



لجان الرفعات

PATHOPHYSIOLOGY

MORPHINE ACADEMY

MORPHINE
ACADEMY

السلام عليكم ورحمة الله و بركاته ،
كتبت كل إشي حكته الدكتوراة ، لا
تنسوا تدعولي.



Pathophysiology-Hyperlipidemia Faculty of Pharmaceutical Sciences

Dr. Amjaad Zuhier Alrosan, Dr. Abdelrahim Alqudah

فرط شحميات الدم

Hyperlipidemia

زيادة في دهنيات ، زيادة في lipd ,زيادة
lipoprotein ,cholesterol زيادة في

مهم لانه يحافظ ع stability ,fluidity for
plasma membrane كيف ؟

Cholesterol

ما ينتقل في
دم لحاله في
لانه carries
مواد دهنية و
water الدم

lipoprotein : اسمه Carries

لما تكون الدنيا برد او شوب كثير ، اذا كان دنيا برد ، لو ما
في chol phospholipid يلي موجودة في membrane
بتلرق ببعض
، يعني وجوده خل phospholipid مترابطة بس ما خلاها
تلرق ببعض
في الجو الحامي phospholipid بتفكك او ببعد عن بعض
cholesterol وظيفته انو يخليهم قراب من بعض يعني يمنع
تفكك

Introduction

الكولسترول ضروري لتكوين غشاء الخلية و تخليق الهرمونات [?]

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

الدهون غير موجودة في شكل حر في البلازما؛ تدور كما البروتينات الدهنية (مجمعات الدهون والبروتينات)، هي يتم نقله في الدم باستخدام البروتينات الدهنية.

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

Cholesterol

تشكيل متشابك اتصالات بين الخلايا العصبية (الدماغ)

الحفاظ على من ال نزاهة والسيولة من الخلية الأغشية

Formation of synaptic connections between neurons (brain)

Maintaining of the integrity and fluidity of Cell Membranes

Synthesis of steroid hormones

Synthesis of bile acids

Preserving of neuronal plasticity and functions (brain)

توليف ستيرويد هرمونات

توليف الأحماض الصفراوية

الحفاظ على عصبي اللدونة و وظائف (الدماغ)

بتساعد ع digestion for fat

يعني يساعد ع انتقال action potential

Bad vs. Good Cholesterol



Bad (LDL)

stores cholesterol in the blood stream

يخزن الكوليسترول في مجرى الدم

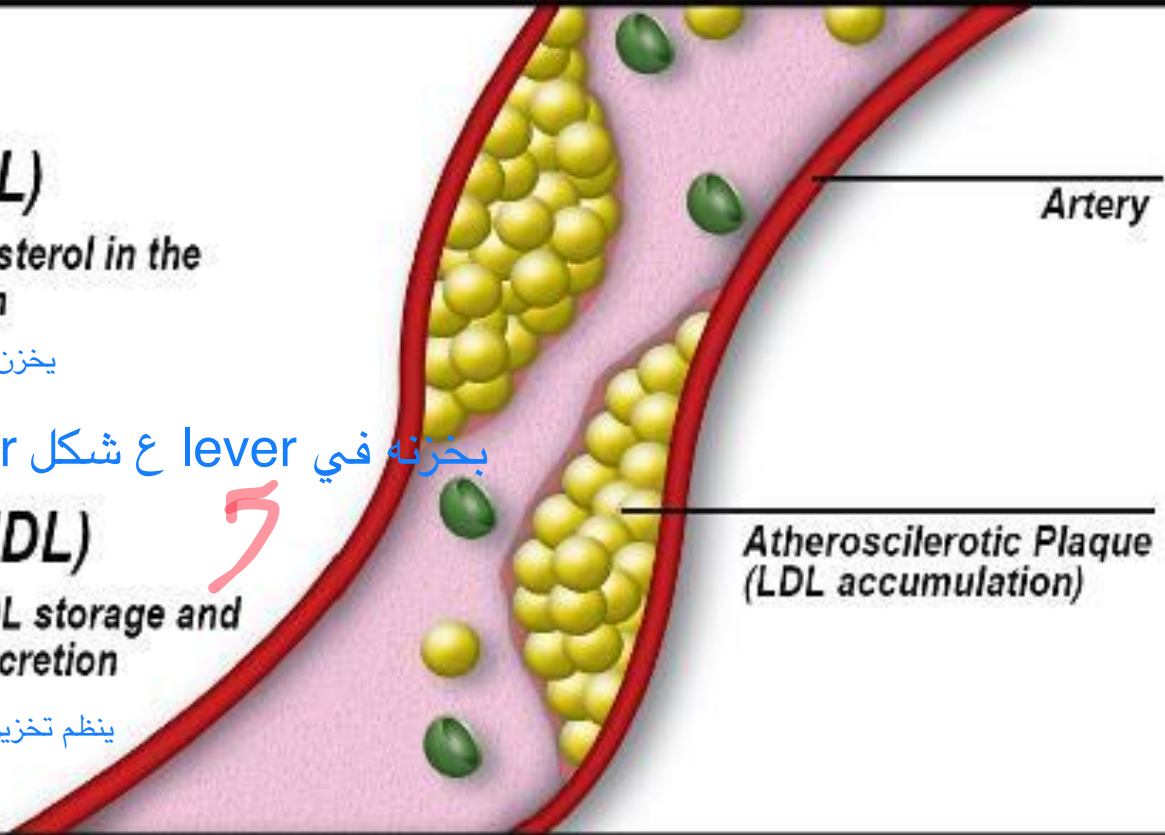


Good (HDL)

regulates LDL storage and promotes excretion

ينظم تخزين LDL و يعزز الإفراز

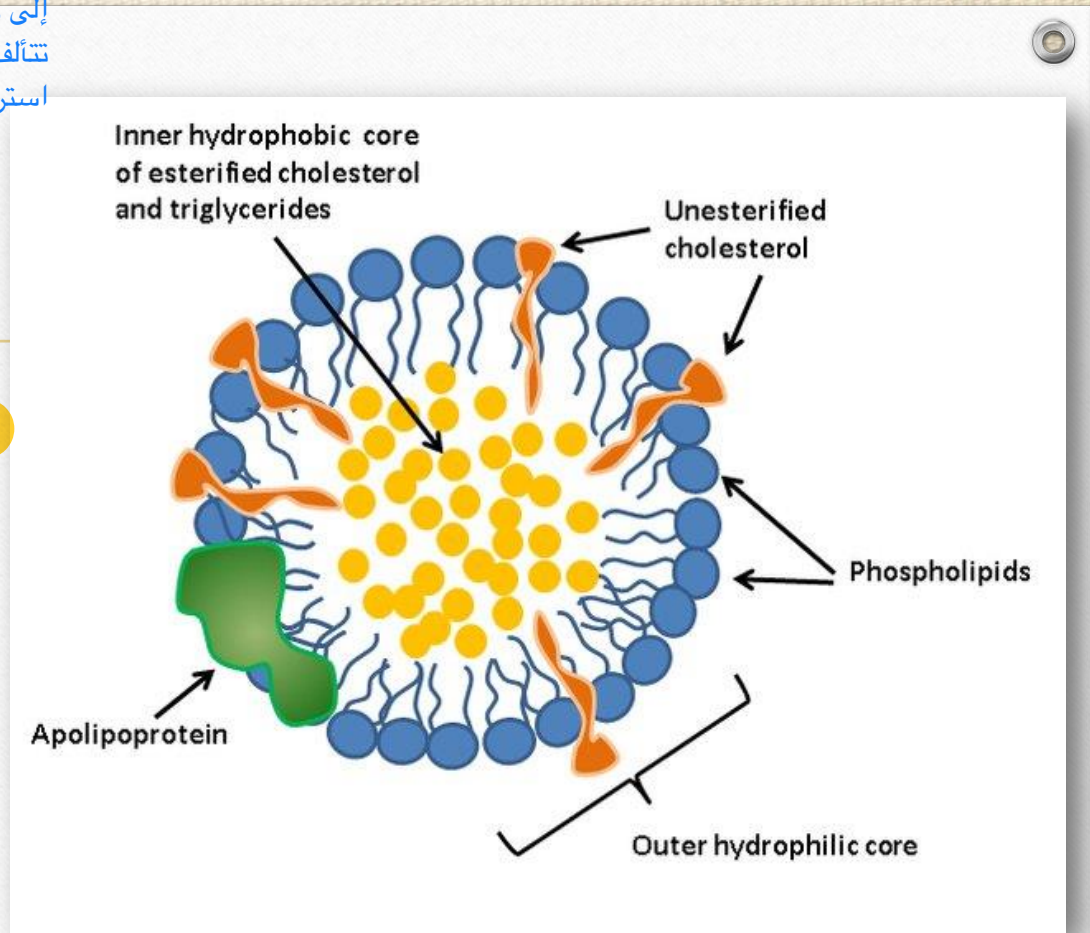
بخزنته في liver ع شكل cholesterol ester



البروتينات الدهنية: الجزيئات الكبيرة الكروية المجمعات ذات الأسطح التي تتكون من إلى حد كبير من "قوسفوليبيد، الكوليسترول الحر، وapolipoprotein" وCORES تتألف في الغالب من "الدهون الثلاثية والكوليسترول" استر"

- **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.

