

العنوان:	اضطراب شحوم الدم في آفات الكبد
المؤلف الرئيسي:	الراغب، محمد
مؤلفين آخرين:	ناصر، محمود محمد(معد)
التاريخ الميلادي:	2000
موقع:	حلب
الصفحات:	1 - 73
رقم MD:	582625
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة حلب
الكلية:	كلية الطب
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	أمراض الدم، أمراض الكبد، الفيروسات ، التشخيص
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/582625



جامعة حلب

كلية الطب

قسم الأمراض الباطنة

اضطراب شحوم الدم في آفات الكبد

رسالة قدمت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة

إعداد

طالب الدراسات العليا

الدكتور محمد الراغب

بإشراف

الدكتور محمود ناصر

أستاذ مساعد في قسم الأمراض الباطنة

كلية الطب - جامعة حلب

١٤٢١هـ

٢٠٠٠م

شهادة

أشهد أن العمل الموصوف في هذه الرسالة بعنوان :

((اضطراب شحوم الدم في آفات الكبد)) هو نتيجة بحث قام به المرشح

الدكتور محمد الراغب طالب الدراسات العليا في قسم الأمراض الباطنة من

كلية الطب بجامعة حلب تحت إشراف الدكتور محمود ناصر الأستاذ

المساعد في قسم الأمراض الباطنة في كلية الطب - جامعة حلب .

وأي رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع هو موثق في النص

المشرف العلمي على الرسالة

المرشح طالب الدراسات العليا

أ.م.الدكتور محمد ناصر

الدكتور محمد الراغب

تصريح

أصرح بأن هذا البحث ((اضطراب شحوم الدم في آفات الكبد)) لم يسبق

أن قبل للحصول على أية شهادة ولا هو مقدم حالياً للحصول على أية

شهادة أخرى .

المرشح طالب الدراسات العليا

الدكتور محمد الراغب

نوقشت هذه الرسالة بتاريخ / / ٢٠٠٠م وأجيزت

المشرف العلمي على الرسالة
الأستاذ المساعد الدكتور محمود ناصر

كلمة شكر

— كل الشكر والامتنان لأساتذتنا الكرام الذين جادوا علينا بالعلم والمعرفة والتوجيه ، فكانوا ينابيع عطاء ومشاعل نور ، تنير للأجيال دروبها ، وتقدم للبشرية كل ما ينفعها .

وأخص بالشكر أستاذي الدكتور محمود ناصر المحترم لإشرافه على هذا البحث ، ولما بذله من جهد وعلم وخبرات وتوجيه لإتمامه ، كما أتوجه بالشكر للدكتور نزار الباش لما قدمه من مساعدات ، وأشكر أيضاً كل من ساهم في إنجاز هذا البحث وفي إنجاحه ، ولهم مني كل امتنان وعرفان .

الإهداء

((وقل ربي زدني علماً))

إلى رسول البشرية محمد صلى الله عليه وسلم

إلى والدي رضاكما هدفي دوماً

إلى رفيقة دربي ...

إلى أسرتي الكريمة

إلى كل من أعانني

أهدي هذا الجهد

الفهرس

رقم الصفحة	الموضوع
١	□ مقنة
٢	□ الباب الأول - القسم النظري
٢	□ الفصل الأول : شحوم الدم والبروتينات الشحمية
١٣	□ الفصل الثاني : استقلاب الشحوم والبروتينات الشحمية
١٧	□ الفصل الثالث : تأثير آفات الكبد على شحوم وبروتينات الدم الشحمية
٢٣	□ الفصل الرابع : تشمع الكبد
٢٤	□ التعريف - الوبائية - التصنيف
٢٦	□ الاختلاطات - المظاهر السريرية
٢٩	□ التشخيص - الإنزير
٣١	□ الفصل الخامس : التهابات الكبد الفيروسية
٣١	□ التهاب الكبد الحظ
٣٢	□ التهاب الكبد المزمن
٣٣	□ التهاب الكبد الفيروسية بالخاصة
٣٦	□ الباب الثاني - القسم العملي
٣٦	□ هدف الدراسة
٣٦	□ طريقة الدراسة والعينك
٣٩	□ استمارة البحث
٤٠	□ النتائج ومناقشتها
٦٣	□ دراسات مقارنة
٦٨	□ التوصيات والمقترحك
٦٩	□ الخلاصة العربية
٧١	□ المراجع العربية
٧٢	□ المراجع الأجنبية

فهرس الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	رقم الجدول
٩	□ البروتينات الشحمية الإنسانية	١
١٠	□ تركيز صميم البروتين في البلازما	٢
١٠	□ خصائص صميم البروتين في البلازما	٣
٢٢	□ اضطرابات البروتينات الشحمية في آفات الكبد	٤
٢٥	□ أسباب تشمع الكبد	٥
٣٠	□ تصنيف Child لتحديد الإنذار في مرض التشمع	٦
٣٥	□ فيروسات التهاب الكبد	٧
٣٧	□ الأسباب الثانوية لاضطراب شحوم الدم والبروتينات الشحمية	٨
٤٠	□ عدد الذكور والإناث لمرضى التشمع والنسبة المئوية لهم	٩
٤١	□ توزع مرضى التشمع حسب تصنيف Child	١٠
٤٢	□ توزع مرضى التشمع حسب الأسباب	١١
٤٣	□ قيم الشحوم الثلاثية والكوليسترول عند الأشخاص الطبيعيين	١٢
٤٤	□ تغيرات الشحوم الثلاثية TGs في مرضى التشمع	١٣
٤٥	□ تغيرات TG حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	١٤
٤٧	□ تغيرات الكوليسترول الكلي CT في مرضى التشمع	١٥
٤٨	□ تغيرات CT حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	١٦
٥٠	□ تغيرات LDL في مرضى التشمع	١٧
٥١	□ تغيرات LDL حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	١٨
٥٣	□ تغيرات HDL في مرضى التشمع	١٩
٥٤	□ تغيرات HDL حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	٢٠
٥٦	□ علاقة انخفاض CT ، LDL بإيجابية كل من Anti HCV. HBs Ag	٢١
٥٧	□ عدد الذكور والإناث لمرضى التهاب الكبد الحاد ونسبتهم المئوية	٢٢
٥٧	□ توزع مرضى التهاب الكبد الحاد حسب الأسباب	٢٣
٥٨	□ تغيرات الشحوم الثلاثية في التهاب الكبد الحاد	٢٤

