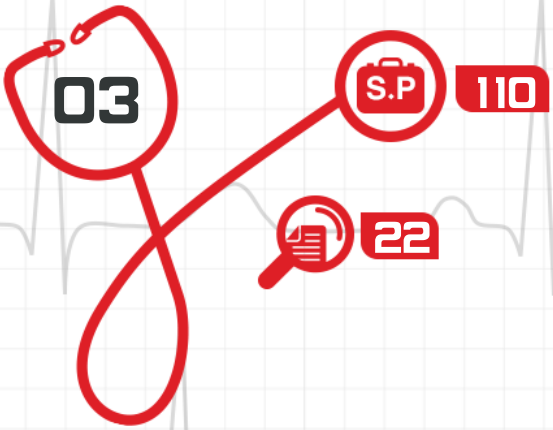


29/09/2019

كلية الطب البشري

السنة الرابعة

الدسم

د. رملة الحامد

علم التغذية | Nutrition

RBCs Medicine

السلام عليكم ورحمة اللّه وبركاته

تكلمنا سابقاً عن مصدرين للطاقة هما السكريات والبروتينات ونكمل الحديث معكم عن المصدر الثالث الذي يعد من أهم المصادر ألا وهو الدسم، سنغطي كل مايتعلق به من تركيب جزئي وآلية هضمه وامتصاصه بالإضافة إلى فوائده ومضاره، ونهايةً مع الحميات والأدوية الخافضة له.

تنويه: هذه المحاضرة مهمّة. 😄

مخطط المحاضرة

الفقرة	رقم الصفحة
ماهي الدسم؟	٢
تصنيف الدسم (حسب الشكل)	٢
الدسم في الغشاء الخلوي	٣
الحموض الدسمة الحرة	٤
الحموض الدسمة الأساسية	٥
الدسم المهدرجة	٦
وظائف الدسم	٧
الكيمياء الحيوية والفيزيولوجية للدسم	٨
نقل الدسم في الدم	٨
البروتينات الناسخة	١٣
فرط البروتينات الشحمية (التصنيف)	١٤
فرط البروتينات الشحمية (الأسباب)	١٧
آلية التصلب العصيدي	١٨
آلية عمل أدوية خافضات الشحوم	٢٠

RBCs FRIENDS

ماهي الدسم؟

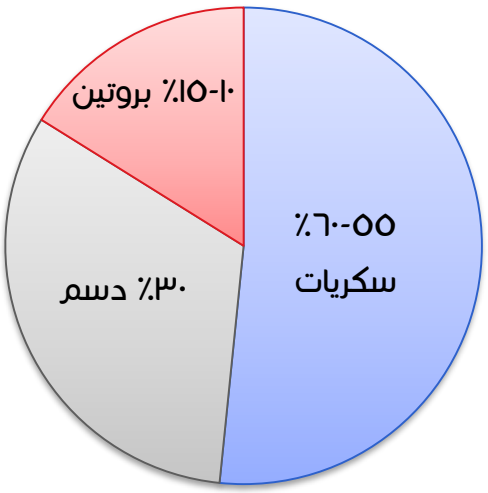
- يمثل الدسم احتياطي هام للطاقة في الجسم.
- رغم أهمية بعض أنواع الدسم من أجل التطور والنمو في الجسم وأعمال حيوية هامة أخرى، إلا أن الصورة السلبية لها تبقى مسيطرة وذلك لارتباطها بعدد من الأمراض المزمنة ولاسيما أمراض القلب والشرايين.

ملاحظة: إن الأدوية طارحات الدهون التي يتناولها بعض الناس من أجل التنحيف تستخدم للضرورة وليس دائماً لأننا نحرم جسمنا من دهون مفيدة على المدى الطويل، لذلك فالاستعمال المديد لها على المدى الطويل له تأثيرات سيئة جداً.

- **ماهي الدسم؟**

هي مركبات عضوية تحوي (C-H-O) مثل السكاكر، لكنها تختلف عنها بمقاومتها الانحلال في الماء.

- الشكل الصحي للوارد الحروري يجب أن يتوزع على الشكل التالي:



- كل ١غ دسم يعطي ٩ حريرات ويختلف الأمر نقصاناً حسب نسبة الماء الموجودة، مثلاً: سمن (٨.٥ حريرة) – زبدة (٨-٧.٥ حريرة).

تصنيف الدسم (حسب الشكل)

- الدسم البسيطة: حموض دسمة حرة – شحوم ثلاثية (استرات الحموض الدسمة مع الغليسرول) – شموع.
- الدسم المركبة: الفوسفوليبيد (ليستين – سيفالين) - سكريات شحمية – بروتينات شحمية.
- دسم أخرى: مثل الستيرولات (كوليسترول).

من أشكال الدسم:

- **الصوابين والمنظفات:** أملاح صودية أو بوتاسية لحموض دسمة طويلة السلسلة.
- **الشموع:** وجودها في جسم الإنسان في الغشاء الخلوي لتنظيم نفوذية الماء.
- **الشحوم الثلاثية:** أكثر الدسم توافر تتشكل من اتحاد ثلاثة حموض دسمة حرة مع جزيئة غليسرول.

تختلف خواصها حسب محتواها من الحموض الدسمة، حسب درجة إشباعها.

تقسم الشحوم الثلاثية تبعاً لطول الحموض الدسمة فيها إلى:

- **قصيرة** (٦ ذرات كربون) مثل الزبدة.
- **متوسطة** (٦-١٠) ذرات كربون مثل زيت جوز الهند.
- **طويلة** (١٢-٢٤ ذرات كربون) مثل زيت النخيل.

الدسم في الغشاء الخلوي

١. الفوسفوليبيدات:

- من المكونات الرئيسية للغشاء الخلوي.
- لها قطبين: محب للماء (الرأس) – كاره للماء (الذيل).
- تصطف بشكل صفين متقابلين تلتقي فيه الأقطاب الكارهة للماء مع بعضها وتكون داخلية، أما الأقطاب المحبة للماء تكون متجهة للخارج وتساهم في تنظيم نفوذية الغشاء.
- من أنوعها: غليسروفوسفوليبيد (في الغشاء الخلوي) – ليستين (صفار البيض – الدماغ) – سفينغوليبيد – سفينغوميلين – سيفالين.