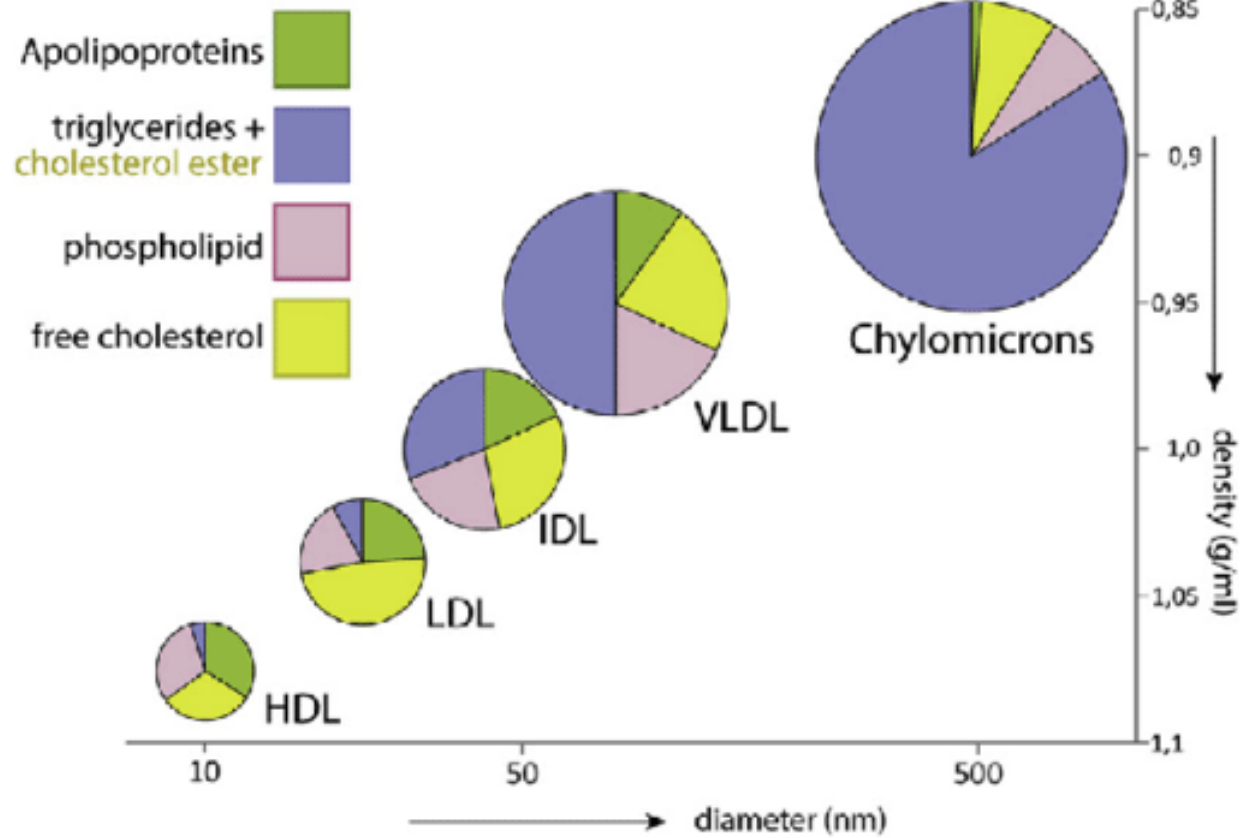
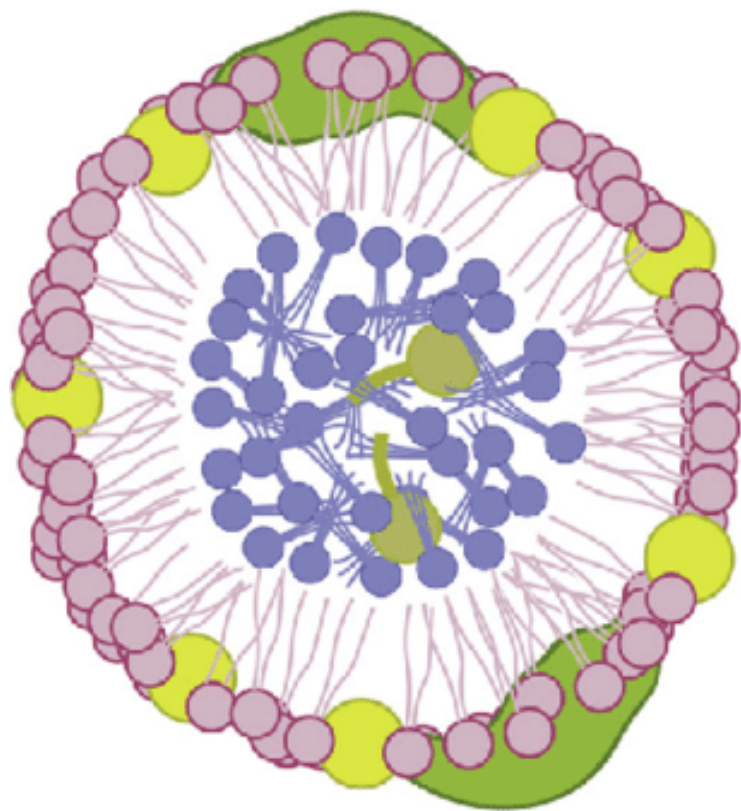
الوظيفة: للحفاظ على الدهون القابلة للذوبان من أجل نقلهم بين الأعضاء وأيضا توفير آلية فعالة للتسليم محتويات الدهون الخاصة بهم إلى الأنسجة.



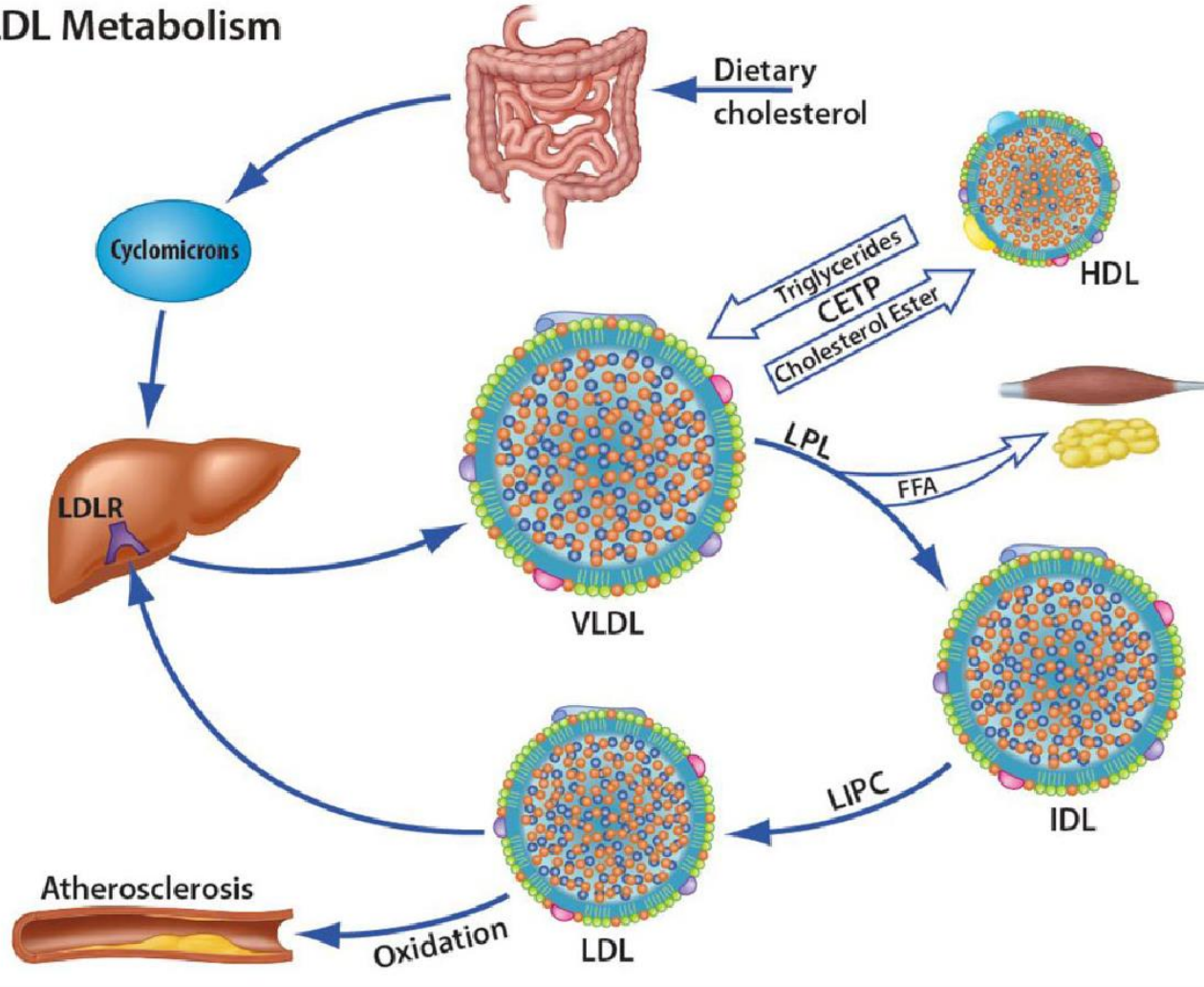
Hyperlipidemia

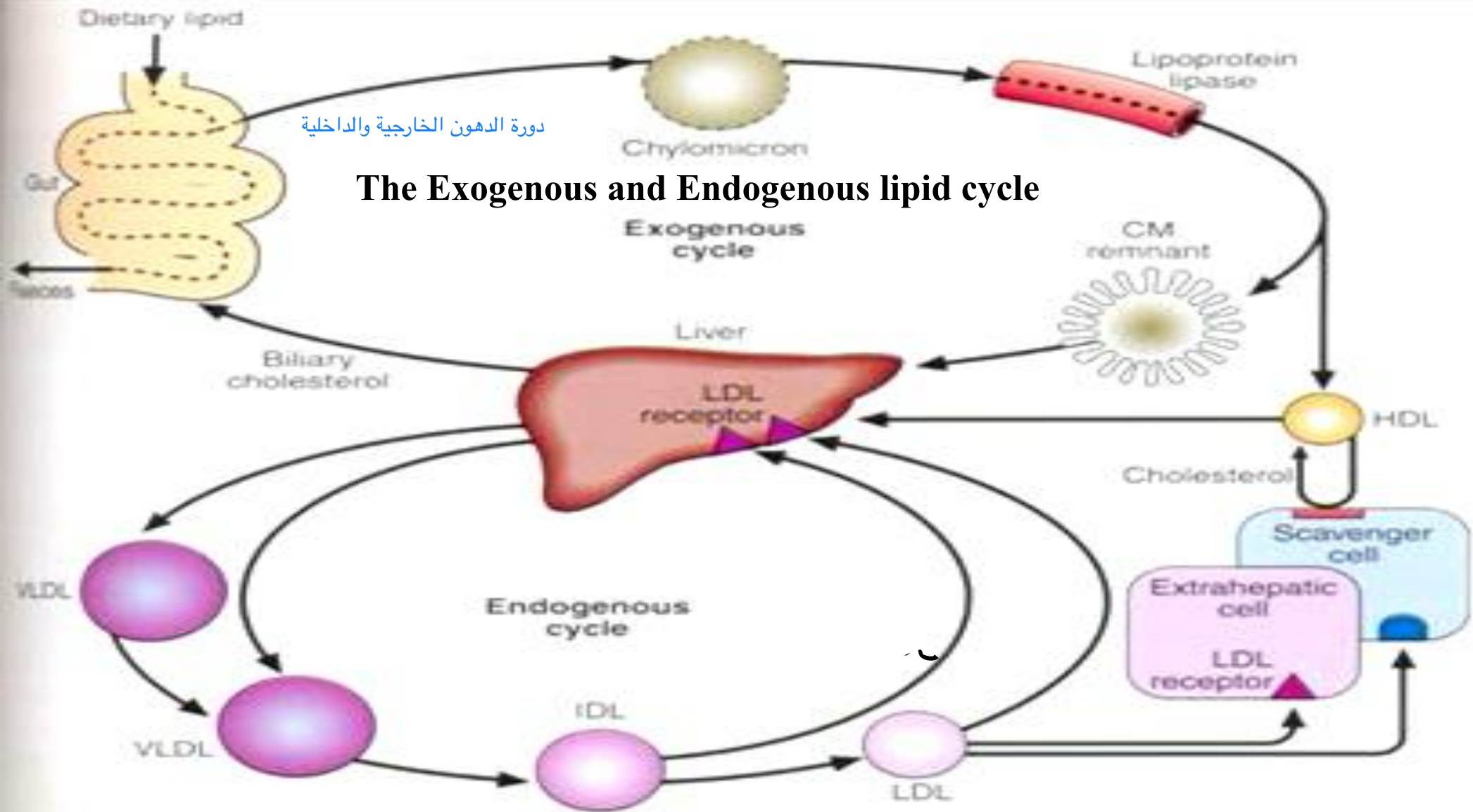
- **Hyperlipidemia is defined** as an elevation in total cholesterol, LDL, triglycerides, or low HDL concentration OR some combination of these abnormalities.

يعرف فرط شحميات الدم بأنه ارتفاع في الكوليسترول الكلي، LDL، الدهون الثلاثية، أو انخفاض تركيز HDL أو مزيج من هذه تشوهات.



LDL Metabolism





1. Chylomicrons: Triglycerides > chlo

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

(البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جدا) VLDL

2. VLDL (very low-density lipoproteins): Triglycerides > chlo

- Synthesized in the liver. تم تصنيعه في الكبد.
- Contains approximately 50% triglycerides with the remainder; roughly equal amounts of phospholipids and cholesterol.
- May be converted to IDLs in the blood. يمكن تحويلها إلى IDLs في الدم.

(البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة) IDL

3. IDL (intermediate-density lipoproteins):

هون النسب متساوية

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

يتكون من كميات متساوية تقريبا من الدهون الثلاثية والدهون الفوسفاتية والكوليسترول.

• مقدمة ل LDLs

الكيلومكرونات:

• أقل كثافة.

• يتم تصنيعه في جدار الأمعاء.

• نقل الدهون الثلاثية الغذائية بشكل أساسي من الأمعاء الدقيقة إلى الدم.