فهرس الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	رقم الجدول
٥٩	□ تغيرات الكولسترول الكلي في التهاب الكبد الحظ	٢٥
٦٠	□ تغيرات LDL في التهاب الكبد الحظ	٢٦
٦١	□ تغيرات HDL في التهاب الكبد الحظ	٢٧
٦٣	□ مقارنة لعند المرضى وتوزعهم حسب السن والجنس وأسباب التشمع وشدّة المرض بين دراسة مشفى حلب الجامعي ١٩٩٩ والدراسة الإيطالية	٢٨
٦٥	□ مقارنة نتائج قيم HDL ، CT بين دراستنا والدارسة الألبانية	٢٩
٦٦	□ مقارنة نسبة شيوع إيجابية كل من Anti HCV. HBs Ag في مرضى التشمع بين دراسة د. عرنوس ودراستنا	٣٠
٦٧	□ مقارنة قيم الشحوم الثلاثية والكولسترول الكلي بين دراسة مشفى حلب الجامعي ١٩٨٣ ودراستنا .	٣١

فهرس الأشكال

رقم الصفحة	الموضوع	رقم الجدول
٤٠	□ توزع مرضى التشمع حسب العمر والجنس	١
٤١	□ توزع مرضى التشمع حسب الفئات العمرية وتصنيف Child	٢
٤١	□ توزع مرضى التشمع حسب الجنس وتصنيف Child	٣
٤٢	□ نسبة إيجابية Anti HCV, HBs Ag في مرضى التشمع	٤
٤٣	□ توزع مرضى التشمع حسب الأسباب	٥
٤٥	□ تغيرات الشحوم الثلاثية حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	٦
٤٦	□ تغيرات قيم TGs في مرضى التشمع	٧
٤٨	□ تغيرات الكولسترول حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	٨
٤٩	□ تغيرات قيم CT في مرضى التشمع	٩
٥١	□ تغيرات LDL حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	١٠
٥٢	□ تغيرات قيم LDL في مرضى التشمع	١١
٥٤	□ تغيرات HDL حسب تصنيف Child في مرضى التشمع	١٢
٥٥	□ تغيرات قيم HDL في مرضى التشمع	١٣
٥٦	□ علاقة انخفاض الكولسترول الكلي و LDL بإيجابية كل من Anti HCV, HBs Ag	١٤
٥٧	□ توزع مرضى التهاب الكبد الحاد حسب الفئات العمرية والجنس	١٥
٥٨	□ تغيرات الشحوم الثلاثية في التهاب الكبد الحط	١٦
٥٩	□ تغيرات قيم الشحوم الثلاثية في مرضى التهاب الكبد الحط	١٧
٥٩	□ تغيرات الكولسترول الكلي في التهاب الكبد الحاد	١٨
٦٠	□ تغيرات قيم الكولسترول الكلي في مرضى التهاب الكبد الحط	١٩
٦٠	□ تغيرات LDL في التهاب الكبد الحط	٢٠
٦١	□ تغيرات قيم LDL في مرضى التهاب الكبد الحط	٢١
٦١	□ تغيرات HDL في التهاب الكبد الحط	٢٢
٦٢	□ تغيرات قيم HDL في التهاب الكبد الحط	٢٣

مقدمة

إن أهمية الكبد في استتباب الشحوم Lipids homeostasis معروفة بشكل جيد ، وإن تغيرات الشحوم والبروتينات الشحمية في المصل معروفة بشكل جيد أيضاً في المرضى الذين لديهم مرض كبدي .

ولسوء الحظ فإن دراسات قليلة قد تمت حول هذا الموضوع وجاءت هذه الدراسة لوصف تغيرات الشحوم وبروتينات الدم الشحمية في مرضى مشخص لديهم آفات كبدية حادة ومزمنة وعلاقة هذه التغيرات بزيادة شدة المرض عند هؤلاء المرضى ..

