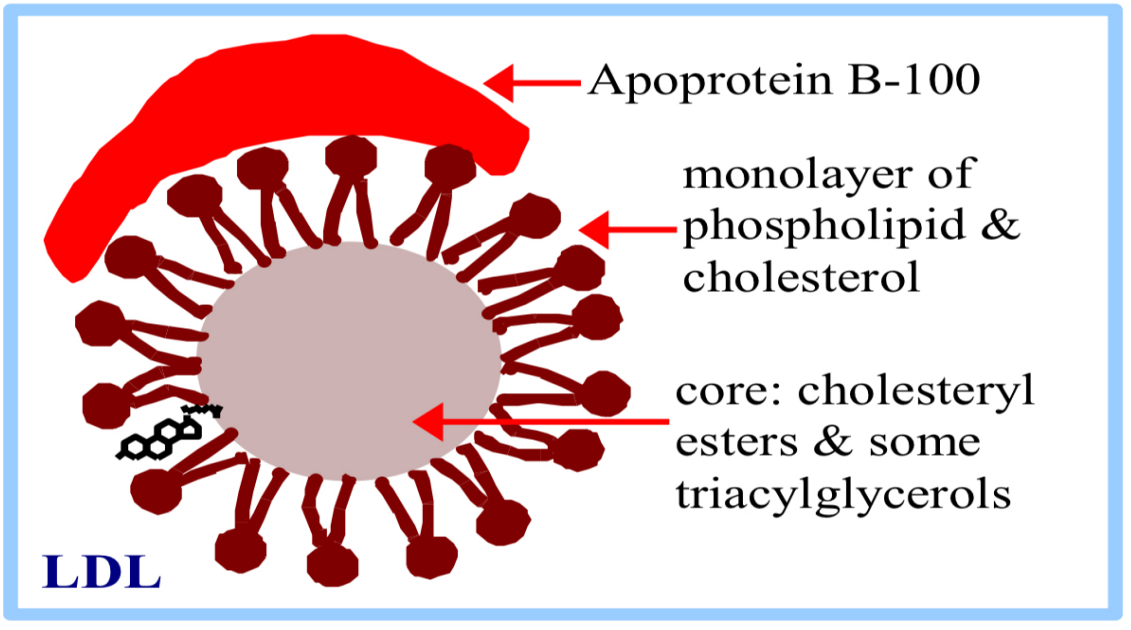
Lecture 17
DYSLIPIDEMIA

- المقصود فيها Disturbances in lipid profile مثل ال Cholesterol , triglyceride, lipoproteins ، وهيّا Major cause of atherosclerosis والمقصود فيها تصلب الشرايين تكون عبارة عن انه ال Cholesterol وال Triglyceride بصيرلهم Accumulation in blood vessel wall ف بعملوا narrowing in blood vessels الي ممكن تؤدي إلى Complications مثل ال Angina , MI , Stroke ، الأمراض المصاحبة أو الناتجة عن ال Atherosclerosis.
- ال DYSLIPIDEMIA الها Risk factors من أهما ال Obesity (السُمنة أو زيادة الوزن) ، ال Aging ، كل ما زاد العمر بتزيد ال Incidence of hyperlipidemia أو Dyslipidemia، كمان ال Genetic disorders ، lifestyle.

- الدهون تدخل في تركيب ال Neurons ، تحمي الأعضاء الداخلية ، مصدر للطاقة ، تحت الجلد في طبقة من الدهون تعمل عملية Isolation تحكي الجسم من الحرارة القليلة كثير ، كل ما زادت كمية ال lipid كل ما زاد تحمل الإنسان للحرارة القليلة (البرد).

- ال lipid ، لما الإنسان بوكل أكلة فيها دهون ، الجسم يمتص الدهون ، الدهون هاي بدها تنتقل جوا الجسم عن طريق الدم ، طيب الدهون ما بتذوب بالدم ، الدم Hydrophilic ، كيف ينقل الدهون؟
عن طريق بروتينات اسمها ال Lipoproteins ، ال Lipoprotein بتركب من 3 أجزاء core: cholesterol esters & some triacylglycerols ، الي ما يذوبوا في المي ، بينما المنطقة الخارجية الي بتكون في تواصل مباشر مع الدم بكون فيها phospholipid ، وهيا بتذوب في الدم ، monolayer of phospholipid & cholesterol ، الجزء الخارجي ، Apoprotein B-100 ، هاذ الجزء الي بميز ال HDL عن ال LDL عن ال VLDL ، ووظيفته برتبط في ال receptor لل lipoprotein ، ف بتكون وظيفته As indicator.