Liver صنع chlo

كل ما انتقلتي من 1 الى 5 الحجم بقل و الكثافة بتعلى

Lipoprotein

بكسر lipas

triglycerides

الى fatty acid

بوجود

APOlipoprotei

في ناس بكون عندهم مشكله فيه Apo C2

طيب اصلا هذا وين بكون هذا يلي يرتبط مع

chylomicrons

في هاي الحالة لن يتم تكسير triglycerides

فهذول بصير عندهم

اربطي chylomicrons مع

triglycerides

VLDL مع triglycerides

LDL مع chlo

اذا HDL اعلى من طبيعي ممتاز

اذا LDL اقل من طبيعي ممتاز

اذا triglycerides اعلى من

طبيعي مش كويس

لما تشوف chylomicrons لحاله ما يزيد من تصلب

شرايين

هسا انا اكلت وجبة فيها chlo , triglycerides بدخلوا ع stomach و بوصلوا الى intestine هسا بتعملهم packaging شو يعني؟ بتحطها في lipoprotein

اسمه :

بشيل chlo , triglycerid بروج ع الدم،

بتعمل ع انتاج انزيم capillary endothelium cell

هذا وظيفته يكسر capillary lipase: اسمه

نسبة fatty acid بكسره الى triglyceride

triglyceride

قلت بس لساتها اعلى من chlo

برجع lipoprotein ع شكل chylomicrons remint

برجع هذا بشيل chlo , triglycerides يلي ضل بروج ع

liver و هناك يتم تصنيع lipoprotein اسمه VLDL

بشيل معاه chlo , triglycerides يلي كان

شاي لهم chylomicrons remint

و برضو chol يلي صنعتها liver بس برضو لسا نسبة

triglycerides اعلى هسا بتوخذ كل هذا الحكي من

liver و بتروح ع blood في عندي capillary

lipoprotein lipas ف بكسر triglycerides الى fatty

acid

هسا عند هاي المرحلة بتصير triglycerides مساوي

لنسبة chlo

هسا بييجي عندي LDL بروج ع liver و هناك بتصنع

chlo و هسا بصير نسبة chlo اعلى من triglycerides

هسا بنقلها لل الدم، (عشان يصير عنا protection من

التصلب الشرايين بييجي HDL بوخذ هذا chlo يلي حطه

LDL في الدم و بروج بويه الى liver عن طريق انزيم

هذا الانزيم بحول free chlo الى chlo ester و بخزنه

في liver

وين ما بتشوف HDL, A1, يزيدوا يعني risk بقل

لانو يوم ما يزيد يزيد نقل chlo للخلايا ، ف ما رح يضل

اذا زادت نسبة HDL يزيد risk تبع تصلب الشرايين ؟ خطأ

اذا زادت نسبة LDL reseptor هل بتزيد risk تبع تصلب الشرايين؟ خطأ

ناس يلي عندهم نقصان في LDL reseptor؟ يزيد

زيادة في VLDL؟ يزيد

زيادة في Apo lipoprotein A1 expiration؟ بقل الخطر

(البروتين الدهني منخفض الكثافة) LDL:

4. LDL (low-density lipoprotein):

يتكون من حوالي 50% من الكوليسترول.

- Composed of approximately 50% cholesterol.

الناقل الرئيسي للكوليسترول من الكبد إلى الأنسجة.

- Main carrier of cholesterol from the liver to tissues.

تم استيعابها في خلايا مرتبطة بمستقبلات LDL محددة على سطح الخلية.

- Internalized into cells bound to a specific cell-surface LDL receptor.

الكوليسترول السيئ" بسبب دوره في تصلب الشرايين.

- “Bad cholesterol” due to its role in atherosclerosis.

(البروتين الدهني عالي الكثافة) HDL:

تم تصنيعه في الكبد.

5. HDL (high-density lipoprotein):

• يحمل الكوليسترول من الأنسجة والبلازما إلى الكبد.

• "الكوليسترول الجيد" لأنه يزيل الكوليسترول من الدورة الدموية؛ ارتفاع HDL المتداول المستويات

المرتبطة بانخفاض احتمالية تصلب الشرايين.

- Synthesized in the liver.

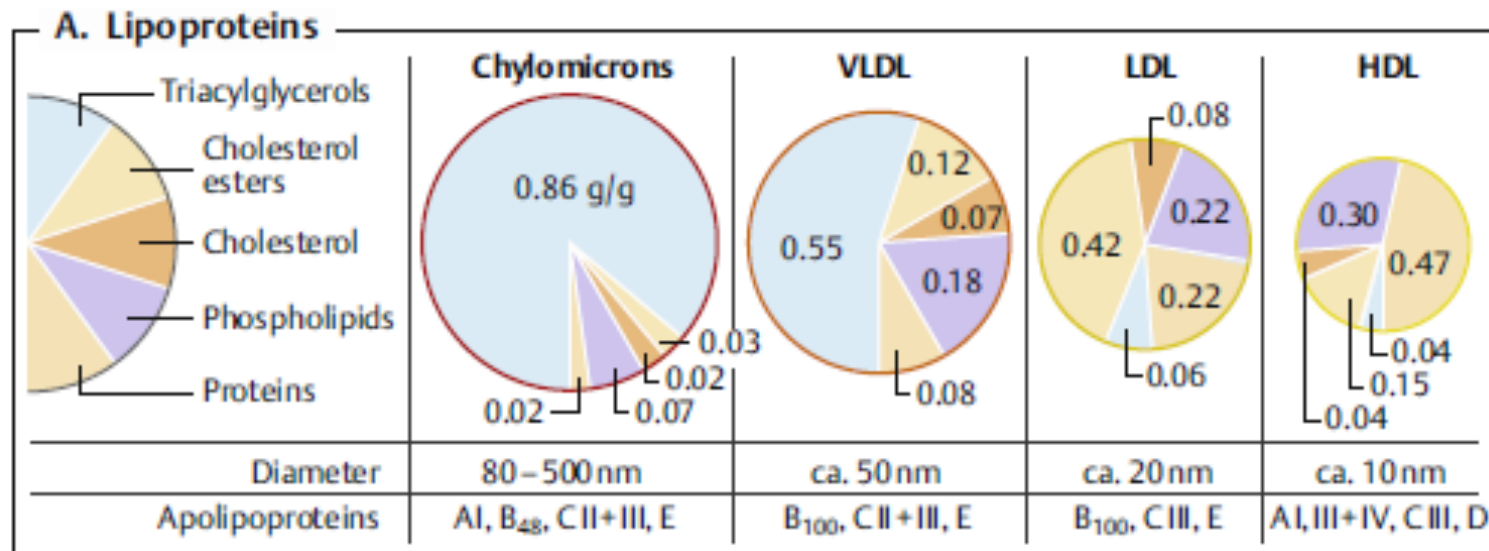
- Carries cholesterol from the tissues and plasma back to the liver.

- “Good cholesterol” because it removes cholesterol from the circulation; high circulating HDL levels associated with a reduced potential for atherosclerosis.

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	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.



Apolipoproteins

• هذه البروتينات لها ثلاث وظائف:

- **These proteins have three functions:**

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

البروتينات الدهنية الخمسة الأكثر صلة سريريا هي A-I و A-II و B-100 و C و E:

- **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 و E 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 الدم من البروتين الدهني B-100 هو مؤشر على العدد الإجمالي لجزيئات VLDL و LDL في الدورة الدموية. زيادة عدد جزيئات البروتين الدهني (أي زيادة البروتين الدهني B-100 التركيز) هو مؤشر قوي لمخاطر أمراض القلب التاجية.

IDL و VLDL و chylomicrons هو عامل مساعد لليياز البروتين الدهني، الذي يطلق الأحماض الدهنية والجلسرين من Apo C-II

- **Apo C-II** is a cofactor for lipoprotein lipase, which releases fatty acids and glycerol from chylomicrons, VLDL and IDL.

يخفض Apo C-III نشاط لبياز البروتين الدهني ويتداخل مع الكبد امتصاص جزيئات بقايا VLDL (قد تظهر كعلامة مهمة على تصلب الشرايين وتوفير طريقة للأطباء لتحديد المرضى الذين يحتاجون إلى علاج عدواني).

triglycerides هذا اذا كان موجود ما رح يتم تكسر

- **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).

ينشط بروتين Apo A-I LCAT (الليسيثين-الكوليسترول أسيل ترانسفيراز)، والذي يحفز استرة الكوليسترول الحر في جزيئات HDL.

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

- 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.

مستويات البروتين الدهني A-I لها علاقة عكسية أقوى مع مخاطر مرض القلب التاجي. ترتبط جزيئات HDL التي تحتوي فقط على بروتينات A-I (LpA-I) بخطر أقل من جزيئات HDL.

	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 النقل لداخلي C	Product of VLDL catabolism منتج VLDL الهدم	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 مظهر البلازما	Cream layer	Turbid "Lipemia" عكر "ليبيميا"	Clear	Clear
Electrophoretic mobility التنقل الكهربائي	Origin	Pre-beta	Beta	Alpha
Apolipoproteins	A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III ما يزيد من تصلب شرايين	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100,	A-I, A-II, A-IV 16

- المستقبلات الموجودة على أسطح خلايا الكبد والغدة الكظرية (Adrenal) والخلايا المحيطة (مثل العضلات) تقوم بمهمة "الحارس".
- هذه المستقبلات تتعرف بشكل خاص على جزء معين من جسيبة LDL يسمى Apolipoprotein B-100 (Apo B-100).
- هذا يشبه نظام "القفل والمفتاح": المستقبل هو القفل، والـ Apo B-100 هو المفتاح الذي يثبت LDL على المستقبل.

2. الالتقام الداخلي والتحلل (الخطوة الثانية)

- بعد أن يلتصق LDL بالمستقبل، تنغرز الخلية هذا المركب (المستقبل+LDL) إلى الداخل في عملية تسمى الالتقام الخلوي (Endocytosis).
- بمجرد دخول الجسيبة إلى الخلية، تندمج مع "جسيم حان" (Lysosome).
- داخل هذا الجسيم، يتم تحليل (هضم) LDL:
- يتم تحرير الكوليسترول ليصبح حرّاً داخل الخلية.
- يتم إعادة تدوير المستقبل إلى سطح الخلية ليقوم بمهمة جديدة.

هذه هي أهم نقطة في تنظيم مستوى الكوليسترول في الدم:

- ارتفاع المستوى الداخلي: عندما يرتفع مستوى الكوليسترول داخل الخلية (نتيجة تحلل LDL)، هذا يشير للخلية بأن لديها "مخزون كافٍ".
- إيقاف الإنتاج: ترسل الخلية إشارة لتثبيط عمل إنزيم HMG-CoA reductase. هذا الإنزيم هو المسؤول عن الخطوة الأولى والمحددة لسرعة صنع الكوليسترول داخل الخلية. تثبيطه يعني أن الخلية ستتوقف عن صنع كوليسترول جديد.
- إيقاف الاستيراد: في نفس الوقت، تقلل الخلية من تصنيع مستقبلات LDL جديدة على سطحها. قلة المستقبلات تعني أن الخلية ستمتص كمية أقل من LDL من الدم.

Pathophysiology &

يفرز VLDL من الكبد: يتم تحويله إلى IDL ثم LDL

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

تناولت البلازما LDL مستقبلات على الكبد والغدة الكظرية والخلايا الطرفية:

- Plasma LDL has taken up by receptors on the liver, adrenal, & peripheral cells:

- recognize LDL apolipoprotein B-100.

التعرف على LDL apolipoprotein B-100.

- LDL internalized & degraded by these cells.