المباج الأول

القسم النظري

الفصل الأول

شحوم الدم والبروتينات الشحمية (٧، ص ٧٢)

Plasma Lipids & Lipoproteins

لمحة عن شحوم الدم Plasma Lipids

هناك أنماط عديدة من الشحوم موجودة في البلازما بكميات كبيرة نسبياً :
الكولسترول ، استرات الكولسترول ، الشحوم الثلاثية ، والشحوم الفوسفورية .
ولأنها غير منحلة في الماء ، فهي تكون في الدم على شكل بروتينات شحمية
Lipoproteins وقد صنفت البروتينات الشحمية عن طريق التبنيد الفائق إلى :

— البروتينات الشحمية وضيعة الكثافة : Very Low Density Lipoproteins VLDL

— البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة : Low Density Lipoproteins LDL

— البروتينات الشحمية عالية الكثافة : High Density Lipoproteins HDL

— الدقائق الكيلوسية Chylomicrons : وهي النمط الأساسي الرابع من البروتينات
الشحمية تشاهد بعد الوجبات وهي كبيرة لدرجة كافية لمشاهدتها بالمجهر ذو الساحة
المظلمة .

الكولسترول : Cholesterol

الكولسترول موجود في كل الأغشية الخلوية ، وهو يشكل طبقة للحموض الصفراوية ،
والهرمونات الستيروئيدية

وباستثناء مجموعة الهيدروكسيل OH في الموقع C3 والرابطة المضاعفة بين C5 ، C6 ،
يعتبر الكولسترول هيدروكربونا غير قطبي ، ومشبعاً بشكل كامل ، وغير منحل في الماء ،
وغير فعال كيميائياً ، وهذه الخواص السابقة تجعله ملائماً ليدخل في تركيب الأغشية الخلوية .

يقتصر وجود الكولسترول بشكل ستيرول حر Free Sterol على الأغشية والصفراء ، أما في الدم والأنسجة مثل الكبد ، الكظر ، الجلد فهو يوجد أيضاً بشكل استرات الكولستريل Cholesteryl Esters ، وفي هذه الاسترات تتأسّر مجموعة 3B hydroxyl بمجموعة الكربوكسيل لحمض دسم طويل السلسلة ، ومع ذلك فهي أقل انحلالاً في الماء من الكولسترول .

يصنع الكولسترول في كل الخلايا تقريباً ، ويتحكم بهذه العملية محتوى الخلية من الكولسترول ، كما تحصل عليه الخلايا من كولسترول البروتينات الشحمية الموجودة في الدم . والكمية المصنعة يومياً تعادل على الأقل ضعف الكمية المتناولة في غذاء غربي معتدل (الذي يحوي عادة ما يتراوح بين ٢٥٠ - ٧٥٠ ملغ من الكولسترول في اليوم) .

تمتص الأمعاء الدقيقة حوالي ٥٠% من كولسترول الوجبة ، أما الباقي فيطرح . يطرح الكولسترول من الجسم إما :

- بشكل ستيرولات معتدلة في البراز Faccal neutral sterols (الكولسترول والستيرولات الأخرى المنتجة داخل الأمعاء) والتي تشتق من كولسترول الأغذية ، أو من كولسترول الصفراء الداخلة للأمعاء أو من الخلايا الظهارية المتوسفة .
- أو بشكل حموض صفراوية والتي تصنع في الكبد اعتباراً من الكولسترول . يفقد يومياً حوالي ٦٠٠ - ٧٥٠ ملغ من الكولسترول في الحموض الصفراوية .
- وحوالي ٥٠٠ - ٦٠٠ ملغ في سترولات البراز المعتدلة ، وحوالي ٧٥ - ١٠٠ ملغ بتوسف الجلد و ٣٥-٥٠ ملغ تتحول إلى هرمونات ستيرونيدية .

الشحوم الثلاثية : Triglycerides

تتكون من هيكل من الغليسول والذّي تؤسّر مجموعات الهيدروكسيل فيه بثلاثة حموض دسمة .

الدسم الموجود في الوجبات ، والذي يعتبر مصدراً هاماً للطاقة ، يوجد بشكل أساسي كشحوم ثلاثية .

تستخدم الشحوم الثلاثية في الجسم لتخزين الطاقة (بشكل خاص في النسيج الشحمي) ، وتنتقل في البلازما بشكل دقائق كيلوسية Chylomicrons التي تنتج من قبل الأمعاء ، أو بشكل VLDL ذو المنشأ الكبدي .

إن قدرة الجسم على تخزين الطاقة على شكل غليكوجين محدودة ، بينما يمكن أن تخزن كميات هائلة كشحوم ثلاثية في النسيج الشحمي .

إن الحموض الدسمة في الشحوم الثلاثية المخزنة بهذه الطريقة يمكن أن تأتي من الغذاء ، أو يمكن أن تصنع من السكريات أو من طلائع أخرى Precursors.

الشحوم الفوسفورية : Phospholipids

هي مجموعة متغايرة Heterogenous من المركبات الحاوية على مجموعة أو أكثر من حمض فوسفوري ، ومجموعة قطبية أخرى (أساس أزوتي مثل الكولين ، الايتانول أمين ، أو السفينغوسين Sphingosine ، الحمض الأميني Serine أو الانوستول عديد الكحول Polyalchol, inositol) والباقي عبارة عن حمض دسم طويل السلسلة أو أكثر .
الشحوم الفوسفورية أكثر تعقيداً في نشاطها الكيماوي من الكولسترول واستيرات الكولسترول .

تشكل الشحوم الفوسفورية مع الكولسترول مكونات مهمة للأغشية الخلوية وتلعب دوراً هاماً في عدد كبير من التفاعلات الكيماوية .

الفوسفوليبيد الأكثر وجوداً في البلازما ومعظم الأغشية الخلوية هو الليستين Lecithin أو الكولين فوسفاتيديل Phosphatidyl Choline .