Representative Scheme



🟢أنواع ال Lipoproteins:

-في عندي أشي اسمه Chylomicron ، هوا اكثر lipoproteins فيه fat or lipids ، بكون حجمه كبير نسبة ال triglyceride فيه عالية مقارنة في ال Protein ، ال Chylomicron يتكون في ال intestine ، الإنسان لما يوكل lipid بصيرله digestion يتحول إلى fatty acid ويثيرها Absorption عن طريق ال intestine ، جوا الخلايا في ال intestine ، خلايا الـ Enterocyte يجمعوا ال Fatty acid or cholesterol اللي صارلها Absorption ويحولوها الى Chylomicron وبعدين ينتقل للدم.

-VLDL أو ال Low density lipoprotein بالحجم هوا بيجي رقم 2 مقارنة في ال Chylomicron ونسبة ال fat فيه عالية لكن اقل من ال Chylomicron.

-IDL ، اللي هوا عبارة عن Intermediate density lipoprotein اللي يكون ناتج عن ال Hydrolysis of VLDL.

-LDL وهوا اشهر واحد عنا Low density lipoprotein ومهم مستواه يكون قليل عنا وظيفته انه ينقل ال cholesterol من ال Liver إلى ال Tissues ، عشان هيك بحكوا عنه bad cholesterol لأنه كل ما ارتفع معناها في عنا نسبة ال Cholesterol جوا الدم عالية.

-HDL ، بشتغل العكس (High density lipoprotein) ، بجمع ال cholesterol من ال tissues ويرجعها لل Liver ، ال HDL جيد بينما ال LDL سيئ ، عشان أعالج ال Dyslipidemia ، لازم انزل من مستويات ال LDL ، وأرفع من مستويات ال HDL.

🔵ال Liver هون وظيفته مهمة جدا ، سواء في انتاج الـ Lipoprotein أو ال cholesterol أو ال triglycerides أو في عملية ال excretion of cholesterol وال triglycerides.

🟠ال Chylomicron هوا اول lipoprotein بتكون ، بتكون جوا ال intestine وبعدين ينتقل للدم ، وينتقل مع الدم لل tissues ، وال tissues توخذ حاجتها من ال triglycerides وال cholesterol وبعدين الكمية المتبقية اسمها Chylomicron remnant ترجع من الدم للكبد وترتبط على ال LDL receptors على الكبد وتدخل لجوا الكبد ، جوا الكبد في عنا خيارين ، يا اماً يصير عنا عملية recycling يعني اعادة استخدام لل cholesterol وال triglycerides الموجودة جوا ال Chylomicron أو بصير عنا عملية excretion ، الكبد بعمل excretion of cholesterol and triglycerides عن طريق ال Bile acids ، بطلعوا عن طريقه لل intestine وبطلعوا من ال intestine عن طريق ال feces ، جزء كبير من ال cholesterol and triglycerides جوا ال intestine راح يصيرله reabsorption.

🟢الكبد مسؤول عن تكوين نوعين من ال lipoprotein اللي هما HDL ويكونوه Empty HDL يعني ال lipoprotein اللي تكون الي هوا ال HDL ما بكون في جواته cholesterol ، لأنه حكينا ال HDL وظيفته يجمع ال cholesterol من ال tissues ويرجعها ل ال Liver ، ف الكبد بصنع ال lipoprotein فاضي.