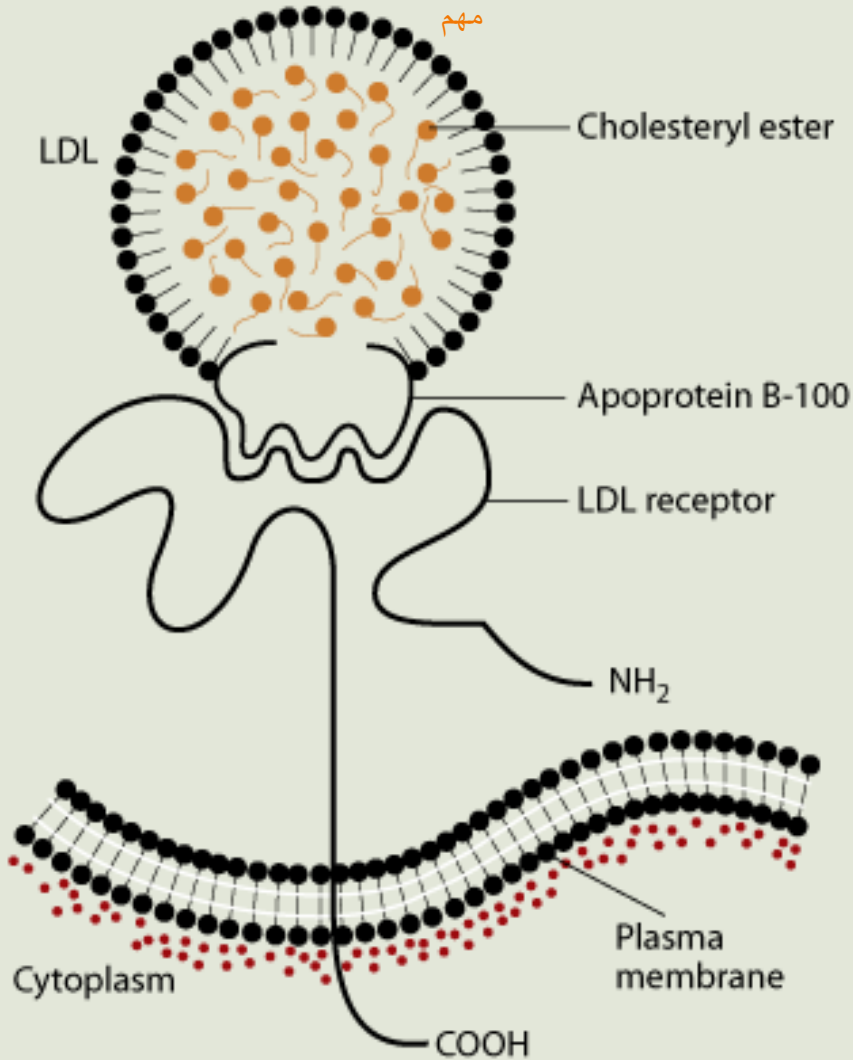
يتم استيعابها وتدهورها بواسطة هذه الخلايا LDL [?]

- Increased intracellular cholesterol levels inhibits HMG-CoA reductase & decreases LDL receptor synthesis.

زيادة مستويات الكوليسترول داخل الخلايا تمنع اختزال HMG-CoA و يقلل من تخليق مستقبلات LDL.

يظهر الشكل تمثيل تخطيطي من هيكل منخفض- كثافة البروتين الدهني (LDL)، مستقبل LDL، و ربط LDL ب المستقبلات عن طريق apolipoprotein بي-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.



تفرز LDL أيضا في الصفراء:

ينضم إلى حمام السباحة [?] المعوي الكبدى.

تم القضاء عليه في البراز [?]

Background &

● 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 أيضًا في العصارة الصفراء، حيث ينضم إلى الدورة المعوية (البروتين الدهني منخفض الكثافة) LDL الكبدية (أي يعاد تدويره بين الكبد والأمعاء) ثم يُطرح جزئيًا في البراز.

يمكن أن يتأكسد LDL في الفضاء تحت البطانة الداخلية للشرايين (بين خلايا البطانة والطبقة العضلية). هذا الشكل المؤكسد من LDL يحدث استجابة التهابية في جدار الشريان.

نتيجة الالتهاب، يتم استقطاب خلايا دم بيضاء تُسمى "الخلايا الأحادية" (monocytes) إلى جدار الشريان، حيث تتحول إلى خلايا بلعمية كبيرة (macrophages) تبتلع الـ LDL المؤكسد.

تراكم الـ LDL المؤكسد داخل هذه الخلايا البلعمية يحولها إلى خلايا رغوية (foam cells) مليئة بالكوليسترول، وهي بداية تشكل ما يعرف بـ "الخط الدهني" (fatty streak) في الشرايين.

إذا استمرت هذه العملية الالتهابية وتفاقت، فقد تؤدي إلى مضاعفات خطيرة مثل الذبحة الصدرية، السكتة الدماغية، احتشاء عضلة القلب (الجلطة القلبية)، أمراض الشرايين الطرفية، اضطرابات نظم القلب، والوفاة.

يمكن أكسدة LDL في الفضاء تحت البطانة للشرايين

يؤدي LDL المؤكسد في جدران الشرايين إلى استجابة التهابية. يتم تجنيد الخلايا الأحادية وتحويلها إلى البلاعم [?]

يؤدي إلى تراكم خلايا الرغوة المحملة بالكوليسترول

خلايا الرغوة: بداية الشريط الدهني الشرياني.

إذا استمرت العمليات الذبحة الصدرية والسكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب وأمراض [?]

الشرايين الطرفية وعدم انتظام ضربات القلب، الموت

Etiology

هناك طريقتان رئيسيتان لتصنيف خلل شحميات الدم:

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

الأساسي: عندما لا يكون الاضطراب بسبب مرض كامن يمكن التعرف عليه.

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

- النمط الظاهري (فريدريكسون-ليفلي-ليس)، أو العرض التقديمي في الجسم (بما في ذلك نوع معين من الدهون التي تزداد).
وراثيا، يمكن أن يكون هذا التصنيف إشكاليا، لأن هناك أكثر من 500 مختلف طفرات جين البروتين الدهني. ومع ذلك، هناك عدد قليل من الجينات المحددة جيدا الحالات التي عادة ما يكون من السهل تحديدها.
- a) **Phenotype (Fredrickson-Levy-Lees)**, or the presentation in the body (including the specific type of lipid that is increased).
 - 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.
- الثانوي: يجب إدارته في البداية عن طريق تصحيح الشذوذ الأساسي عندما ممكن.

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

لا يمكن للقيم المختبرية الحالية تحديد الشذوذ الأساسي.

- Current laboratory values can not define underlying abnormality.

اربطي مع chylomicrons
 Triglyceride مع VLDL
 LDL مع chlo

- Primary lipoprotein disorders: 6 Phenotype categories:

Fredrickson Classification of the Hyperlipidemias

Phenotype	بزيد 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

الوحيد يلي ما بزيد
 من تصلب الشرايين

Phenotype	Lipoprotein elevated	Chlo	Tri	Frequency
I				
IIb				
IIa				
V				
III				
IV				

اختبار سريع

- Primary lipoprotein disorders: 6 Phenotype categories:

Type I	Hyperchylomicronemia	فرط كوليسترول الدم ارتفاع مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة (فرط كوليسترول الدم العائلي)
Type IIa	Elevated LDL (familial hypercholesterolemia)	
Type IIb	Elevated LDL and VLDL (familial combined hypercholesterolemia)	ارتفاع مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة والبروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (فرط كوليسترول الدم العائلي المختلط) البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً من النوع ب (خلل بروتين الدم العائلي بيتا)
Type III	Broad β -VLDL (Familial dysbetalipoproteinemia)	ارتفاع مستوى البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي)
Type IV	Elevated VLDL (Familial hypertriglyceridemia)	ارتفاع مستوى الكيلوميكرونات والبروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (فرط شحميات الدم المختلط)
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	نقص الليباز البروتيني العائلي (فرط كوليسترول الدم، فرط ثلاثي غليسيريد الدم)	
I	Familial lipoprotein lipase deficiency (hyperchylomicronemia, hypertriglyceridemia)	TG++, C normal, CM++, HDL–/normal
IIa	Familial hypercholesterolemia فرط كوليسترول الدم العائلي	TG normal, C+, LDL+
IIb	Familial combined hyperlipidemia فرط شحميات الدم العائلي المختلط	TG+, C+, LDL+, VLDL+
III	Familial dysbetalipoproteinemia (remnant particle disease) خلل شحميات الدم العائلي (مرض الجسيمات المتبقية)	TG+, C+, IDL+, CM remnants+
IV	Familial hypertriglyceridemia فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي	TG+, C normal/+, LDL++, VLDL++
V	Familial combined hypertriglyceridemia فرط ثلاثي غليسيريد الدم العائلي المختلط	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.

البروتينات الدهنية، LDL البروتينات الدهنية عالية الكثافة، HDL الكيلومكرونات، CM الكوليسترول، C، الدهون الثلاثية، TG،

البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة؛ +، مرتفع؛ -، IDL البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً، VLDL منخفضة الكثافة؛

Disorders of lipid metabolism

يؤدي فرط شحميات الدم المطول إلى تراكم الدهون في الأنسجة و يسبب تلف الخلايا.

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

قد تتراكم الدهون في:

Xanthomatosis: أكثر من الركبتين والمرفقين (- xanthomata tuberoruptive) الأنسجة تحت الجلد (الأوتار (الأوتار فرط كوليسترول الدم العائلي - فرط ،(الدهون الثلاثية - (فرط شحميات الدم من النوع الثالث شحميات الدم من النوع الثاني)، النخيل (فرط شحميات الدم من النوع الثالث من الزانثوماتا النخيلية)، القرنية (القرنية أركوس، أورام زانثوم، فرط شحميات الدم من النوع الثاني).

- **Lipids may accumulate in:**

- 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**).
- Atherosclerosis:** Arterial wall (Cholesterol). تصلب الشرايين: الجدار الشرياني (الكوليسترول).

مجموعة من دهنيات تراكمت بمكان معين

زانثوما

Xanthomas

- 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:** سريريا، يمكن تصنيف الأورام الخشبية على النحو التالي:
 - Eruptive, tuberoeruptive or tuberous, ثوراني أو درني أو درني [?]
 - Tendinous or planar xanthoma. ورم وتري أو مستوي [?]
- **Planar xanthomas include:** تشمل الأورام الصفية المستوية ما يلي:
 - Xanthelasma palpebrarum/xanthelasma,
 - Xanthoma striatum palmare,

هناك أنماط ظاهرية سريرية مميزة مرتبطة بعيوب أيضية محددة.
- There are characteristic clinical phenotypes associated with specific metabolic defects.



الجلد البركاني زانثوماتا
سمة من سمات شديد
Chylomicronemia.
Eruptive skin xanthomata
characteristic of
severe
chylomicronemia.

I
V



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

دراني و زانثوماتا درنية نموذجي
عائلي عسر بروتين الدم.
أ. الركبة ب. كف

وتر xanthomata: نموذجي من عائلي متغاير الزيغوت
ارتفاع الكوليسترول في الدم. مشابه يحدث
xanthomata في المرضى مع عيب عائلي
Apolipoprotein B-100، الورم الزانثومي الدماغية،
وسيتوستيرول الدم.



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
سمة عائلية عسر بروتين الدم.



III
Xanthoma striatum palmare
characteristic of familial
dysbetalipoproteinemia.

Dominant trait الصفة التي تظهر في الجيل الأول تسمى الصفة السائدة	Recessive trait الصفة التي لا تظهر في الجيل الأول تسمى الصفة المتنحية.
<ol style="list-style-type: none"> 1. The trait which appears in F1 generation are called dominant trait. تظهر بعدد أكبر. 2. It appears in more number. يمكن أن تظهر الصفة السائدة في وجود الصفة المتنحية 3. Dominant trait can express itself in the presence of recessive trait. لا يُشترط وجود أليل مشابه آخر لإنتاج النمط الظاهري 4. The presence of another similar allele is not required to produce its phenotype. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. The trait which does not appear in F1 generation are called recessive trait. تظهر بعدد أقل. 2. It appears in less number. لا يمكن للصفة المتنحية أن تظهر نفسها في وجود الصفة السائدة. 3. Recessive trait cannot express itself in the presence of dominant trait. يُشترط وجود أليل مشابه آخر لإنتاج النمط الظاهري. 4. The presence of another similar allele is required to produce its phenotype.

Familial LPL deficiency

عادة ما يتم إطلاق LPL من البطانة الوعائية أو عن طريق الهيبارين والتحلل المائي Chylomicrons وVLDL.

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

نقص LPL العائلي نادر الحدوث.

- Familial LPL deficiency is rare.

يعتمد التشخيص على نشاط الإنزيم المنخفض أو الغائب مع البلازما البشرية الطبيعية أو Apolipoprotein 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 (chylomicrons):

Eruptive

● Type- I lipoprotein pattern (chylomicrons):

يتميز بتراكم هائل من الكيلوميكرونات وما يقابلها زيادة 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.**

تشمل المظاهر الحالية نوبات متكررة من التهاب البنكرياس والبطن الألم، والورم الجلدي البركاني، وتضخم الكبد والطحال الذي يبدأ في الطفولة.

- Presenting manifestations include repeated attacks of pancreatitis and abdominal pain, eruptive cutaneous xanthomatosis, and hepatosplenomegaly beginning in childhood.

تتناسب شدة الأعراض مع تناول الدهون الغذائية وبالتالي مع ارتفاع الكيلوميكرونات.

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

لا يرتبط تصلب الشرايين المتسارع بالمرض

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

Familial LPL deficiency

النوع الخامس (VLDL و chylomicrons)

● Type V (VLDL and chylomicrons):

آلام البطن، والتهاب البنكرياس، والأورام الصفرية البركانية، واعتلال الأعصاب المحيطي.

- Abdominal pain, pancreatitis, eruptive xanthomas, and peripheral polyneuropathy. قد تحدث الأعراض في مرحلة الطفولة، ولكن عادة ما يتم التعبير عن الاضطراب في وقت لاحق العمر.
- Symptoms may occur in childhood, but usually the disorder is expressed at a later age. يزداد خطر الإصابة بتصلب الشرايين مع الاضطراب.
- **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**.

عادة ما يعاني المرضى من السمنة المفرطة، وفرط حمض يوريك الدم، ومرض السكري، وتناول الكحول، هرمون الاستروجين الخارجي، والقصور الكلوي يميل إلى أن يكون عاملا متفاقما.

Familial hypercholesterolemia

- **Characterized by:** الارتفاع الانتقائي في مستوى البلازما من LDL.
 - a. Selective elevation in the plasma level of LDL.
ترسب الكوليسترول المشتق من LDL في الأوتار (الأوتار) والشرابين (أورام التصابع)
 - b. Deposition of LDL-derived cholesterol in tendons (xanthomas) and arteries (atheromas).
الميراث كسمة سائدة جسمية مع الزيوت المتجانسة بشكل أكثر حدة يتأثر أكثر من الزيوت غير المتجانسة.
 - c. Inheritance as an autosomal dominant trait with homozygotes more severely affected than heterozygotes.
العيب الرئيسي في ارتفاع الكوليسترول في الدم العائلي هو عدم القدرة على ربط LDL ب مستقبلات (Apo B-100) أو، نادرا، عيب في استيعاب مستقبلات LDL معقد في الخلية بعد الربط الطبيعي.
- 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

أكثر risk

لا تحتوي الزيغوت المتماثلة بشكل أساسي على مستقبلات LDL وظيفية.

ما عنده receptor Apo B100 عشان
هيك chlo بصل في الدم و LDL عالية
بتكون

- **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.

هذا يؤدي إلى نقص تدهور LDL بواسطة الخلايا والتخليق الحيوي غير المنظم ل الكوليسترول، مع إجمالي الكوليسترول و LDL-C يتناسبان عكسيا مع العجز 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.

نص receptor
بتكون موجود فقط

تحتوي الزيغوتات غير المتجانسة على حوالي نصف العدد الطبيعي لمستقبلات LDL، المجموع تتراوح مستويات الكوليسترول من 300 إلى 600 ملغم/ديسيلتر.

Dysbetalipoproteinemia

فرط البروتين الدهني العائلي من النوع الثالث (يسمى أيضا النطاق العريض أو β -VLDL)

- **Familial type III hyperlipoproteinemia** (also called, *broad-band*, or β -VLDL)
يطور المرضى السمات السريرية التالية بعد سن 20 عاما:
- **Patients develop the following clinical features after age 20 years:**
؛(تغيرات اللون الأصفر للنخيل والرقمية التجاعيد) *Xanthoma striata palmaris*
 - **Xanthoma striata palmaris** (yellow discolorations of the palmar and digital creases);
الأورام الزانثومية الدرنية أو الدرنية (الأورام الزانثومية الجلدية المنتفخة)؛
 - **Tuberous or tuberoeruptive xanthomas** (bulbous cutaneous xanthomas);
 - **Severe atherosclerosis** involving the coronary arteries, internal carotids, and abdominal aorta. تصلب الشرايين الحاد الذي يشمل الشرايين التاجية والشرايين السباتية الداخلية و الشريان الأورطي البطني.

دسر بيتاليوبروتين الدم Dysbetalipoproteinemia

البنية المعيبة للبروتين الدهني E لا تسمح بالكبد الطبيعي ارتباط المستقبلات السطحية للجسيمات المتبقية المشتقة من الكيلوميكرونات و VLDL (المعروف 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 تعزز العوامل المشددة مثل السمنة والسكري والحمل الإفراط في إنتاج البروتينات الدهنية المحتوية على البروتين الدهني B.

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

Familial combined hyperlipidemia

يتميز بارتفاع الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية، انخفاض HDL، وزيادة apolipoprotein B، وصغير وكثيف LDL.

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

• يرتبط بأمراض القلب التاجية المبكرة وقد يكون من الصعب التشخيص لأن مستويات الدهون لا تظهر نفس الشيء باستمرار نمط.

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

Type IV hyperlipoproteinemia

نمطان وراثيان:

- Two genetic patterns:

فرط الدهون الثلاثية العائلي، الذي لا يحمل خطرا كبيرا على سابق لأوانه الأمراض القلبية الوعائية،

- **Familial hypertriglyceridemia**, which does not carry a great risk for premature CVD,

فرط شحميات الدم العائلي المشترك، والذي يرتبط بزيادة خطر أمراض القلب والأوعية الدموية.

- **Familial combined hyperlipidemia**, which is associated with increased risk for cardiovascular disease.

Type IV hyperlipoproteinemia

النوع الرابع من فرط البروتين الدهني شائع ويحدث عند البالغين، في المقام الأول في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة ومرضى السكري وفرط حمض يوريك الدم وليس لديهم أورام زانثوم.

- 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 ثانويا لتناول الكحول ويمكن أن يتفاقم بسبب الإجهاد والبروجستين [?] وسائل منع الحمل عن طريق الفم أو الثيازيدات أو حاصرات β .

Lipoprotein Abnormalities: 2° Causes

ارتفاع الكوليسترول في الدم

أدوية

• Hypercholesterolemia:

- Hypothyroidism
قصور الغدة الدرقية
- Obstructive liver disease
مرض الكبد الانسدادي
• المتلازمة الكلوية
- Nephrotic syndrome
فقدان الشهية العصبي
• البورفيريا المتقطعة الحادة
- Anorexia nervosa
استفراغ الاكل
- Acute intermittent porphyria
البروجستين
• مدرات البول الثيازيدية
• جلايكورتيكويد
• حاصرات β
• ايسوتريتينوين

دائما liver بصنع chlo

• Medications:

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

مثبطات البروتياز

• السيكلوسبورين

• ميرتازيبين

• سيروليموس

● Hypertriglyceridemia

- Obesity. السمنة.
- DM. [?] DM.
- Lipodystrophy. ضمور الدهون [?] مرض تخزين الجليكوجين [?] جراحة الالتفافية للفاقية [?] تعفن الدم [?] الحمل [?] التهاب الكبد الحاد [?] الذئبة الحمامية الجهازية [?]
- Glycogen storage disease.
- Ileal bypass surgery.
- Sepsis.
- Pregnancy.
- Acute hepatitis. بتظهر حساسة وبتكون ع فترات زمنية طويلة
- Systemic lupus erythematosus.

يعني دهون بتتوزن بإمكان
معيئة
مسؤول عنه triglycerides

● Medications

- Asparaginase
 - Interferons
 - Azole antifungals
 - Mirtazipine
 - Anabolic steroids
 - Sirolimus
 - Alcohol هرمون الاستروجين
 - Estrogens
 - Isotretinoin
 - β -blockers
 - Glucocorticoids
 - Bile acid resins ايسوتريتينوين
حاصرات β
جلايكورتيكود
راتنجات حمض الصفراء
- أسباراجيناز
كحول
الإنترفيرون
مضادات الفطريات الأزول
ميرتازيبين
المنشطات الابتنائية
سيروليموس

• Hypocholesterolemia:

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

- سوء التغذية.
- البروتين الدهني م [?]
- سوء الامتصاص.
- الأمراض التكاثرية النخاعية.
- الأمراض المعدية المزمنة:
- المناعة المكتسبة متلازمة النقص
- مرض السل
- اعتلال غاما أحادي النسيلة.
- مرض الكبد المزمن.

• Low high-density lipoprotein:

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

سوء تغذية

السمنة

الأدوية [?]

ISA β -blockers غير [?]

الستيرويدات الابتنائية [?]

إيسوتريتينوين [?]

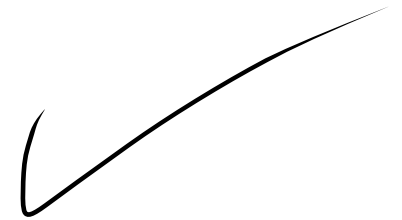
البروجستين [?]

ISA

بتشتغل زي sympathetic

Total cholesterol	
<200	Desirable
200–239	Borderline high
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

من هذا السلايد و
الجاي بدها تبعت
ريكورد بهمنا في
الفارما



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)

Cigarette smoking

Within the past month

Hypertension

(140/90 mm Hg or taking antihypertensive medication)

Low HDL cholesterol

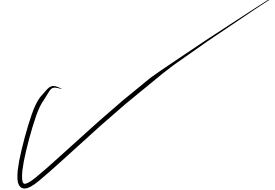
(<40 mg/dL)^b

^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.

غالبية المختبرات، بما في ذلك مختبرات التأمين، لا تقيس بشكل مباشر جزء LDL من ملف تعريف الدهون. من ناحية أخرى، الكوليسترول الكلي، HDL ويتم قياس الدهون الثلاثية مباشرة بقيم محددة لكل من هذه الاختبارات الثلاثة. عادة لا يتم قياس LDL مباشرة بسبب النفقات و الوقت اللازم لإجراء التحليل. لذلك، لتقدير LDL، تستخدم المختبرات "صيغة فريدوالد" وهي (بالمغم/ديسيلتر):

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

حكمت عنه

$$300 - 50 - \frac{1}{5} \times 125$$

$$300 - 50 - 25$$

Two examples illustrate its use. Person A has directly calculated total cholesterol of 300, HDL of 50, and triglycerides 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 triglycerides 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 triglycerides 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 triglycerides 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

هذا يلي داخل

التعريف: يعني حرفيا "تصلب الشرايين" ; إنه مصطلح عام يعكس سماكة الجدار الشرياني وفقدان المرونة.

- **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: تصلب الشرايين، يؤثر على الشرايين والشرايين الصغيرة وقد يسبب إصابة نقص تروية المصّب.

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

يتميز التصلب الإنسي في مونكبرغ بالرواسب الكلسية في العضلات الشرايين في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عادة عن 50 عاما.

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

تصلب الشرايين، من الكلمات الجذرية اليونانية ل "العصيدة" و "التصلب"، هو النمط الأكثر تكرارا وأهمية سريريا.

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

يتميز تصلب الشرايين بأفات داخلية تسمى تصلب الشرايين (تسمى أيضا لويحات تصلب الشرايين أو تصلب الشرايين) التي تبرز في تجويف الأوعية.

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

تتكون اللوحة التصليبية من آفة مرتفعة مع لينة، صفراء، غريمة جوهر الدهون (أساسا الكوليسترول وإسترات الكوليسترول) مغطاة باللون الأبيض غطاء ليفي.

- 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.

يمكن لويحات تصلب الشرايين:

- **Atherosclerotic plaques can:**

- obstruct blood flow
- rupture leading to thrombosis
- weaken the underlying media and thereby lead to aneurysm formation.

عرقلة تدفق الدم

- تمزق يؤدي إلى تجلط الدم

- إضعاف الوسائط الأساسية وبالتالي يؤدي إلى تكوين تمدد الأوعية الدموية.

المرحلة 1: بداية تكون اللويحة (Plaque)

1. الجذور الحرة (Free radicals): تنتج من خلايا البطانة الداخلية للشريان (endothelium) التالفة.
2. أكسدة LDL: تقوم الجذور الحرة بأكسدة جزيئات الكوليسترول الضار (LDL) القادمة من الدم، فتحولها إلى LDL مؤكسد (OxLDL).
3. الاستجابة المناعية: يؤدي وجود OxLDL إلى زيادة نفاذية جدار الشريان، مما يسمح بدخول خلايا مناعية تسمى الوحيدات (monocytes).
4. تحول الوحيدات: داخل جدار الشريان، تتحول الوحيدات إلى بالعات كبيرة (macrophages)، وهي خلايا "كناسة" تبتلع الـ OxLDL.
5. تكون اللويحة (Plaque): نتيجة تراكم هذه الخلايا الممتلئة بالدهون، يتكون لب دهني (fibrous core). كما تنمو خلايا عضلية ملساء وتنتج ألياف كولاجين مكونة غطاء ليفي (fibrous cap) فوق اللب الدهني.

المرحلة 2: تطور اللويحة إلى جلطة (Clot)

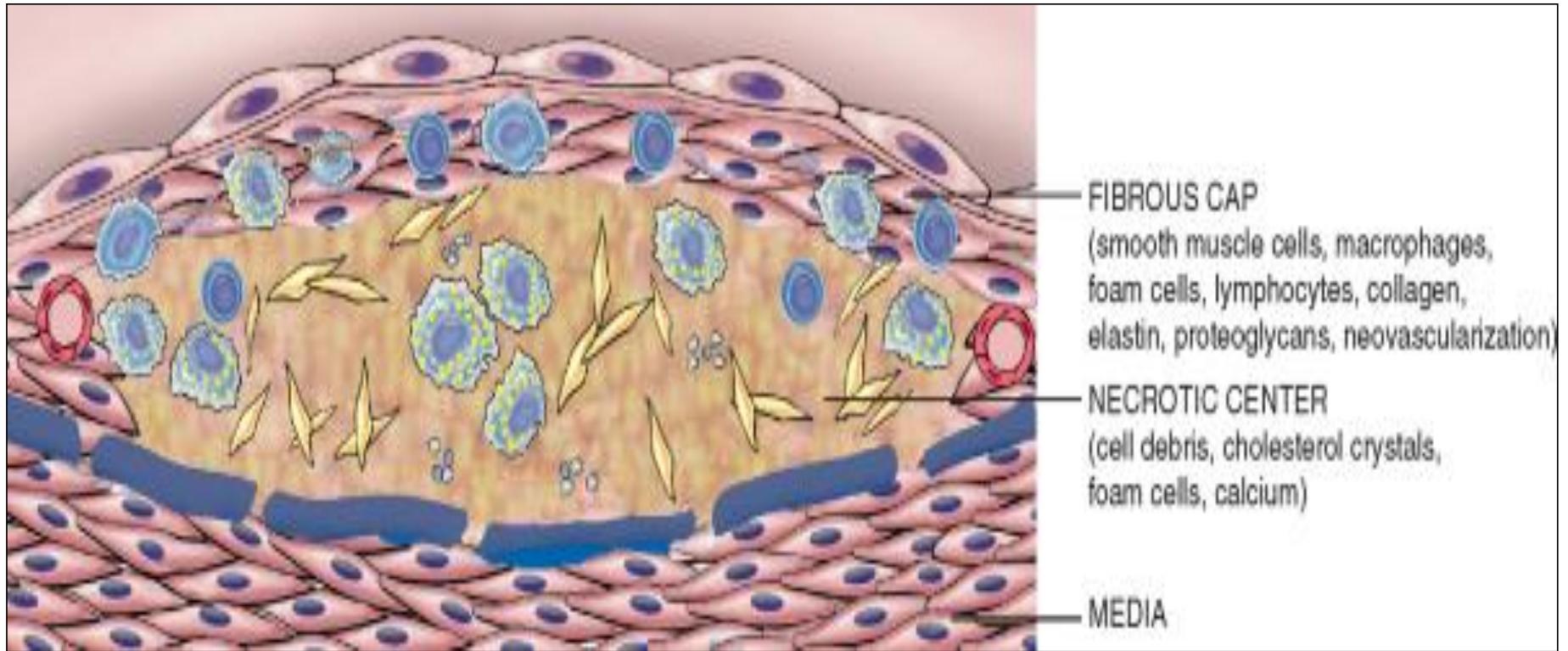
- مع زيادة حجم اللويحة، يزداد إفراز وسائط التهابية وعوامل تخثر.
- تتجمع الصفائح الدموية (platelets) في المكان، مما يهيئ لتكون جلطة.

المرحلة 3: العلاقة بسمك الغطاء الليفي ونوع الذبحة

- إذا كان الغطاء الليفي رقيقاً (Thin cap): يصبح اللب الدهني كبيراً والغطاء ضعيفاً. يتعرض الغطاء للضغط وقد يتمزق بسبب إنزيمات (proteases) تهاجم الكولاجين. عند التمزق، يتعرض اللب الدهني للدم، فتتكون جلطة كبيرة تسد الشريان بشدة، مما يسبب ذبحة غير مستقرة (Unstable Angina) أو احتشاء.
- إذا كان الغطاء الليفي سميكاً (Thick cap): الغطاء قوي ولا يتمزق بسهولة، لكن اللويحة قد تضيق الشريان تدريجياً. هذا يؤدي إلى نقص تروية عند بذل جهد، ويسمى ذبحة مستقرة (Stable Angina).

خلاصة

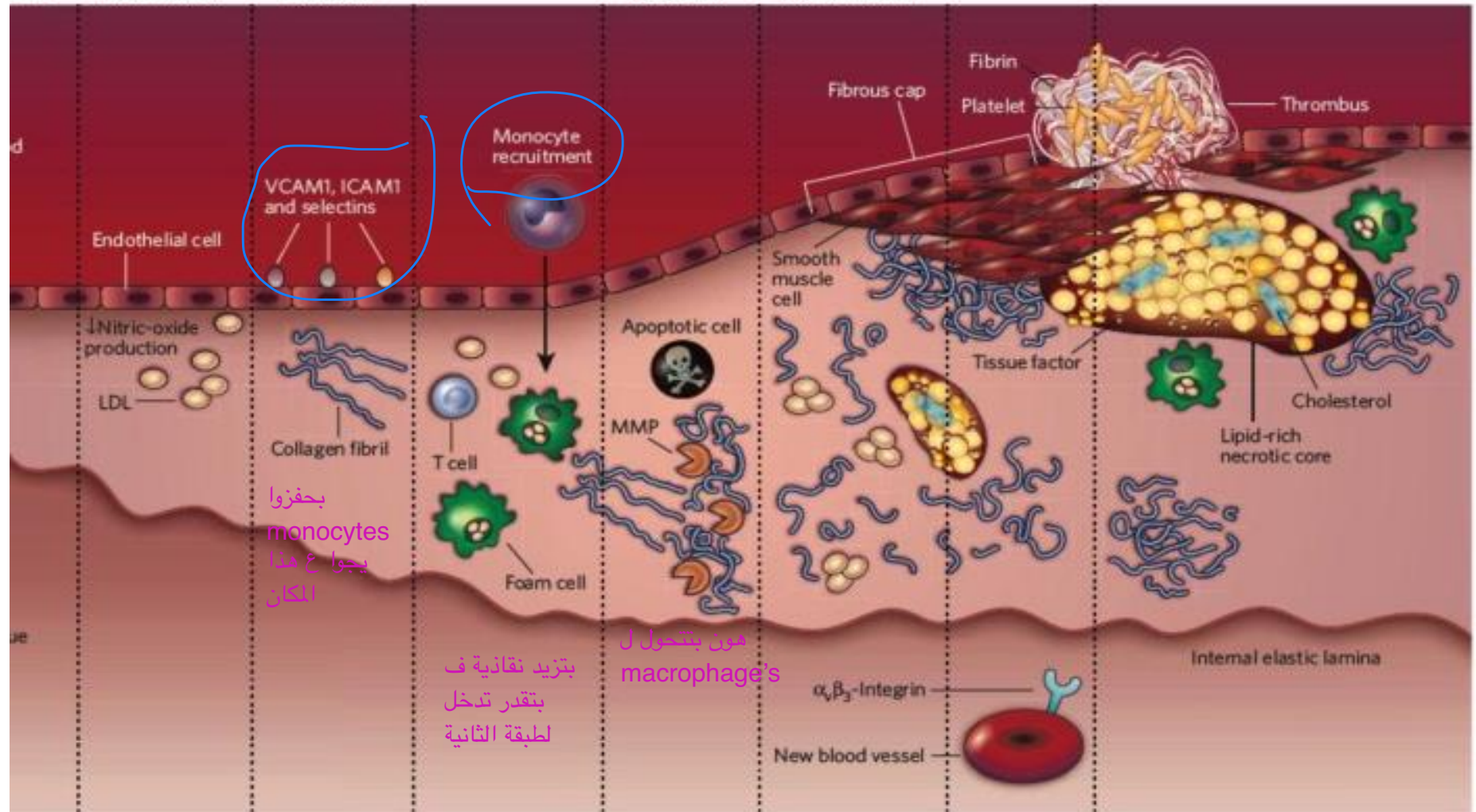
الصورة تشرح كيف أن الالتهاب هو المحرك الرئيسي لتصلب الشرايين، وأن تمزق اللويحة هو السبب في تحول الحالة من مستقرة (مزمنة) إلى غير مستقرة (حادة).



المكونات الرئيسية للداخلية المتطورة جيدا لوحة تصلب الشرايين التي تغطي وسائط سليمة.

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

Endothelial cell dysfunction **Endothelial cell activation** **Inflammation** **Proteolysis Apoptosis** **Lipid core & fibrous cap formation** **Angiogenesis** **Thrombosis**



بحفزا
 monocytes
 يجوع هذا
 المكان

بتزيد نقاذية ف
 بتقدر تدخل
 لطبقة الثانية

مون يتحول ل
 macrophage's

stage lesion

I

II

III

IV

V

VI

Due to endothelial dysfunction,

تهاجر جزيئات LDL من الدم وتتراكم في الشريان الداخلي،
تشكيل جزيئات مؤيدة للالتهابات.

- **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**.