ولأن حموضاً دسمة مختلفة يمكن أن تتصل بهيكل الغليسول ، يوجد في الواقع عائلة من الليستين والتي لها خواص فيزيائية كيميائية مختلفة .

الحموض الدسمة : Fatty acids

الحموض الدسمة هي سلاسل هيدروكربون تنتهي بمجموعة كربوكسيل Carboxyl والحموض الدسمة الموجودة في الطبيعة تملك عدداً من ذرات الكربون :
قصيرة السلسلة (٤-٨ ذرات كربون) ، ومتوسطة السلسلة (١٠-١٤) ، وطويلة السلسلة (١٦ ذرة أو أكثر) .

الحموض الدسمة المشبعة مثل حمض النخيل Palmitic acid أو حمض الستريك Stearic A ينقصها روابط مضاعفة ونتيجة لذلك فإن سلاسلها من الهيدروكربون مرنة (مطاوعة) Flexible لأن كل رابطة - CH₂ - CH₂ - يمكن هي حرة لترتبط بذرات

٥٣٥٠٨٦

أخرى .

الحموض الدسمة غير المشبعة لها رابطة مضاعفة واحدة أو أكثر (C18 Oleic acid)
(1 : 1) ، Palmitoleic a (C16 : 1) لهما رابطة مضاعفة واحدة ، Linoleic a (C18 : 2) ،
Limolenica (C18 : 3) ، Arachidonic a (C20 : 4) تملك أكثر من رابطة مضاعفة
وتدعى حموض دسمة عديدة عدم الإشباع .

الحموض الدسمة في الطبيعة تملك روابط مضاعفة Cis (حيث أن الروابط المضاعفة يمكن أن تأخذ أحد الاتجاهين Cis أو Trans وهذا يكسب الحموض الدسمة ملامحاً محدداً . هذا إضافة لغياب الحركة حول الرابطة المضاعفة ، يجعل سلاسل الحموض الدسمة عديدة عدم الإشباع أقل مرونة من مثيلاتها المشبعة ، وهي لا تتجمع مع بعضها بشكل جيد ، لهذا السبب فإن الأغشية التي تحتوي حموض دسمة عديدة عدم الإشباع تكون أكثر ميوعة (سلاسة) . Fluidity .

الحموض الدسمة غير المشبعة أكثر فعالية كيميائياً من الحموض الدسمة المشبعة ، وهي عرضة أكثر للتغير بعمليات مثل أكسدة الشحوم . في الجسم يمكن تطويل سلاسل الحموض الدسمة بإضافة روابط مضاعفة إلى الجزئي .

مثلاً حمض Oleic لديه رابطة مضاعفة بين C10-C9 ، ويمكن إدخال روابط مضاعفة إضافية للجزئي بين الرابطة المضاعفة ومجموعة الكربوكسيل وليس مجموعة الميثيل الطرفية . الرابطة المضاعفة الإضافية في Linoleic a (C18 : 2 d 9,12) وفي الحمض α -Linoleic (C18 : 3 d 9,12,15) تقع في المنطقة النهائية للجزئي لذلك هي حموض دسمة أساسية ، ويجب أن توجد في الغذاء ، وهي موجودة بكميات كبيرة في عدد من الشحوم النباتية مثل زيت فول الصويا ، والذرة .

الحموض الدسمة الأساسية Essential ، قد تصنف حسب موقع الرابطة المضاعفة الأولى مرقمة من النهاية ميثيل (ω) لسلسلة الحمض الدسم .

مثل Linoleic Acid يكون بشكل (ω -6)

α -Linoleic Acid يكون بشكل (ω -3)

كلا النموذجين مهم لأنها تتحول لمركبات فعالة حيويًا .

حيث يشتق حمض الاراشيدونيك Arachidonic Acid (C20 : 4 d5,8,11,14) (ω -6) (اعتباراً من Linoleic A ، وحمض الاراشيدونيك طليعة لسلسلتين من البروستاغلاندين ، والثرمبوكسان ، وأربع سلاسل من اللوكوترينات Leukotrienes .

أما حمض α -Linoleic فهو يتحول في الجسم إلى Eicosapentaenoic (C20 : 5) Acid و docosohexanoic Acid (C22 : 6) والحمض الأول (C20 : 5) هو طليعة لثلاث سلاسل من البروستاغلاندين والثرمبوكسان ، وخمس سلاسل من الليكوترينات .

معظم الحموض الدسمة في الجسم تؤسّر إلى شحوم ثلاثية أو شحوم فوسفورية ، والتي تعتبر وسائل نقل أو تخزين للحموض الدسمة في البلازما .

يوجد أيضا كميات قليلة نسبيا من الحموض الدسمة غير المؤسّرة أو الحرة (NEFA) Non Esterified Fatty Acids والتي تشكّل حوالي ٥% من الحموض الدسمة الكلية في البلازما وهذه الحموض غير المؤسّرة ، تأتي بشكل أساسي للبلازما من النسيج الشحمي الذي يحررها بحلمية الشحوم الثلاثية المخزنة فيه ، ولكن البعض منها يدخل البلازما عن طريق حلمية الشحوم الثلاثية للدقائق الكيلوسية و VLDL في البلازما .

وبالرغم من تركيزها المنخفض في البلازما بسبب تحولها السريع (نصف حياتها دقائق فقط) ، فهي مصدر مهم للطاقة لأنسجة الجسم المختلفة ، وهي ذات انحلال محدود في الماء وترتبط بشكل أساسي بألبومين البلازما الذي يملك مواقع ربط نوعية للـ NEFA .

البروتينات الشحمية Lipoproteins

هي جزيئات معقدة تحمل شحوم البلازما مترافقة مع بروتينات تدعى صميم البروتين Apoproteins يتكون سطحها من (كولسترول ، شحوم فوسفورية ، وصميم بروتين) أما لبها Core فيحوي الشحميات الكارهة للماء Hydrophobic (استرات الكوليستريل - الشحوم الثلاثية) .

هناك عدة أصناف من البروتينات الشحمية ، خصائصها التركيبية والكيميائية حيوية ، وتراكيزها في البلازما على الريق موضحة في الجدولين (١ - ٢) .

الدقائق الكيلوسية Chylomicrons

هي جزيئات ضخمة جدا (< 70 nm) ، تفرز في الأوعية اللمفاوية المعوية لمخاطبة الأمعاء الدقيقة بعد وجبة دسمة .

حوالي ٩٠% من كتلتها عبارة عن شحوم ثلاثية والتي تشكل مع Cholestery Ester وبعض الفيتامينات المنحلة في الدسم ليا كارها للماء .

والدقائق الكيلوسية الجائلة في الدوران هي مزيج من الجزيئات في مراحل مختلفة من تطورها الطبيعي ، عندما تفرز تحتوي هذه الجزيئات على Apo B-48 ، Apo A-I ، Apo A- ، Apo A-IV ، ولكن بعد دخولها البلازما عن طريق القناة الصدرية تفقد Apo A-I ، Apo A-IV وتكتسب Apo-C ، Apo-E (متضمنا Apo C-II الذي يفعل أنزيم الليبو بروتين ليباز) .

حالما تفقد الشحوم الثلاثية مكوناتها السطحية متضمنة Apoproteins C تتحول إلى

. HDL

البروتينات الشحمية وضعية الكثافة : VLDL

هي جزيئات كبيرة أيضا (٢٥ - ٧٠ nm) ، وتفرز من قبل الخلايا الكبدية ومن المحتمل من الخلايا المخاطية المعوية .
حوالي ٥٠-٦٠% من كتلتها شحوم ثلاثية ، وقسم من الكوليسترول فيها موجود كاستر كوليستريل بشكل أكبر من الدقائق الكيلوسية ، وحالما تفقد الشحوم الثلاثية مكوناتها السطحية متضمنة صميم البروتين C تتحول إلى HDL .
VLDL البلازما مثل الدقائق الكيلوسية ، هي مزيج متغاير من الجزيئات ، ذات تراكيب وخواص فيزيائية مختلفة ، وبالنتيجة تتحول إلى شحوم متوسطة الكثافة IDL (LDL1) ثم إلى LDL (LDL2) .

البروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (LDL1) Intermediate IDL

البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة عرفت أصلا كجزء من بروتينات شحمية ذات كثافة تتراوح بين (١.٠٠٦ - ١.٠٦٣) غ/مل ، لكن هذا القسم يحتوي على الأقل نمطين من الجزيئات .

أحد الجزئين (الجزء الصغير) تتراوح كثافته بين (١.٠٠٦ - ١.٠١٩ غ/مل) ويشار إليه ببروتين شحمي متوسط الكثافة IDL أو IDL1 .
IDL يشتق من هدم Catabolism ، للـ VLDL داخل البلازما ، وتركيبه من الشحوم وسط بين تركيب VLDL ، LDL .

صميم البروتين الأساسي للـ IDL هو Apo-C و Apo-E .
يتم التخلص من الـ IDL من قبل الكبد (حوالي ٥٠% منه عند الإنسان) أو أنه يتحول إلى LDL2 ، وخلال التحول إلى LDL2 يتم التخلص من الشحوم الثلاثية ، ويضاف استر الكوليستريل من الـ HDL .

يمكن أن يوجد IDL بكميات معقولة في البلازما ، حيث يفقد APO-C II (وهو مفعّل لأنزيم الليبوبروتين ليباز Lipoprotein Lipase (LPL) من سطح جزيئات VLDL عندما يتخلص من شحومها الثلاثية ، وهذا يمنع بدوره أو يبطئ حلمة المزيد من الشحوم الثلاثية .
وبالنتيجة فإن الشحوم الثلاثية يمكن أن تفقد عن طريق عمل البروتينات الناقلة

. Transfer Proteins

البروتين الشحمية منخفض الكثافة LDL2

يشكل في البلازما الصيامية القسم الأكبر من LDL تتراوح كثافته بين ١,٠١٩ - ١,٠٦٣ غ/مل ويدعى LDL2 أو بشكل أبسط LDL (وهنا يجب الانتباه لأن تعبير LDL يعني عندما يستخدم LDL2) .

صميم البروتين الوحيد فيه جزيء واحد من Apo-B100 ، ويتكون طبيعياً من استر الكولستريل حيث يكون ٥٠% من الشحوم في اللب .

LDL2 يحمل حوالي ٧٥% من الكولسترول الكلي في بلازما الإنسان، ووظائفه الأساسية هي تزويد الكولسترول للعديد من الأنسجة خارج كبدية ، ونقل الكولسترول الزائد من النسيج إلى الكبد حيث يمكن أن يطرح في الصفراء بشكل كولسترول أو حموض صفراوية .