النوع الثاني اللي بصنعه ال Liver هوا ال VLDL ، وهوا بنقل ال fatty acids لل Tissues وهاذ الlipoprotein ما بكون Empty فيه أنواع متعددة من ال lipids مثل ال phospholipids , cholesterol , triglycerides ، بنتقل مع الدم ويوصل لل tissue برتبط مع مجموعة من الإنزيمات يسموها lipases وهيّا توخذ ال fatty acids من ال VLDL وتدخلها للخلايا ، بالعادة ال tissue بوخذ حاجته من ال fatty acids بضل عنا كمية قليلة من ال fatty acids and cholesterol اللي أصلا موجودة جوا ال VLDL ، هاي ال VLDL بنسميها IDL ، ويمر في عملية reactions و Cycles يتحول إلى LDL ، ووظيفته ينقل ال cholesterol لل tissues ، ال LDL لما يكون عالي ، يتراكم جوا جدران الأوعية الدموية ، يدخل لمنطقة تحت ال endothelium ، اول طبقة من طبقات ال blood vessels هيا ال endothelial وجود ال LDL بكميات كبيرة ممكن يعمللنا endothelial dysfunction ، المنطقة العازلة أو الي تحمي جدار الوعاء الدموي بصير فيها خلل (endothelial) ، الخلل انه LDL يدخل جوا ال BV wall ويتجمع هناك ، نتجية التجمع بكميات كبيرة ، ال BV بصيرله narrowing وممكن يكسر وهاي هيّا عملية ال Atherosclerosis.

🟢Hyperlipidemia and atherosclerosis

لما نحكي Hyperlipidemia فهيا يعني زيادة في ال Lipids بشكل عام من ضمنها ال cholesterol.

🟠الكولسترول يدخل في تركيب ال cell membrane إذا ما كان موجود ال cell wall بصير فيه dysfunction والخلية بتموت ، وكمان مهم في تركيبة الهرمونات الموجودة في الجسم ، كل خلية في جسمنا قادرة على تصنيع الكولسترول ، الجسم كمان بجيه كولسترول من مصادر خارجية من ال diet.

• Two-thirds of atherosclerosis deaths were due to CHD. About 85% of CHD deaths occurred in individuals over 65 years of age.

CHD (chronic heart disease)

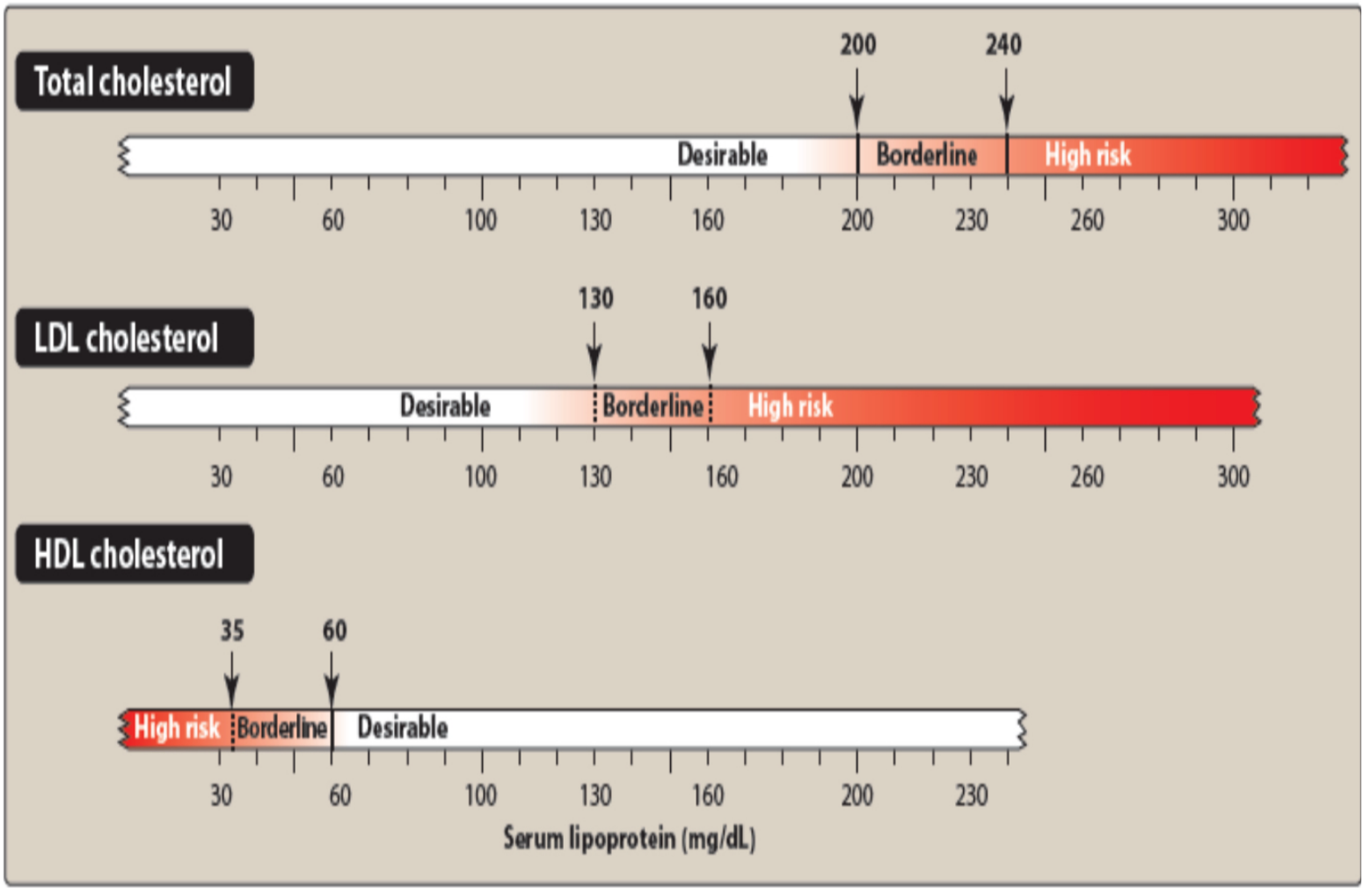
من اهم المشاكل الي بتسبب Dyslipidemia هيّا زيادة ال LDL ونقص ال HDL بالإضافة إلى عوامل ثانية مثل التدخين ، وال Chronic diseases مثل ال advancing age , Type 2 diabetes ، HTN ، وال family history ، اهم نصيحة نعطيها لأي شخص عنده زيادة في الكولسترول انه يوقف أكل المصادر الي فيها كولسترول كثير.