٢. الستيرولات: مثالها الكولسيترول:

- يتواجد في الأغذية الحيوية.
- ليس من العناصر الأساسية، يصنعه الكبد.
- يتواجد في الغشاء الخلوي.
- يساهم في تشكيل الحموض الصفراوية وتشكيل فيتامين D والهرمونات الستيروئيدية.
- ليس له أي دور في توليد الطاقة، ترتبط مستوياته المرتفعة بأمراض القلب والأوعية.
- يوجد ستيرولات نباتية مثل: الفينوستيرول أو الستيغماستيرول الموجود في الصويا، بعض الدراسات تقول بأنه يساعد في خفض الكوليسترول المرتفع.

وظائف الدسم في الغشاء الخلوي

الفوسفوليبيدات	النفوذية وحفظ الماء داخل الخلايا.
الحموض الدسمة اللامشبعة	مرونة الغشاء الخلوي.
السكريات الشحمية	على سطح الغشاء، تؤمن الاتصال بين الخلايا المتجاورة.

الحموض الدسمة الحرة

سلاسل خطية من ذرات الكربون تحوي بين (٣٠-٤) ذرة كربون، وتكون زوجية عادة ولها تصانيف:

تصنيف الحموض الدسمة حسب درجة الإشباع:

حموض دسمة مشبعة

سلسلة خطية – لا تحوي روابط مضاعفة – أغلبها حيواني المصدر – بعضها نباتي (زيت جوز الهند – زيت النخيل) – أسترتها تعطي دسم صلب في درجة حرارة الغرفة.

حموض دسمة غير مشبعة

سلسلتها غير خطية – تنعطف عند مكان الرابطة غير المشبعة فهي تحوي روابط غير مشبعة – مصدرها نباتي – أسترتها تعطي دسم سائل بدرجة حرارة الغرفة مثل الزيوت النباتية.

- تتميز عن بعضها بعدد الروابط اللامشبعة: أحادية اللإشباع – متعددة اللإشباع.
- صناعياً تتم هدرلة وإشباع الروابط اللامشبعة لتحويل الدسم اللامشبعة إلى مشبعة صلبة في حرارة الغرفة.
- تزيد الدسم المشبعة خطر التعرض للتصلب العصيدي واللا مشبعة أقل خطراً، وبالتالي ليس كل ما هو نباتي صحي.
- مثل: زيت النخيل: له فوائد كثيرة لكنه: يرفع LDL، يحوي دهون مشبعة ويؤثر على عظام الأطفال وكثافتها.

تصنيف الحموض الدسمة حسب طول سلسلة الكربون:

- **قصيرة:** أقل من ١٠ ذرات كربون - سائلة - تتحلمه بسهولة.
- **متوسطة:** تتحلمه بشكل كامل في الجهاز الهضمي - لا يحتاج للأملاح الصفراوية - تتأكسد في الكبد.
- **طويلة:** ١٢ ذرة كربون فأكثر - حلمهتها بطيئة - تحتاج إلى الحموض الصفراوية لتتحلمه - أكسدتها الكبدية بطيئة - تخزن بشكل دسم.

تصنيف الحموض الدسمة حسب موقع الروابط الهيدروجينية:

- **حموض مقرونة Cis:** كل روابط الهيدروجين من الأعلى، تستقلب في الجسم.
- **حموض مفروقة Trans:** مثل الدسم المهدرجة، روابط الهيدروجين من الأعلى والأسفل، تخزن في الجسم وتوجد بنسبة ضئيلة في الألبان واللحوم.

الحموض الدسمة الأساسية

- نباتية المصدر وهي:
  - **حمض اللينولينيك:** (يوجد في بذر الكتان) يحوي رابطتين مضاعفتين.
  - **حمض اللينوليك:** (حمض زيت الكتان) يحوي رابطة مضاعفة قبل ال C_9.
  - **حمض الأراكيدونيك:** ٤ روابط مزدوجة (من الحموض أوميغا ٦).

يجب أن تتواجد هذه الحموض في الحمية لأن الكبد لا يستطيع تركيبها.

لتحديد موقع الرابطة المضاعفة تستَخدم عادة الأحرف اليونانية (...α-β-γ) فالكربون α هو أقرب كربون للنهاية الكربوكسيلية وأوميغا هو أبعدها.

مثال: حمض γ اللينوليك يعد من الحموض أوميغا ٦ (يحوي رابطة مضاعفة بعيدة بمقدار ٦ ذرات كربون عن النهاية أوميغا).

أما حمض α لينوليك يعبَّر عنه بأوميغا ٣ ويضم عنصرين:

EPA ايكوزابنتانوئيك.

DHA دوكوزاهكسانوئيك.

- الحمض الذي لا يحوي رابطة مضاعفة قبل الكربون التاسع (من جهة أوميغا) هو حمض غير أساسي.
- وجود هذه الحموض ضروري لصحة الدماغ فنقصها يؤدي إلى اضطرابات عقلية (فرط حركية - اكتئاب - فصام) وإلى نقص خصوبة - بعض الاضطرابات الجلدية.
- إنّ **DHA وحمض الأراكيدونيك** أساسيان لتطور العين والدماغ عند الأطفال.

- زيت الكانولا (زيت بذور اللفت) هو الزيت الأكثر توازناً من حيث محتواه في أنواع الدسم كلها ويحوي نسبة عالية من أوميغا ٣ و٦ ويتحمل الحرارة بشكل أفضل من زيت الزيتون الذي لا يتحمل الحرارة.
- من مزايا الزيوت أنها تختلف في الدرجة العادية من الحرارة، لكنها بالتسخين تتفكك الروابط وتتشكل مركبات أخرى قد تكون سمية لذلك يجب عدم استخدام الزيت للقلي مرات عديدة.

الدسم المهدرجة

- تحويل الزيوت النباتية السائلة إلى صلبة بإشباع ذرات الكربون في الحموض الدسمة اللامشبعة وبأقصى حالات الإشباع يصل لـ ٧٠٪ (أكثر من هيك بينتج شحوم صلبة جداً لا تصلح للغذاء).
- وينتج عن الهدرجة تحول عدد من الروابط الطبيعية المضاعفة المقرونة Cis إلى روابط مضاعفة غير طبيعية Trans.