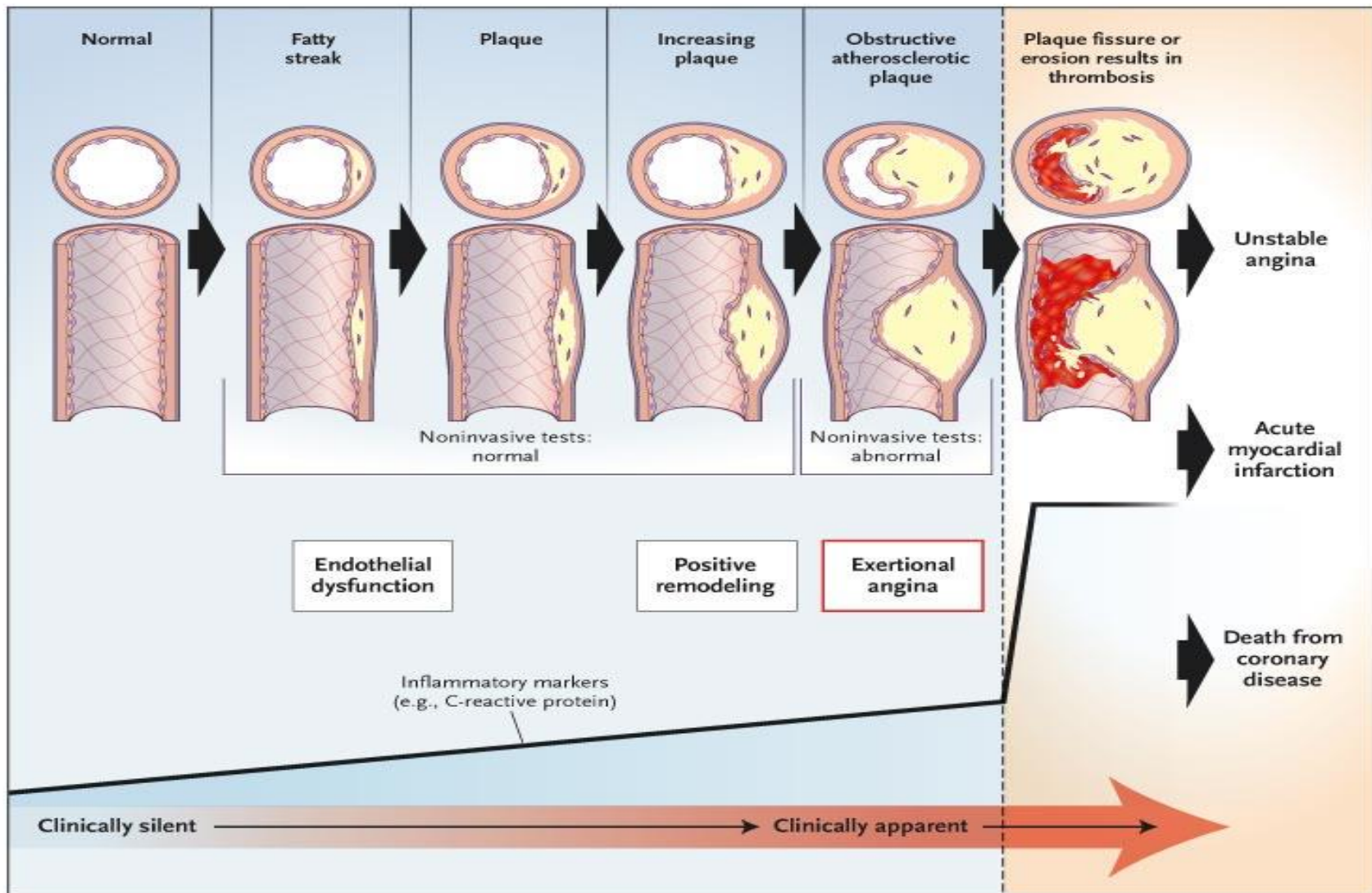
يؤدي ذلك إلى تنشيط الخلايا البطانية، التي تفرز الالتصاق جزيئات.

خلايا العضلات الملساء، التي تفرز الكيموكينات والجاذبات الكيميائية،
وبالتالي تجنيد الخلايا الوحيدة إلى الجدار الشرياني.

عند الدخول، تتحول الخلايا الوحيدة إلى البلاعم، والتي تجتاح

الدهون المتراكمة لتشكيل خلايا الرغوة التي تتجمع لتشكيل نواة دهنية.

يحدث تمزق البلاك عندما يصبح الغطاء الليفي رقيقا وجزئيا
تم تدميره مما يؤدي إلى تطور الجلطة وفي نهاية المطاف
متلازمة الشريان التاجي.



- 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
- عوامل الخطر الدستورية (غير القابلة للتعديل) في IHD:
- العمر
 - الجنس
 - علم الوراثة

II. Acquired (Modifiable) risk factors in IHD:

- Hyperlipidemia.
 - Hypertension.
 - Cigarette smoking.
 - Diabetes Mellitus.
- عوامل الخطر المكتسبة (القابلة للتعديل) في IHD:
- 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

واحد عنده VLDL عالي و نسبة LPA عالي
شو نوع primary؟ النوع الرابع ، برضو risk
عالي

عوامل الخطر الإضافية:

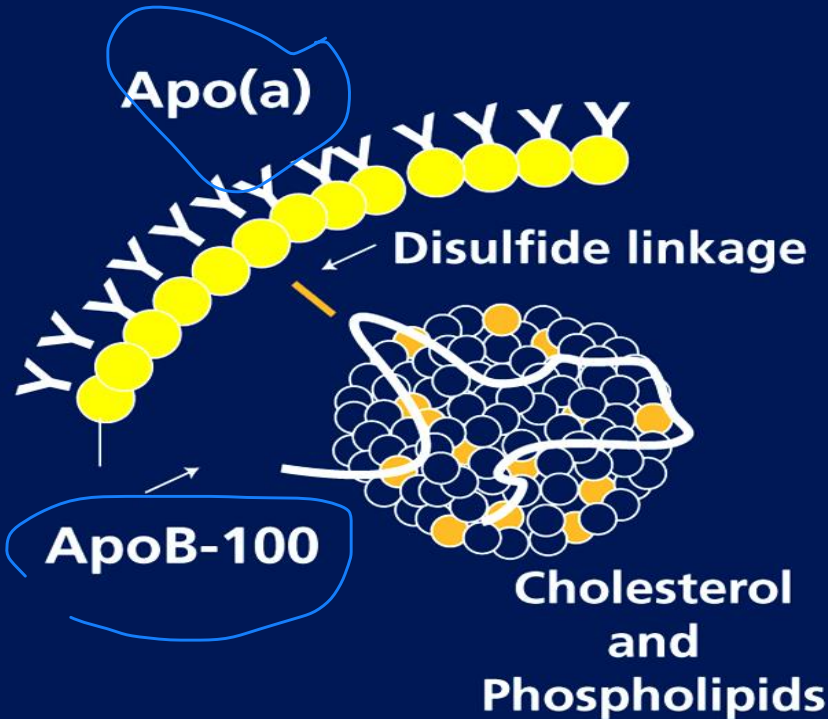
- التهاب
- فرط هوموسيستين الدم
- متلازمة التمثيل الغذائي
- مستويات البروتين الدهني (أ)
- العوامل المؤثرة على التوازن
- عوامل أخرى

واحد عنده Type 1
و hyperlipdemia
عنده LDA عالي ؟ تصلب
شرايين بزيد

Lp(a)

بشتغل زي LDL
يعني بزيد risk
تصلب الشرايين

محددة وراثيا



عوامل الخطر لأحداث مرض الشريان
التاجي لدى الرجال (عيادة أبحاث
الدهون) والنساء (دراسة فرامنغهام

القلب)

- **genetically determined**
ارتفاع ملحوظ بعد متلازمات نقص التروية الحادة في الشريان التاجي
- **marked elevation after acute ischemic coronary syndromes**
متمائل بنيويا مع البلازمينوجين
- **structurally homologous to plasminogen**
يتنافس مع مواقع ارتباط البلازمينوجين على أسطح الخلايا البطانية
- **competes with plasminogen binding sites on endothelial cell surfaces**
يعزز البروتين الدهني المؤكسد (أ) تصلب الشرايين
- **oxidized Lp(a) promotes atherosclerosis**
يحفز تخليق PAI-1
- **stimulates PAI-1 synthesis**
- **risk factor for CHD events in men (Lipid Research Clinic) and women (Framingham Heart Study)**

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

يؤكد المرء على الخلايا الداخلية الانتشار.

ترى أن المرض ينتج عن تكاثر غير طبيعي للخلايا العضلية الملساء في جدار الشريان. *one emphasizes intimal cellular*

proliferation.

الأخر يركز على التكوين المتكرر وتنظيم الجلطات.

تركز على تكوّن خثرات دموية صغيرة بشكل متكرر وتنظيمها (organization) داخل جدار الوعاء، مما يؤدي إلى تضخمه وتصلبه.

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

مؤخراً، فرضية الاستجابة للإصابة الذي ينظر إلى تصلب الشرايين على أنه مزمن الاستجابة الالتهابية والشفائية للتم اعتماد الجدار الشرياني للإصابة البطانية.

- 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.*

Pathogenesis of Atherosclerosis

تنظر إلى تصلب الشرايين باعتباره استجابة التهابية ومحاولة التئام مزمنة من جدار الشريان نتيجة أذية تصيب البطانة الغشائية (endothelium).
• بمعنى آخر: العوامل المسببة (مثل ارتفاع الكوليسترول، التدخين، الضغط، السكري) تُحدث أذية في البطانة الداخلية للشريان، مما يحفز تفاعلاً التهابياً يؤدي إلى تكوّن اللويحة التصليبية (atherosclerotic plaque)

Atherosclerosis is produced by the following pathogenic events:

إصابة البطانة، والتي تسبب (من بين أمور أخرى) زيادة الأوعية الدموية النفاذية، التصاق الكريات البيض، والتخثر.

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

تراكم البروتينات الدهنية (بشكل رئيسي LDL وأشكاله المؤكسدة) في الوعاء جدار.

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

لتصاق الخلايا الأحادية بالبطانة، متبوعا بالهجرة إلى الداخلية و التحول إلى البلاعم وخلايا الرغوة.

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

- **Platelet adhesion.** التصاق الصفائح الدموية.

إطلاق العامل من الصفائح الدموية المنشطة والبلاعم و خلايا جدار الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى تجنيد خلايا العضلات الملساء، إما من وسائل الإعلام أو من السلائف المتداولة.

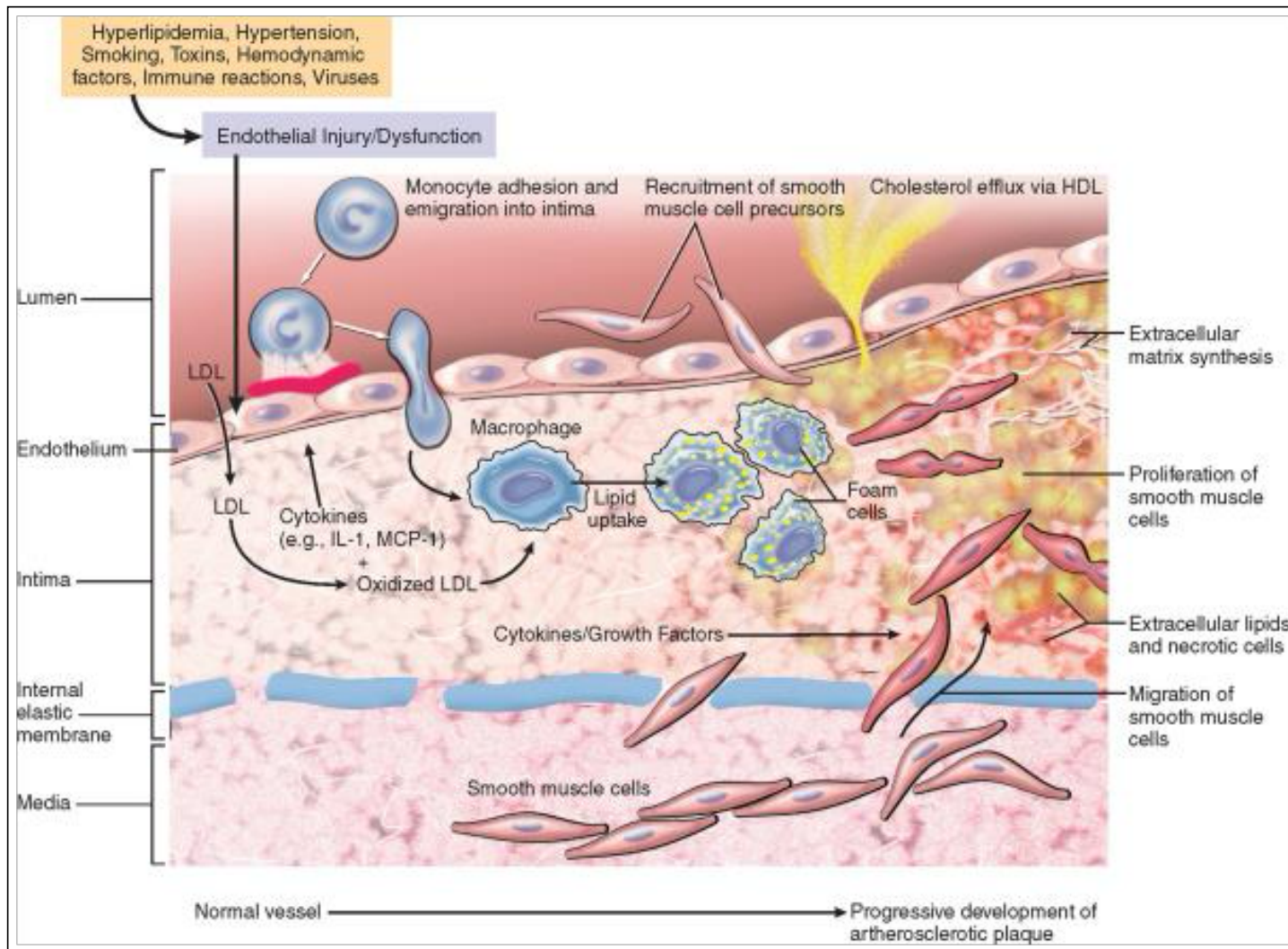
- **Factor release from activated platelets, macrophages, and vascular wall cells**, inducing smooth muscle cell recruitment, either from the media or from circulating precursors.

انتشار خلايا العضلات الملساء وECM (خارج الخلية) المصفوفة التي تحتوي على الكثير من الوسطاء الالتهابيين و عوامل النمو) الإنتاج.

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

تراكم الدهون خارج الخلية وداخل الخلايا (البلاعم وخلايا العضلات الملساء).

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



Consequences of Atherosclerosis

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

النوبات القلبية والسكتة الدماغية وتمدد الأوعية الدموية والغرغرينا في الساقين هي عواقب محتملة من المرض.

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

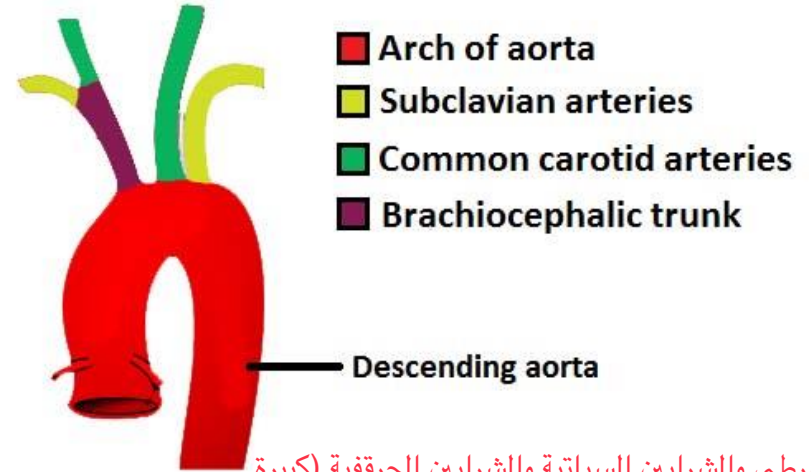
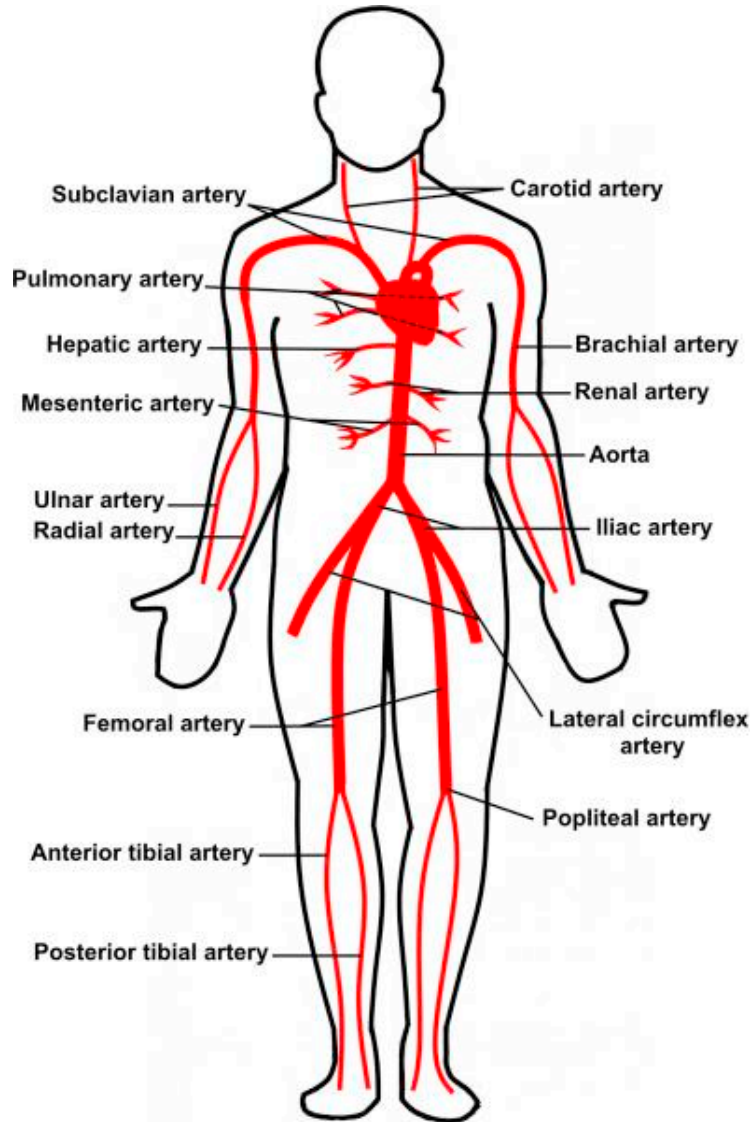
تضييق يعني

- 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.

تعتمد النتائج الرئيسية على:

- حجم السفن المعنية.
- الاستقرار النسبي للبلاك نفسه.
- درجة انحطاط الجدار الشرياني الأساسي.



الشريان الأورطي والشرايين السباتية والشرايين الحرقفية (كبيرة الشرايين المرنة) والتاجية والمأبضية (الشرايين العضلية متوسطة الحجم) هي أهداف تصلب الشرايين.

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

1. Atherosclerotic stenosis:

سيؤدي تدفق الدم المعرف إلى إصابة نقص تروية ثانوية للانسداد الحرج من سفينة صغيرة

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

توسع المحيط الكلي بسبب إعادة تشكيل وسائط الأوعية الخارجية هو آلية تكيفية قبل بدء الإصابة.

- 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).
70% انسداد ثابت، سطح الأعراض السريرية (الذبحة الصدرية المستقرة).

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

تعتمد آثار انسداد الأوعية الدموية في نهاية المطاف على الإمداد الشرياني و الطلب الأيضي للأنسجة المصابة.

يتبع تمزق البلاك على الفور الأوعية الدموية الجزئية أو الكاملة تجلط الدم الذي يؤدي إلى احتشاء حاد في الأنسجة (على سبيل المثال، عضلة القلب أو احتشاء دماغي).

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).

تنقسم تغيرات البلاك إلى ثلاث فئات عامة:

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

تمزق/تشقق، مما يعرض مكونات البلاك شديدة التخثر

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

التاكل/التقرح، مما يعرض تحت البطانة الخثرية الغشاء القاعدي للدم

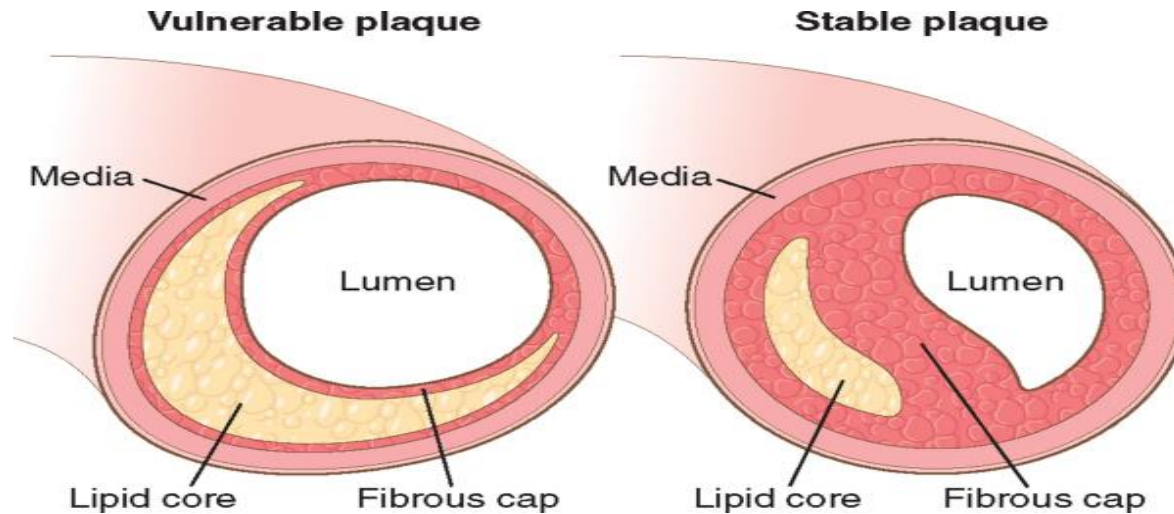
- **Erosion/ulceration**, exposing the thrombogenic subendothelial basement membrane to blood

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

نزيف في التصلب، وتوسيع 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)

العوامل الجوهرية (على سبيل المثال، بنية البلاك وتكوينه)
- العوامل الخارجية (مثل ضغط الدم وتفاعل الصفائح الدموية)



3. Thrombosis

total , partial ممكن تكون

تجلط الدم (جزئي/كلي) المرتبط باللوحه المعطلة أمر بالغ الأهمية ل
التسبب في المتلازمات التاجية الحادة.

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

الجلطة المتراكبة على لوحه تضيق جزئية معطلة تتحول إلى انسداد كامل.

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

في المتلازمات التاجية الأخرى، عادة ما يكون الانسداد اللمعي عن طريق الجلطة غير مكتمل وسيختفي مع مرور الوقت.

- 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.

يمكن أيضا أن تنصمام الجلطة
الجدارية في الشريان التاجي.

4. Vasoconstriction

يتم تحفيز تضيق الأوعية في مواقع التصلب عن طريق:

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

(1) circulating adrenergic agonists

(1) منبهات الأدرينالية المتداولة

(2) محتويات الصفائح الدموية المنبعثة محليا

(2) locally released platelet contents

ضعف إفراز عوامل استرخاء الخلايا البطانية (أكسيد النيتريك) بالنسبة إلى
عوامل التعاقد (الإندوثيلين) نتيجة لخلل الخلايا البطانية

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

الوسطاء الذين يتم إطلاقهم من الخلايا الالتهابية المحيطة بالأوعية الدموية.

(4) mediators released from perivascular inflammatory cells.

سبحانك اللهم و بحمدك لا إله
إلا أنت نستغفرك و نتوب إليك

Thank You