بالنسبة للمرضى أنا في عندي قروبين منهم ، في مرضى بس بدهم عملية education انه نغير من ال lifestyles وال food style ، حالتهم بسيطة شوي ، الي بتكون حالتهم متقدمة هما بيحتاجوا إلى Pharmacotherapeutics ، أو ال Lowering LDL levels based on therapies.

Table 35-5. Classification of Plasma Lipid Levels*

Total cholesterol	
<200 mg/dl	Desirable
200-239 mg/dl	Borderline high
≥240 mg/dl	High
HDL-C	
<40 mg/dl	Low (consider <50 mg/dl as low for women)
>60 mg/dl	High
LDL-C	
<70 mg/dl	Optimal for very high risk (minimal goal for CHD equivalent patients)
<100 mg/dl	Optimal
100-129 mg/dl	Near optimal
130-159 mg/dl	Borderline high
160-189 mg/dl	High
≥190 mg/dl	Very high
Triglycerides	
<150 mg/dl	Normal
150-199 mg/dl	Borderline high
200-499 mg/dl	High
≥500 mg/dl	Very high

ال lipid يقاس في الدم، في عنا إشي اسمه dipstick ، نوخذ عينة من الدم ونحطها عليها وهيّا عبارة عن ورقة عليها ارقام وبكون كل وحدة عليهم تعطي indication لاشي ، في إشي عن الكولسترول وفي إشي للـ LDL , HDL ، نحط عليها الدم وراح تعطينا لون معين ، مثلا إذا كان الكولسترول في المستوى ال desirable ، أو ال border line ، هوا إذا كان الكولسترول عالي جدا والمريض at high risk ، ال border line of cholesterol is between 200 and 240 ، ف هاذ الشخص إذا كان في ال border line ممكن يدخل في حالة خطر ، الصورة هاي اعرف منها شو ال desirable and border and high risk level of each one.



🔵Drug Therapy of Dyslipidemia

- Statins (اهم واحد)
- Bile-Acid Sequestrants
- Niacin (Nicotinic Acid)
- Ezetimibe and the Inhibition of Dietary Cholesterol Uptake
- Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein

⚫ Statins (HMG CoA reductase inhibitors)

واحد من اهم أدوية ال Dyslipidemia وواحد من اكثر الأدوية شهرة في العالم ، ومبيعاً.

المقصود في تسميته ، كل خلية جوا الجسم حكينا أنها قادرة على تصنيع كولسترول ، عن طريق الجلوكوز ، يتصنع الكولسترول عن طريق mechanism معينة.