لماذا تعتبر الدسم المهدرجة سيئة؟

- إن استقلاب الحموض الدسمة اللامشبعة مثل الأراكيدونيك ينتج عنه مركبات وسيطة ذات فعالية فيزيائية مثل (البروستاغلاندين - البروستاسايكلين)، بينما لا تستطيع الحموض الدسمة المفروقة (كالمهدرجة) أن تنتج هذه الوسائط المفيدة للجسم بسبب عدم قدرة الأنزيمات التي تستقلب الدسم من التعرف عليها.
- كمية الدسم المفروقة في الدسم الطبيعية غير مؤثرة استقلابياً (ضئيلة جداً) لكنها توجد بكميات كبيرة في الدسم المهدرجة، فعندما يدخل الدسم إلى الخلايا والغشاء الخلوي تصبح الخلايا مشوهة ويصعب عليها أداء وظائفها الفيزيولوجية.
- ترفع مستوى LDL ↑، وتخفض مستوى HDL ↓ مما سيزيد احتمال الإصابات القلبية.
- TG ↑ مما يؤدي مع الزمن إلى تطور مقاومة الأنسولين وقد يتطور ذلك على سكري.
- تأثير سيء عند كلا الجنسين على الأقناد وبشكل خاص الإناث حيث لها ارتباط بالآلية المرضية لإحداث الكيسات على المبيض.
- سيئة للدماغ والأعصاب المغمدة: تدخل الحموض Trans عند وجودها في تركيب الميالين مما يؤدي إلى تنكس دماغي وتراجع القدرات الفكرية.
- بعض الدراسات تشير إلى أن الدسم المهدرجة تهيئ للإصابة ببعض السرطانات.

life is an
ADVENTURE

وظائف الدسم:

- مصدر للطاقة.
- تشكل النسيج الشحمي: يحمي الأعضاء من الرضوض والصدمات – وسادة للعزل الحراري.
- تدخل في تركيب: الغشاء الخلوي – الغمد العصبي والأعصاب – الأملاح الصفراوية – الهرمونات الستيروئيدية – طليعة فيتامين D– البروستاغلاندينات.
- امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدسم.
- تزويد الجسم بالحموض الدسمة الأساسية.

⚠ الوجه السلبي للدسم ⚠

ارتبط الدسم بالبدانة وبالخطورة القلبية ولاسيما التصلب العصيدي، لا ترتبط الخطورة القلبية بالدسم فقط وإنما لها ارتباط بالجنس والعمر والوراثة مثلاً وكذلك بالتدخين والسكر وارتفاع الضغط وارتفاع مستوى LDL، لكن محور حديثنا هو التصلب العصيدي.

التصلب العصيدي (هام): هو تضيق في لمعة الشرايين ينجم عن معقد من الحدثيات المرضية التي تترافق بحادثة التهابية مؤدية إلى اضطراب وظيفة البطانة الشريانية من خلال:

نقص إنتاج حاميات البطانة والموسعات الوعائية (مثل أوكسيد النترات).

زيادة إنتاج المقبضات الوعائية وجزيئات تزيد الالتصاق ومحدثات الالتهاب (مثبط بلاسمينوجين الذي يزيد التخثر).

الكيمياء الحيوية والفيزيولوجية للدسم

- يبدأ هضم الدسم جزئياً في الفم، يبدأ الليباز اللساني باستحلاب الدسم.
- ثم في المعدة بالليباز المعدي.
- ثم في الأمعاء بـ: الأملاح الصفراوية التي تستحلب الدسم والليباز المعوي الذي يفكك TG.[1]
- ويقسم دسم البدن إلى:

دسم بسيط:

- **كوليسترول حر:** معظم الخلايا تنتجه لكن إنتاجه الرئيسي واستقلابه يتم في الكبد، وينتج عن الاستقلاب أملاح صفراوية.
- **حموض دسمة حرة:** أبسط شكل للدسم في البدن وهي مصدر مهم للطاقة.

دسم مركب:

- **كوليسترول مؤستر:** ٧٥٪ من كوليسترول الجسم.
- **الفوسفوليبيدات:** استر لحمضين دسمين مع غليسرول (غليسيريد ثنائي + جذر فوسفات + أساس آزوتي (مثل الكولين)).
- **الشحوم الثلاثية:** الشكل الرئيسي للدسم المخزنة، إما أن تأتي من الغذاء، أو تصنع في الكبد من ماءات الكربون.

نقل الدسم في الدم

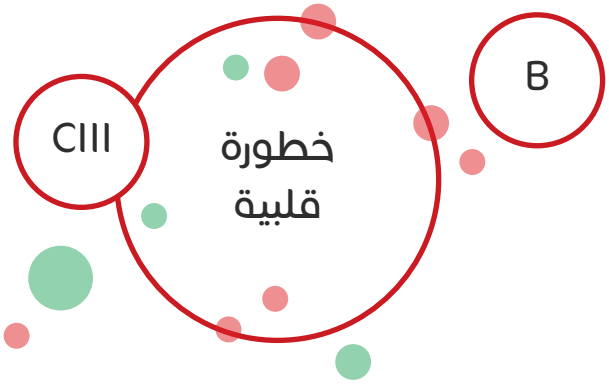
الدسم غير منحل في الدم، ولتنتقل عبر المصورة الدموية المائية فإنها تتحد مع تمائم بروتينية Apolipoprotein، مشكلة مركبات يطلق عليها اسم **البروتينات الشحمية**.

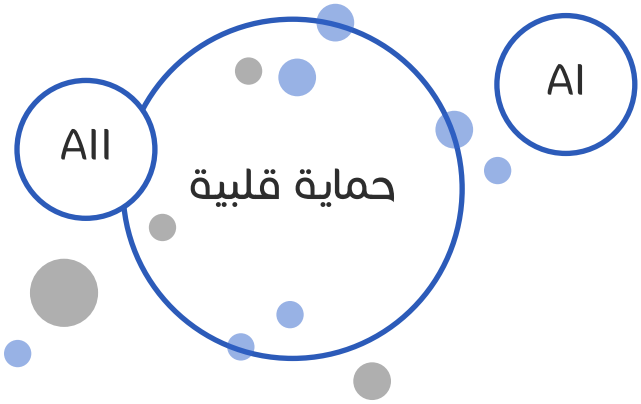
التمائم البروتينية:

- تنتج في الكبد – تصنف بالأحرف الأبجدية A←E، وتصنف بالأرقام اللاتينية حسب هجرتها في الرحلان الكهربائي.
- وظائفها الرئيسية:
  ١. بناء البروتينات الشحمية ونقلها.
  ٢. تنشيط التفاعلات الأنزيمية لأنزيم: LPL (ليبوبروتين ليباز) – LCAT (ليستين كوليسترول أسيل ترانسفيراز) يحول الكوليسترول من حر إلى مؤستر.

[1] حسب المراجع لا يوجد ما يدعى ليباز معدي أو ليباز معوي، يوجد فقط ليباز بنكرياسي ولساني.

٣. تربط البروتينات الشحمية مع مستقبلاتها.
٤. AI و AII: ترتبط بالحماية القلبية.
٥. B و CIII: ترتبط بالخطورة القلبية.