البروتين الشحمي مرتفع الكثافة HDL

إن جزيء الـ HDL البلازمي متغاير Heterogenous وهو يقسم لقسمين أساسيين :

HDL2 (كثافة تتراوح بين (1.125-10.63) gr/ml)

HDL3 (كثافة تتراوح بين (1.21-1.125) gr/ml)

وهناك تحت صف صغير هو HDL1 يطفو على سطح HDL2 وهو غني بـ

Apo-E .

إن تركيب صميم البروتين للـ HDL معقد .

يتكون جزيء الـ HDL الكروي الناضج في البلازما الطبيعية من طلائع ينقصها

لب .

هذه الجزيئات من الـ HDL الوليد Nascent التي تكون غنية بالكولسترول والشحوم

الفوسفورية وتحتوي الـ Apo-E أو Apo-AI (كلاهما يفعل أنزيم Licethen Cholesterol

Acyl Transferase (LCAT)) تفرز في كل من الكبد والأمعاء ويمكن أيضاً أن تشتق من

البقايا السطحية للدقائق الكيلوسية و VLDL الغنية بالشحوم الثلاثية ، بعد عملية حل الدسم

Lipolysis ، ثم يتم تحويلها إلى HDL ناضج بعملية معقدة ، يدخل فيها أنزيم LCAT ، الليباز

الكبدى Hepatic Lipase ، وبروتينات ناقلة للشحوم عديدة .

ومع أنه من غير المعتاد وجود HDL2 الوليد في البلازما الطبيعية — فإنها توجد

بكميات كبيرة نسبياً في حالات عوز أنزيم LCAT الولادية ، وفي العديد من الآفات الكبدية .

والجدول التالي يبين الخواص الكيميائية ، والفيزيائية ، والتركيبية للبروتينات الشحمية

في بلازما الإنسان :

جدول (١) البروتينات الشحمية الإنسانية

(a) - الكيمياء الفيزيائية لبروتينات الإنسان الشحمية المصلية :

	الدقائق انكليوسية	VLDL	LDL1	LDL2	HDL2	HDL3
الوزن الجزيئي	$> 0.4 \times 10^9$	$5 - 10 \times 10^6$	$4 - 4.8 \times 10^6$	2.8×10^6	3.6×10^5	1.8×10^5
انقطر (mm)	> 70	24 - 80	22 - 25	18 - 22	7 - 10	4 - 7
الكثافة	< 1.006	< 1.006	1.006 - 1.019	1.019 - 1.063	1.063 - 1.125	1.125 - 1.21
معنل الطفو Flotation						
Sf (1.063)	> 400	20 - 400	12 - 20	0 - 12	-	
Sf (1.21)					3.6 - 9.0	0 - 3.5
الحركة حسب الرخازن التشويبي Electro phoretic mobility paper-agarose	المنشأ Origen	Pre beta	Fast beta	Beta	Alpha	Alpha

(b) التركيب الشحمي والبروتيني للبروتينات الشحمية الإنسانية (% W W)

الكولسترول الحر	1 - 3	5 - 10	7 - 8	7 - 10	5	3 - 4
استر الكولسترول	2 - 4	10 - 15	18 - 22	35 - 40	12 - 18	10 - 12
الشحوم الثلاثية	85 - 90	50 - 65	25 - 30	6 - 10	4 - 6	3 - 5
الشحوم الفوسفورية	8 - 10	16 - 20	18 - 22	20 - 24	25 - 30	22 - 25
البروتين	2 - 4	8 - 12	15 - 20	20 - 25	42 - 45	50 - 55
التركيز في البلازما انصيامية % mg	None	20 - 300	10 - 20	200 - 400	40 - 100 60 - 150	120 - 300 200 - 350

صميم البروتين Apoproteins

إن صميم بروتين البلازما هي سلاسل عديدة الببتيد موجودة في أجزاء مختلفة من البروتينات الشحمية البلازمية حيث تشكل جزءا من المكونات التركيبية لجزيئات البروتينات الشحمية ولها وظائف مهمة أخرى .

في عام ١٩٦٦ افترض Gustafson ورفاقه ، وجود ثلاث مجموعات كبيرة من الـ

. Apo Proteins هي Apo-A في الـ HDL .

. Apo-B في الـ LDL .

Gross over simplification Apo-C في الـ VLDL وهذا تبسيط كبير

ومع ذلك فقد احتفظ بهذه التسمية رغم الإضافات عليها .

إن مجموعات صميم البروتين الأساسية توصف بأحرف كبيرة ، وتوصف عديدات الببتيد غير المتماثلة بأرقام رومانية ، أما الأنواع عديدة الأشكال فتوصف بأرقام عربية .
والجدولان (٢) ، (٣) يبينان بعض خصائص صميم البروتين البلاسمية .

جدول (٢) تركيز صميم البروتين في البلازما % mg

A-I	AII	AIV	B	CII	CIH	D	E
110-140	30-35	10-15	60-30	5-10	10-20	5-10	5-10

جدول (٣) خصائص صميم البروتين في البلازما

صميم البروتين	المكون الأساسي Major Component	المكون الثانوي Minor Component
A-I	HDL	CM , VLDL
A-II	HDL	CM , VLDL
A-IV		CM , VLDL , HDL
B100	LDL, LDL2, VLDL, CM	
B48	CM	VLDL
C-I	VLDL, CM	HDL, LDL I
C-II	VLDL, CM	HDL
C-III	VLDL, CM	HDL
D		HDL, VLDL
E		CM , VLDL , HDL

: APOA-I

هو عبارة عن سلسلة وحيدة من عديد الببتيد مكونة من ٢٤٣ حمضا أمينيا ، مورثته تقع على الصبغي ١١ وهو يصنع في الكبد والأمعاء وله موقع Domain رابط للشحوم وقطعة يبدو أنها تفعل أنزيم LCAT .

: APOA-II

وهو بروتين مكون من ١٥٤ حمضا أمينيا تشكله سلسلتان متماثلتان من عديد الببتيد ، ترتبط مع بعضها برابطة ثنائية الكبريت وحيدة في الموقع ٦ ، مورثته موجودة على الصبغي ١ وهو يفعل أنزيم ليباز الشحوم الثلاثية الكبدي Hepatic triglyceric Lipase .

: APOA-IV

وهو يتكون من ٣٧٧ حمضا أمينيا ، وزنه الجزئي بين ٤٤٠٠٠-٤٦٠٠٠ ، وهو يحوي حوالي ٦% سكريات ، يتواجد في البلازما بشكل نظائر Isoformes مورثته تقع على الصبغي ١١ وهو يركب في الأمعاء ، وخلال تناول الشحوم معظم APOA-IV المركب حديثا في اللمف المعوي يكون في الدقائق الكيلوسية والـ VLDL والبعض في الـ HDL . من المحتمل أن ينتقل APOA-IV من الدقائق الكيلوسية إلى الـ HDL في البلازما ، وأنزيم LCAT يتدخل في هذا النقل ويبدو أن APOA-IV يفعل هذا الأنزيم . ويبدو أن مرض التشمع لديهم مستوى منخفض من الـ APOA-IV mRNA في مخاطية الأمعاء بالرغم من أن مستويات APOA-IV في البلازما طبيعية .

: APO-B 100 و APO-B48

— إن كليهما في البلازما يتشاركان في العديد من المظاهر .

APO-B 100 المنتج من الكبد هو واحد من العديد من صميم البروتينات الموجودة في VLDL و IDL وفي الـ LDL-2 هو البروتين الوحيد الموجود ، وهذه البروتينات الشحمية تحوي جزينا واحدا فقط من الـ APO-B في كل جزء منها Particle . الـ APO-B48 ينتج في الأمعاء ، ويوجد في الدقائق الكيلوسية ، وبقاياها ، وزنه الجزئي هو ٤٨% من وزن الـ APO-B 100 ، وهو يشكل أساسي عبارة عن النهاية الطرفية لجزء N-terminal end APO-B 100 يوجد مورثة وحيدة للـ APO-B موجود على الصبغي ٢ .

يرتبط الـ APO-B 100 إلى مستقبل LDL ، بينما APO-B 48 لا يفعل ذلك لأنه لا يحوي القسم المسؤول عن هذا الربط .

: APOC-I

هو ببتيد صغير مكون من ٥٧ حمضا أمينيا وهو يشبه APOA-I ، وهو مفعّل لأنزيم LCAT ، مورثته تقع على الصبغي ١٩ .

: APOC-II

وهو يحتوي على ٧٣ حمضا أمينيا ، وهو يفعل أنزيم Lipoproteins Lipas ، مورثته على الصبغي ١٩ .

: APOC-III

وهو يحوي ٧٩ حمضا أمينيا ، مورثته تقع على الصبغي ١١ ، وله ثلاثة أشكال في البلازما ، تختلف بمحتواها من الـ Sialic Acid وهي APOCIII0 ، APOCIII1 ، APOCIII2 .

: APO-D

وهو ذو وزن جزئي (٣٣٠٠٠) ، تتوضع مورثته على الصبغي ٣ ، وهو سلسلة عديدة الببتيد سكرية مكونة من ١٦٩ حمضا أمينيا ، في البلازما يوجد بشكل أساسي في الـ HDL مترافقا مع الـ LCAT والـ APOA-I ، له ثلاثة نظائر ، وظائفه غير معروفة .

: APO-E

مورثته موجودة على الصبغي ١٩ وله ثلاثة أشكال APOE (E2,E3,E4) وأشيعها E3 وبسبب تركيب APOE3 فهو قادر على الارتباط بمستقبلات LDL ، وبقايا الدقائق الكيلوسية وهذا يسبب النمط III من فرط شحوم الدم ، والـ APE له ستة أنماط وراثية .
يركب APOE بشكل بدئي في الكبد وعدد من الأنسجة الأخرى تضم الطحال ، الكلية ، الكظر ، المناسل ، الدماغ ، البالعات .

: APO-J

غليكوبروتين ، يجول في الدوران كجزء مرتبط برابطة ثنائية الكبريت مع HDL ، VHDL ، فقير الشحم .
يحتوي الكبد على مستويات عالية منه ، وظيفته غير واضحة ، يلعب دورا في نقل الشحوم ، تنظم وظائف المتممة ، نضح النطاف ، دورة الأغشية .

: LP (a)

يوجد بمستويات متنوعة في بلازما الإنسان مشابه للـ LDL2 في تركيبه الشحمي ، يتشكل من ارتباط AP(a) مع APOB100 عن طريق روابط ثنائية الكبريت ، وظيفته غير واضحة ، ولكن اختلاف مستوياته في البلازما من شخص لآخر تقترح أنه يلعب دورا كأحد بروتينات الطور الحاد ، وجود كميات كبيرة من LP(a) يبدو أنه يزيد خطر IHD القلبية .

الفصل الثاني

استقلاب الشحوم والبروتينات الشحمية (٧، ص ٧٢)

Lipids & Lipoproteins Metabolism

الكولسترول والشحوم الفسفورية والشحوم الثلاثية ومعظم الحموض الدسمة يمكن أن تتركب في الجسم .

الكولسترول الحر والشحوم الفوسفورية يمكن أن تدخل في تركيب الأغشية الخلوية ، أو يمكن أن تصدر من الخلايا أيضا إما بارتباطها بالبروتينات الشحمية البلاسمية أو باندماجها معها .

استر الكولستريل والشحوم الثلاثية تخزن أو تصدر .

الشحوم الثلاثية مهمة بشكل خاص لتخزين الطاقة ولانتقال بين الأنسجة .

إن دسم القوت موجود بشكل أساسي كشحوم ثلاثية حيوانية أو نباتية المنشأ ، وفي لمعة الأمعاء تحلمه الأخيرة بالليباز المعتكلي حيث تندمج أحاديات الغليسريد والحموض الدسمة الناتجة مع الحموض الصفراوية لتشكل مذيلات مختلطة ، وهذه تؤخذ من قبل الخلايا المخاطية للأمعاء الدقيقة حيث يتم إعادة أسترة معظم أحاديات الغليسريد والحموض الدسمة إلى شحوم ثلاثية .

هذه الشحوم الثلاثية المركبة حديثا تدخل البلاسما عن طريق الأوعية للمفاوية بشكل دقائق كيلوسية غنية بالشحوم الثلاثية ومن المحتمل بشكل VLDL من منشأ معوي .

يحلّمه أنزيم ليباز البروتينات الشحمية LPL في النسيج المحيطية ، الشحوم الثلاثية للدقائق الكيلوسية والـ VLDL الجائلة في الدوران ، حيث يتم التخلص بشكل كبير من الحموض الدسمة المحررة من قبل الأنسجة إما باستقلابها أو بإعادة أسترتها وتخزن بشكل شحوم ثلاثية (خاصة في النسيج الشحمي) .

يدخل قسم صغير من الحموض الدسمة المحررة الدوران ويسهم بشكل مباشر في جمعية

NEFA Pool البلاسمية .

بعد انتقال الشحوم الثلاثية ، فإن بقايا الدقائق الكيلوسية في البلاسما ترتبط إلى مستقبلات

APO-E في الخلايا الكبدية حيث تحتجز هناك ، بينما جزؤها الشحمي متضمنا استر الكولستريل

يمكن ان يستهلك أو أن يخزن داخل الخلايا .

الشحوم الثلاثية تصنع أيضا في الكبد سواء من الحموض الدسمة المركبة de-novo أو من NEFA المنقولة من الدم ، وهذه الشحوم الثلاثية تخزن أو تندمج مع VLDL الكبدي قبل أن يتم إفرازها في البلازما .

وبعد إفرازها في البلازما فإن الشحوم الثلاثية للـ VLDL الكبدي ، مشابهة تلك الناجمة عن الدقائق الكيلوسية ، تحلمه بواسطة LPL ، حيث تؤخذ الحموض الدسمة من قبل الأنسجة المحيطية ، ومع فقد شحومها الثلاثية تحول الـ VLDL إلى IDL (بقايا VLDL) .

الـ IDL إما أن يؤخذ أيضا من قبل الكبد أو أن يحول إلى LDL يجول في الدوران . وخلال عملية التحويل إلى جزئيات LDL ناضجة ، فإن الشحوم والبروتينات الشحمية السطحية (ما عدا جزيء واحد من الـ APOB-100 موجود في VLDL) تنقل من الـ VLDL ومن الدقائق الكيلوسية وتندمج في الـ HDL .

استر الكولستريل الذي يركب في البلازما نتيجة تأثير أنزيم LCAT على الكولسترول الحروالليستين في جزئيات الـ HDL) ينقل من الـ HDL إلى VLDL وIDL عن طريق بروتين ناقل لاستر الكولستريل .

إن جزئيات LDL الناضجة الغنية باستر الكولستريل قادرة (بسبب جزيء APOB-100) أن ترتبط إلى مستقبلات LDL ذات الولوج المرتفع في الكبد والعديد من الأنسجة الأخرى وإن عدد هذه المستقبلات ينظم بمحتوى الخلية من الكولسترول .

إن مقدرة الأنسجة على أخذ الـ LDL يمكن أن تعتمد على عاملين ، سرعة النقل عبر الشعيرات Transcapillary ، وعلى عدد المستقبلات ، فالكبد والغدة الكظرية لها العديد من المستقبلات ولذلك يمكن أن تقبض الـ LDL بسرعة ، بينما العضلة والنسيج الشحمي لديهم مستقبلات قليلة ، لذلك تقبض LDL بشكل أبطأ .

بعد الارتباط بمستقبل LDL ، تحتجز جزئيات LDL بعملية Indocytosis المتواسطة بالمستقبل ، وتنقل إلى الجسيمات الحالة ليتم تجزئتها ، حيث تحلمه استرات الكولستريل فيها إلى كولسترول حر يستخدم في تركيب الأغشية الخلوية أو يحول إلى هرمونات ستيروئيدية أو حموض صفراوية .

الكولستريل الزائد يعاد استرته عن طريق أنزيم Acyl Cholesterol Acyl Transferase ويخزن كاستر كولستريل .

في الإنسان ٧٠-٨٠% من الـ LDL يزال Removed عن طريق مستقبلات LDL أما الباقي فتتم إزالته بعملية Indocytosis غير نوعية وهذه تسمى ، سبيل عامل التنظيفات