-يدخل الجلوكوز للخلية ويصير يعمل عملية Glycolysis الي هيا تكسير للجلوكوز ، الجلوكوز يتكسر لمركبين الي هوا ال Pyruvate وال glycerol ، ال Pyruvate يتحول إلى Acetyl coenzyme A وهاذ ال coenzyme يتحول إلى كولسترول بوجود أنزيم اسمه HMG coenzyme A reductase ، هاذ الإنزيم هوا ال rate limiting step enzyme في عملية تكوين الكولسترول ، عدم وجود هاذ الإنزيم راح يقلل من انتاج أو تصنيع الكولسترول جوا الخلايا ، ال statins تعمل تثبيط لهاذ الإنزيم ، طيب الخلية بحاجة كولسترول لما يبطل في انتاج الكولسترول جوا الخلية ، الخلايا راح تتجه لطريقة ثانية عشان تصنع الكولسترول ، الخلية تصير توخذ الكولسترول من الدم ، تزيد ال LDL receptors على الخلايا ف ال LDL يرتبط على ال LDL receptors ويدخل لجّوا الخلية والخلية تقدر تستخدم الكولسترول ، نتيجة هاي ال mechanism ، أل Statin كمان بتقلل من مستويات ال LDL جوا الدم وبتقل كمية الكولسترول الموجودة جوا الدم.

-ال Statin تقلل من مستويات ال triglycerides بشكل عام جوا الجسم وتقلل ال LDL بكمية تتراوح ما بين 20 إلى 55% وهاذ الإشي بعتمد على جرعة ال Statin ، ميزة ال Statin انه كل ما أنت زدت الجرعة لإله بتزيد ال efficacy لكن بنفس الوقت لما أزيد أنا الجرعة لأي دوا أنا بعرض الجسم إلى أعراض جانبية اعلى ، من اهم الأعراض الجانبية بس تزيد جرعة ال statin هيّا ال Myopathy الها Incidence بتزيد مع زيادة ال dose of statin.

في عندي اكثر من دوا من مجموعة ال Statin

-اشهر دويين من هاي المجموعة ال Atorvastatin ، اكتشافه عمل breakthrough بالعالم وكان في لحظة من اللحظات اكثر دوا بنباع في العالم اسمه ال Lipitor الاسم التجاري ولحد الآن هوا واحد من اكثر الأدوية مبيعاً في العالم

هاذ الجدول ببين انه مثلا الجرعة من ال Atorvastatin مثلا ال 10 mg تنزل ال LDL بنسبة 31 إلى 35% ال 20mg بنزلوا النسبة لل LDL من 36 إلى 40% وهكذا...

اهم دويين من المجموعة ومن الجدول (Atorvastatin and Lovastatin) ، ال More potent هوا ال Rosuvastatin لأنه على 20 أو 40mg أعطى efficacy زي ال 80mg تبعت ال Atorvastatin.

Goodman & Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics - 11th Ed. (2006)

Table 35-11. Doses (mg) of Statins Required to Achieve Various Reductions in Low-Density-Lipoprotein Cholesterol from Baseline

	20%-25%	26%-30%	31%-35%	36%-40%	41%-50%	51%-55%
Atorvastatin	–	–	10	20	40	80
Fluvastatin	20	40	80			
Lovastatin	10	20	40	80		
Pravastatin	10	20	40			
Rosuvastatin	–	–	–	5	10	20, 40
Simvastatin	–	10	20	40	80	

Actions

ال Statin ترفع من ال HDL لكن بنسبة قليلة بنسبة تقريبا 5% فتأثير ال Statin اكثر على ال LDL انه ينزله ، بالإضافة انه بعض الدراسات وجدت انه له Anti inflammatory rule ، الهم كمان benefits beyond reduction of LDL.

- Correct endothelial dysfunction
- May help or predispose depression
- Statins show cardioprotective effects
- Play Anti-inflammatory role

Pharmacokinetics

كل ال Statin ينتاخذوا Orally والامتصاص الهم كويس من 30 إلى 35% في منهم prodrugs مثل ال Simvastatin and lovastatin ، ال Half life لكل ال Statins قليل لمدة 4 ساعات ، ما عدا Atorvastatin and rosuvastatin تقريبا 20 ساعة ، ال Maximum synthesis of cholesterol مابين Midnight and 2 AM من الساعة 12 إلى ال 2 الفجر ، لذلك من المهم انه المريض لما يوخذ statin الدوا بغطي هاي الفترة ، يوخذ الدوا بالليل يؤخذه تقريبا على الساعة 11 بالليل ، إلا إذا المريض أخذ Atorvastatin or rosuvastatin بقدر يوخذه في اي وقت لأنه ال Half life اله 20 ساعة.