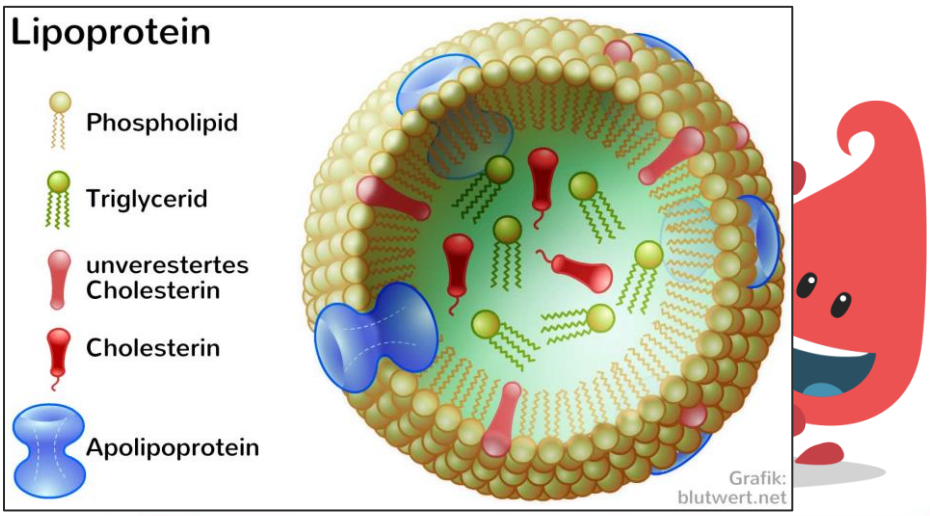


- تشكل هذه المركبات أجسام كروية، بحيث يحوي المركز الجزء الكاره للماء ويتألف من الكوليسترول المؤستر والـ TG، وكمية ونوع الشحوم في اللب تحدد حجم البروتينات الشحمية، وطبقة قشرية محبة للماء تتكون من (الكوليسترول الحر – الفوسفوليبيدات – التميم البروتين).
- الوظيفة الأساسية للبروتينات الشحمية هي نقل الدسم من مكان إلى آخر من البدن.

تصنّف بناءً على شحنتها الكهربائية بالرحلان الكهربائي إلى:

- دقائق كيلوسية
- طليعة بيتا
- بيتا
- ألفا ليبوبروتين

- **ألفا ليبوبروتين:** أصغر البروتينات الشحمية وأكثرها كثافة، يحوي أعلى نسبة من البروتين ومقدار ضئيل من الكوليسترول، ينتقل الكوليسترول من أنسجة الجسم إلى الكبد، والمستويات المرتفعة منه ترتبط بانخفاض مخاطر التعرض لأمراض القلب وتصلب الشرايين.
- **ملاحظة:** يجب تمييزه عن (ليبوبروتين a) الذي سيرد ذكره لاحقاً.



كما تم تصنيف البروتينات الشحمية بناء على كثافتها بالتنبيذ الفائق إلى:

A. دقائق كيلوسية (كيلو مكرون):

- جزئيات كبيرة غنية بالشحوم الثلاثية بشكل أساسي كما تحوي على كوليسترول وفوسفوليبيدات وتمائم بروتينات (A_2-B_{48}-C_{11}-C_{111})) تتشكل في الأمعاء من نواتج الهضم ووظيفتها الأساسية نقل نواتج الأساسية نقل الـ TG من الأمعاء إلى الكبد والعضلات والنسيج الدهني.
- تتواجد بعد تناول الطعام وتغيب في حالة الصيام (بقية البروتينات الشحمية تُرى في حالة الصيام)، وتقوم خميرة LPL (في الخلايا الدهنية) بحلمهتها إلى: حموض دسمة تُخزَّن – طليعة HDL – القسم الباقي يدعى بقايا الدقائق التي تنتقل مع التميم B_{48} إلى الكبد لتشكل (VLDL-LDL) لها قدرة محدثة للتصلب العصيدي.

B. البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL:

- قسم ضئيل منه يتركب في الأمعاء والأغلب في الكبد.
- ٧٠٪ منه TG ويحوي التميم B_{100} وهو الأسوأ بين التمائم يضاف إليه تمائم أخرى (C-E) ثم يحلمه بواسطة LPL ليشكل LDL، يُنقل الـ TG حديث الإنتاج إلى النسيج الشحمي.

C. IDL:

- متوسط الكثافة، وينتج من تقويض VLDL ويتحول إلى LDL.

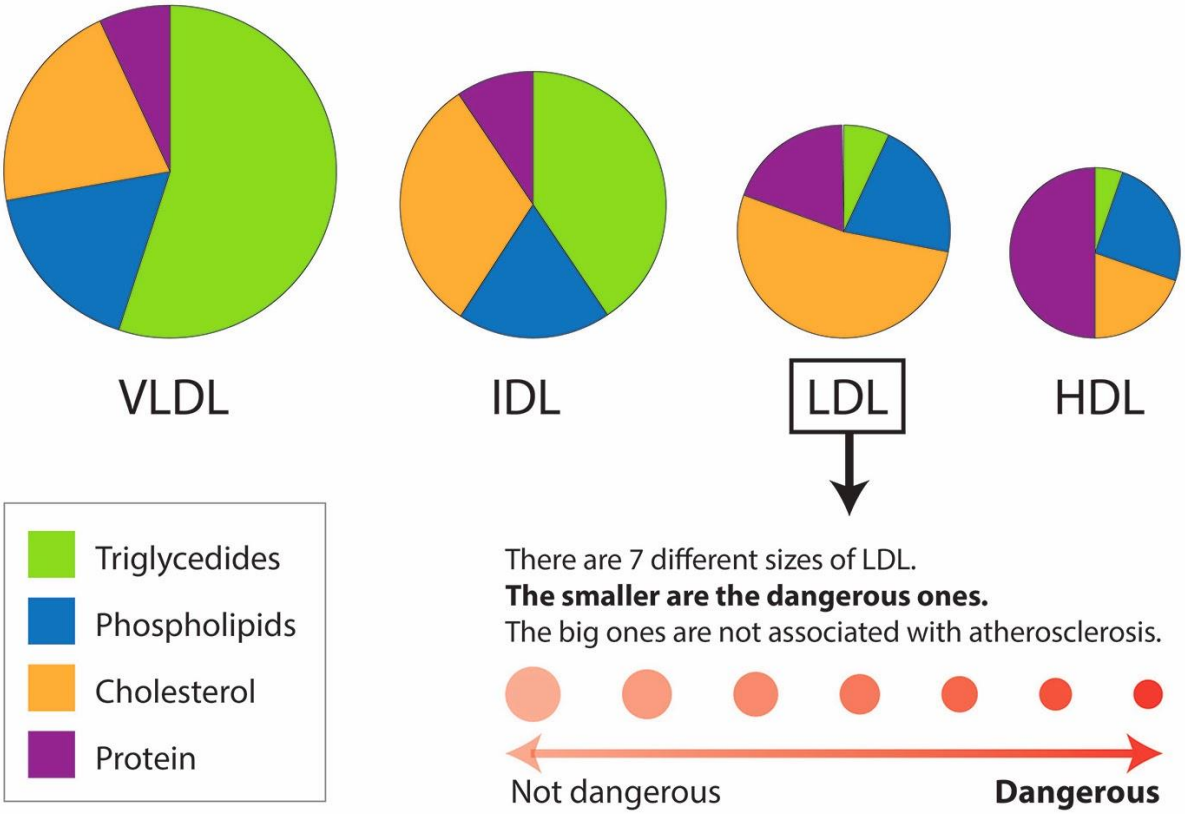
D. البروتين الشحمي المنخفض الكثافة LDL:

- الناقل الأساسي للكوليسترول من الكبد إلى خلايا الجسم، وهو أخطر البروتينات الشحمية لأن حجمه الصغير يسمح له بعبور البطانة الشريانية، فيشارك في الحدثية الالتهابية للتصلب العصيدي.
- ينقل الكوليسترول إلى داخل خلايا الجسم المختلفة من خلال اتحاده مع مستقبلات على الخلايا (كبد – مبيض – كظر...) يحوي التميم B_{100} في طبقته الخارجية.

- ملاحظة: التراكم غير الطبيعي للتمائم البروتينية (C-E) يؤدي لتشكل جزيئات VLDL غير طبيعية أصغر حجماً غنية ب C111، تتحلمه فينتج LDL أصغر من الجزيئات الطبيعية (تدعى ارتفاع LDL نمط B)، لا تتعرف عليها المستقبلات وإنما تأخذها البالعات ليبدأ شلال التفاعلات الالتهابية، وهي شائعة عند مرضى السكري والمتلازمة الاستقلابية ويترافق ذلك مع ارتفاع TG والتميم B.

ليبوبروتين a:

بروتين شحمي يشبه البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL، ويحدث فيه ارتباط التميم A مع التميم B برابط ثنائي الكبريت، وهو ينافس البلاسمينوجين على مستقبلاته فيؤدي إلى نقص البلاسمين وبالتالي نقص حالات الخثرة، ويحرض توضع الكوليسترول في الخلايا ويزيد من تولد الجذور الحرة ويفعل البالعات، فهو يؤدي بذلك لزيادة خطر حدوث الحوادث الوعائية، القلبية، العصبية.



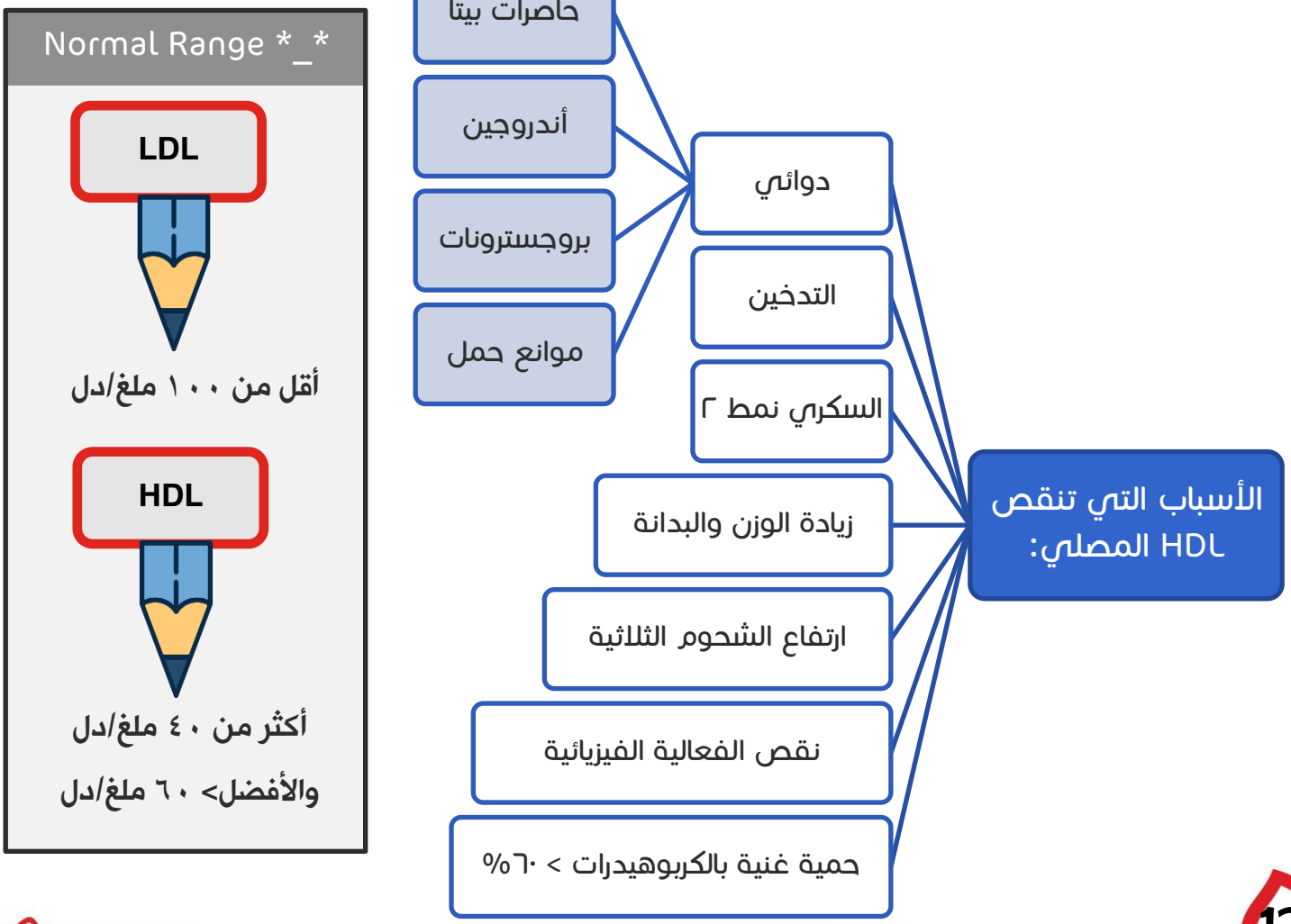
E. البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL:

- يمثل مجموعة متنوعة من الجزيئات، تختلف بمحتواها من التمائم ولكنها تشترك جميعها بصغر حجمها واحتوائها على التمائم (All-Al)، ويجب ألا يقل مستوه عن ٤٠ ملغ/دل (>٦٠ هو الأمثل للحماية من أخطار أمراض القلب).
- يحوي على نسب مرتفعة من البروتين نسبة إلى الدسم الذي يكون بكمية صغيرة من الفوسفوليبيدات والكوليسترول المؤستر.
- تزداد نسبة الدسم المحمولة في HDL ويزداد حجمه خلال دورانه في الدم حيث يلتقط الكوليسترول المؤستر وقليل من الـ TG ويأخذ الكوليسترول الحر من الخلايا.

