *critical* occlusion of a small vessel.

- Total circumference expansion due to outward remodeling of vessel media is an adaptive mechanism before an injury commences.
- At 70% fixed occlusion, clinical symptoms surface (Stable angina).
- The effects of vascular occlusion ultimately depend on arterial supply and the metabolic demand of the affected tissue.

2. Acute plaque change

- Plaque rupture is promptly followed by partial or complete vascular thrombosis resulting in acute tissue infarction (e.g., myocardial or cerebral infarction).
- **Plaque changes fall into three general categories:**
 - **Rupture/fissuring**, exposing highly thrombogenic plaque constituents
 - **Erosion/ulceration**, exposing the thrombogenic subendothelial basement membrane to blood
 - **Haemorrhage** into the atheroma, expanding its volume

- 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)



3. Thrombosis

- 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.**
- 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.

كمان رح يصير عنا vasoconstriction, اتفقنا دائماً حتى إحنا نعالج أي bleeding ممكن يصير عن طريق vasoconstriction, ولكن للأسف
ال vasoconstriction اللي بصير عنا هون هو عم بزيد الوضع سوء، تمام، ورح نشرحه أكثر بال coagulation، ال vasoconstriction اللي بده تصير نتيجة إنه بالعكس ال sympathetic بفكر إنه ما في blood flow عم يروح لهذا ال organ، فبصير عنا activation للadrenergic agonists فبزيد peripheral vasoconstriction، أو كي وبزيد central vasodilation، حتى ال platelets نفسها لما ناخذها راح تشوف إنه بعض ال contents تبعتها فيها vasoconstrictors، أو كي نفس الشيء ال dysfunctional endothelium layer حكيت لك هي أصلاً بتبطل تحافظ على ال vascular tone وبالعكس بتصير تحفز على vasoconstriction أكثر من vasodilation، فبتثبط nitric oxide ك vasoconstriction وبصير تحفز على vasoconstriction مثل endothelin، كمان ال inflammatory mediators اللي راح تصير تيجي على هذا المكان اللي صار فيه هذا النوع من inflammation، هيك أنا بكون خلصت اللي هي hyperlipidemia، وزدت عليها أهم شيء الملاحظتين الأساسيات يا جماعة: الملاحظة الأولى عن lipoprotein(a) اللي بيشتغل زي LDL، وال major arteries اللي بصير فيها atherosclerosis، أما الباقي معظمه أنا شرحته في محاضرة ischemic heart disease، ويعطيكم العافي

الأنسجة أصلاً

خافصها دم

وندنا التضيق

يزيد ال ischemia

4. Vasoconstriction

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

(1) circulating adrenergic agonists

(2) locally released platelet contents

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

(4) mediators released from perivascular inflammatory cells.



Thank You