Adverse effects

• Elevation in hepatic enzymes was reported in 3% of patients.

ارتفاع إنزيمات الكبد لذلك لازم نراقب الكبد بين كل فترة وفترة.

اهم side effect تصير عنا مع ال Statin رغم انه ال Incidence الها قليلة جداً 0.01% لكنها موجودة والمشكلة أنها مرتبطة في ال dose كل مازادت الجرعة احتمالية حدوث ال Myopathy بتزيد ، والمقصود فيها ضعف في عضلات الجسم ، المريض بحس في الم بعضلاته ببدأ في الايدين والرجلين بعيدن ممكن ينتقل لبقية أعضاء الجسم ، لذلك المريض دائماً بضل في حالة تعب ، في بعض الأدوية تزيد كمان حالات ال Myopathy مع ال Statin ، المريض بستخدم cyclosporine, itraconazole, erythromycin, gemfibrozil, or niacin.

وإذا كان المريض يعاني من حالة renal insufficiency برضو بتزيد من حالات ال Myopathy.

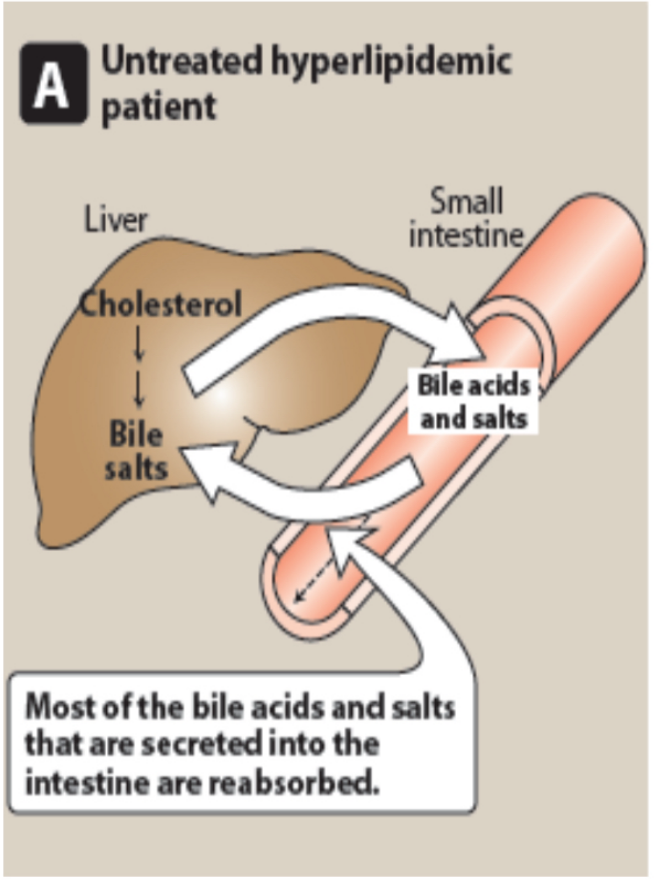
-احيانا كثيرة ال Statins يستخدموا معها أدوية ثانية ، Combinations ، أهم دوا يستخدموه مع ال Statin هوا ال Bile acid resins مثل ال cholestyramine and colestipol ، وهذا أدوية ترتبط في ال Bile acid الي يتم إنتاجها من الكبد ، الكبد بعمل excretion of triglycerides and cholesterol مع ال bile acid المشكلة انه في جزء كبير من ال bile acid برجع بصيرلها reabsorption فبالتالي بتضل عنا كمية الكولسترول عالية ، ال cholestyramine and colestipol يرتبطوا مع ال bile acids وبصيرلهم Secretion with feces ما بصيرلهم reabsorption ، بالتالي الكبد راح يضطر انه يصنع bile acids جديدة ويصنع كولسترول جديد فبالتالي بتقل كمية الكولسترول الموجودة في الجسم ، لما نعمل combination of statins and bile acid resins برفعوا من ال efficacy ، يعني إذا كان statin لحاله بنزل الكولسترول 20% لما نعطيه مع ال bile acid resins هاي ال 20% ترتفع إلى 40% أو إلى 50% ف احنا بنزيد من ال efficacy.

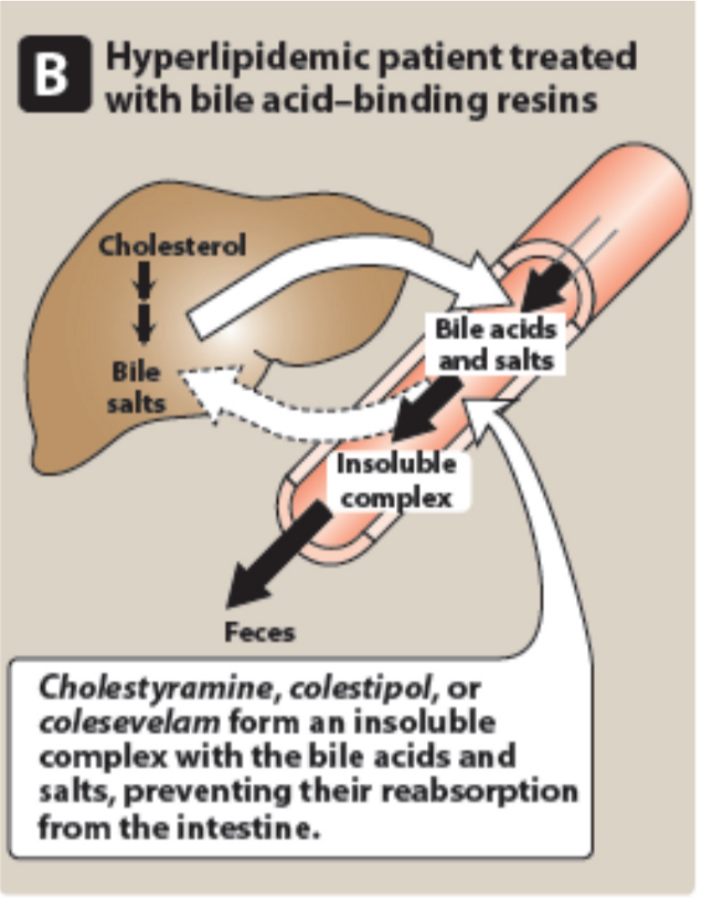
Bile-Acid Sequestrants

✓The two established bile-acid sequestrants or resins (cholestyramine and colestipol).

✓Used as 2nd choice is Statins fail to lower LDL-C

✓Maximal doses can reduce LDL-C by up to 25% but are associated with unacceptable gastrointestinal side effects (bloating and constipation) that limit compliance.





🟢مشاكل ال Cholestyramine and colestipol ، الناس الي يوخذوا مجموعات من الأدوية زي ال furosemide ، thiazide
بدنا نكون حذرين معهم لأنها ممكن ، diuretics , propranolol l- thyroxine, digoxin, warfarin, and some of the statins
ترتبط في ال Bile acid resins ويصيرها excretion وتقل الهم عملية الامتصاص عن طريق ال Intestine ، ال Bile acid resins
عبارة عن powder forms of cholestyramine (4 g per dose) and colestipol (5 g per dose) ، نقدر نعمللهم mixing with
.water

🔴 Niacin (Nicotinic Acid)
هوا نوع من أنواع الڤيتامينات Vitamin B-3 ، استخدامه في جرعات عالية نقدر نستخدمه ك Hypolipidemic agent

• Niacin is the best agent available for increasing HDL-C (increments of 30% to 40%); it also lowers triglycerides by 35% to 45%.
على الجرعات العالية وجدوا انه يعمل Inhibition لل Lipolysis لل triglycerides ، يقلل ال free fatty acids جوا الدم ، وبقلل
تصنيع الزtriglycerides ، كمية ال fatty acids تكون مرتفعة جوا الدم لأسباب من ضمنها ال Obesity ، ال fatty acids جزء منها
بروح للكبد عشان تكون triglycerides ، ال free fatty acids تيجي من ال adipose tissue بصير عنا عمليات lipolysis عن طريق
ال lipases enzymes وبتكسر ال triglycerides الموجودة جوا ال Adipose tissue وبعمل Secretion of free fatty acids ، ال
بعمل تثبيط لل Lipolysis عن طريق انه بعمل stimulation ل pathway اسمها HM74A (HM74b)-Gi- adenylyl cyclase niacin
بتقل فبتقل ال efficacy أو ال Activity ، ال inhibition of Cyclic AMP بصير في ، pathway in adipocytes للAdipocyte
Activity لل Lipase enzyme ، فبتقل عملية ال lipolysis وهاذ الحكي على الجرعات العالية ، أما الطبيعية ما تعمل هاذ التأثير.

⚫Two of niacin's side effects, flushing and dyspepsia, limit patient compliance
🔴 • twice- or thrice-daily dosing
🟣• Hepatotoxic at high doses

تأثير ال niacin بكون اكثر في حالات ال hypertriglyceridemia ، اذامريش عنده hypertriglyceridemia أو Low HDL levels
بكون ال niacin هوا افضل خيار في هاي الحالة.

• Total daily dose of 2 g per day

🟠 FIBRATES
الأدوية هاي في منهم قليل وفي منهم جديد
• Fenofibrate, Bezafibrate, Gemfibrozil
طريقة عملهم بعملوا Activation لمجموعة من المستقبلات اسمهم PPARa-receptors هاي المستقبلات تعمل أكسدة لل fatty acids
يعني تزيد ال metabolism of fatty acids فبتقل ال free fatty acids جوا الدم ، في another mechanism ، وجدوا انه ال
بتزيد من فعالية ال lipoprotein lipase الي بعمل تكسير لل triglycerides الي موجود جوا lipoproteins وبنقل ألزfree
fatty acids to the liver ف هوا بسهَّل ال excretion لل free fatty acids عن طريق نقلها للكبد والكبد يعمللها excretion لبرا
الجسم ، تأثير ال fibrate ، اله 2 different mechanisms بس ال target تبعه هوا ال free fatty acids ، ال fibrate التأثير
تبعها ال PPARa-receptors وجدوا انه الهم كثير effects من ضمنها cardio protective effect والكلى ، وهما ثاني اكثر
نوع من ال Antidislipidimic المستخدمة حالياً بعد ال statins ، كمان هما rapidly absorbed more than 90% ، orally أخذهم
اعلى امتصاص الهم With meal ، لكن على معدة فاضية ال efficacy الها قليلة جداً.

🔴Adverse effect

• Fibric acid compounds usually are well tolerated
• Gastrointestinal side effects occur in up to 5% of patients
• potentiate the action of oral anticoagulants, in part by displacing them from their binding sites on albumin
• Clofibrate use has been associated with
increased risk of gallstone formation

🔵 Therapeutic Uses

as a 600-mg يستخدم Gemfibrozil (LOPID) ال ، hypertriglyceridemia عندهم الي للناس اعلى الها efficacy الـ
. dose taken twice a day, 30 minutes before the morning and evening meals

• Fibrates are the drugs of choice for treating hyperlipidemic subjects with type III hyperlipoproteinemia (عندهم عالية LDL مستويات ال) as well as subjects with severe hypertriglyceridemia (triglycerides >1000 mg/dl).

.Fibrate افضل دوا نستخدمه في هاي الحالة هوا ال

🟣 Ezetimibe

inhibition of transport of cholesterol in jejunal يعمل ، لامتصاص الكولسترول تثبيط بعمل لأنه LDL ال مستوى بقلل
. enterocytes

triglycerides وال الكولسترول وينقل Chylomicron ال جوا يدخل بعدين ، امتصاص بصيرله intestine لل يوصل الكولسترول-
.%20 إلى 15 بنسبة LDL ال بقلل انه ووجدوا enterocytes ال جوا العملية لهاي تثبيط يعمل Ezetimibe ال ، الجسم جوا

⚫ Ezetimibe Plus Statins as combination

.synergistic effect اسمه اشي وهاذ الكولسترول امتصاص بقلل Ezetimibe وال الكولسترول تصنيع من بقلل Statins ال

بصيرله عملية orally نوخذه لما بالتالي highly lipophelic drug أو water insoluble لأنه قليلة اله Ezetimibe للامتصاص-
.glucuronidation ال مرحلة أو metabolism ال مرحلة في يدخل لما يزيد تبعه والامتصاص glucuronidation

About 70% is excreted in the feces and about 10% in the urine

⚫ • Ezetimibe (ZETIA) is available as a 10-mg tablet that may be taken at any time during the day, with or without food. Ezetimibe may be taken with any medication other than bile acid sequestrants, which inhibit its absorption.

Good luck...

Ahmad Ibrahim Al Arqan