⇦ يقوض إما بطريقة منتشرة بارتباطه بالمستقبل الكبد B_1 في الكبد أو بطريقة غير مباشرة بأنزيم كوليسترول أسيل ترانسفيراز في الكبد الذي يحول الكوليسترول الحر إلى مؤستر يُحمل على LDL تستقلب في الكبد، وبهذا يعود HDL صغيراً جاهزاً لجلب مزيد من الكوليسترول من الخلايا والدوران.

⇦ وهذا المسلك يسمى **بالفعل المعكوس للكوليسترول** وهو وسيلة للحماية من التصلب العصيدي.

دور HDL في الوقاية من التصلب العصيدي يكون بـ:
تنشيط نقل الكوليسترول المعكوس (يمنع تشكل الخلايا الرغوية)
يحل مركب وسيط (باروأوكسوناز) يثبط عملية الأكسدة.
يأخذ الكوليسترول المؤستر في LDL (أنزيم كوليسترول استر ترانسفيراز).
يقدم التمائم AI و AII للبروتينات الشحمية الأخرى (وهي تقلل الدسم المؤكسد).
يستطيع نهي توليد الجزيئات المولدة للالتصاق عن طريق نهي خميرة سفينغوميلين كيناز، فيثبط الحدثية الالتهابية.
يحوّل الكوليسترول الحر لمؤستر.



البروتينات الناسخة

- تتواجد في النواة وتفعليها يؤدي لتحسين السيطرة على عدد من الأمراض الاستقلابية مثل: البدانة والسكري واضطراب البروتينات الشحمية.
- من أهم العوامل Peroxisome Proliferator – Activated Receptors (PPARs) من محرضاتها الفيبرات ومركبات الثيازوليدينديون، نميز ثلاث زمر من PPARs:

α تتواجد في الكبد والكلية والعضلات والقلب ولها دور في استقلاب الحموض الدسمة.

γ تتواجد منها ٣ أنماط ١-٢-٣، النمط ٢ يتواجد في النسيج الشحمي، وله دور في خزن الدسم.

δ يوجد في الدماغ والنسيج الشحمي والجلد.

وظائفها:

❶ تأثيراتها الاستقلابية

- ↑ تمائم AI وAII ⇐ ↑ HDL.
- ↑ فعالية LPL.
- ↓ CIII.

❷ تأثيراتها وعائية

- ↓ LDL صغيرة الحجم.

❸ تأثيرات مضاد للالتهاب

- ↓ IL6 و CK.

❹ تأثير مضاد للخثار.

❺ تزيد النقل العكوس للكوليسترول.

فرط البروتينات الشحمية

تصنف حسب فريدريكسون إلى خمس زمر:

النمط	التنبيذ الفائق	الرحلان الكهربي	كولسترول	الشحوم الثلاثية	التصلب العصيدي	الهلامية بعد 12\اسا بالبراد	الأعراض والعلامات	الشيوع
I	الدقائق الكيلوسية	Increased band Patterns	أثر	↑↑↑↑	غير مشاهد	طبقة قشدية	التهاب بنكرياس – ضخامة حشوية أورام صفر طفحية –يبدأ بالطفولة- حساسة لدسم القوت	نادر
IIa	LDL	Beta and pre-beta	↑↑	أثر	+++	رائق	أورام صفر وترية و على الأجفان – قوس شيخية –وراثة قاهرة –تشخص عند الولادة	شائع
IIb	LDL and VLDL	Beta and pre-beta	↑↑	↑↑	+++	رائق أو عكر	مثل IIa	شائع
III	IDL	Broad beta	↑↑	↑↑↑	+++	رائق أو عكر	أورام صفر راحية – أمراض وعائية محيطية – ApoE شاذ تترافق مع السكري	متوسط
IV	VLDL	Pre-beta	أثر	↑↑	+	عكر (حليبي)	غير عرضي- يشاهد عند الكهول- لاضخامة حشوية- غالبا مرافقة للسكري	شائع
V	VLDL and chylomicrons	Pre-beta and chylomicrons	أثر	↑↑↑↑	+	طبقة قشدية مع مصل حليبي	تبدأ الأعراض بالكهولة –تترافق بالسكري -التهاب بنكرياس – أورام صفر طفحية –ضخامة حشوية- حساسة لدسم القوت	نادر

النوع I

- وهو نادر.
- تزداد فيه الدقائق الكيلوسية في مصل الدم (غنية بـ TG).
- سببه انخفاض أنزيم LPL وتميم البروتين C_{11}.

النوع aII

- يرتفع فيه LDL المصل.
- سببه خلل مستقبلات LDL (غني بالكوليسترول).

النوع bII

- يرتفع فيه LDL وVLDL.
- سببه خلل مستقبلات LDL (غني بالكوليسترول).

Eat less from a box, and more from the Earth. 😉

النوع III

- يرتفع فيه IDL (يحوي كوليسترول وTG)
- سببه شكل شاذ في التميم E.
- تكثر مشاهدته في الداء السكري وقصور الدرق (شذوذ البروتين الشحمي B).

النوع IV

- يرتفع فيه VLDL (غني بـ TG).
- سببه زيادة تركيب ونقص تقويض الـ VLDL.

النوع V

- يرتفع فيه VLDL والدقائق الكيلوسية وهو نادر.

تتفاوت الأعراض والعلامات بين زمر الارتفاعات:

- فأغلبها عرضي.
- وبعضها لا عرضي مثل IV.
- وبعضها يظهر منذ الطفولة I و II.
- وبعضها يظهر في الكهولة مثل IV و V.
- وبعضها يظهر في السكري مثل IV و V.

النوع	ما الذي يرتفع فيه؟	ما سببه؟
I		
aII		
bII		
III		
IV		
V		

اختبر نفسك واملأ الجدول بالمطلوب
__

تصنيف آخر :3

وهكذا يؤخذ على تصنيف فريدركسون أنه لا يحدد سبب الاضطراب في حال كان أولياً أو ثانوياً ولا يُظهر HDL.

لذلك فإن تصنيف غولدستن ورفاقه يكمل تصنيف فريدركسون لأنه بصنف فرط البروتينات الشحمية بناء على السبب (وراثي أم مكتسب):

التصنيف	نوع الوراثة	اللواقح	ما الذي يرتفع؟	مقابله من فريدريكسون
فرط كوليسترول عائلي	قاهرة	متماثلة عند الأطفال متخالفة عند الكهول يختلف بينهما مستوى الكوليسترول	الكوليسترول (LDL ↑)	IIa
شذوذ B_{100} التميم العائلي	قاهرة	متماثلة عند الأطفال متخالفة عن الكهول يختلف بينهما مستوى الكوليسترول	الكوليسترول (LDL ↑)	IIa
فرط كوليسترول الدم متعدد المورثات (عائلي)	-	-	LDL	IIa
فرط TG عائلي	-	-	VLDL	IV
عوز LPL و CII العائلي	مقهورة	-	VLDL والدقائق الكيلوسية	I و V
فرط شحميات مشترك	-	-	VLDL و IDL	IIb
فرط البقايا العائلي	مقهورة	-	VLDL بشكل صغير	III

أسباب فرط البروتينات الشحمية

- عندما يكون السبب اضطراب في الحمية يكون فرط الشحميات معتدل، وعندما يكون السبب وراثي يكون الارتفاع شديد ومعند.
- الأسباب الثانوية: البدانة – نقص النشاط الفيزيائي – أمراض غدية (الداء السكري وقصور الدرق) – أمراض استقلابية (نفروز – قصور كلوي – تشمع كبدي – أمراض كبد انسدادية – كحولية) – تناول بعض الأدوية (ستيروئيدات – مانعات الحمل الفموية – ثيازيدات – حاصرات بيتا اللانتقائية).
- يجب أن نفكر باضطراب البروتينات الشحمية أمام الأعراض والعلامات التالية:

- **أعراض وظيفية غير نوعية:** كالصداع - دوخة - تعب - إعياء.
- **أعراض تصلبية:** كخناق الصدر - احتشاء عضلة قلبية - حوادث وعائية دماغية - عرج متقطع.
- **القوس الشيخية:** وهي ترسب ذرات الكوليسترول من محيط القرنية بشكل دائرة كاملة أو جزئية وهي ليست نوعية لفرط الكوليسترول (فرط الشحوم الأخرى - مسنين).
- **الأورام الصفراوية الطفحية:** ترسب ذرات LDL في الجلد، ربع الحالات فقط تنتج عن فرط الكوليسترول وإذا كان هو السبب تختفي بالسيطرة الجيدة على مستواه.
- **الأورام الصفراوية في الأوتار:** نوعية لفرط الكوليسترول العائلي، تتعلق بمستوى الكوليسترول وقد تصبح مؤلمة وتتوضع في الأوتار (وخاصة وتر أشيل وباسطات الأصابع) تتراجع بالسيطرة الجيدة على مستوى الكوليسترول.

- تحري فرط شحميات الدم:
  - ☑ تعاير على الريق بعد صيام ١٤ سا.
  - ☑ نعاير TG – كوليسترول كلي TC – HDL - LDL.
  - ☒ LDL لا يتعلق بالغذاء، يمكن معايرته بأي وقت أو يحسب من المعادلة:

LDL=TC-(HDL+TG\5)

فقط عندما TC < 400.

⚠ **لا تُجرى المعايرة عند:** مرض حاد – إنتان شديد – أذية رضية شديدة – تغير جديد بنمط الحمية – مَن أنقص وزنه بشكل كبير (لارتفاع الكوليسترول بسبب تفكيك جسمه للدهون من أجل الطاقة) – الحامل.

⚠

- سبب اهتمامنا باضطراب البروتينات الشحمية: لأنها تؤهب للداء العصيدي الذي تزداد خطورته إذا ترافق بالداء السكري.

آلية التصلب العصيدي

١. فرط سكر الدم (في الداء السكري):

يؤدي ارتفاع السكر غير المضبوط إلى ارتباط السكر بالبروتينات (سكري غير أنزيمية للبروتينات) ومن ضمنها البروتينات الشحمية، وينتج عن ذلك معقدات غير ذوابة تؤدي لتغيرات في الخلايا البطانية للأوعية مثل:

- زيادة نفوذية الخلايا البطانية
- نقص القدرة على التوسع الوعائي
- زيادة عامل النمو المشتق من الصفيحات
- زيادة جذب الوحيدات
- تغيّرات مهيّئة للتخثر على سطح الخلايا

وإنّ سكرة البروتينات الشحمية تزيد قدرتها على إحداث التصلب العصيدي حيث:

- LDL ← يزيد نصف عمره وقابلية أكسدته
- VLDL ← يزيد بقاؤه في الدم
- HDL ← تزيد تصفيته

٢. اضطراب شحوم الدم:

- ارتفاع TG: يترافق مع حالة قبل خثارية – تسرع تشكل العصيدة.
- ارتفاع LDL: ليس من الضروري أن يرتفع الكل، احتمال وجود ارتفاع في LDL النمط B أعلى بضعفين عند السكريين مما يؤهب لتشكل العصيدة.

وتحدد خطورة حدوث التصلب العصيدي نسبة لمعايير الخطورة التي تحددها:

١. مستويات البروتينات الشحمية في المصل:

- الخطورة منخفضة مع LDL <100ملغ/دل ، HDL>45 ، TG<200.
- الخطورة متوسطة عند ارتفاع LDL بين ١٠٠-١٢٩.
- الخطورة عالية عندما يصبح LDL>130 ، HDL<35 ، TG<400.

٢. وجود دليل على التصلب العصيدي: مثل سوابق إكليلية.

٣. وجود عوامل خطورة مرافقة:

- سكري – تدخين – توتر شرياني فوق ١٤٠/٩٠ – قصة عائلية.
- العمر: رجل فوق الـ ٤٠ / امرأة فوق الـ ٥٥.

مقاربة مريض اضطراب الشحوم

- سوابق مرضية: إكليلية – أمراض كبد أو كلية – سكري – نقرس – درق.
- سوابق دوائية.
- عادات شخصية: تدخين – كحول.
- سوابق عائلية:
- دراسة مخبرية: شحميات المصل – وظائف الكلية (بولة – كرياتينين) – وظائف كبد (OT وPT) – TSH – حمض البول.

خطة تدبير مريض الشحوم

- تحديد درجة الخطورة: وجود مرض إكليلي أو نظائره - وجود عامل أو أكثر أو أقل من عوامل الخطورة القلبية (داء السكري - مرض سباتي عرضي - داء شريان محيطي - أم دم أبهرية بطنية).
- الحمية وتغيير نمط الحياة (يضاف لها ضبط جيد للسكر عند مريض السكري).
- الهدف من المعالجة: انخفاض مستوى LDL (عند مريض السكري إلى ١٠٠ملغ/دل) وانخفاض TG وارتفاع مستوى HDL.

تغيير نمط الحياة والحمية

- التثقيف الصحي: توضيح الأمور للمريض وخطورة الإصابة الوعائية والتأكيد على أهمية الحمية المتوازنة الشاملة بحيث يكون وارد الدسم في الحمية ٢٥-٣٥٪ أغلبها دسم غير مشبعة وكولسترول <٢٠٠ملغ مع التأكيد على رفع الوارد من الألياف.
- إيقاف التدخين.
- الرياضة: مشي نصف ساعة ٣-٥ مرات في الأسبوع.
- إنقاص الوزن: HDL ↑ ويحسن تحمل السكر.

نراقب جدوى الخطوات السابقة: لمراقبة الوزن ومعايرة الشحوم بعد ٦ أسابيع ثم بعد ٣ أشهر وبعد الوصول للهدف المطلوب نراقب مرة كل ٦ أشهر، وفي حال عدم الوصول للهدف المطلوب يجب الانتقال للمعالجة الدوائية.

آلية عمل أدوية خافضات الشحوم

أولاً: الستاتينات

- تثبط خميرة HMG-COA ريدكتاز ← يمنع تركيب الكوليسترول.
- تزيد حساسية مستقبلات LDL ← تزيد التصفية الاستقلابية له.
- تفعيل جملة PPARs α ← تزيد التعبير عن مورثة التميم AI.
- فالوظيفة الأساسية للستاتينات هي خفض LDL كولسترول الدم.

تكافح الستاتينات التصلب العصيدي بآليات لا علاقة لها بخفض الشحوم تعتمد على تأثيراتها الفيزيولوجية منها:

- تحسن وتدعم وظيفة البطانة الشريانية.
- مضاد أكسدة تنقص أكسدة LDL.
- مضاد التهاب حيث تنقص الحدثية الالتهابية في البطانة.
- مضاد نخثر وتنقص قابلية الالتصاق وتنقص لزوجة الدم.

أهم الأعراض الجانبية:

- ارتفاع خمائر كبدية لذلك من مضادات استطابها الأمراض الكبدية
- سمّية عضلية (عدا الستاتينات المائية "فلوفا - برافا - بروسوفا" التي نادراً ما تسبب سمية عضلية)
- لذلك يجب دراسة الخمائر العضلية عند حدوث أي شكوى عضلية عند متعاطي الدواء، وهي لا تُعطى أثناء الحمل ويجب الانتباه لمشاركتها مع أدوية أخرى لأن استقلابها كبدي عن طريق السيتوكروم P450.

ثانياً: إيزي تيميب Ezetimibe

- يمنع امتصاص الكولسترول من الأمعاء دون أن يؤثر على امتصاص TG والفيتامينات الذوابة في الدسم، لكنه لا يمنع تركيب الكولسترول الداخلي فتأثيره يخفض LDL حتى ١٠٪ فقط.
- إشراكه مع الستاتينات يقوي النتائج الإيجابية لخفض الكولسترول.

ثالثاً: طارحات الحموض الصفراوية (الرانتجات)

- مركبات غير ذوابة في الماء لا تمتص في الأنبوب الهضمي.
- ترتبط بالحموض الصفراوية الغنية بالكولسترول فتمنع عودة امتصاصها وتزيد اطراحها في البراز، وتحرض تركيب الكولسترول الكبدي ويُحصَر هذا التأثير بإضافة الستاتينات.
- يمكن إعطاؤها للحوامل.
- يؤدي استخدامها المديد لزيادة TG لذلك من مضادات استطاباتها TG>400.

رابعاً: الفيبرات

- تحتل **المرتبة الثانية** بين خافضات الشحوم بعد الستاتينات.
- غالباً ما تُعطى بالمشاركة مع أدوية خفض الشحوم الأخرى.
- تقوي عمل PPAR α حيث تحسن استقلاب الليبوبروتين بشكل رئيسي في الخلية الكبدية عن طريق تفعيل عدة مورثات تتدخل باستقلاب البروتينات الشحمية ومنها: LPL – التميم AI – التميم AII.
- وبالتالي فإنها:

تثبط تركيب الكولسترول وتزيد إفراغه في الصفراء.	تنقص تركيب TG.	تثبط انحلال النسيج الشحمي وإطلاق الحموض الدسمة.
تنقص تركيب VLDL وتزيد تصفيته.	تزيد فعالية LPL (نسيج شحمي وعضلي).	

النتيجة:

- انخفاض TG (٣٠-٤٠) %
- انخفاض LDL بنسبة ضئيلة
- ارتفاع HDL (٨-١٥) %

⚠ مضادات استطباب الفيبرات ⚠

- لا يستعمل مع الكورماين لأنه يزيد من تأثيره.
- الأذيات الكبدية والكلوية الحادة.

خامساً: حمض النيكوتين (النياسين)

تنتمي لمجموعة فيتامين B الذوابة في الماء، وتأثيرها الخافض للشحوم مستقل عن تأثيره الفيتاميني، ويؤدي لخفض الشحوم بآليات تتضمن:

- نقص تركيب VLDL وLDL.
- يثبط إطلاق الحموض الدسمة الحرة من النسيج الشحمي.
- إنقاص فعالية (ليباز TG) في النسيج الشحمي وليس LPL.

النتيجة:

انخفاض TG (٢٠-٥٠) %

انخفاض LDL (٢٠-٣٠) %

انخفاض LP(a) (٢٥-٥٠) %

+

ارتفاع HDL (١٥-٣٥) %

الأعراض الجانبية:

- حدوث توهج وتبيغ (ازدياد تدفق الدم في الشعيرات والشرايين الصغيرة).
- قد يرفع السكر في الدم وكذلك حمض البول.
- سمية كبدية.
- يزيد فعل خافضات الضغط الشرياني.

وخلصت المحاضرة

دوّن ملاحظاتك: