الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة نمط اضطراب شحوم المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال الدموي.

دراسة أعدت لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الباطنة

إشراف المدرس الدكتور
جهاد اللحام

رئاسة الأستاذ الدكتور
حسام الدين شبلي

تقديم: د.صفاء عمران

الدراسة النظرية

مقدمة:

يعرف[1] القصور الكلوي المزمن بأنه إما حصول أذية كلوية أو معدل رشح كبي أقل من 60 مل/ د/ 1,73م² يستمر لمدة 3 أشهر أو أكثر. الأذية الكلوية في هذا التعريف تشير إلى اضطراب كلوي بنيوي أو وظيفي يتظاهر تشريحياً مرضياً وتكشف بالدراسات المخبرية أو الشعاعية للكلية. يصنف القصور الكلوي المزمن تبعاً لمعدل الرشح الكبي المحسوب وفق معادلة MDRD

كما في الجدول التالي :

المرحلة	الوصف	GFR مل/ د/ 1,73م²	المعالجة
1	أذية كلوية مع GFR طبيعي	≥90	علاج الامراض المسببة, التدخل لإبطاء ترقي المرض, انقاص عوامل الخطر للأمراض الوعائية القلبية
2	أذية كلوية مع تناقص GFR خفيف	89-60	تقييم ترقي المرض
3	تناقص GFR معتدل	59-30	تقييم ومعالجة اختلاطات المرض (مثل فقر الدم والحثل العظمي)
4	تناقص GFR شديد	29-15	التحضير لزرع الكلية (تحال, زرع)
5	فشل كلوي	<15 أو موضوع على التحال	معالجة الكلية المزروعة في حال بقاء اليوريميا

GFR=Glomerular Filtration Rate

معادلة MDRD:

$$GFR(ml/min/1,73m^2)=186\times(serum\ creatinine)^{x}\times(age)^{s}\times0,742(if\ female)\times1,21(if\ black)$$

X=-1,154 s=-0,203

الفيزيزلوجيا المرضية والوبائيات:

حوالي 16% من سكان الولايات المتحدة الأمريكية لديهم قصور كلوي مزمن. إن انتشار القصور الكلوي المزمن يتزايد[2][3] ربما بسبب زيادة حدوث عوامل الخطورة للقصور الكلوي المزمن مثل الداء السكري, الضغط الشرياني, البدانة, المتلازمة الاستقلابية وغيرها. ينتشر القصور الكلوي المزمن بشكل أكبر بانخفاض المستوى الاجتماعي.

يعاني مرضى القصور الكلوي المزمن بشكل وصفي من تناقص مترقي في معدل الرشح الكبي. معدل هذا التناقص يتراوح من أقل من 1مل/د/1,73م² سنوياً إلى أكثر من 12مل/د/1,73م² سنوياً في مرضى اعتلال الكلية السكري غير المعالج.

تتضمن المظاهر السريرية المنبئة بترقي المرض الكلوي في مرضى القصور الكلوي المزمن البيلةالبروتينية, الضغط الشرياني و العرق الأسود.

المسح:

يسمح المسح للمرضى عاليي الخطورة للإصابة بالقصور الكلوي المزمن بالكشف المبكر لهذه الحالات والتدخل لإبطاء ترقي المرض الكلوي ومعالجة تظاهراته. يجب أن يقيم كل المرضى لوجود عوامل الخطر للإصابة بالمرض الكلوي.

عوامل الخطورة للإصابة بالقصور الكلوي المزمن
الداء السكري
الضغط الشرياني, الأمراض القلبية الوعائية
البدانة
المتلازمة الإستقلابية
عمر >60 سنة
الخباثة
قصة عائلية لقصور كلوي مزمن
التدخين
الإيدز
التهاب الكبد C
الحصيات الكلوية
أمراض المناعة الذاتية
أخماج الطرق البولية المتكررة
الشفاء من اذية كلوية حادة
التعرض لأدوية سامة كلوياً مثل Glycooxygenase-2 inhibitor وNSAIDs

إن القصة المرضية للسكري,الضغط الشرياني أو أمراض القلب الوعائية هي عوامل الخطر الأكبر لتطور القصور الكلوي المزمن. يستطب عند المرضى الذين لديهم عوامل خطر للإصابة بالقصور الكلوي المزمن إجراء المسح لهم بتحليل البول, نسبة الألبومين أو البروتين على الكرياتينين من أول عينة بول صباحية, . وقياس مستويات الكرياتينين المصلي مع حساب GFR.

إن استخدام مقياس

(SCORED):Screening for Occult Renal Disease

وهو يستخدم لتقييم الخطورة للإصابة بالقصور الكلوي المزمن. إذا كانت القيمة الناتجة أقل من4 نقاط فهذا يستبعد وجود قصور كلوي خفي بنسبة حساسية 92%, ونوعية68%, قيمة تبؤية إيجابية 18% وقيمة تبؤية سلبية 99%. الشكل التالي يبين ماسبق شرحه:

لاكتشاف وجود قصور كلوي مزمن صامت, ضع عدد النقاط المبين أمام كل عبارة صحيحة أما العبارات الغير صحيحة فضع أمامها صفر, ثم قم بجمع النقاط الناتجة	
1-العمر بين 50 و59 سنة 2-العمر بين 60 و69 سنة 3-العمر 70 سنة أو أكثر	نعم 2 نعم 3 نعم 4
أنثى	نعم 1
فقر دم	نعم 1
ارتفاع الضغط الشرياني	نعم 1
سكري	نعم 1
قصة مرضية لأزمة قلبية أو نشبة دماغية	نعم 1
قصة مرضية لقصور قلبي	نعم 1
مرض وعائي في الطرفين السفليين	نعم 1
وجود بروتين في البول	نعم 1
المجموع	
إذا كانت النقاط الناتجة 4 فما فوق: تكون فرصة الإصابة بالقصور الكلوي المزمن 5/1. يطلب فحص دم بسيط للزيارة التالية.	
إذا كانت النقاط الناتجة 0-3: على الأرجح لا يوجد قصور كلوي حالياً, لكن يجب إعادة التقييم بعد سنة على الأقل.	

الأمراض القلبية الوعائية والقصور الكلوي المزمن:

أظهرت الدراسات الوبائية الحديثة أن مرضى القصور الكلوي المزمن أكثر إحتمالا" للموت بسبب الإختلاطات القلبية الوعائية قبل الوصول لمرحلة القصور الكلوي النهائي[4]. لدى مرض القصور الكلوي

المزمن عبء إضافي للأمراض القلبية الوعئية والوفيات وزيادة حدوث عوامل الخطر للأمراض القلبية الوعائية. انخفاض معدل الرشح الكبي والبيلة البروتينية [5]هي عوامل خطورة مستقلة للأمراض القلبية الوعائية. بالإضافة لذلك كلما ترقى القصور الكلوي المزمن يتزايد عدد عوامل الخطورة القلبية الوعائية ويتزايد أيضا" معل الوفيات.

إن تناقص معدل الرشح الكبي يتناسب مع تناقص مرونة ومطاوعة الأبهر, التي بدورها تتناسب مع زيادة الوفيات القلبية وزيادة التكلس الوعائي. أيضاً تناقص معدل الرشح الكبي يتناسب عكساً مع زيادة خطر قصور القلب والوفيات المرتبطة به, مع كل 10مل/د/1,73م^2 تناقص في معدل الرشح الكبي ينتج عنه زيادة 7%في خطر الوفاة.

مرضى القصور الكلوي المزمن الذين يحدث لديهم إحتشاء حاد يكونون أقل احتمالاً للإصابة بألم صدري لكن أكثر احتمالاً للأعراض اللانموذجية مثل الزلة التنفسية.

إن عوامل الخطر القلبية الوعائية لدى مرضى القصور الكلوي وغيرهم تتضمن:

1-العمر المتقدم

2-الداء السكري

3-ارتفاع التوتر الشرياني

4-التدخين

5-اضطراب شحوم الدم

6-البدانة

7-اليوريميا(الحالة الالتهابية المزمنة)

8-ارتفاع هوموسستين الدم

9-نقص ألبومين الدم والبيلة البروتينية

10-زيادة الحجم السائلي خارج الوعائي

11-فقر الدم

12-الشدة المؤكسدة

13-اضطراب استقلاب الكلس والفوسفور

في الحقيقة يتشارك المرضى اليوريميائيين وغير اليوريميائيين بالجزء الأكبر من عوامل خطر CVD[6] بينما يختص المرضى اليوريميائيين ببعض عوامل الخطر كالالتهاب, الشدة التأكسدية, فقر الدم, سوء التغذية, التكلس الوعائي(بسبب التحول في استقلاب الكلس والفوسفور) وسوء وظيفة البطانة الوعائية أيضاً تلعب دوراً محورياً[7].بينما يؤثر بعض العوامل الأخرى في اتجاه معاكس,مثلاً يعتبر كون المريض زائد الوزن ولديه فرط لبيدات الدم عامل خطر عند المريض غير اليوريميائي بينما يعتبر نقص مشعر كتلة الجسم BMI ونقص مستويات كولسترول البلاسما عامل خطر عند المريض اليوريميائي[8].

هذه العلاقة العكسية المترافقة مع زيادة وفيات الداء القلبي الوعائي المشاهد لدى مرضى التحال قدتكون مرتبطة بمعقد سوء التغذية-الالتهاب-التصلب العصيدي[9][10], حيث أن سوء التغذية يمثل محدد قوي للمواتة القلبية الوعائية عند مرضى ESRD وان مستويات لبيدات البلاسما تنخفض في سوء التغذية.

اذا اعتبرنا أن معدل المواتة القلبية الوعائية هو نظريا حاصل جداء معدل وقوع الحادث الوعائي القلبي بمعدل الإماتة بعد الحادث:

$$\text{Mortality rate} = \text{event rate} \times \text{fatality rate}$$

فمن الممكن تصنيف اضطراب اللبيدات على أنه يزيد الطرف الأول من الجداء (ومثله الداء السكري) وسوء التغذية يزيد الطرف الثاني من الجداء (ومثله فقر الدم). يقتضي الحفاظ على معدل حياة أطول عند مرضى ESRD تدبير كلا المجموعتين من عوامل الخطر.

يستمر المرض القلبي الوعائي كسبب رئيسي للمراضة و المواتة عند مرضى اغتراس الكلية. يمكن أن نعزو ذلك إلى عبء عوامل الخطر في مرحلة التحال من جهة, وإلى كون بعض هذه العوامل يتحسن بعد الاغتراس مثل فقر الدم واضطراب استقلاب الكلس والفوسفور بينما يستمر بعضها الآخر مثل ارتفاع التوتر الشرياني واضطراب لبيدات الدم.

أدت حقيقة أن السبب الأول للمواتة عند مرضى ESRD هو CVD إلى تزايد الإهتمام باضطرابات لبيدات الدم عند المرضى الكلويين آخذين بعين الاعتبار أن اضطراب لبيدات الدم يمثل عامل خطورة مثبت للتصلب العصيدي وان هذا الاضطراب يستمر عند هؤلاء المرضى بعد خضوعهم للتحال الدموي.

إن انتشار اضطراب لبيدات الدم في الداء الكلوي المزمن هو أعلى منه عند مجموع الناس, مع وجود اختلافات في نمط و شدة هذا الاضطراب اللبيدي بين مجموعات CRD المختلفة سواء مرضى التناذر النفروزي أو مرضى ESRD اومرضى اغتراس الكلية.تم اجراء دراسات عديدة لتحديد مدى انتشار اضطراب اللبيدات في مجموعاتCRD المختلفة[11][12][13].

يشكل فرط كولسترول الدم مع الاضطرابات الأخرى في شحوم المصل عامل خطورة مهم للداء القلبي الوعائي, إضافة لما ينتج عنه من تصلب عصيدي متسارع. حيث تتزايد الخطورة بتزايد مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL), وتتناقص بتزايد مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL)[14].

الاستقلاب الطبيعي للبيدات والليبوبروتينات:

يعزى أكثر من نصف أمراض القلب الاكليلية إلى اضطراب في مستويات واستقلاب لبيدات وليبوبروتينات البلاسما.اذا كانت بعض أشكال أمراض القلب الاكليلية الباكرة تعزى إلى طفرات في المورثات الكبرى المسؤولة عن استقلاب الليبوبروتينات فإن ارتفاع مستوى الليبوبروتينات عند معظم المرضى الاكليليين يعكس تأثير نمط الحياة الحديثة وزيادة وزن الجسم ونمط التغذية الغني بالدهون وخصوصاً المشبعة منها على أرضية وراثية تمثل استعداداً لزيادة مستوى اللبيدات الجائلة في الدوران. يضاف إلى ذلك طيف واسع من الأمراض والأدوية التي تمثل أسباباً ثانوية لارتفاع مستوى الليبوبروتينات.

تركيب الليبوبروتينات:

تمثل الليبوبروتينات معقدات جزيئية ضخمة تنقل اللبيدات غير المحبة للماء ضمن مجرى البلاسما. تتألف الليبوبروتينات من مئات الجزيئات البروتينية واللبيدية, حجمها أصغر من الكريات الدموية الحمراء وتشاهد فقط بالمجهر الالكتروني. على أية حال يمكن لليبوبروتينات الغنية بالغليسيريدات الثلاثية(TG) والموجودة بتركيز عال ضمن البلاسما أن تجعل هذه الأخيرة ذات مظهر عكر أو حليبي بالنسبة للعين المجردة.

إن اللبيدات الأساسية المكونة لليبوبروتينات هي الكولسترول,الغليسيريدات الثلاثية,الفوسفوليبيدات.
الغليسيريدات الثلاثية والشكل المؤستر من الكولسترول هي لبيدات غير مستقطبة وبالتالي غير محبة للماء وتشكل نواة الليبوبروتينات. الفوسفولبيدات وكمية قليلة من الكولسترول الحر(غير المؤستر) هي لبيدات مستقطبة وقابلة للانحلال في الطورين الليبيدي والمائي وتغطي سطح الليبوبروتينات حيث تعمل كسطح فاصل بين البلاسما ومكونات النواة.

تدعى البروتينات الأساسية المكونة لليبوبروتينات الصمائم البروتينية أو الأبوليبوبروتينات Apolipoproteins وهي تشغل سطحها وتلعب دوراً رئيسياً في عملية تنظيم استقلابها ونقلها.

تم تصنيف الليبوبروتينات على أساس كثافاتها إلى خمسة مجموعات رئيسية:

1-الشيلوميكرونات أو الدقائق الكيلوسية ويرمز لها ب(CM).

2-الليبوبروتينات منخفضة الكثافة جداً ويرمز لها ب(VLDL).

3-الليبوبروتينات متوسطة الكثافة ويرمز لها ب(IDL).

4-الليبوبروتينات منخفضة الكثافة ويرمز لها ب(LDL).

5-الليبوبروتينات عالية الكثافة ويرمز لها ب(HDL).

ويمثل الجدول التالي الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه الليبوبروتينات:

	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
الكثافة(غ/مل)	1,006>	1,006<	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
الرحلان الكهربائي	Origin	Pre-beta	Beta	Beta	Alpha
القطر(نانومتر)	80-500	40-80	24,5	20	7,5-12
الليبيدات(%من الوزن)	98	92	85	79	50
كولسترول غليسيريدات ثلاثية فوسسفولبيد	9 82 7	22 52 18	35 20 20	47 9 23	19 3 28
الصميم البروتيني(%من الوزن)	2	8	15	21	50
Major	A1,A2 B48 C1,C2,C3	B100 C1,C2,C3 E	B100 C1,C2,C3 E	B100	A1,A2 C1,C2,C3
Minor	B100 D E2,E3,E4	A1,A2 B48	B48	C1,C2,C3 E2,E3,E4	B100 D E2,E3,E4

تحتوي كل من الليبوبروتينات جميع أنماط الليبيدات ولكن بنسبة مختلفة, وتتناسب كثافتها طرداً مع محتواها البروتيني وعكساً مع محتواها الليبيدي. على اللرغم من تصنيف الليبوبروتينات إلى 5 مجموعات كبرى تبعاً لكثافتها فهي تظهر أنماط متغايرة ضمن المجموعة الواحدة.

تختلف أنواع LDL تبعاً للحجم والكثافة والتركيب وتم تقسيمها تبعاً لكثافتها إلى:

Large light (LDL1:الكثافة من1,025-1,034 غ/مل)

(LDL2:الكثافة من1,034-1,044 غ/مل)

Small dense(LDL3:الكثافة من1,044-1,063 غ/مل)

أثبتت دراسات متعددة وجود علاقة إيجابية بين جزيئات LDL3 الصغيرة والكثيفة (Small dense LDL) والمرض القلبي الاكليلي حيث أن ارتفاع نسب LDL3 أعلى من 100ملغ/دل تزيد خطر الاحتشاء القلبي سبعة مرات.

يمكن تقسيم VLDL إلى جزيئات VLDL الغنية بالغليسيريدات الثلاثية Large light VLDL1 وجزيئات VLDL الغنية بالكولسترول المؤستر Small dense VLDL2 ويخضع كلا النموذجين من الجزيئات إلى تنظيم استقلابي مستقل. يزداد إفراز VLDL1 عند مرضى فرط الغليسيريدات الثلاثية في الدم أو مرضى مقاومة الأنسولين, بينما يزداد إفراز VLDL2 عند مرضى فرط الكولسترول الكلي وLDLكولسترول.

الأبوليبوبروتينات أوالصمائم الليبوبروتينية (Apolipoproteins):

تؤمن الأبوليبوبروتينات الثبات البنيوي لجزيئات الليبوبروتينات وتحدد مصيرها الاستقلابي.تؤدي دورها هذا من خلال تحديدها نمط المستقبل الذي يرتبط معه الليبوبروتين أو من خلال تفعيلها لأنزيمات نوعية لاستقلاب الليبوبروتين.لقد تم تسمية الأبوليبوبروتينات في ترتيب ألفبائي وسوف يتم مناقشتها تبعاً لعلاقتها بزمر الليبوبروتينات.

1-هناك نوعان من الأبوليبوبروتينB هما ApoB100وApoB48:

-ApoB100: هو الأبوليبوبروتين الرئيسي للVLDL و لIDLوLDL,ويشكل النسب التالية من بروتينات هذه الليبوبروتينات 95%,60,30 على التوالي.يتم اصطناع ApoB100 في الكبد ويلعب دوراً أساسياً في عملية تكوين وافراز VLDL من الكبد كما أنه يمثل جزيء رابط(Ligand) لمستقبل LDL. إن مستقبل LDL هو بروتين سطحي يستطيع أن يربط ويدمج داخلياً الليبوبروتينات التي تحوي ApoB100وApoE مؤمناً إزالتها من الدوران.

-ApoB48: يتم اصطناعه في الأمعاء ويلعب دوراً أساسياً في تكوين وإفراز الشيلوميكرونات(CM) وهو يرمز وراثياً بواسطة نفس المورثة وRNA الرسول للApoB100 إلا أن RNA الرسول يعدل في الأمعاء مؤدياً إلى إنتاج بروتين معدل مؤلف من 48% من كامل طول ApoB100 و هذا التعديل على RNA الرسول لا يتم في الكبد مؤدياً لإنتاج ApoB100 الكامل. يفتقد ApoB48 المجال الرابط لمستقبل LDL وبالتالي فهو لايستطيع الارتباط معه.إن الدور الذي يلعبه ApoB48 في استقلاب الشيلوميكرونات في البلاسما هو غير واضح وعلى أية حال فإن الطفرات التي تتداخل في اصطناعه الطبيعي تؤدي إلى غياب أو انخفاض شديد في مستويات CM و VLDL و IDL و LDL.

2-الأبوليبوبروتينات من النمط C(ApoC): يتم اصطناعها في الكبد وهي موجودة في جميع ليبوبروتينات البلاسما (كميات قليلة جداً في LDL). تلعب ApoCs أدواراً استقلابية مختلفة لكنها جميعها تثبط إزالة شيلوميكرونات البلاسما وثمالات VLDL بواسطة الكبد. يؤدي فرط التعبير عن ApoC1 في الفئران إلى تثبيط قبط شيلوميكرونات البلاسما و ثمالات VLDL بواسطة الكبد مع العلم أن نقص أو فرط التعبير عن ApoC1 لم يتم تحديد وجوده عند الإنسان.

ApoC2: هومفعل أساسي لأنزيم الليبوبروتين ليبازLPL الذي يقوم بحلمهة TG في CM وVLDLو يؤدي عوز ApoC2 إلى فرط TG شديد.

ApoC3: يثبط أنزيم(LPL) وفرط التعبير عن ApoC3 عند الفئران يسبب فرط TG شديد.

3-الأبوليبوبروتينE(ApoE): يتم اصطناعه بشكل رئيسي في الخلايا الكبدية لكنه يصطنع أيضاً في خلايا أخرى مثل البالعات, العصبونات, الخلايا الدبقية, وهو يوجد في CM و VLDLو IDL و HDL حيث يتواسط قبط هذه الليبوبروتينات في الكبد بواسطة كل من مستقبل LDL والبروتين المرتبط بمستقبل LDL. يوجد 3 أليلات للأبوليبوبروتينE هي E2,E3,E4 والتي تأخذ التواتر التالي 12% و75% و13% على التوالي بين الناس. ترمز هذه الأليلات وراثياً لعدة نظائر من ApoE والتي يتم وراثتها بطريقة سائدة. تأتي الأهمية السريرية لهذه النظائر من كون ApoE2 يرتبط مع مستقبل LDL بإلفة أقل من تلك العائدة ل E4 و ApoE3 وبالتالي فإن الأفراد متماثلي اللواقح لل ApoE4 لديهم زيادة خطر حدوث فرط الكولسترول وبالتالي المرض الإكليلي ,والغياب التام لApoE يزيد مستويات البلاسما من ثمالات CM و ثمالاتVLDL مسبباً تصلب عصيدي باكر.

4-الأبوليبوبروتينات من النمط A: وتشمل ApoA1 وApoA2 وApoA4 وتوجد بشكل رئيسي على سطح HDL. يصطنع النمط A1 و A2 في الأمعاء الدقيقة والكبد أما النمط 4 فيصطنع فقط في الأمعاء الدقيقة. يشكل ApoA1 حوالي 70-80% من البروتين المحتوى ضمن HDL حيث يلعب دوراً بنيوياً رئيسياً في هذه الجزيئات ويؤدي النقص الشديد في ApoA1 إلى نقص في HDL. يفعل ApoA1 أنزيم الليستين: كولسترول أسيتيل ترانسفيراز(LCAT) الذي يؤستر الكولسترول الحر في البلاسما. تتناسب مستويات HDL-كولسترول وApoA1 عكسأًمع خطر التصلب العصيدي حيث يطور بعض مرضى عوز ApoA1 تصلب عصيدي باكر وشديد. يمثل ApoA2 الأبوبروتين الثاني من الناحية الكمية في جزيئة HDL ولكن وظيفته لم تحدد تماماً بعد مع العلم أنه لوحظ أن الفئران التي تفرط التعبير عن ApoA2 تملك مستويات عالية من HDL-كولسترول وTG وأن الفئران المفتقدة للApoA2 لديها مستويات منخفضة من HDL مما يشير لأهمية هذا الأبوليبوبروتين لسلامة جزيئات HDL. يمثل ApoA4 جزءاً صغيراً من بروتين الHDL والشيلوميكرون ومن المحتمل أنه يلعب دوراً في تفعيل أنزيم(LCAT).

5-الأبوليبوبروتين(a)(Apo a): هوغليكوبروتين ضخم يتشارك بدرجة عالية من تماثل المتواليات مع البلاسمبنوجين ويصطنع في الخلايا الكبدية ثم يفرز في البلاسما ليشكل رابطة تكافؤية مع ApoB100 للLDL ليشكل الليبوبروتين (a). لم يحدد الدور الفيزيولوجي لهذا الليبوبروتين تماماً لكن المستويات العالية منه مرتبطة بشكل واضح مع زيادة خطر التصلب العصيدي. يمكن القول أن التشابه البنيوي ل(Apo(a مع البلاسمينوجين يمنحه قدرة على الإرتباط مع الفيبرين في الخثرات الدموية وبالتالي يساهم في جلب LDL إلى المناطق التي تتطلب إصلاح نسيجي وفي تأمين الكولسترول لصنع أغشية خلوية جديدة(يحتاج هذا الدور لإثبات).

يمكن تلخيص الأدوار الفيزيولوجية للأبوليبوبروتينات في الجدول التالي:

الأبوليبوبروتين	الوظيفة
A-1	بروتين بنيوي ل HDL, مفعل لأنزيم(LCAT)
A-2	بروتين بنيوي ل HDL, مفعل لأنزيم الليباز الكبدية(HL)
A-4	مفعل لأنزيم(LPL) ولأنزيم(LCAT)
B-100	بروتين بنيوي ل VLDL, IDL, LDL, LP(a),رابط لمستقبل LDL ضروري لتكوين وإفراز VLDL.
B-48	ضروري لتكوين وإفراز CM, لايرتبط مع مستقبل LDL بل مع مستقبلات الثمالات.
C-1	مفعل لأنزيم (LCAT).
C-2	عامل مساعد (Cofactor) أساسي لعمل (LPL).
C-3	مثبط لعملية حلمهة TG بواسطة LPL والليباز الكبدية.
D	ناقل للكولسترول المؤستر من HDL3.
E	رابط للمستقبل الكبدي لثمالات VLDL وCM, رابط لمستقبل LDL.
Apo(a)	بروتين بنيوي LP(a) ,مثبط لتفعيل البلاسمينوجين على LP(a) .

الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الليبوبروتينات:

1-تصطنع خميرة الليبوبروتين ليباز(LPL) في النسيج الشحمي والعضلي ثم تفرز إلى الحيز الخلالي وتنقل عبر الخلايا الوعائية لترتبط بالبروتيوغليكان على السطح المجاور للمعة في السرير الوعائي المجاور. تتواسط LPL حلمهة TG في CM و VLDL لتحرر الحموض الدسمة الحرة والغليسيرول. تنتشر الحموض الدسمة الحرة إلى النسج المجاورة حيث يتم استقلابها لتوليد الطاقة أو تخزينها على شكل دهون. يرتبط معظم LPL الجائل مع LDL. ينبه الأنسولين اصطناع وافراز LPL, ونقص فعالية LPL في الداء السكري يؤدي إلى اضطراب تصفية TG. إن الأشخاص متماثلي اللواقح للطفرات الحاصرة لعمل LPL لديهم فرط TG شديد يتظاهر عادة في الطفولة(Type 1 hyperlipidemia) أما الأشخاص متخالفي اللواقح للطفرات الحاصرة لعمل LPL فلديهم فرط TG صيامي خفيف إلى متوسط ولكنه يمكن ان يتحول إلى فرط TG شديد بعد تناول وجبة بالدهون. يتم التعبير عن LPL في الخلايا البالعة بما فيها الخلايا البالعة المحملة بالكولسترول المؤستر (الخلايا الرغوية) في اللويحات العصيدية وفي هذه الحال فإن LPL المفرز يمكن أن يرتبط بالLDL مسبباً احتجاز الليبوبروتينات في الحيز تحت الوعائي.

2-تصطنع خميرة الليبازالكبدية(HL) في الخلايا الكبدية وتتفاعل مع الليبوبروتينات في الجيوب الكبدية حيث تزيل TG من ثمالات VLDL وبالتالي تنشط تحول VLDLإلى LDL كما أنها تلعب دوراً في تصفية ثمالات CM وفي تحويل HDL2 إلى HDL3 في الكبد عن طريق حلمهة TG والفوسفوليبيدات في HDL. يعزى فرط

الغليسيريدات الثلاثية الشديد في الأفراد الذين لديهم عوز وراثي في(HL) إلى تراكم ثمالات CM وثمالات VLDL في البلاسما وعلى عكس معظم المرضى الذين لديهم فرط TG فإن هؤلاء المرضى الذين لديهم عوز وراثي في (HL) لديهم مستويات طبيعية في HDL.

3-تصطنع خميرة الليستين كولسترول أسيتيل ترانسفيراز(LCAT) في الكبد وتفرز إلى البلاسما حيث ترتبط بشكل رئيسي مع HDL. تتواسط LCAT نقل (Linoleate) من الليستين إلى الكولسترول الحر على سطح HDL لتكوين الكولسترول المؤستر (أسترات الكولسترول) الذي ينقل إلى VLDL ومن ثم إلى LDL. يلعب ApoA1 دور عامل مساعد(Cofactor) أساسي لعملية أسترة الكولسترول الحر بواسطة (LCAT). يمكن أن يتسبب عوز LCAT بواسطة طفرات في الخميرة نفسها أو في عاملها المساعد (ApoA1) ويؤدي عوزها إلى مستويات منخفضة من الكولسترول و HDL ويمكن أن يسبب تغيم في القرنية وقصوراً كلوياً.

4-يصطنع البروتين الناقل للكولسترول المؤستر(CETP) في الكبد بشكل رئيسي ويجول في البلاسما مرتبطاً مع HDL. يتواسط CETP تبادل الكولسترول المؤستر من HDL مع TG من VLDL و CM وهذا التبادل يفسر العلاقة العكسية بين المستويات البلاسمية لكل من (TG) و HDL كولسترول. يمكن للكولسترول المؤستر من LDL أن يتم تبادله أيضاً مع TG من CM و VLDL مؤدياً إلى تكوين جزيئات LDL الصغيرة الكثيفة (Small,dense LDL). إن الأفراد متماثلي اللواقح للطفرات في مورثة (CETP) لديهم ارتفاع ملحوظ في HDL كولسترول أما متخالفي اللواقح فلديهم ارتفاع خفيف في HDL كولسترول مما يشير إلى الدور الهام الذي يلعبه CETP في إزالة الكولسترول المؤستر من HDL.

5-يصطنع البروتين الناقل للفوسفوليبيد (PLTP) في الكبد والرئة. يعتمد إنتاج جزيئات HDL الناضجة على PLTP الذي يؤمن الفوسفوليبيد لجزيئات HDL الوليدة.

نقل الليبيدات خارجية المنشأ (الواردة من الغذاء):

تبدأ عملية نقل الليبيدات خارجية المنشأ بالامتصاص المعدي للحموض الدسمة والكولسترول الواردين مع الغذاء. يتم في جدار الأمعاء 1-اتحاد الحموض الدسمة الحرة الممتصة مع الغليسيرول لتكوين الغليسيريدات الثلاثية (TG) 2-أسترة الكولسترول الحر الممتص إلى كولسترول مؤستر بدرجة أقل. تتجمع هذه الليبيدات لتكوين نواة الشيلوميكرون (CM) المغطى بالأبوليبوبروتينات ApoB-48 (الصميم البروتيني الأساسي) و ApoA-1 وApoA-2 وApo-4 . يمثل الشيلوميكرون الناشئ بشكل أساسي قطيرات شحمية تحوي 80-90% من تركيبها (TG) وتفرز إلى القنوات اللبنية ومنها إلى الدوران عبر القناة الصدرية . يكتسب (CM) في الدوران ApoC و ApoE التي تنقل إليه من HDL. يسمح ApoB-48 بارتباط الليبيدات مع (CM) لكنه لا يرتبط مع مستقبل LDL وبالتالي يمنع التصفية الاستقلابية الباكرة ل(CM) قبل أن تقوم (LPL) بعملها عليه. يمثل ApoC-2 عامل مساعد (Cofactor) أساسي لعمل LPL في النسيج الشحمي والعضلي والتي تقوم بتصغير جزيئات CM عن طريق حلمهة TG المتجمعة في نواة CM

وتحرير الحموض الدسمة التي يتم استخدامها لانتاج الطاقة أوإعادة تحولها إلى (TG) أو تخزينها في النسيج الشحمي.

إن الناتج النهائي لاستقلاب CM هو ثمالات CM التي يتم تصفيتها من الدوران بواسطة مستقبلات الثمالات الكبدية (Hepatic remanant receptors)ا التي يمثل ApoE جزيء رابط عالي الألفة لها. تتألف ثمالات CM من نواة من الليبيدات المحاطة بمكونات سطحية أغزر وهذه الأخيرة يتم نقلها إلى HDL. وكنتيجة فإن TG الغذائية تنقل إلى النسيج الشحمي والعضلي على شكل حموض دسمة, والكولسترول الغذائي يقبط من قبل الكبد حيث يمكن أن يستخدم لتوليد الحموض الصفراوية وتركيب الأغشية الخلوية أو يعاد إفرازه إلى الدوران على شكل ليبوبروتين أويطرح في الصفراء على شكل كولسترول.

يمكن أن يؤهب اضطراب نقل أو استقلاب CM للتصلب العصيدي وفرط الليبيدات التالي للوجبة الطعامية يمكن أن يمثل عامل خطر لأمراض القلب الإكليلية. يمكن أن تقبط CM وثمالاتها بواسطة خلايا الجدر الوعائية بما فيها البالعات التي تهاجر إلى جدر الأوعية من البلاسما. يؤدي تراكم الكولسترول المؤستر ضمن هذه البالعات إلى تحولها إلى خلايا رغوية تمثل أبكر الأذيات الخلوية للصفيحة العصيدية.

نقل الليبيدات داخلية المنشأ:

استقلاب VLDL: تبدأ عملية نقل الليبيدات داخلية المنشأ بالإصطناع الكبدي لجزيئات VLDL الوليدة والتي تتألف من نواة لبيدية(TG مركبة من الحموض الدسمة المشتقة من البلاسما أوالمصنوعة ضمن الكبد وكولسترول مصنع ضمن الكبد أو منقول اليه عبر الليبوبروتينات وخصوصا" ثمالات CM) محاطة بالفوسفوليبيدات و ApoA100. يتم افراز جزيئات VLDL الوليدة الى البلاسما حيث تكتسب ApoC وApoE. يعمل ApoC2 كعامل مساعد (Cofactor) لخميرة LPL وApoE مع ApoB100 كجزيء رابط Ligand لمستقبلات ApoB/E (مستقبلات LDL). يتم في البلاسما حلمهة TG المتجمعة في نواة VLDL بواسطة عمل LPL مما يؤدي إلى تصغير جزيئات VLDL وتحولها إلى ثمالات VLDL وهي عملية مشابهة لعملية تكوين ثمالات CM. تنتقل بعض المكونات السطحية لثمالات VLDL مثل الفوسفوليبيد والكولسترول الحر والأبوليبوبروتينات A,C,E إلى HDL. يتم تصفية ثمالات VLDL من الدوران بوساطة مستقبلات الثمالات أو يتم تحولها بواسطة الليباز الكبدية (HL) إلى LDL.

استقلاب LDL: تتألف جزيئات LDL من نواة من الكولسترول المؤستر مع كمية قليلة من TG مع كمية وافرة من ApoB100 الذي يمثل جزيء رابط لمستقبلات ApoB/E (مستقبلات LDL). يتم قبط LDL من قبل النسيج الكبدي ونسج أخرى غير كبدية. يتم تحويل كولسترول LDL في النسيج الكبدي إلى حموض صفراوية ويفرز في لمعة الأمعاء ويستخدم في النسج الأخرى لاصطناع الهرمونات والأغشية الخلوية أويخزن بشكله المؤستر. يتم تنظيم عملية قبط LDL بحسب متطلبات الخلية للكولسترول عبر آلية تلقيم راجع سلبي تتحكم بالتعبير عن مستقبلات ApoB/E(مستقبلات LDL). يؤدي نقص فعالية الخميرة المرجعة لهيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو أنزيم A (HMGCoAreductase) التي تتحكم بالاصطناع الجديد

للكولسترول داخل الخلية إلى نقص كمية الكولسترول داخل الخلوي وزيادة التعبير عن مستقبلات ApoB/E (مستقبلات LDL) وتعزيز قبط الكولسترول من مجرى الدوران, وبالتالي إنقاص تركيز الكولسترول البلاسمي. يمكن ل LDL الجائل أن يقبط من قبل الخلايا البالعة ومن قبل خلايا أنسجة أخرى عبر آلية مستقبلات كانسة بديلة لل LDL غير منظمة (Scavenger receptor). تسمح هذه الآلية تراكم الكولسترول داخل الخلايا وتكوين الخلايا الرغوية التي تساهم في تكوين اللويحة العصيدية مع العلم أن LDL الطبيعي لا يقبط عادة عبر هذه الآلية وإنما LDL الخاضع لعملية أكسدة معدلة.

استقلاب HDL: تمر عملية تكون واستقلاب HDL بالمراحل التالية :

1-الإصطناع الكبدي والمعوي لجزيئات HDL الوليدة الصغيرة المؤلفة من الفوسفوليبيد والأبوليبوبروتينات . يمثل ApoA1 الأبوليبوبروتين البنيوي الرئيسي لل HDL, حيث تتحد معقدات الفوسفوليبيد ApoA1 مع معقدات فوسفوليبيدية أخرى تحوي ApoA2 وApoA4 لتكوين أنواع مختلفة من HDL.

2-اكتساب مكونات سطحية جديدة (فوسفوليبيد, كولسترول, أبوليبوليبوبروتينات A,C,E) من ثمالات CM و VLDL المستنزفة من TG, وهو عمل يعتمد في جزء كبير منه على البروتين الناقل للفوسفوليبيد PLTP الذي يؤمن الفوسفوليبيد لجزيئات HDL الوليدة . تكون جزيئات HDL الصغيرة المتكونة فقيرة بالكولسترول ومتغايرة الحجم والمحتوى ويشار لها ب HDL3 .

3-اكتساب الكولسترول الحر من مصادره الخلوية ومن الليبوبروتينات أخرى حيث يلعب ApoA-1 دوراً رئيسياً في هذه العملية عن طريق دوره في تحريك الكولسترول المؤستر من مخازنه داخل الخلوية . بعد انتقال الكولسترول الحر إلى HDL فإنه يخضع لعملية أسترة بواسطة خميرة LCAT البلاسمية التي يمثل ApoA-1 عاملها المساعد (Cofactor) الأساسي .يمكن ل HDL –بآلية مشابهة- أن يلعب دور مستقبل للكولسترول المتحرر من تفكيك الليبوبروتينات الغنية ب TG. يزيد تشكل الكولسترول المؤستر من سعة جزيئات HDL3 لاستقبال كولسترول حر أكثر محولاً إياها إلى جزيئات جديدة من HDL تدعى HDL2. لقد تم كشف بروتين جديد يدعى البروتين المنظم لتدفق الكولسترول يلعب دوراً رئيسياً في قبط الكولسترول الخلوي من قبل HDL عن طريق تنشيط انتقال الكولسترول داخل الخلوي إلى غشاء الخلية والطفرات في المورثة المرمزة وراثياً لهذا البروتين ABC1 ترتبط بتراكيز منخفضة من HDL في البلاسما (عوز HDL الوراثي ومرض Tangier).

4-يتم استقلاب جزيئات HDL2 عبر طريقين:

1-انتقال الكولسترول المؤستر إلى الليبوبروتينات الحاوية ApoB أوإلى الخلايا.

2-إزالة كامل جزيئة HDL2 من البلاسما .

يتواسط البروتين الناقل للكولسترول المؤستر CETP نقل الكولسترول المؤستر من HDL إلى الليبوبروتينات الحاوية ApoB الغنية ب TG (CM وVLDL في الحالتين التغذوية والصيامية على التوالي) ويتم ذلك

بالتبادل مع TG التي يتم نقلها إلى HDL. يتم حلمهة TG بالخميرتين LPL و/أو HL مما يعيد جزيئات HDL2 إلى جزيئات HDL3 . يمكن للكولسترول المؤستر في HDL أن ينتقل إلى الخلايا الكبدية أو الخلايا المصنعة للستيروئيدات بواسطة آلية مستقبل كانس خاص يعبر عنه على سطح هذه الخلايا. تكتمل عملية نقل الكولسترول المعكوس بقبط الكبد لليبوبروتينات الحاوية ApoB وهذه العملية التي تنقل الكولسترول من النسج المحيطة إلى الكبد بتواسط HDL يعتقد أنها الآلية الرئيسية التي يحمي HDL من خطر التصلب العصيدي . يمكن أن يعزى نقص مستويات HDL البلاسمية بشكل نادر إلى عوز وراثي في أحد مكوناته الرئيسية (مثل ApoA1) أوطفرة في المورثة ABC1(المذكورة أعلاة) ولكنه على أية حال يتم بشكل أساسي كنتيجة تالية لزيادة تراكيز البلاسما من VLDL وثمالاتها أو CM وثمالاتها (زيادة TG).

الليبوبروتين(a) أو LP(a):

LP(a) هو ليبوبروتين غني بالكولسترول يتماثل في تركيبه اللبيدي وحجمه مع LDL(يمثل شكل خاص منه) ويحتوي على غليكوبروتين ضخم يدعى Apo(a) يرتبط مع ApoB100 بروابط ثنائية الكبريت.

يتمتع Apo(a) بتماثل بنيوي مع البلاسمينوجين مما يجعل LP(a) قادراً على التداخل في عملية انحلال الفيبرين عن طرق منافسة البلاسمينوجين على الارتباط مع الجزيئات والخلايا وبالتالي تثبيط تفعيل البلاسمينوجين وتوليد البلاسمينوجين وحل الفبرين.

يتمتع Apo(a) أيضاً بتعدد أنماط حجمية محددة وراثياً وبالتالي نظائر بروتينية متعددة له يتراوح حجمها بين 420 إلى 840 كيلودالتون. إن النظير البروتيني ل Apo(a) بانتقاله بنمط وراثة جسمية سائدة يمثل عاملاً أساسياً في تحديد التراكيز البلاسمية ل LP(a) مع وجود علاقة عكسية بين حجم النظير البروتيني ل Apo(a) والتركيز البلاسمي ل LP(a) . يميل توزع مستوى LP(a) البلاسمي نحو التراكيز المنخفضة بحيث أن أكثر من ثلثي الناس لديهم مستويات أخفض من 20 ملغ/دل مع طيف تراكيز يتراوح بين أقل من 0,1 إلى أكثر من 300 ملغ/دل كما أن تركيز LP(a) يختلف بين المجموعات العرقية المختلفة.

بينت الدراسات أن النمط الظاهري ل Apo(a) المرتبط مع نظير بروتيني صغير الوزن الجزيئي وبالتالي مع تراكيز عالية من LP(a) يرتبط مع خطر عالي للتصلب العصيدي الباكر , كما بينت الدراسات أن أمراض الكلية مع مرافقاتها (بيلة بروتينة وتناذر نفروزي) والقصور الكلوي النهائي مع معالجاته (التحال الدموي ,التحال البريتواني ,اغتراس الكلية) تزيد جميعها من مستويات LP.

الليبوبروتينات والتصلب العصيدي

يمثل استقلاب الليبوبروتينات المضطرب عاملاً مؤهباً أساسياً للتصلب العصيدي. سوف نشرح باختصار كيف يمكن للتراكيز البلاسمية العالية من LDL كولسترول أو LP(a) أو TG أو للتراكيز المنخفضة من HDL كولسترول أن تحرض تشكيل العصيدة الشريانية .

دور LDL:

كما ذكرنا سابقاً, فإن LDL الجائل الذي لايتم قبطه بواسطة مستقبلات ApoB/E (مستقبلات LDL) يمكن أن يدخل الخلايا البالعة عبر آلية المستقبلات الكانسة غير المنظمة. يمثل CD36(المستقبل الكانس B) أهم هذه المستقبلات. تتطلب عملية قبط LDL بواسطة هذه المستقبلات عملية أكسدة (Oxidation) معدلة لهذه الجزيئات و عملية القبط هذه يمكن أن تتم في أي خلية ضمن الشريان بما فيها الخلايا البطانية الوعائية, الخلايا البالعة, الخلايا العضلية الملس, الخلايا اللمفاوية T.

تحرض جزيئات LDL المؤكسد تكون العصيدة الشريانية عبر واحد أو أكثر من التأثيرات التالية:

1-تعمل جزيئات LDL المؤكسد كعناصر جاذبة كيماوياً للوحيدات (Monocyte) مؤدية إلى زيادة التصاقها الجداري لتتطور بعدها إلى بالعات نسيجية, يضاف إلى ذلك حدها من حركة الخلايا الأخيرة مؤدية إلى احتجازها في جدار الشريان.

2-تحرض جزيئات LDL المؤكسدة استجابة مناعية والتهابية مؤدية إلى تحرر السيتوكينات من الخلايا البالعة وانتاج الأجسام الضدية. مما ينبه تكاثر الخلايا العضلية الملس والتصاق الصفيحات.

3-تتراكم جزيئات LDL المؤكسدة ضمن الخلايا البالعة في الظروف التي تزداد فيها مستويات LDL كولسترول (مثلاً اضطراب مستقبل LDL, قبط زائد لل LDL عبر المستقبلات الكانسة البديلة), محولة إياها إلى خلايا غنية بالكولسترول تدعى الخلايا الرغوية. يمكن للخلايا الرغوية أن تتمزق محررة أنزيمات داخل خلوية وجذور أوكسيجينية حرة يمكن أن تسبب أذية أكبر للشريان. ينقص الفيتامين E قبط LDL المؤكسد بواسطة إنقاص التعبير عن المستقبلات الكانسة البديلة (CD36).

4-تؤذي جزيئات LDL المؤكسدة وظيفة البطانة الوعائية وتنقص تحرر أول أوكسيد الآزوت (NO) الذي يمثل الوسيط الأساسي لعملية التوسع الوعائي المعتمدة على الوظيفة البطانية. يمكن لفيتامين C وحمض الفوليك اللذين يمنعان تحطم NO أن يحسنا الوظيفة الوعائية.

5-تزيد جزيئات LDL المؤكسدة من تجمع الصفيحات وتحرر الترومبوكسان مما يساهم في التقبض الوعائي وتشكل الخثرة داخل الوعاء.

6-تلعب جزيئات LDL المؤكسدة دوراً في عدم ثباتية اللويحة العصيدية مما يحرض التصاق أكثر للصفيحات وتحرر أكبر للسيتوكينات المفعلة لتكاثر الخلايا العضلية الملس.

دورIDL و ثمالات VLDL:

يمكن لجزيئات IDL و ثمالات VLDL بشكل مشابه لجزيئات LDL أن تقبط من قبل البالعات وتسبب تحولها إلى خلايا رغوية, كما يمكنها أن تؤذي الوظيفة البطانية الوعائية, وبالتالي فإن التراكيز البلاسمية العالية من IDL يمكن أن تؤهب للتصلب العصيدي.

دور VLDL:

تبقى مساهمة فرط TG في التصلب العصيدي غير مؤكدة, حيث أن فرط TG يرتبط بنقص مستويات HDL وبالتالي فإن أي زيادة في أمراض القلب الاكليلية يمكن أن نعزوها إلى نقص HDL أكثر منه إلى زيادة TG. على أية حال يمكن للTG أن تلعب دوراً مولداً للعصيدة في بعض الحالات.

تكون جزيئات VLDL عند مرضى فرط TG غنية ب ApoE الذي يؤدي إلى تغيير شكلي (Conformational) في هذه الجزيئات يسهل ارتباطها مع المستقبلات الكانسة البديلة على سطح البالعات مؤدية إلى قبط غير منظم مشابه لقبط LDL المؤكسد.

يمكن أن تساهم زيادة مستويات ApoC3 في القدرة المولدة للعصيدة لجزيئات VLDL على اعتبار أن ApoC3 يؤخر عملية حلمهة TG في VLDL ويثبط عملية قبطها وتصفيتها من البلاسما.

آلية مختلفة يمكن أن تحصل عند مرضى فرط TG الذين ينتجون كميات كبيرة من ApoB وبالتالي ينتجون جزيئات LDL أصغر حجماً و أكثر كثافة من جزيئات LDL عند المرضى ذوي سوية TG الطبيعية وهذه الجزيئات الأصغر حجماً والأكثر كثافة ترتبط بشكل اقل إلفة مع مستقبلات LDL مما يطيل نصف عمرها في الدوران ويجعلها عرضة للتعديل التأكسدي وبالتالي مهيأة للقبط بمستقبلات البالعات الكانسة البديلة.

أخيراً يمكن لفرط TG ان تساهم في التصلب العصيدي بزيادتها قابلية الدم للتخثر وزيادة اللزوجة الدموية.

دور HDL:

على العكس من LDL و VLDL فإن HDL يتمتع بخصائص مضادة للتصلب العصيدي[23][24][25] عن طريق دوره في النقل المعكوس للكولسترول, الحفاظ على وظيفة البطانة الوعائيةو منع تشكل الخثرة, والحفاظ على لزوجة دموية منخفضة. تسمح عملية نقل الكولسترول المعكوس بنقل الكولسترول الزائد في الخلايا وفي اللويحات العصيدية عبر العملية التي تم وصفها سابقاً والتي يلعب ApoA1 دوراً رئيسياً فيها.

دور CM وثمالات CM:

تم الإشارة إلى دور CM وثمالاتها في التصلب العصيدي اثناء مناقشة نقل واستقلاب CM حيث تم ايضاح امكانية قبط CM وثمالاتها من قبل خلايا الجدر الوعائية بما فيها الخلايا البالعة, وبالتالي فإن فرط اللبيدات التالي للوجبة الطعامية يمثل عامل خطر وعائي قلبي.

دور الليبوبروتين (a) LP(a):

يبقى الدور الذي يلعبه زيادة LP(a) في التصلب العصيدي مثاراً للجدل ويمكن أن يتم ذلك عبر الآليات التالية:

1-يستطيع مستقبل VLDL المعبر عنه على سطح الخلايا البالعة الموجودة في اللويحة العصيدية أن يرتبط مع LP(a) متواسطاً عملية تقويضه. يتم التقويض عبر التقام خلوي يؤدي لتحطمه ضمن الليزوزومات مما يؤدي لتراكم اللبيدات ضمن الخلايا البالعة.

2-يستطيع LP(a) أن يعزز التعبير عن جزيئات الإلتصاق على البطانة الوعائية مؤدياً إلى تامين المزيد من الخلايا الوحيدة Monocyte للجدار الوعائي وتشجيع ارتباط الخلايا البالعة وبالتالي تكوين الخلايا الرغوية.

3-يستطيع LP(a) أن يعزز قابلية LDL كولسترول للتعديل التأكسدي.

4- يستطيع LP(a) أن يمنع عملية انحلال الفيبرين بمنافسة البلاسمينوجين على مواقع الارتباط على سطح الجزيئات والخلايا مما يؤدي لتثبيط حل الخثرة[31] ومنع تفعيل عامل النمو المثبط لتكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية (Transforming growth factor B).

اضطراب اللبيدات المرافق للمرض الكلوي

يترافق المرض الكلوي باضطرابات مميزة في استقلاب اللبيدات[15][16], ويتبدى ذلك باضطراب بروفيل الليبوبروتينات أكثر منه ارتفاع مستويات لبيدات البلاسما[17][18][19][20]. يمكن القول بناءً على ذلك أن القياس البسيط للمستويات البلاسمية للكولسترول و TG ينقص من تقدير حجم ومدى اضطراب اللبيدات المرافق للمرض الكلوي. لا يتصحح اضطراب اللبيدات اليوريميائي بالتحال الدموي (HD) أو التحال البريتواني المستمر الجوال (CAPD). يستمر اضطراب اللبيدات في اغتراس الكلية نتيجة إضافة الأدوية المثبطة للمناعة, على الرغم من كون الوظيفة الكلوية طبيعية أوقرب الطبيعي في الاغتراس الناجح.

يظهر اضطراب اللبيدات علاقة معقدة مع المرض الكلوي لأن اضطراب اللبيدات يمكن أن ينتج عن المرض الكلوي, وبالمقابل فإن اضطراب اللبيدات يمكن أن يلعب دوراً مساهماً في تطور القصور الكلوي من خلال احداثه تصلب كبي مع آفات أنبوبية خلالية إضافة لدوره في تسارع التصلب العصيدي.

يتشارك اضطراب اللبيدات اليوريميائي مع عوامل الخطر الوعائي القلبي الأخرى (ارتفاع التوتر الشرياني –المقاومة للأنسولين....) في زيادة الخطر الوعائي القلبي عند المرضى اليوريميائيين.

أدى ارتفاع نسبة المراضة والمواتة القلبية الوعائية عند المرضى الكلويين مع الدور المفترض لاضطراب اللبيدات في تطور القصور الكلوي إلى تقرير معالجة موسعة مشابهة لمعالجة اضطراب اللبيدات عند المرضى غير اليوريميائيين.

يمكن تلخيص اضطراب اللبيدات في المرض الكلوي على النحو التالي:

مرحلة المرض الكلوي	الكولسترول الكلي TC	ليبوبروتينات عالية الكثافة	ليبوبروتينات منخفضة الكثافة	الغليسيريدات الثلاثية
التناذر النفروزي	↑↑↑	↓	↑↑	↑
القصور الكلوي	←	↓	←*	↑↑
التحال الدموي	←	↓	←*	↑↑
التحال البريتواني	↑	↓	↑	↑
اغتراس الكلية	↑↑	←	↑	↑

* تشير إلى اضطراب التركيب

أولاً :دور اضطراب الليبوبروتينات في ترقي القصور الكلوي:

تمثل الكلية شبكة وعائية ضخمة تتروى بحوالي 5/1 النتاج القلبي, وبالتالي من المنطقي التساؤل عن دور اعتلال الأوعية المسبب باللبيدات في بدء و/أو ترقي الأمراض الكلوية. بينت النماذج التجريبية الحيوانية وكشف ترسبات اللبيدات في الكلى المريضة أن الليبوبروتينات الجائلة في الدوران يمكن أن تلعب دوراً في تطور التصلب الكبي والآفات الأنبوبية الخلالية التي تؤدي إلى الضياع المترقي في الوظيفة الكلوية.

يجعل تثقب البطانة الوعائية ونقص الغشاء القاعدي الفاصل بين الشعيرات والميزانشيم من الكبب الكلوية والنسيج الخلالي الكلوي أكثر قابلية لتوضع ترسبات اللبيدات خارج الأوعية (في معظم النسج يحد حجم جزيئة LDL من مرورها إلى النسج حول الوعائية). أدى كشف تألق مناعي مضاد ل LDL في أماكن الأذية الكلوية في التصلب الكبي المشاهد عند الإنسان إلى دعم هذه الفرضية.

يسمح الحاجزالكبي المتأذي بتدفق الجزيئات كبيرة الحجم (مثل الليبوبروتينات) إلى الميزانشيم ومن خلال سلسلة من التبدلات المماثلة لتلك المشاهدة في التصلب العصيدي الشرياني تتبلور العمليات التصلبية والتكاثرية مؤدية إلى انسداد تام أو جزئي في الشعريات الكبية. تؤدي الآفات الكبية إلى رشح الليبوبروتينات التي يمكن ان تقبط في الأنابيب الكلوية محرضة عملية تصلبية والتهابية في النسيج الأنبوبي الخلالي.

يؤدي تعرض الكبة الكلوية لظروف الشدة مثل الالتهاب إلى خضوع جزيئات LDL المتوضعة ضمن الميزانشيم لعملية أكسدة معدلة. تكون هذه الجزيئات (Oxidized LDL) سامة للخلايا البطانية والبشروية والميزانشيمية وتحرض تكاثرها وافرازها لعوامل جاذبة للبالعات, كما يمكنها أن تقبط من الخلايا الميزانشيمية ومن الخلايا البالعة مؤدية إلى تشكيل الخلايا الرغوية, ومن هنا دورها المفترض في ترقي التصلب الكبي.

إن تطبيقات هذه المراقبات على الانسان غير مثبتة مع العلم أن دراسات الأمراض الكلوية الانسانية بينت وجود علاقة أيجابية بين تراكيز الليبوبروتينات الغنية ب ApoB وبين سرعة ترقي القصور الكلوي, كما بينت ان نقص HDL كولسترول يمثل عامل خطر لترقي القصور الكلوي مما يعكس دور غير مباشر لارتفاع TG في ترقي القصور الكلوي. لم تثبت الدراسات وجود علاقة إيجابية بين مستويات LP(a) القاعدية وسرعة ترقي القصور الكلوي.

أدى الإنقاص الدوائي لمستويات الليبوبروتينات الحاوية Apo-B والغنية ب TG والغنية بالكولسترول إلى التخفيف من سرعة ترقي الآفات الأنبوبية والكبية عند حيوانات التجربة. تم اقتراح أن معالجة اضطراب الليبيدات إضافة لضبط الضغط الشرياني وانقاص البيلة البروتينية يمكن أن تمثل وسائل لتأخير ترقي القصور الكلوي المزمن, مع العلم أن الدراسات الإنسانية المصممة لإظهار أن انقاص واحد أو أكثر من هذه الليبوبروتينات يؤدي إلى ابطاء سرعة ترقي القصور الكلوي ماتزال قليلة ونتائجها متفاوتة لم تثبت وجود العلاقة السببية القاطعة. مثلاًأنقص إعطاء مثبطات الخميرة HMG-CoA reductase عند مرضى التناذر النفروزي مستوى الليبوبروتينات الغنية بالكولسترول ومستوى البيلة البروتينية دون أن يؤثر على ترقي القصور الكلوي, وبالمقابل فإن استمرار اضطراب الليبيدات عند بعض مرضى التناذر النفروزي لم يرتبط بتطور القصور الكلوي بشكل مطلق.

أخيراً يمكن القول أن تركيب الليبوبروتينات الجائلة أكثر من مستواها يمكن أن يكون هو المحدد الأقوى لتأثيرها السمي الكلوي, وبالتالي جزيئات الليبوبروتينات المعدلة تركيباً أو وظيفة يمكن أن تمارس تأثيراً مؤذياً خاصة. يدعم الفرضية السابقة أنه ليس جميع مرضى فرط الليبيدات العائلي يطورون أمراض كلوية (كميات ضخمة من الليبوبروتينات الجائلة طبيعية التركيب) بينما مرضى عوزخميرة LCAT الوراثي يطورون اعتلال كبي وصفي بالليبوبروتينات (Lipoprotienglemeropathy) (ليبوبروتينات جائلة مضطربة التركيب).

ثانياً:اضطراب الليبيدات المرافق للتناذر النفروزي:

يتميز اضطراب الليبيدات في التناذر النفروزي بارتفاع ملحوظ في المستويات البلاسمية للكولسترول مع ارتفاع أقل في TG و LP(a). يمكن ترجمة ذلك على مستوى الليبوبروتينات بارتفاع مستوى الكولسترول و TG في LDL وارتفاع مستوى TG في VLDL بينما يكون مستوى الكولسترول في HDL طبيعياً أو منخفضاً وخصوصاً على حساب الجزء HDL2, وعلى مستوى تصنيف فريدريكسون بالنمط 2a و2b .

الكولسترول و TG:

يرتفع مستوى الكولسترول الحر والمؤستر تقريباً في جميع المرضى النفروزيين ويتناسب هذا الإرتفاع عكساً مع تركيز ألبومين البلاسما. يرتفع مستوى الفوسفوليبيدات أيضاً ولكن إلى مستوى أقل من الكولسترول لذلك تزداد نسبة الكولسترول /فوسفوليبيد مع تطور التناذر النفروزي. يكون ارتفاع مستوى TG الصيامي أقل شيوعاً مع وجود علاقة عكسية بين مستواها وتركيز ألبومين المصل أقل وضوحاً ربما بسبب التأثيرات الإضافية للحمية الغذائية. تتشابه هذه التغيرات في مستوى اللبيدات بين الأنماط النسيجية المختلفة للاعتلالات الكبية بما فيها الداء السكري والذأب الحمامي.

الليبوبروتينات والأبوليبوبروتينات :

1-يبدو أنه لا تغير في توقيت أو مستوى ارتفاع الشيلوميكرون استجابة لدسم الوجبة الغذائية عند المرضى النفروزيين.

2-ترتفع مستويات VLDL عند المرضى النفروزيين ويحتوي جزؤها اللبيدي زيادة في TG مع ازدياد النسبة كولسترول/فوسفوليبيد مع وجود علاقة عكسية بين مستواها وتركيز ألبومين المصل.

3-ترتفع مستويات LDL عند المرضى النفروزيين بشكل موازي لارتفاع مستويات VLDL.

4-على العكس من المعطيات الثابتة عن مستويات LDL و VLDL في التناذر النفروزي فإن المعطيات عن HDL متناقضة حيث بينت الدراسات وجود مستويات منخفضة ومستويات طبيعية وحتى مستويات مرتفعة عند المرضى النفروزيين. تنشأ هذه المعطيات المتناقضة من وجود مراحل مختلفة للقصور الكلوي و/أو نماذج متعددة للعلاج. على العموم بينت معظم الدراسات وجود مستويات طبيعية لل HDL مع نسبة منخفضة للجزء HDL2 ونسبة طبيعية أو مرتفعة للجزء للجزء HDL3, وهو ما يثير الدهشة في ضوء صغر الوزن الجزيئي للجزء HDL3 الذي يتم طرحه في البول.

5-ترتفع مستويات LP(a) في المرضى النفروزيين بشكل واضح وتتناقص مع هجوع التناذر النفروزي بالمعالجة النوعية بمثبطات المناعة أو غير النوعية بمثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين.

6-ترتفع التراكيز البلاسمية للأبوليبوبروتينات ApoB , ApoC3 , ApoE المرتبطة ب LDL و VLDL بشكل متناسب طردياً مع ارتفاع هذه الليبوبروتينات (VLDL,LDL) مما يعكس تغير كمي أكثر منه نوعي نوعي فيها بينما تبقى التراكيز البلاسمية للأبوليبوبروتينات الأساسية المرتبطة ب HDL(ApoA1,Apoa2) طبيعية.

بيلة اللبيدات :

تعتبر البيلة الشحمية مظهر مميز في التناذر النفروزي حيث يمكن أن نشاهد كل من الكولسترول, الفوسفوليبيدات, الحموض الدسمة الحرة, TG جميعها في بول المرضى النفروزيين. يمكن مشاهدة جزيئات

HDL كجزء من البيلة الشحمية على العكس من جزيئات LDL التي لا تطرح عن طريق البول, ويمكن تفسير ذلك بصغر الوزن الجزيئي لل HDL القريب من الوزن الجزيئي للألبومين وكبر الوزن الجزيئي لل LDL.

الآلية المرضية لاضطراب اللبيدات في التناذر النفروزي:

إن آلية زيادة لبيدات البلاسما في التناذر النفروزي غير مفهومة كفاية, ولكن كخلاصة يمكن القول أن فرط الغليسيريدات الثلاثية يرتبط بخلل تقويض الليبوبروتينات الغنية ب TG بينما فرط الكولسترول يرتبط بزيادة الاصطناع الكبدي لليبوبروتينات الحاوية Apo-B.

فرط كولسترول الدم:

إن زيادة الاصطناع الكبدي لليبوبروتينات الحاوية Apo-B والكولسترول هي المسؤولة عن معظم الارتفاع في الكولسترول المشاهد في التناذر النفروزي. بينت الدراسات المجراة عند الانسان وعند حيوانات التجربة أن كلاً من الوحدتين البروتينية والليبيدية لليبوبروتينات يزداد اصطناعها في التناذر النفروزي.

تم اعتبار نقص الألبومين المنبه الأساسي لزيادة الإصطناع الكبدي لليبوبروتينات على اعتبار أن تراكيز الألبومين البلاسمية تتناسب عكساً مع مستوى لبيدات البلاسما, ولكن كشف أن إعطاء الديكستران عند حيوانات التجربة يعيد تراكيز الكولسترول و TG إلى الحدود الطبيعية وانقاص البيلة البروتينية بالإنالابريل يؤدي للفعل نفسه أدى إلى اقتراح أن النقص في الضغط الغرواني للبلاسما هو المنبه لزيادة الإصطناع الكبدي لليبوبروتينات. لم يتم تفسير ذلك بشكل واضح تماماً وانما يعتقد أن نقص الضغط الغرواني ينظم التعبير عن مورثات الوحدات البروتينية للبروتينات (الأبوليبوبروتينات).

تقترح إحدى الدراسات ان نقص التقويض اكثر منه زيادة الاصطناع هو المسؤول الرئيسي عن ارتفاع الكولسترول في التناذر النفروزي. تبين هذه الدراسة أن ارتفاع مستويات الأبوليبوبروتين B (ApoB) يعود بشكل رئيسي إلى {1-اضطراب عملية delipidation(تحول VLDL إلى IDL إلى LDL) 2-اضطراب تقويض LDL المتواسط بالمستقبلات 3-زيادة انتاج ApoB }, كما تبين أنه ليس من علاقة بين اصطناع ApoB والألبومين.

فرط الغليسيريدات الثلاثية في الدم :

إن نقص تقويض الليبوبروتينات الغنية ب TG هو المسؤول عن معظم الارتفاع في TG المشاهد في التناذر النفروزي. يتباطأ شلال تقويض اللبيدات (Delipidation) الذي تتحول فيه VLDL إلى IDL ثم LDL بواسطة عمل خميرة الليبوبروتين ليباز (LDL), وتنقص تصفية جزيئات LDL و IDL بواسطة مستقبلات LDL.

لم يتم فهم هذا النقص في التقويض كفاية, مع العلم أن هذا الخلل يرتبط بشكل وثيق بتصفية الألبومين الكلوية وليس بنقص الضغط الغرواني البلاسمي مما يقترح دوراً مهماً للضياع البولي لمنظمات لاستقلاب اللبيدات لا ترشح في الظروف الطبيعية (ولم يتم تحديدها بعد).

من الآليات المقترحة لنقص فعالية خميرة LPL في التناذر النفروزي

1-وجود الحموض الدسمة الحرة المرتبطة مع الألبومين والمتراكمة في بلاسما المرضى النفروزيين, اضافة إلى 2-زيادة النسبة ApoC3/ApoC2 (ApoC3 مثبط لعمل LPL, ApoC2 محرض لعمل LPL) بسبب ضياع HDL3 في البول المترافق بضياع ApoC2 المرتبط به, كما أن 3-نقص فعالية خميرة الليباز الكبدية المسؤولة عن تقويض جزيئات الثمالات IDL يعززالخلل السابق.

زيادة مستوى LP(a) :

إن نقص الضغط الغرواني المحرض للاصطناع الكبدي لليبوبروتينات بجزيئيها اللبيدي والبروتيني يمكن أن يفسر زيادة إنتاج LP(a) .

أخيراً يجب الإشارة إلى اضطرابين أنزيميين هامين في التناذرالنفروزي لهما تأثيران هامان على اضطراب استقلاب اللبيدات:

1-نقص فعالية خميرة LCAT الضرورية لنضج جزيئات HDL الوليدة, مما ينقص إنتاج جزيئات HDL الناضجة القادرة على تحريك اللبيدات من البطانة الوعائية والنسج المحيطة نحو الكبد. لم يحدد تفسير هذا النقص في الفعالية عند المرضى النفروزيين تماماً مع العلم أن هذه الخميرة (الوزن الجزيئي 56 كيلو دالتون) يمكن أن تضيع مع البول. يمكن لنقص الألبومين أن يلعب دوراً في ذلك حيث لوحظ أن نقص تركيز الألبومين يثبط فعالية LCAT في الزجاج.

2-زيادة فعالية CETP (البروتين الناقل للكولسترول المؤستر) الذي يتواسط عملية تبادل الكولسترول المؤستر من HDL و LDL مع TG من VLDL مما يؤدي :

أ-إلى أغتناء جزيئات HDL2 ب TG حيث تتعرض لعملية حلمهة ب LPL أو HL تؤدي إلى تحولها إلى HDL3 مما يفس نقص HDL2 في التناذر النفروزي .

ب-إلى اغتناء جزيئات LDL (المثبط قبطها) ب TG حيث تتعرض أثناء جريانها الزائد في الدوران لعملية حلمهة ب LPL أو HL تؤدي إلى تحولها إلى جزيئات LDL صغيرة وكثيفة معرضة للأكسدة المعدلة أكثر من جزيئات LDL التقليدية.

يبدو أن نقص تركيز الألبومين البلاسمي يلعب دوراً رئيسياً في زيادة اصطناع وفعالية البروتين الناقل للكولسترول المؤستر (CETP).

معالجة اضطرابات اللبيدات المرتبطة بالتناذر النفروزي:

على اعتبار أن فرط كولسترول الدم يمثل عامل خطر كبير في المرض القلبي الإكليلي يمكن القول أن المرضى الذين لديهم تناذر نفروزي طويل الأمد مع فرط لبيدات الدم هم في موضع خطر للإصابة العصيدية وخصوصاً بوجود عوامل خطر وعائي قلبي اخرى. بينت التجارب على الحيوانات المصابة بتناذر نفروزي أن فرط لبيدات الدم يمكن أن يعزز ترقي الأذية الكبية عبر تحريض أذية داخل كبية مماثلة, من الآليات المقترحة لنقص فعالية خميرة LPL في التناذر النفروزي

1-وجود الحموض الدسمة الحرة المرتبطة مع الألبومين والمتراكمة في بلاسما المرضى النفروزيين,

2-زيادة LPL بسبب ضياع HDL3 في البول المترافق بضياع ApoC2 المرتبط به

3-نقص فعالية خميرة الليباز الكبدية المسؤولة عن تقويض جزيئات الثمالات LDL يعزز الخلل السابق.

زيادة مستوى LP(a) :

إن نقص الضغط الغرواني المحرض للاصطناع الكبدي لليبوبروتينات بجزأيها اللبيدي والبروتيني يمكن أن يفسر زيادة إنتاج LP(a).

أخيراً يجب الإشارة إلى اضطرابين أنزيميين هامين في التناذر النفروزي لهما تأثيرات هامان على اضطراب استقلاب اللبيدات:

1-نقص فعالية خميرة LCAT الضرورية لنضج جزيئات HDL الوليدة, مما ينقص إنتاج جزيئات HDL الناضجة القادرة على تحريك اللبيدات من البطانة الوعائية والنسج المحيطية نحو الكبد. لم يحدد تفسير هذا النقص في الفعالية عند المرضى النفروزيين تماماً مع العلم أن هذه الخميرة (الوزن الجزيئي 56 كيلو دالتون) يمكن أن تضيع مع البول. يمكن لنقص الألبومين أن يلعب دوراً في ذلك حيث لوحظ أن نقص تركيز الألبومين يثبط فعالية LCAT في الزجاج.

2-زيادة فعالية CETP (البروتين الناقل للكولسترول المؤستر) الذي يتواسط عملية تبادل الكولسترول المؤستر من HDL و LDL مع TG من VLDL مما يؤدي:

أ-إلى اغتناء جزيئات HDL2 بTG حيث تتعرض لعملية حلمهة ب LPL أو HL تؤدي إلى تحولها إلى HDL3 مما يفسر نقص HDL2 في التناذر النفروزي.

ب-إلى إغتناء جزيئات LDL (المثبط قبطها) ب TG حيث تتعرض أثناء جريانها الزائد في الدوران لعملية حلمهة بLPL أو HL تؤدي إلى تحولها إلى جزيئات LDL صغيرة وكثيفة معرضة للأكسدة المعدلة أكثر من جزيئات LDL التقليدية.

يبدو أن نقص تركيز الألبومين البلاسمي يلعب دوراً رئيسياً في زيادة اصطناع وفعالية البروتين الناقل للكولسترول المؤستر (CETP).

معالجة اضطرابات الليبيدات المرتبطة بالتناذر النفروزي:

على اعتبار أن فرط كولسترول الدم يمثل عامل خطر كبير في المرض القلبي الإكليلي يمكن القول أن المرضى الذين لديهم تناذر نفروزي طويل الأمد مع فرط لبيدات الدم هم في موضع خطر للإصابة العصيدية وخصوصاً بوجود عوامل خطر وعائي قلبي أخرى. بينت التجارب على الحيوانات المصابة بتناذر نفروزي أن فرط لبيدات الدم يمكن أن يعزز ترقي الأذية الكبية عبر تحريض أذية داخل كبية مماثلة للأذية العصيدية الوعائية. وهكذا نشأت مبررات المعالجة الخافضة للبيدات عند مرضى التناذر النفروزي على أمل إلغاء دورها في تسارع المرض القلبي الوعائي وتلافي الأذية الكلوية.

إن المعالجة المثلى لارتفاع اللبيدات في التناذر النفروزي هو إحداث هجوع التناذر النفروزي وعندما لا يكون ذلك ممكناً فإن العمل يجب أن يتوجه نحو إنقاص البيلة البروتينية على اعتبار أن هذا الإرتفاع يتناسب طرداً مع كمية البيلة البروتينية. يمكن للحمية ناقصة البروتين أن تنقص نظرياً ضياع البروتين في البول ولكن ما من دراسات درست تأثيرات الحمية البروتينية على مستويات لبيدات البلاسما عند المرضى النفروزيين. يؤدي إنقاص الضغط الشرياني إلى إنقاص إطراح البروتين في البول وإنقاص ارتفاع اللبيدات في البلاسما.

أثبتت الدراسات عند الإنسان وعند حيوانات التجربة أن الأدوية المثبطة للأنزيم المحول للأنجوتنسين تنقص إطراح البروتين, وهو تأثير ترافق مع إبطاء ترقي الأذية الكلوية. ارتبط هذا النقص في البيلة البروتينية بنقص 10-20% في المستويات البلاسمية للكولسترول الكلي و LDL كولسترول والليبوبروتين (a). يتعلق هذا التأثير الخافض لليبيدات بدرجة إنقاص البيلة البروتينية على الرغم من أنه يمكن ان يحصل دون وجود ارتفاع تركيز الألبومين البلاسمي كما أن هذا التأثير لايعتمد على درجة خفض الضغط الشرياني, وبالتالي فمن المتوجب محاولة إنقاص إطراح البروتين في البول بدواء ACE inhibitor حتى عند المرضى النفروزيين مع ضغط شرياني طبيعي. لوحظ التأثير الخافض لليبيدات أيضاً مع إعطاء اللوسارتان (Losartan) الذي يمثل مجموعة الأدوية المضادة لمستقبلات الأنجوتنسين 2.

يبدو أن الحمية الغذائية ذات فائدة محدودة في إنقاص ليبيدات البلاسما عند المرضى النفروزيين, ونادراً ما تصحح اضطرابات الليبيدات بشكل تام, وبالتالي يجب استعمالها بشكل متواقت مع المعالجة الدوائية الخافضة لليبيدات. تقترح إحدى الدراسات الحديثة ان استعمال حمية فول الصويا الغني بالحموض الدسمة وحيدة ومتعددة عدم الإشباع والفقيرة بالبروتين يمكن أن يسبب نقصاً 25-30% في مستويات لبيدات المصل. لم تؤدي إضافة زيت السمك إلى أي زيادة إضافية في نقص اللبيدات.

يبدو أن استخدام الأدوية الخافضة للبيدات غير مبرر في جميع المرضى النفروزيين لأن العديد من المرضى البالغين والقسم الأعظم من المرضى الأطفال يهجعون عفوياً أو بالمعالجة المثبطة للمناعة أو من جهة أخرى

يتطور قصور كلوي مزمن خلال 3-5 سنوات, ولذلك فإن قرار المعالجة يجب تأخيره حتى مرور سنة أو في ضوء تطور المرض المحتمل واستجابته للمعالجة وهو ما يتم استقراؤه من الخزعة الكلوية.

تظهر المعالجة الدوائية فعالية متفاوتة وتترافق غالباً مع تأثيرات جانبية غير مرغوبة. تشمل هذه المعالجة 5 مجموعات دوائية:

1-حمض النيكوتين (Nicotinic Acid)

2-مشتقات حمض الفبريك (Fibric Acid)

3-البروبوكول (Probucol)

4- الريزينات أو Bile acid sequestrants

5-مثبطات مرجعة الهيدروكسي-ميتيل –غلوتاريل-كوأنزيم A (HMG CoA reductase inhibitors)

يمكن اعتبار الريزينات مع الأدوية المثبطة لمرجعة الهيدروكسي-ميتيل-غلوتاريل-كوأنزيم A الأدوية الأساسية في علاج فرط ليبيدات الدم عند المرضى النفروزيين.

يمكن تلخيص المعالجة الدوائية لفرط لبيدات الدم في المتلازمة النفروزية بالجدول التالي:

الدواء	التاثير على الكولسترول	التأثير على TG	المساوئ
الريزينات الرابطة للحموض الصفراوية	انقاص	زيادة	تأثيرات جاتبية هضمية
مشتقات حمض الفيبريك	انقاص	انقاص شديد	اعتلال عضلي-حصيات مرارية
بروبوكول	انقاص	دون تأثير	HDL↓
النياسين	انقاص	انقاص	توهج
مثبطات مرجعة HMGCoA	انقاص شديد	انقاص	اعتلال عضلي

ملاحظة: تعتبر العلاجات المؤدية لإنقاص البيلة البروتينية عند مرضى التناذر النفروزي ممثلة بمثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين الخيار العلاجي الأمثل لإنقاص LP(a).

ثالثاً: اضطراب اللبيدات المرافق للقصور الكلوي:

تبدأ اضطرابات استقلاب اللبيدات عند مرضى القصور الكلوي المزمن في الطور اللاعرضي من تناقص الوظيفة الكلوية وتظهر معالمها تدريجياً مع تدهور الوظيفة الكلوية حتى الوصول للشكل الثانوي لاضطراب اللبيدات المميز للقصور الكلوي النهائي (ESRD). يتالف هذا الاضطراب في استقلاب اللبيدات من تبدلات

كمية ونوعية في ليبوبروتينات المصل تنتج عن تعديلات في استقلاب وتركيب هذه الليبوبروتينات دون ان يؤدي ذلك بالضرورة إلى ارتفاع مستوى اللبيدات في الدم.

يعتبر فرط الغليسيريدات الثلاثية في الدم الاضطراب الأساسي[21][22] بينما يكون تركيز الكولسترول الكلي ضمن الحدود الطبيعية عادة مع انخفاض في مستوى HDL كولسترول. يمكن ترجمة ذلك على مستوى الليبوبروتينات بنقص في مستوى الليبوبروتينات الحاوية Apo A (HDL)غير المعصدة وبزيادة في مستوى الليبوبروتينات الحاوية Apo B (LDL, IDL, VLDL) المعصدة وعلى مستوى تصنيف فريدريكسون بالنمط 4 أو اضطراب اللبيدات المميز لمرضى مقاومة الأنسولين او الداء السكري.

ويمكن تلخيص الاضطرابات الحاصلة على مستوى الليبوبروتينات في جزئيها اللبيدي و البروتيني على النحو التالي:

1. CM: يحدث اضطراب في الحالة Postprandial مما يؤدي لتراكم ثمالات الشيلوميكرون لعدة ساعات.
2. VLDL: يرتفع مستواها ويزداد اغتناؤها ب TG والكولسترول مع تناقص النسبة TG/Cholesterol. يزداد ApoC3 بشكل أساسي و ApoE بشكل أقل إضافة للزيادة في ApoB . يظهر الرحلان الكهربائي نمط بطيء الرحلان غني بالكولسترول مسبب للتصلب العصيدي يدعى Beta-VLDL.
3. IDL: يرتفع مستواه وثمالات VLDL بشكل واضح ويزداد اغتناؤها ب TG والكولسترول مع ازدياد النسبة TG/Cholesterol يزداد ApoC3 و ApoE إضافة للزيادة في ApoB. يصبح كشف ال LDLبمستويات عالية ممكناً في بلاسما مرضى القصور الكلوي (لايتم كشفها عادة في بلاسما الأشخاص الطبيعيين).
4. LDL: يكون مستوى LDL طبيعيا وحتى ناقصا في حالات سوء التغذية ومن النادر أن يكون مرتفعا ويزداد اغتناؤها ب TG مع ازدياد النسبة TG/cholesterol يزداد ApoC3 و ApoE اضافة للزيادة في ApoB . يؤدي تراكم الليبوبروتينات الغنية ب TG الى تحويل مسار التفاعلات الاستقلابية الى تكوين جزيئات LDL من النمط الصغير و الكثيف (small dense)ذات التأثير المعصد القوي.
5. HDL: ينخفض مستوى HDL بشكل واضح ويزداد اغتناؤها ب TG وينقص اغتناؤها بالكولسترول مع ازدياد النسبة TG/cholesterol يزداد Apoc3 وينقص ApoA1 و ApoA2 مع زيادة المشعر ApoB/ApoA1 كما يحدث تناقص في نسبة HDL2 و HDL3.
6. LP(a): يرتفع مستوى LP(a) بشكل واضح مع تمتعه بخصائص وسيط الطور الحاد.

يرافق هذه التعديلات الكمية والتركيبية في الليبوبروتينات والتعديلات في توزع الأبوليبوبروتينات نقص في فعالية الخمائر الأساسية الثلاثة (Key Enzymes) في استقلاب الليبيدات وهي الليباز الكبدية (HL)[26], الليبوبروتين ليباز (LPL)[27] , والليستين كولسترول أسيل ترانسفيراز(LCAT)[20][28][29], وزيادة في فعالية

البروتين الناقل للكولسترول المؤستر[30] كما يرافقها نقص في آلية قبط الليبوبروتينات المتواسطة بالمستقبلات.

إن اضطراب استقلاب اللبيدات اليوريميائي المؤلف بشكل أساسي من زيادة مستوى TG (ثمالات VLDL و IDL) وزيادة مستوى جزيئات LDL الصغيرة والكثيفة (small dense LDL) وزيادة مستوى LP(a) ونقص مستوى HDL كولسترول هو اضطراب معصد بشكل قوي. تم إثبات أن جميع هذه الليبوبروتينات المزدادة والتي تحتوي ApoB والغنية بالغليسيريدات الثلاثية معصدة بشكل مستقل.

1 -دور الليبوبروتينات الغنية ب TG (ثمالات VLDLو IDL):

بينت الدراسات وجود علاقة ايجابية بين ثخانة intima-midia للشريان السباتي الأصلي وبين عوامل خطر متعددة منها الأبوليبوبروتينات ApoC3,ApoE,ApoB والتي تمثل مكونات لليبوبروتينات الغنية ب TG التي تزداد عند المرضى اليوريميائيين كما بينت أن عامل الخطر الأساسي في هذا الترقي لثخانة الشريان هو كتلة IDL الكلية. إن الارتباط المباشر بين ترقي ثخانة Intima-midia للشريان السباتي الأصلي مع ترقي المرض القلبي الاكليلي المقاس بالتصوير الوعائي الاكليلي يمكننا من اعتبار جزيئات IDL المتراكمة خلال سير تدهور الوظيفة الكلوية وعند مرضى التحال مساهم أساسي في ترقي التصلب العصيدي عند هؤلاء المرضى.

2 -دور جزيئات LDL الصغيرة والكثيفة (small dense LDL):

تحرف الليبوبروتينات الغنية ب TG المسار الاستقلابي نحو انتاج جزيئات LDL ذات تركيب شاذ يتمثل في جزيئات LDL الصغيرة والكثيفة التي تظهر خطورة وعائية قلبية 3 أضعاف على الأقل بالمقارنة مع جزيئات LDL الكبيرة.

يراكم المرضى اليوريميائيين الموضوعين على التحال وخصوصا السكريين كميات كبيرة من هذه الجزيئات التي تعرض خطرها الوعائي القلبي عندهم بسبب خصائصها الي تتضمن:

1. نقص الألفة لمستقبلات LDL.
2. زيادة الاستعداد للتعديل التأكسدي.
3. زيادة القدرة على اختراق البطانة الوعائية والارتباط مع البروتيوغليكان البطاني.

3 -دور ثمالات الشيلوميكرون (CM-remnants):

يؤدي اضطراب استقلاب الليبوبروتينات التالي للوجبة الغذائية الى تراكم ثمالات الشيلوميكرون في بلاسما المرضى اليوريميائيين وبينت الدراسات وجود علاقة ايجابية بين مستوى هذه الثمالات وبين ترقي الآفات الوعائية الاكليلية بشكل مستقل عن مستوى TG البلاسما وعوامل الخطر الأخرى.

4- دور التعديلات الطارئة على الليبوبروتينات الحاوية ApoB:

تحدث تبدلات تركيبية نوعية متنوعة على الليبوبروتينات (تضاف الى التبدلات الكمية) وتتضمن تعديل ApoB بعمليات مثل Oxidation, Glycation, Carbamoylation مما يؤدي الى عدم تعرف المستقبلات على هذه الليبوبروتينات المعدلة وبقاؤها في الدوران فترة طويلة من الزمن حتى يتم قبطها بواسطة المستقبلات البديلة الكانسة غير القابلة للإشباع الموجودة على سطوح الخلايا البالعة.

5- دور نقص HDL:

يمكن اعتبار اليوريميا حالة من استجابة الطور الحاد المفعلة. ترتفع في هذه البيئة الالتهابية العديد من البروتينات المعصدة (فيبرونوجين, LP(A)) وتنخفض العديد من العوامل المضادة للتعصد مثل (HDL,ApoA1) بينت الدراسات ان تعديلات HDL الحاصلة في استجابة الطورالحاد اليوريميائية تحوله من مضاد اكسدة الى ليبوبروتين محرض للأكسدة بسبب نقص خميرة Paraoxonase التي تلعب دور أساسي في منع التعديل التأكسدي ل LDL الذي يساهم في ترقي الآفات العصيدية, كما أن تعديلات HDL الكمية والبنيوية تؤدي الى انحصار عملية نقل الكولسترول المعكوس التي تعطي HDL أهم صفاته الحامية للتصلب العصيدي.

6-دور LP(a):

يمثل LP(a) احد اهم وسائط الطور الحاد اليوريميائي التي ترتفع بشكل واضح ويرتبط ارتفاعها بشكل واضح مع زيادة الخطر الوعائي القلبي. بينت الدراسات أن المرضى اليوريميائيين الذين لديهم النمط الظاهري صغير الوزن الجزيئي من Apo(a) لديهم مواضع إصابة وعائية عصيدية في الشريان السباتي اكثر تأثرا من المرضى الذين لديهم النمط الظاهري كبير الوزن الجزيئي وبناءً عليه تم اقتراح ان حجم Apo(a) مع التركيز المصلي ل LP(a) يمكن أن تلعب كوراً تآزرياً في ترقي التصلب العصيدي.

الآلية الامراضية لاضطراب اللبيدات في القصور الكلوي المزمن وفي التحال الدموي:

يتشابه بروفيل اللبيدات المضطرب في القصور الكلوي المزمن في المرحلة ماقبل التحال الدموي والمرحلة مابعد التحال الدموي (زيادة TG الدم الناجمة عن تراكم الليبوبروتينات الحاوية ApoB والغنية ب TG, انخفاض مستوى HDL كولسترول, ارتفاع مستوى LP(a), بقاء مستوى LDL كولسترول ضمن الحدود السوية مع تعدل نمطه الى النمط Small dense LDL) ولذلك سوف نستعرض آلية اضطراب اللبيدات في كلا الحالتين معا في الفترة التالية مع ذكر الخصوصيات المتعلقة بتقنية التحال الدموي وتأثيرها على اضطراب اللبيدات.

1- اضطراب اصطناع وتقويض الليبوبروتينات:

- يمثل ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية في الدم المعلم الأول الأساسي في اضطراب استقلاب اللبيدات في القصور الكلوي النهائي.

يمكن تفسير ارتفاع الغليسيريدات الثلاثية في كون الخلل الأساسي في اضطراب استقلاب اللبيدات هو نقص تقويض الليبوبروتينات الحاوية ApoB الغنية ب TG المعوية واللبيدية بواسطة الجهاز الأنزيمي (HL, LPL). تم طرح عدة تفسيرات لنقص فعالية هذا الجهاز الأنزيمي[32][33]:

1- نقص اصطناع الأنزيمات.

2- وجود مثبط جائل في الدوران للأنزيمات.

3- اضطراب تفعيل الأنزيمات.

يؤدي تراكم الذيفانات اليوريميائية وزيادة المحتوى الكبدي من الكالسيوم الناجم عن زيادة هرمون PTH الى حدوث مقاومة للأنسولين مميزة لليوريميا. تؤدي هذه المقاومة إلى فرط أنسولين الدم حيث ينبه الأنسولين الزائد اصطناع VLDL الكبدي[34][35] وبينما تؤدي نقص حساسية LPL للأنسولين إلى انقاص تقويض VLDL.

بينت الدراسات التجريبية على الحيوانات أن استئصال جارات الدرق أو اعطاء الفيراباميل يمكن أن يعيدا الى الحدود الطبيعية مستوى TG المصل وفعالية الليباز الكبدية. تم افتراض ان الزيادة المزمنة في هرمون PTH تعرض تأثيراتها المؤذية من خلال زيادتها الكالسيوم في Cytosol الخلايا وبالتالي منع هذا الارتفاع بواسطة حاصر لأقنية الكالسيوم او استئصال الغدد جارات الدرق يمكن أن يؤدي لتصحيح وظيف العضو المصاب. لوحظ عند الفئران المصابة بقصور كلوي مزمن تناقص الاضطراب اللبيدي وتحسن وظيفة كل من الأنزيمين (HL. LPL) بعد إعطاء الفيراباميل او استئصال جارات الدرق وهذه المعطيات تتوافق مع حقيقة ان انقاص ال PTH ادى الى انقاص حمولة Ca في الكبد والنسيج الشحمي وبالتالي زوال الاعاقة عن تحرير و\ أو اصطناع الليباز الكبدية والليبوبروتين ليباز.

أدت ملاحظة ان فعالية LPL و HL بعد التحال الدموي عند المرضى الذين يجرى لهم تحال عبر اغشية مصنوعة من البولي سلفون تكون اعلى بالمقارنة مع المرضى الذين يجرى لهم تحال عبر اغشية تقليدية مصنوعة من السللوز الى اقتراح وجود جزيء جائل في الدوران مثبط لليباز لايتم تحاله عبر أغشية السللوز ولكن عبرأغشية البولي سلفون عالية النفوذية. تم تحديد هذا الجزيء في مصل المرضى اليوريميائيين وهو Pre-Beta-HDL الذي يمثل نمطاً من ApoA1 وينتمي إلى الجزء غير الليبوبروتيني في البلاسما.

يؤدي التعديل التركيبي في ركازات خمائر الليباز (ازدياد نسبة ApoC3 المثبط لعمل الليباز بنوعيها, نقصان نسبة ApoC2 الذي يمثل Cofactor لعمل LPL أو ارتفاع النسبة (ApoC3/ApoC2) إلى إنقاص فعالية خمائر الليباز.

ترتبط كل من خميرتي الليبوبروتين ليباز (LPL) والليباز الكبدية (HL)- الخميرتين الأساسيتين في تقويض الغليسيريدات الثلاثية- إلى السطوح الأندوتليالية للشعريات الدموية خارج الكبدية والكبدية على التوالي

وتتحرران بعد إعطاء الهيبارين. تكون فعالية خمائر الليباز بعد الهيبارين ناقصة عموماً عند المرضى اليوريميائيين بالنظر إلى العوامل المذكورة سابقاً, وبالتالي فإن الاستعمال المنتظم للهيبارين غير المجزأ في جلسات التحال الدموي يمكن أن يؤدي إلى زيادة عابرة ومؤقتة في عمل الخمائر مما يؤدي إلى زيادة الحموض الدسمة الحرة ونقص TG الكلي في المراحل البدئية من التحال, ويلي ذلك نضوب تدريجي لمخزون الخمائر نتيجة تحررها المستمر وبالتالي حدوث نقص إضافي في تقويض الليبوبروتينات الحاوية ApoB الغنية ب TG[36][37].

يمكن أن يساهم اضطراب اصطناع الليبوبروتينات بجزئيها الليبيدي والبروتيني في اضطراب استقلاب اللبيدات في القصور الكلوي النهائي. بينت الدراسات أن اصطناع VLDL عند المرضى اليوريميائيين

يمكن أن يكون زائداً بشكل غير متناسب مع تراكيز TG الموجودة مسبقاً وهو مايمكن ربطه بوجود مقاومة الأنسولين المحيطية وفرط أنسولين الدم المحرض للاصطناع . أظهرت دراسة حديثة أن انتاج ApoA1 من قبل خلايا ورم كبدي انساني (Hepatoma) يكون مثبطاً بوجود جزيء متراكم في بلاسما المرضى اليوريميائيين يتراوح وزنه الجزيئي بين 500-2000 دالتون ممايعطي اضطراب الاصطناع دوراً واضحاً في اضطراب استقلاب اللبيدات.

- يمثل نقص HDL كولسترول المعلم الثاني الأساسي في اضطراب استقلاب اللبيدات في القصور الكلوي النهائي. يمكن تفسير النقص في HDL غلى ضوء:

1- النقص في اصطناع ApoA1 (بروتين بنيوي ل HDL ومفعل لخميرة LCAT) وتم تفسير نقص اصطناعه سابقاً[38].

2-النقص في فعالية خميرة LCAT (مسؤولة عن أسترة الكولسترول الحر وعن إنضاج جزيئات HDL الوليدة) وتم طرح عدة تفسيرات لنقص فعاليتها منها نقص ال Cofactor المتمثل ب ApoA1, نقص ركازات الخميرة, وجود مثبط جائل في الدم لم يتم تحديده حتى الآن[39][40].

3- الزيادة في فعالية البروتين الناقل للكولسترول المؤستر (مسؤول عن نقل الكولسترول المؤستر من HDLنحو VLDLبالتبادل مع TG)وتم تفسير الزيادة في فعاليته بتحريض اصطناعه كوسيط طور حاد أو كنتيجة لليبوبروتينات المتراكمة الغنية ب TG[41].

- يمثل ارتفاع LP(a) المعلم الثالث الأساسي في اضطراب استقلاب اللبيدات في القصور الكلوي النهائي والذي تم طرح عدة تفسيرات لارتفاعه منها:

1- زيادة اصطناعه المرتبطة بزيادة انتاج الأبوليبوبروتين (a) كاستجابة طور حاد.

2- وجود تعديلات تركيبية (اغتنائه ب TG و ApoC3) تعيق عملية تقويضه المتواسطة بالمستقبلات .

3 -وجود نقص في اطراحه وتقويضه عن طريق الكلية التي تم اعتبارها مكاناً محتملاً لذلك, ودعم ذلك وجود علاقة ايجابية بين زيادة مستوى LP(a) ونقصان الوظيفة الكلوية اضافة لملاحظة نقصان مستوى LP(a) بعد اجراء اغتراس الكلية. على أية حال لم يسجل اختلاف ملحوظ في توزع نظائر LP(a) عند مرضى LP(a) ممايجعل القصور الكلوي لا العوامل الوراثية هو السبب الرئيسي لارتفاع LP(a) في القصور الكلوي, مع العلم أن المستويات البلازمية ل LP(a) تنخفض بعد اغتراس الكلية عند المرضى الذين لديهم النظير مرتفع الوزن الجزيئي وتستمر عند المرضى الذين لديهم النظير منخفض الوزن الجزيئي.

2-اضطراب آلية القبط المتواسطة بالمستقبلات وزيادة الاستعداد للأكسدة المعدلة:

*يمثل التغير التركيبي لا الكمي في جزيئات LDL المعلم الرابع الأساسي في اضطراب استقلاب اللبيدات في القصور الكلوي النهائي . يتمثل هذا التغير في تحول LDL إلى النمط الصغير الكثيف ذو الخواص المعصدة التي ذكرناها سابقاً أيضاً[42][43].

يؤدي تراكم الليبوبروتينات الغنية ب TG إلى تكوين ركازة لعمل CETP (المسؤولة عن نقل الكولسترول المؤستر من LDL نحو VLDL بالتبادل مع TG) مما يؤدي إلى جزيئات LDL غنية ب TG. تخضع هذه الجزيئات لعمل الليباز الكبدية التي تنقص من حجمها وتزيد من كثافتها, وهو ما يحولها إلى النمط small dense LDL القليل الألفة تجاه مستقبلات LDL النظامية (B/E receptors) وبالتالي تتعرض للبقاء فترة طويلة في الدوران مما يسمح بتعرضها للأكسدة المعدلة والقبط عبر المستقبلات الكانسة البديلة.

تؤدي الشدة المؤكسدة (oxidative stress) الناجمة عن فرط إنتاج الجذور الأوكسيجينية الحرة من الوحيدات المفعلة ونقص القدرة المضادة للأكسدة عند المرضى اليوريميائيين إلى حدوث أكسدة لليبوبروتينات (وخصوصاً LDL) وبالتالي إنتاج LDL المؤكسد الذي يمثل خطوة أساسية في الآلية الإمراضية للتصلب العصيدي. تم تفسير هذه الشدة المؤكسدة بعدة عوامل منها تقنية التحال الدموي حيث يتم تفعيل الوحيدات على سطح غشاء التحال, ومنها ضياع لمضادات أكسدة منحلة بالماء (مثل حمض الأسكوربيك) عبر غشاء التحال. إن هذه الشدة المؤكسدة توجد في المرحلة قبل التحال الدموي حيث تبدأ في المرحلة المبكرة من القصور الكلوي المزمن وتترقى حتى الوصول للقصور الكلوي النهائي, مما يشير إلى أن اليوريميا تعتير شدة مؤكسدة تتفاقم بعد التحال الدموي. يؤدي التعديل التركيبي ل LDL نحو النمط الصغير الكثيف إلى زيادة حساسية LDL نحو الشدة المؤكسدة كما ذكرنا سابقاً ويؤدي التعديل الكمي في HDL (نقص HDL الكلي الذي يقوم بنقل الكولسترول المعكوس) والتعديل الوظيفي (نقص فعالية أنزيم الباراوكسيناز (Paraoxinase) المشتمل في المعقد الجزيئي ل HDL والذي يؤدي دور مضاد للأكسدة) إلى نقص شديد في فعالية HDL المضادة للأكسدة.

3-دور التعدد الوراثي ل ApoE:

يتمثل التعدد الوراثي ل ApoE بوجود 3 أليلات E4,E3,E2 تؤدي إلى 6 أنماط ظاهرية. تم إجراء دراسات عديدة حول تأثير التعدد الوراثي لأنماط الأبوليبوبروتين E الذي يمثل رابط لمستقبل LDL حيث أصبح من المعروف انه عند المرضى غير اليوريميائيين يرتبط الأليل E4 بفرط كولسترول الدم وحدوث التصلب العصيدي, أما عند المرضى اليوريميائيين و مرضى التحال الدموي فأظهرت أغلب الدراسات أن توزع التعدد الوراثي ل ApoE مشابه لتوزعه عند الناس الأصحاء و أن مستويات LDL الكولسترول و الكولسترول الكلي أعلى عند مرضى النمط الظاهري (ApoE4/3) منها عند مرضى النمط الظاهري (ApoE3/2 , ApoE3/3) دون وجود تباين في مستويات TG و LP(a). لم تظهر أي من هذه الدراسات زيادة مهمة إحصائياً في حدوث التصلب العصيدي عند نمط ظاهري معين وعلى العموم يحتاج دور ApoE في الأمراض القلبية الوعائية دراسة أوسع.

4-دور العوامل المتعلقة بالتحال الدموي:

عوز الكارنتين:

*الكارنتين هو مشتق حمض أميني يلعب دوراً هاماً في استقلاب اللبيدات ويؤدي نقصه إلى اضطراب استقلابها مما ينعكس على بروفيل هذه اللبيدات. يؤدي الكارنتين 1-وظيفة تحريك الحموض الدسمة طويلة السلسلة إلى الميتوكوندريا لتخضع لعملية (Beta-oxidation) المولدة للطاقة, لذلك فهو عنصر أساسي لإنتاج الطاقة في النسج التي تعتمد على أكسدة الحموض الدسمة مثل النسيج العضلي القلبي والعضلي الهيكلي, إضافة إلى أنه يؤدي 2-وظيفة كنس أو تطهير مجموعات (Acyl COA) السمية الناجمة عن الاستقلاب غير التام للحموض الدسمة. تتوضح وظيفة الكارنتين من خلال المعادلة التالية:

Acyl COA + carnitine → acyl carnitine + COASH

*يخزن حوالي 95% من الكارنتين في العضلات. يتم اصطناع 25% من هذا الكارنتين المخزن في كل من الكبد والكلية من الحموض الأمينية الأساسية الليزين و الميتيونين, بينما يشتق حوالي 75% من الكارنتين المخزن من مصادر غذائية (اللحم الأحمر ومشتقات الألبان). يرشح الكارنتين الحر FC عبر الكبة الكلوية ويعاد امتصاص 90% منه في الأنابيب الكلوية وبينما تكون اعادة الإمتصاص الأنبوبية للأسيل كارنتين AC محدودة وبالتالي تكون تصفيته 4-6 أضعاف تصفية الكارنتين الحر. يسمح هذا التباين بتأمين طريق لإزالة سمية وطرح مجموعات الأسيل.

تنخفض تصفية FC و AC في القصور الكلوي المزمن قبل مرحلة التحال لذلك يرتفع تركيز FC والكارنتين الكلي TC مع ارتفاع تركيز AC بشكل غير متناسب مما يجعل النسبة FC/AC ناقصة بشكل واضح. في مرحلة التحال الدموي تكون تراكيز TC طبيعية أو مرتفعة أما تراكيز FC ناقصة وتراكيز AC مرتفعة بشكل واضح ويساهم في ذلك عدة عوامل:

1-ضياع البارانشيم الكلوي الذي يزيل مصدر داخلي لاصطناع الكارنتين.

2-نقص التغذية باللحوم ومشتقات الألبان يزيل مصدر غذائي غني بالكارتين.

3-انقلاب تصفية الكارنتين عبر غشاء التحال ليصبح إطراح FC أعلى من AC وهو نموذج معاكس لإطراح الكارنتين الطبيعي (الكارنتين هو مركب منخفض الوزن الجزيئي 162 دالتون يتم تحال حوالي 70% منه مع كل جلسة تحال).

4-اضطراب استقلاب الحموض الدسمة في القصور الكلوي مما يؤدي لتراكم مجموعات الأسيل التي تقود المسار نحو تشكيل AC وهوما يجعل نقصان النسبة FC/AC نتيجة أكثر منها سبب لاضطراب استقلاب الحموض الدسمة.

*تتمثل العواقب السريرية لضياع الكارنتين بعدد من الحالات السريرية المشاهدة عند مرضى التحال الدموي وتتضمن التعب والوهن العام, الضعف العضلي, اعتلال العضلة القلبية, فقر الدم المعند اضافة لاضطراب استقلاب اللبيدات الذي يتمثل في ارتفاع TG البلاسما نتيجة زيادة توافر الحموض الدسمة لتكوينها.

تركيب سائل التحال:

يمكن أن تتأثر تراكيز TG البلاسمية بوجود الأسيتات والغلوكوز في سائل التحال لأن كلا المادتين تشكلان ركازة لتكوين اللبيدات (Lipogenesis). عموماً لم يتم ملاحظة وجود اختلاف هام في بروفيل اللبيدات بإجراء التحال بالبيكربونات أو الأسيتات, كما لم يتم ملاخظة تأثير واضح لتعديل غلوكوز سائل التحال على مستوى TG البلاسما, مما يجعلنا نعتقد أن الدور الذي يلعبه كل من الغلوكوز و الأسيتات هو دور ضئيل يمكن أن يصبح واضحاً مع إطالة زمن التحال وارتفاع تركيز غلوكوز سائل التحال وهو ما يتجلى بوضوح في التحال البريتواني.

احتباس المغنزيوم:

يمكن أن تتأثر مستويات لبيدات البلاسما باحتباس المغنزيوم الحاصل في التحال الدموي (ارتفاع مستويات TG والكولسترول), ويعتقد أنه يمارس دوره هذا من خلال تأثيره على الأنزيمات المساهمة في حلمهة الكولسترول المؤستر وحلمهة TG.

5-دور المرض البدئي المسبب:

إن الدور الذي يلعبه المرض البدئي المسبب للقصور الكلوي المزمن النهائي في اضطراب استقلاب اللبيدات هو دور محدود ما لم يكن المرض المسبب هو الداء السكري الذي يعتبر حالياً المسبب الأول للقصور الكلوي النهائي عند المرضى الخاضعين للتحال.

تظهر المقارنة بين مرضى CRF السكريين وغير السكريين التشارك في تراكم الليبوبروتينات الغنية ب TG والحاوية ApoB, نقص ApoA2 و ApoA1, زيادة ApoB , نقص ApoC2/ApoC3, ونقص فعالية

خميرة LPL. تكون التبدلات ملحوظة أكثر عند السكريين مما يشير للتأثير الممارس الإضافي من اضطراب الضبط الإستقلابي المرتبط بالداء السكري.

يظهر بروفيل اللبيدات عند مرضى التحال السكريين ارتفاع ملحوظ في مستويات TG و LP(a) مع ارتفاع ضئيل في TC و LDL كولسترول مع نقص ملحوظ في HDL كولسترول وبالمقارنة مع مرضى التحال غير السكريين يلاحظ أن ارتفاع مستويات VLDL و IDL الغنية ب TG أكثر بروزاً وأن النسبة ApoB/ApoA1 أكثر ارتفاعاً.

يؤدي ارتفاع تراكيز السكر في الداء السكري إلى حدوث عملية Glycosilation أكبر ل ApoB مما ينقص ألفتها لمستقبلات LDL ويفاقم اضطراب عملية القبط المتواسطة بالمستقبلات, كما أن المقاومة للأنسولين تزيد من نقص فعالية LPL وتفاقم اضطراب تقويض الليبوبروتينات الغنية ب TG.

يظهر المرضى السكريين النفروزيين قبل حدوث القصور الكلوي المزمن بروفيل مماثل لمرضى التناذر النفروزي الذي يضم ارتفاع في TG وفي الكولسترول الكلي و LDL كولسترول, ثم يتعدل هذا البروفيل مع ترقي تدهور الوظيفة الكلوية حتى الوصول للقصور الكلوي النهائي والتحال, حيث يختفي بروفيل التناذر النفروزي ليسيطر ارتفاع VLDL و IDL بينما يكون TC و LDL ضمن الحدود الطبيعية أو المرتفعة قليلاً.

أخيراً يمكن القول أن مشاركة اليوريميا مع الداء السكري يؤدي إلى الحصيلة الأسوأ عند مرضى ESRD لأن مجموع التعديلات في استقلاب اللبيدات تسبب زيادة مرتفعة جداً في تعزيز الإختلاطات القلبية الوعائية.

ملاحظة هامة: ينطبق الدور الممارس من قبل الداء السكري على اضطراب استقلاب على النمط الثاني اما النمط الأول فهو نادراً ما يترافق بحد ذاته مع أي اضطراب في استقلاب اللبيدات. على أية حال فإنه في حالات نقص المعالجة بالأنسولين أو حالات الحماض الخلوني تتناقص فعالية الخميرة LPL, كما أن المستوى المرتفع من الهرمونات المعاكسة يمكن أن ينبه تكوين الأجسام الخلونية و إنتاج VLDL مما ينتج عنه فرط TG الدم والذي يزول بسرعة عند معالجة المريض كفاية بالأنسولين.

6-دور الحمية الغذائية:

إن الحمية الغذائية الموصوفة لمرض CRF التي تعتمد على رفع نسبة الوارد الحروري من المواد الدسمة و الكربوهيدراتية – لتعديل النقص الناجم عن تقييد تناول المواد البروتينية – تساهم في مفاقمة اضطراب اللبيدات المشاهد عند المرضى الكلويين.

7-دور الأدوية:

يكون استخدام كل من حاصرات B والمدرات التيازيدية كخافضات للتوتر الشرياني عند المرضى الكلويين شائعاً و كلاهما يرتبط بتأثيرات جانبية رافعة للبيدات الدم:

-المدرات التيازية: تسبب ارتفاع الكولسترول الكلي و LDL كولسترول مع زيادة أقل في TG بجرعاتها العالية خصوصاً, ويتم ذلك عبر إحداثها مقاومة لعمل الأنسولين.

-حاصرات B: تسبب ارتفاع TG مع نقص HDL بأشكالها غير المتمتعة بفعالية ودية داخلية. يؤدي التنبيه α الودي الذي يتبع استخدام حاصرات B دون فعالية ودية داخلية أو دون حصر α مرافق إلى تثبيط فعالية LPL.

8-دور البدانة:

تؤدي البدانة إلى بروفيل لبيدات مؤلف من ارتفاع TG وانخفاض HDL مع أو دون ارتفاع خفيف في TC و LDL كولسترول بآلية تقديم حموض دسمة مباشرة للكبد مما ينبه اصطناع TG, كما أن حمولة الحموض الدسمة تساهم في احداث حالة من مقاومة الأنسولين تعزز ارتفاع اللبيدات.

أخيراً يمكن القول أن اضطراب استقلاب اللبيدات في المرض الكلوي النهائي و مرضى التحال الدموي هو عملية متعددة الأسباب أساسها هو اضطراب اللبيدات اليوريميائي الذي يمكن أن يتراكب عليه اضطراب لبيدات ثانوي (مسبب مثلاً بالداء السكري , الكحول ,أمراض الكبد الركودية, قصور الدرق, أو المعالجات الدوائية الخافضة للضغط أو المثبطة للمناعة), أو اضطراب لبيدات عائلي في استقلاب TG أو الكولسترول

الآلية المرضية لاضطراب اللبيدات في التحال البريتواني المستمر الجوال (CAPD):

*يتماثل بروفيل اللبيدات المضطرب في CAPD مع بروفيل اللبيدات في ESRD والتحال الدموي عموماً ويختلف عنه بمجموعة من السمات التي تجعل منه بروفيل أكثر إحداثاً للتصلب العصيدي وخصوصاً من الناحية الكمية. يتصف اضطراب اللبيدات في CAPD بارتفاع في مستوى TG (ارتفاع جميع الليبوبروتينات الحاوية ApoB والغنية ب TG المتمثلة ب LDL, IDL, VLDL), وارتفاع في مستوى الكولسترول الكلي (ارتفاع LDL كولسترول وتحويله إلى النمط Small dense مع نقص HDL كولسترول), وأخيراً زيادة في مستوى LP(a).

يلاحظ بالمقارنة مع التحال الدموي:

1-ارتفاع أشد في مستوى TG مع زيادة واضحة في كتلة IDL واغتناء أكبر ب TG لكل من الليبوبروتينات LDL, IDL, VLDL مع ارتفاع أكبر في مستوى ApoB.

2-ارتفاع واضح في مستويات الكولسترول الكلي و LDL كولسترول – والتي تغيب عادة في التحال الدموي- مع ارتفاع أكبر في Small dense LDL .

3-نقص مماثل أو أشد في مستويات HDL كولسترول مع ارتفاع أكبر في النسبة TC/HDL والنسبة ApoA/ApoB .

4-ارتفاع مماثل أو أشد قليلاً في مستويات LP(a).

*تتماثل الآليات المرضية المؤدية إلى اضطراب اللبيدات في CAPD مع تلك المؤدية إلى اضطراب اللبيدات في ESRD و HD عموماً وتختلف عنها بآليات متعلقة بتقنية وسائل التحال البريتواني:

الآليات المتشابهة:

1-نقص تقويض الليبوبروتينات الحاوية ApoB والغنية ب TG بواسطة الجهاز الأنزيمي (HL, LPL) نتيجة نقص فعالية هذه الخمائر ←↑TG.

2-نقص فعالية خميرة LCAT وزيادة فعالية CETP ونقص إنتاج ApoA ← ↓HDL.

3-عوز الكارنتين نتيجة ضياعه عبر سائل التحال ←↑TG مع العلم ان نقص الكارنتين يكون اقل منه عند مرضى التحال الدموي مع استمرار فقدان التفضيل الطبيعي لإطراح الأسيل كارنتين.

4-زيادة اصطناع LP(a) مع نقص تقويضه←↑LP(a).

5-زيادة الاستعداد للأكسدة المعدلة مع اضطراب آلية القبط المتواسطة بالمستقبلات.

الآليات الجديدة:

1 - امتصاص الغلوكوز من سائل التحال البريتواني بمعدل يتراوح بين 100-200 غ/يومياً مؤدياً إلى زيادة مستويات وتحريض الإصطناع الكبدي ل VLDL.
2 - ضياع البروتين عبر سائل التحال بمعدل يتراوح بين 5-10 غ/يومياً مؤدياً إلى تحريض الإصطناع الكبدي ل VLDL بآلية مشابهة للتناذر النفروزي, حيث ينبه نقص الألبومين الاصطناع الكبدي لليبوبروتينات على الرغم من وجود اختلاف هام يتمثل في أن الكلية لا تساهم في ضياع الألبومين في التحال البريتواني.
3 - ضياع الليبوبروتينات المرافق لضياع البروتين عبر سائل التحال مع تفضيل لضياع ApoA1 و HDL3 بسبب صغر الوزن الجزيئي لهذه الجزيئات مما يساهم في زيادة نقص HDL الموجودة مسبقاً.

4-ضياع الليبوبروتينات مع البروتينات البلاسمية يمكن أن يساهم في تنبيه اصطناع LP(a) في الكبد.

رابعاً: اضطرابات اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية:

لقد تم تقرير زيادة خطر الموت من المرض القلبي الوعائي عند مرضى ESRD الذين أجري لهم اغتراس كلوي بالمقارنة مع الناس الطبيعيين. تحدث هذه الزيادة حتى عند المرضى الذين ليس لديهم دليل على مرض قلبي أثناء الاغتراس. يستمر اضطراب بروفيل اللبيدات بعد إجراء الاغتراس الكلوي

على الرغم أن وظيفة الكلية تكون طبيعية أو قريبة من الطبيعي. يشاهد عند 60-75% من مرضى اغتراس الكلية واحداً أو أكثر من الاضطرابات التالية على مستوى اللبيدات حسب تسلسل حدوثها (ارتفاع TC مع LDL كولسترول, ارتفاع TG, ارتفاع LP(a), نقصان HDL). لوحظ أيضاً زيادة استعداد LDL للأكسدة المعدلة نتيجة تحوله إلى النمط Small dense LDL ونتيجة دور السيكلوسبورين في تعزيز هذا الاستعداد كما سنرى لاحقا. بالمقارنة مع مرض التحال فإن مرضى اغتراس الكلية لديهم مستويات أعلى من ApoB, ApoA 1,HDL,LDL مع مستويات أقل من Lp(a) ,ApoC2, ApoC3.
بينت دراسات عديدة ان قيم LP(a) عند مرضى اغتراس الكلية تكون عموما أقل من تلك الموجودة في مرضى التحال على الرغم من عدم معرفة الدور الحقيقي للكلية في تنظيم استقلاب LP(a). على العموم فإن الزيادة في مستوى LP(a) عند مرضى ESRD ومن ثم النقص في مستواه بعد اغتراس الكلية الناجح حصلت عند المرضى الذين لديهم النظير البروتيني صغير الوزن الجزيئي, في حين لم تتغير قيمته عند المرضى الذين لديهم النظير البروتيني كبير الوزن الجزيئي.

إن الأسباب المؤدية إلى اضطراب استقلاب اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية متعددة وتشمل:

السبب	الدور
المعالجة المثبطة للمناعة: البريدنزولون,السيكلوسبورين, Sirolimus	+4
الأدوية الخافضة للتوتر الشرياني: المدرات, حاصرات مستقبلات بيتا	+1
نقص وظيفة الغرسة الكلوية, نقص معدل الرشح الكبي, البيلة البروتينية	+1
الاستعداد الوراثي, فرط اللبيدات ماقبل اغتراس الكلية	+2
عوامل استقلابية أخرى: التغذية, الداء السكري, البدانة	+2

المعالجة المثبطة للمناعة:

تؤدي الكورتيكوستيروئيدات إلى ارتفاع قيم TG, TC مع زيادة كل من LDL,HDL بواسطة الآليات التالية:

1 -تحرض مقاومة الأنسولين تؤدي إلى زيادة اصطناع VLDL ونقص تقويضها مما يؤدي إلى زيادة TG,TC.
2 -تزيد فعالية LPL في النسيج الشحمي والعضلات الهيكلية ممايفسر زيادتها ل HDL.

3 -تزيد فعالية خميرة 3هيدروكسي 3 متيل غلوتاريل كوانزيمA ريدوكتازممايؤدي إلى زيادة اصطناع الكولسترول داخلي المنشأ وإنقاص التعبير عن مستقبلات LDL السطحية وبالتالي زيادة مستويات LDL كولسترول البلاسمية.

يؤدي السكلوسبورين إلى ارتفاع قيم TC و LDL كولسترول وبدرجة أقل ارتفاع في TGو LP(a) وهو تأثير معتمد على الجرعة يتم بواسطة الآليات التالية:

1 -الارتباط مع LDL وإنقاص تقويضه المتواسط بالمستقبلات. السيكلوسبورين مادة محبة للبيدات يتم نقلها في البلاسما ضمن نواة LDL وهذا النقل ينقص من ارتباط LDL مع مستقبلاته ويزيد من استعداده للأكسدة المعدلة.
2 -إحداث عدم تحمل للغلوكوز مع مقاومة الأنسولين.
3 -ذتثبيط اصطناع الحموض الصفراوية من الكولسترول مما يؤدي لنقص تصريف الكولسترول الزائد. أما الآلية الي يؤدي بها السيكلوسبورين إلى رفع LP(a) فلم يتم تحديدها بعد.

Tacrolimus, Sirolimus: يؤدي الدواء الأول إلى تأثير أشد على بروفيل اللبيدات والدواء الثاني إلى تأثير أقل على بروفيل اللبيدات بالمقارنة مع السيكلوسبورين.

←المعالجة الدوائية الخافضة للتوتر الشرياني:

تتمثل بالمدرات وحاصرات بيتا وذكرت آلياتها مسبقاً

←نقص وظيفة الغرسة (Allograft dysfunction):

يساهم نقص وظيفة الكلية المغروسة بحد ذاته في اضطراب استقلاب اللبيدات بعد الاغتراس الكلوي. تبدأ الاضطرابات بالظهور في المراحل المبكرة لنقص الرشح الكبي وتزداد وضوحاً مع تدهور الوظيفة الكلوية (بروفيل ليبيدات مشابه لمرضى ESRD). تساهم البيلة البروتينية في اضطراب استقلاب اللبيدات بعد الاغتراس الكلوي بآلية مشابهة للتناذر النفروزي.

←الاستعداد الوراثي:

إن وجود علاقة مستقلة بين قيم اللبيدات قبل الاغتراس و بعده يدعم وجود استعداد وراثي مؤهب لاضطراب اللبيدات.

←العوامل الاستقلابية:

تمارس دورها كأسباب ثانوية لاضطراب استقلاب اللبيدات.

عواقب اضطراب استقلاب اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية:

يساهم اضطراب استقلاب اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية في حدوث المرض الوعائي القلبي ويلعب دوراً في الآلية المرضية لرفض الغرسة الكلوية. بينت دراسات عديدة أن ارتفاع الكولسترول الكلي و LDL كولسترول تعتبر عوامل خطر مستقلة للمرض القلبي الإكليلي عند مرضى اغتراس الكلية, كما بينت دراسات أخرى أن HDL يمثل عامل خطر للمرض القلبي الإكليلي عندهم مع ارتباطه بعلاقة عكسية مع مستويات TG المصل. يمثل اعتلال الكلية المغروسة المزمن سبباً مهماً لقصور الغرسة الكلوية المتأخر مع وجود دلائل عديدة على ذلك. إن الآفة المسيطرة من الناحية النسيجية في اعتلال الكلية المغروسة المزمن هي تثخن ليفي تكاثري للطبقة الوعائية البطانية يصيب شرايين مختلفة الحجم ضمن الغرسة وهو ما يتشابه مع الآفة المشاهدة في التصلب العصيدي, كما أن الآفات الوعائية في اعتلال الكلية المغروسة المزمن تحتوي توضعات من ApoB, ApoA2, ApoA1 . بينت دراسة عوامل الخطر لاعتلال الكلية المغروسة المزمن وجود علاقة وثيقة مع اضطراب اللبيدات (↑TC و ↑LDL و ↑TG و ↓HDL جميعها تمثل عوامل خطر مستقلة). لم تزل الآليات المفسرة لمساهمة اضطراب استقلاب اللبيدات في أذية الكلية في اعتلال الكلية المغروسة المزمن غير مفهومة جيداً مع العلم أن التداخلات المنقصة للبيدات تؤدي لتأثيرات إيجابية على اعتلال الكلية المغروسة المزمن.

وسائل معالجة اضطراب اللبيدات المرافق للقصور الكلوي النهائي (قبل وبعد التحال):

يمكن تقسيم وسائل المعالجة إلى أربع وسائل:

1-تعديلات أسلوب الحياة ونمط التغذية.

2-تعديلات أسلوب التحال ومكوناته.

3-المعالجة الدوائية النوعية الخافضة للبيدات الدم.

4-المعالجة الدوائية للاضطرابات المرافقة والمؤثرة على لبيدات الدم.

أولاً: تعديلات أسلوب الحياة ونمط التغذية:

تشكل الحمية الغذائية الخطوة الأولى في أي معالجة خافضة للبيدات. يجعل تقييد الوارد البروتيني-الموجود مسبقاً عند مرضى ESRD ومرضى التحال- الحمية الغذائية الخافضة

للشحوم تحمل خطر سوء التغذية الذي يترافق بقيم منخفضة من الكولسترول و TG و يزيد نسبة حدوث الاختلاطات القلبية الوعائية.

على العموم فإن الحمية الغذائية الموصى بها تعتمد على تعديل الوارد الحروري إلى مستويات تؤمن الحفاظ على وزن الجسم المثالي وهي تتضمن وارد حروري يقدر ب 30-35 حريرة/كغ/يوم, مع وارد من الدسم يقدر بحوالي 35-30% من الوارد الكلي ونسبة الحموض الدسمة المشبعة و الحموض الدسمة وحيدة عدم الاشباع, الحموض الدسمة متعددة عدم الإشباع 1:1,5:1 , واستمرار الوارد من البروتينات المقرر حسب نقص الوظيفة الكلوية, أما الوارد من الكربوهيدرات فيجب تعديله لتأمين التوازن الحروري مع الابتعاد عن الكربوهيدرات البسيطة المتمثلة بالفركتوز والسكروز, يضاف إلى ذلك إنقاص الوارد اليومي من الكولسترول الغذائي مع زيادة الوارد اليومي من الألياف والابتعاد عن تناول الكحول.

تلعب هذه التداخلات الغذائية دوراً في انقاص الاصطناع الكبدي ل TG دون أي تاثير على الأعواز الخمائرية المسببة لنقص التقويض والناجمة عن الحالة اليوريميائية, مما يجعل الانتقال إلى الأدوية الخافضة للبيدات الدم مبرراً في معظم الحالات نظراً لمحدودية دور الحمية الغذائية من جهة و لخطر حدوث سوء التغذية من جهة أخرى.

يشمل تعديل أسلوب الحياة عند مرضى ESRD الحفاظ على وزن جسم مثالي, وهو ما يصطدم عند مرضى التحال بحقيقة أن المرضى زائدي الوزن (Overweight) يكونون جيدي التغذية مع تراكيز Albumin و Prealbumin عالية مما يجعل نسب البقيا قصيرة الأمد أفضل عندهم من المرضى النحيلين, وحقيقة أن المرضى زائدي الوزن (Overweight) يكونون معرضين لعامل خطر مهم للتصلب العصيدي ينقص نسب البقيا طويلة الأمد كما هو الحال عند مجموع الناس. تجعل هاتين الحقيقتين مشعر كتلة الجسم BMI المنصوح به أو المثالي أمراً إشكالياً (بينت إحدى الدراسات أن BMI المتراوح بين 17-19 هو المستوى المثالي لإطالة العمر عند مرضى التحال حيث أن BMI>19 مرتبط بتبدل بروفيل اللبيدات وبالتالي خطورة التصلب العصيدي و BMI<17 مرتبط بسوء التغذية وبالتالي خطورة الاختلاطات المميتة المتعلقة به).

يتطلب الحفاظ على وزن جسم مثالي برنامج غذائي مؤلف من إنقاص الوارد الحروري الكلي في حالة المرضى البدينين وبرنامج تمارين رياضية مناسبة (سباحة-مشي-ركوب دراجة) تساهم في تحسين النمط 4 من فرط الشحوم مع رفع مستوى HDL كولسترول وفي تحسين تحمل الغلوكوز وضبط التوتر الشرياني. يجب الاكد في النهاية على أن يضع الطبيب والمريض معاً أهداف مشتركة قابلة للتحقيق لضمان فعالية البرنامج الغذائي والرياضي.

ثانياً: تعديلات أسلوب التحال ومكوناته:

*غشاء التحال:

هناك 3 أنواع من أغشية التحال حالياً وهي:

1-الغشاء السيللوزي: وهوغشاء بولي سكريدي مشتق من القطن المضغوط (جذور هيدروكسيلية حرة غزيرة)

2-الغشاء السيللوزي المعدل: وهو غشاء سيللوزي تم استبدال الجزء الأكبر من جذور الهيدروكسيل الحرة فيه بمادة طبيعية أو صنعية (أسيتات أو دي ايتيل أمينو ايتيل).

3-الغشاء غير السيللوزي الصنعي.

يوجد صفتين أساسيتين لغشاء التحال وهي:

1-التلاؤم الحيوي (Biocompatibility) للغشاء: ويعني تعريفاً قدرة الغشاء على احداث أقل استجابة التهابية عند المرضى المعرضين له.
2-نفوذية (flux) الغشاء: وتعني تعريفاً امتلاك الغشاء ثقوب واسعة تسمح بازالة الجزيئات كبيرة ومتوسطة الحجم وبنقل جيد للحرارة.

وبتطبيق هاتين الصفتين على الأنماط السابقة نجد مايلي:
-الأغشية السيللوزية: عادة غير متلائمة حيوياً (Bioincompatible) وقليلة النفوذ (Low flux), ويتراجع استخدام هذه الأغشية تدريجياً.
-الأغشية السيللوزية المعدلة: ذات طيف واسع من التلاؤم الحيوي يتراوح من غير المتلائمة حيوياً بشكل نسبي (أسيتات السيللوز الأحادية مثلاً) حتى المتلائمة حيوياً جداً (أسيتات السيللوز الثلاثية مثلاً), وتتراوح نفوذيتها من الزائدة (High Flux) حتى القليلة (Low Flux).
-الأغشية غير السيللوزية الصنعية: تملك نفوذية وتلاؤم حيوي أعلى من الأغشية السيللوزية, وتتراوح نفوذيتها من الزائدة (High Flux) حتى القليلة (Low Flux).

يرتبط استعمال الأغشية عالية النفوذية, والأكثر تلاؤماً حيوياً بتحسن في بروفيل الليبوبروتينات يتمثل في تناقص مستوى TG البلاسما وتزايد مستوى HDL كولسترول. يمكن أن يعزى هذا التحسن إلى كون الغشاء عالي النفوذية يسمح بتعزيز إزالة المثبط البلاسمي المفترض للخميرة LPL المتراكم في بلاسما المرضى اليوريميائيين مما يعيد لهذه الخميرة دورها الفعال في عملية حلمهة TG, أو أن الغشاء الأكثر تلاؤماً حيوياً ينتج سيتوكينات (مثبطة ل LPL) أقل أو يستطيع امتصاص الأبوليبوبروتين (ApoC3) المثبط لعمل LPL.

هذه الميزة لأغشية التحال الحديثة تسمح باعتبارها معالجة مأمولة لتحسين بروفيل الليبوبروتينات وبالتالي تعديل الخطر الوعائي القلبي.

*تركيب سائل التحال:

تؤدي تعديلات سائل التحال الدموي مثل استبدال البيكربونات مكان الأسيتات وانقاص تركيز الغلوكوز إلى مساهمة قليلة في إنقاص مستوى TG عن طريق إلغاء دور الأسيتات والغلوكوز كركيزتين لتكوين الغليسيريدات الثلاثية وهو ما يترك أثره الواضح عند مرضى فرط TG الدم الصريح والمرضى البدينين.

يؤدي ضياع البروتينات والامتصاص اليومي لكميات كبيرة متزايدة من الغلوكوز من سائل التحال البريتواني إلى مفاقمة اضطرابات الليبيدات (وخصوصاً تراكيز TG أعلى), مما يجعل من الضروري الإنقاص إلى الحد الأدنى من استعمال سائل تحال بريتواني عالي تركيز الغلوكوز والآستعاضة –متى كان ذلك ممكناً- عن جزء من سائل التحال التقليدي بمحلول يحتوي عنصر حلولي غير غلوكوزي.

نشير هنا إلى نقطة هامة وهي أن الإمتصاص اليومي للغلوكوز عبر سائل التحال البريتواني يؤمن وارد حروري كافي يسمح بتقديم حمية غذائية ناقصة الكربوهيدرات ناقصة الكولسترول عالية نسبة الحموض الدسمة عديدة عدم الاشباع على الحموض الدسمة المشبعة كوسيلة لإنقاص تراكيز VLDL و LDL وزيادة تراكيز HDL عند مرضى التحال البريتواني.

*الهيبارين المستخدم في التحال:

بينت دراسات عديدة أن استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) عند مرضى التحال الدموي بدلاً من الهيبارين غير المجزأ التقليدي يساهم في إنقاص مستوى TG وزيادة مستوى HDL كولسترول, وذلك عبر تقنين تفعيل خميرة LPL وبالتالي إنقاص استنزاف هذه الخميرة الناقصة الفعالية مسبقاً بسبب الحالة اليوريميائية.

هذه الميزة للهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تجعل منه بديلاً مأمولاً عن الهيبارين غير المجزأ كمضاد تخثر أساسي في عملية التحال الدموي عند المرضى الذين لديهم اضطراب الليبيدات.

ثالثاً: المعالجة الدوائية النوعية الخافضة للبيدات الدم:

إن الزمر الدوائية الخمسة المعتمدة في علاج اضطرابات الليبيدات البدئية تم استعمالها عند مرضى القصور الكلوي, مع العلم أن سلامة استخدام الدواء عند المرضى ذوي الوظيفة الطبيعية للكلية لا يفترض سلامة استخدامه عند مرضى القصور الكلوي (نتيجة اضطراب تصفية الدواء أو مستقلباته والذي يحمل خطر زيادة سميته). تمثل كل من مشتقات حمض الفيبريك والستاتينات حالياً الدوائين الأكثر استعمالاً لخفض الليبيدات عند مرضى ESRD قبل وبعد التحال.

*مشتقات حمض الفيبريك:
تمثل الخيار العلاجي الأول لمرضى فرط TG الدم[44] بسبب تاثيرها المثبط للاصطناع الكبدي لليبوبروتينات الغنية ب TG وبسبب تاثيرها المفعل لخميرة LPL, وهو ما ينعكس انقاصاً ل TG بنسبة تصل حتى 50% و ل LDL بنسبة تتراوح بين 10-25% مع زيادة HDL بنسبة تتراوح بين 10-30%
تكمن خطورة مشتقات حمض الفيبريك في كون الكلية تمثل الطريق الأساسي للاطراح, مما يتطلب تعديل جرعات هذه الأدوية بالتناسب مع نقص الوظيفة الكلوية لتجنب تراكمها الذي يحمل خطر حدوث مضاعفتها الخطيرة المتمثلة بالاعتلال العضلي (Myopathy)[45][46].
يجب أن يستمر هذا التعديل عند مرضى التحال بسبب الاطراح المحدود لهذه المشتقات عبر سوائل التحال.
يمكن اعتبار Bezafibrate و Gemfebrozil الخيارين المفضلين عند المعالجة بمشتقات حمض الفيبريك بالمقارنة مع Clofibrate و fenofibrate اللذين يتراكمان بشكل أكبر عند نقص الوظيفة الكلوية.
*الستاتينات أو مثبطات الأنزيم المرجع لهيدروكسي ميتيل كوأنزيم A:
تمثل الخيار العلاجي الأول[47][48] لمرضى فرط كولسترول الدم بسبب تثبيطها الأنزيم الرئيسي المتواسط في عملية التصنيع الخلوي للكولسترول وبالتالي زيادة التعبير الخلوي لمستقبلات LDL وزيادة قبط LDL, وهو ماينعكس إنقاصاً ل LDL بنسبة تصل حتى 60% و ل TG بنسبة تتراوح 15-30% مع زيادة HDL بنسبة تتراوح بين 5-10%. تشمل التأثيرات الإضافية المرغوبة للستاتينات إنقاصها الحمولة اللبيدية المعصدة (Atherogenic Lipid Load) والمتمثلة بإنقاص LDL و Small dense LDL , وهكذا تساهم في إنقاص ركازات اللبيدات المعرضة للأكسدة المعدلة, إضافة إلى دورها الجديد المفترض في إنقاص حالة الالتهاب الجهازي المرافق لليوريميا ولعملية التحال, وبالتالي فإن هذا الدور المعدل الكمي والنوعي للستاتينات يجعلها خياراً علاجياً لبروفيلات لبيدات مضطربة متنوعة.
إن الأتورفاستاتين والفلافاستاتين لا تتطلب تبديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي وبالتالي فهي الخيارالأفضل من بين الستاتينات في القصور الكلوي الشديد. يجب تعديل الجرعة مع باقي الستاتينات في مرضى القصور الكلوي الشديد (crcl أقل من 30مل/د). وفي حال استعمال ستاتينات غير Atorvastatin أو Pravastatin, فإن Pravastatin ربما هو الستاتين الأسلم, كمثال على ذلك في دراسة على 1711 شخص لديهم قصور كلوي مزمن (crcl ≥ 75مل/د) من مجموعة (care trial) المعالجة بالبرافاستاتين لمدة متوسطها 58,9 شهر حسنت بشكل ملحوظ النتائج مقارنة مع الغفل بدون زيادة التأثيرات الجانبية.
. يأتي الخطر الأكبر من الإختلاط النادر المتمثل بانحلال العضلات المخططة (Rhabdomyolysis) وخصوصاً عند المشاركة الدوائية بين الستاتينات والسيكلوسبورين أو

Gemfibrozil , مما يفرض إيقاف الستاتينات عند وصول عيار الكرياتين كيناز إلى 10 أضعاف أو عند ظهور الأعراض السريرية مثل الألم العضلي.
+تمثل المراقبة الدورية للكرياتين كيناز ضرورة ملحة عند المعالجة بكل من الستاتينات ومشتقات حمض الفيبريك, كما أن المشاركة ستاتين-فيبرات يجب تجنبها قدر الإمكان إلا في حالات وجود فرط لبيدات مشترك شديد أو معند على العلاج.
+يمثل زيت السمك (Fish oil) الغني بالحموض الدسمة عديدة عدم الإشباع خيار علاجي جيد بسبب إنقاصه TG وزيادته HDL.
+تستخدم الزمر الدوائية الأخرى الخافضة للبيبدات بشكل محدود كخيارات علاجية بسبب نقص فعاليتها و تأثيراتها الجانبية الكثيرة (الريزينات, Probucol, مشتقات حمض النيكوتين).
يمكن أن تستخدم مشتقات حمض النيكوتين ممثلة ب(Acipimox) كمعالجة إنقاذية تشاركية مع زيت السمك و Gemfebrozil لحالات فرط TG الدم الشديدة والمعندة (>1000 ملغ/دل) وذلك لفترة قصيرة الأمد, كما أن مشتقات حمض النيكوتين تمثل أقوى الأدوية الرافعة ل HDLكولسترول.
+تتمثل الخيارات العلاجية الدوائية لزيادة LP(a) في مرضى ESRD: أولاً بحمض النيكوتين الذي ينقصه بنسبة 30% , بينما الزمر الدوائية الأخرى الخافضة للبيدات لا تؤثر على مستوى LP(a), وثانياً بالعامل المرجع N-acetylcysteine (NAC) الذي يلعب دور مضاد للأكسدة بسبب قدرته على إعطاء جذور سلفهيدريلية يمكن أن تساهم في فصم الروابط (disulphide) بين Apo(a) , ApoB100 أوتسبب تثبيط اصطناع LP(a) مباشرة في الكبد.
+تتمثل الخيارات العلاجية الدوائية لزيادة LDL المؤكسد (Oxidized LDL) عند مرضى ESRD قبل وبعد التحال بفيتامين E كخيار أول لتحسين هذا الإضطراب النوعي في بروفيل اللبيدات. يمثل فيتامين E محاولة لتعويض نقص القدرة المضادة للتاكسد عند هؤلاء المرضى وبالتالي زيادة تعديل الجذور الحرة المنطلقة التي تحمل خطر التعديل المؤكسد لجزيئات اللبيدات. يتم دعم هذا الخيار العلاجي الدوائي حالياً باستعمال أغشية تحال متعددة الطبقات مغطاة بفيتامين E كوسيلة إضافية لإنقاص إنتاج الجذور الحرة من الخلايا الوحيدة على سطوح أغشية التحال.
+أظهرت دراسات عشوائية مثل SHARP trial تناقصاص في الحوادث القلبية الوعائية بالمشاركة بين Ezetimibe و Simvastatin بالمقارنة مع الغفل, إن دراسات من هذا النوع لايمكن أن توضح فائدة سريرية إضافية لل Ezetimibe على الستاتينات لوحدها.
+أخيراً إن إضافة حموض دسمة متعددة اللا إشباع (أوميغا-3) قد يكون له دور جيد في تحسين اضطراب الشحوم لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.
رابعاً: المعالجة الدوائية للاضطرابات المرافقة والمؤثرة على لبيدات الدم:
1-معالجة فرط نشاط جارات الدرق الثانوي:

يمارس هرمون PTH تأثيره على اللبيدات بشكل غير مباشر عبر إحداثه مقاومة للانسولين (تراكم الكالسيوم في الكبد والنسيج الشحمي) أو عبر إحصاره إفراز الأنسولين من البنكرياس مما ينعكس على نقص تفعيل الخميرتين HL و LPL.

ذكرنا سابقاً الدراسات على حيوانات التجربة التي أظهرت أن استئصال جارات الدرق أو إعطاء الفيراباميل يمكن ان يعيد للحد الطبيعي مستوى TG البلاسما وفعالية خمائر الليباز أما الدراسات على الإنسان فتعطي نتائج متناقضة.

أظهرت إحدى الدراسات أن المعالجة الوريدية النبضية بالكالسيتريول لمدة 8-10 أسابيع إلى تحسن بروفيل اللبيدات عند مرضى التحال الدموي الذين لديهم فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وتظاهر ذلك خصوصا بارتفاع مستوى ApoA1, HDL كما أظهرت الدراسة وجود علاقة عكسية بين عيار PTH البلاسما مع عيار HDL,ApoA1.

أظهرت دراسة أخرى أن استئصال جارات الدرق عند هؤلاء المرضى لم يترافق بتحسن بروفيل اللبيدات بجميع مكوناته (LP(a), HDL, TG,TC ونسب الخطورة الوعائية القلبية) مع عدم وجود علاقة بين عيار PTH البلاسما ونسب الخطورة.

على العموم يمكن القول إن المعالجة الدوائية بالكالسيتريول مستطبة لتحسين بروفيل اللبيدات في حين لم يتم إدراج اضطراب اللبيدات كأحد استطبابات استئصال جارات الدرق في مرضى ESRD الذين لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي.

2-تعويض الكارنيتين:

على اعتبار أن عوز الكارنيتين في البلاسما وفي النسج هو حالة موصوفة بشكل جيد عند مرضى ESRD الخاضعين للتحال بنوعيه وأن من عواقب عوزه حدوث اضطراب اللبيدات تم طرح فكرة أن موضوع الكارنيتين عند هؤلاء المرضى يمكن أن يساهم في تحسن بروفيل اللبيدات (حيث يخفف من إرتفاع TG البلاسما الناتج عن زيادة تكوين الحموض الدسمة).

كانت نتائج الدراسات حول تزويدات الكارنيتين عند مرضى التحال متناقضة حيث أظهر بعضها تحسن بروفيل اللبيدات (نقص TG, زيادة HDL) وبعضها الآخر عدم حدوث تغير في حين أظهر البعض زيادة مستوى TG ويعتقد أن هذه النتائج المغايرة تعزى إلى استخدام طرق إعطاء (فموي, وريدي, ضمن سائل التحال) و/أو جرعات مختلفة . لوحظ أن الجرعة الصغيرة من الكارنيتين (أقل من 5ملغ/كغ) يمكن أن تنقص TGبشكل ملحوظ في حين أن الجرعات العالية منه (20ملغ/كغ) ليس لها أي تأثير وهو مايمكن تفسيره في أن الجرعات العالية تحرض تكوين الحموض الدسمة (وبالتالي TG) أكثر من أكسدتها. تزويدات الكارنتين عند مرضى التحال البريتواني كانت ذات تأثير أقل أهمية.

على العموم أوصت مجموعة National Kidney Foundation بإعطاء L-carnitine ليس لجميع مرضى التحال وإنما للمرضى الذين ليهم أعراض غير مستجيبة للعلاجات القياسية وهو مايشمل (المعص العضلي, هبوط التوتر الشرياني أثناء التحال, التعب الشديد, الاعتلال العضلي, اعتلال العضلة القلبية, فقر الدم المعند على المعالجة بالاريتروبويئتين).

3-المعالجة بالاريتروبويئتين:
يبدو أن معالجة فقر الدم عند مرضى ESRD الموضوعين على التحال لها تأثير معتدل خافض للبيدات (TC,TG) والآلية التي يحصل فيها هذا التأثير غير واضحة بعد وقد تكون مرتبطة بزيادة الفعالية الحركية الجسمية تحت تأثير المعالجة. يجب اعتبار هذا التأثير ميزة اضافية لهذا الدواء الغالي الثمن وليس استطبابا لاستخدامه.
4-المعالجة المعيضة للأستروجين (HRT):
تتمثل تأثيرات الأستروجين المرغوبة على بروفيل اللبيدات بانخفاض LDL كولسترول وارتفاع HDL كولسترول وانخفاض LP(a) ويرافق ذلك تأثير غير مرغوب يتمثل بارتفاع TG.
تضعف مركبات البروجسترون من التأثير الرافع ل HDL كولسترول لمركبات الأستروجين ممايتقص من فوائد المعالجة المعيضة المركبة (أستروجين+بروجسترون) على بروفيل اللبيدات.
توجد دراسات قليلة قيمت تأثيرات (HRT) على اللبيدات عند مرضى سن الإياس الذين لديهم ERSD والإحصائيات تظهر أن أقل من 10% من النساء في سن الإياس والخاضعين للتحال يتلقون HRT. أظهرت هذه الدراسات القليلة أن الأنظمة العلاجية التقليدية المؤلفة من الأستراديول او من الاستروجين المقترن مع ميدروكسي بروجسترون تؤدي إلى رفع HDL بمقدار يتراوح بين 12-16% في حين كانت النتائج متفاوتة بالنسبة ل TC و LDL كولسترول و TG و LP(a). اقترحت هذه الدراسات أن المعالجة المعيضة للأستروجين يمكن أن تكون مفيدة في معالجة اضطراب اللبيدات عند مرضى التحال مع ضرورة إنقاص جرعة الهرمونات.
على أية حال مع كون التقارير الحديثة تشير إلى زيادة الحوادث الوعائية الخثرية الاكليلية والدماغية في السنة الأولى لبدء المعالجة المعيضة للأستروجين فإنه يجب إجراء تقييم للارتباطات السريرية بين HRT والخطر الوعائي القلبي عند النساء في سن الإياس الذين لديهم ESRD.
تطرح معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائية المتمثلة بالرالوكسيفين خيارات علاجية بديلة مع تأثيرات على بروفيل اللبيدات تتمثل بإنقاص TCو LDL كولسترول دون إحداث زيادة في TG أو HDL كولسترول الكلي وبإنقاص LP(a). يجب الإشارة إلى نقطة هامة وهي أن هذه الأدوية على الرغم من عدم زيادتها HDL الكلي فهي تزيد HDL2 الذي يمثل القسم الحامي من الخطر الوعائي القلبي.
5-تغيير الأدوية الخافضة للتوتر الشرياني:
بينا سابقاً التأثير السلبي للمدرات التيازيدية وحاصرات β على بروفيل اللبيدات مما يطرح خيارات علاجية بديلة لارتفاع التوتر الشرياني عند مرضى ESRD الذين لديهم اضطراب لبيدات الدم تتمثل بحاصرات α و مثبطات الأنزيم القالب للأنجوتنسين وحاصرات أقنية

الكلس, مع العلم أن الجرعات الصغيرة من المدرات و/أو حاصرات β تساهم في انقاص الخطر الوعائي القلبي الكلي عند هؤلاء المرضى في حال ضبط التوتر الشرياني.

6-معالجة الأمراض المرافقة المؤثرة على استقلاب اللبيدات:

وهو ما يشمل على سبيل المثال الضبط الجيد للداء السكري بنمطيه وتعويض الهرمون الدرقي عند مرضى قصور الدرق.

لمحة عن معالجة اضطراب اللبيدات المرافق لاغتراس الكلية:

1-تعديل جرعة ونوع الأدوية المثبطة للمناعة:يتم اللجوء لهذا التعديل على اعتبار أن هذه الأدوية تتحمل المسؤولية الكبرى في اضطراب اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية. يشمل هذا التعديل إنقاص جرعة الستيروئيدات والسيكلوسبورين و السيروليموس متى كان ذلك ممكناً أو التحول إلى مثبط مناعي أقل تأثيراً على بروفيل اللبيدات مثل التاكروليموس.

2-الحمية الغذائية والنشاط الرياضي:من الحكمة البدء بهما عند كل مريض حيث تساهم التمارين الرياضية في تحسين مستوى HDL عموماً كما أن إنقاص الوزن عند المرضى البدينين يساهم في خفض مستويات TG وإنقاص المقاومة للأنسولين. إن الحمية المنصوح بها هي حمية ناقصة الكولسترول ناقصة الدسم الكلية والمشبعة وتشرك في أغلب الأحيان مع المعالجات الدوائية.

3-الستاتينات والفيبرات:تمثل الستاتينات الخيار العلاجي الأول لاضطراب اللبيدات عند مرضى اغتراس الكلية وخصوصاً بسبب إنقاصها LDL كولسترول إضافة لمزاياها المناعية المفترضة في إنقاص تفعيل الخلايا اللمفاوية TوB الذي ينعكس على تحسين بقيا الغرسة وإنقاص حدوث الرفض المزمن. تكمن خطورة الستاتينات عند مرضى الاغتراس في كونها تستقلب كبدياً بواسطة مجموعة أنزيمات السيتوكروم P450 مما يجعلها في حالة تثبيط تنافسي مع العديد من الأدوية التي تستقلب بواسطة نفس الجهاز الأنزيمي (والتي تعطى عادة لمرضى الاغتراس مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس والفيبرات والأدوية المضادة للفطور). يحمل هذا التنافس خطر تراكم هذه المركبات وبالتالي إمكانية حصول مضاعفاتها الخطيرة المتمثلة بانحلال العضلات المخططة ممايوجب تعديل جرعات هذه الأدوية عند إعطائها مع أدوية منافسة. يمكن القول أن Pravastatin هو أسلم هذه الستاتينات كونه لايستقلب إلى حد كبير بواسطة هذا الجهاز الأنزيمي كما أنه محب للماء (Hydrophillic) ممايقص من تراكمه. تمثل الفيبرات خياراً علاجياً جيداً لارتفاع TG الدم وتكمن خطورتها في مشاركاتها الدوائية وفي إمكانية تراكمها في حال حصول نقص في الوظيفة الكلوية ويمكن القول أن Gimifibrozil هو أسلم مشتقات الفيبرات.

4-الأدوية الأخرى الخافضة للبيدات:تمثل خطوط علاجية ثانوية بسبب تأثيراتها الجانبية غير المرغوبة التي تقلل من أهمية دورها الخافض للبيدات سواء أكان حمض النيكوتين بإحداثه عدم تحمل للغلوكوز وفرط حمض البول في الدم مفاقماً هذه الاضطرابات التي تكون شائعة عند مرضى الاغتراس, أو رابطات الحموض الصفراوية والبروبوكول التي تنقص من تراكيز السيكلوسبورين البلاسمية بتداخلها في عملية امتصاصه.

استطبابات وتوصيات معالجة اضطراب لبيدات الدم المرافق للقصور الكلوي النهائي:

أوصت National Kidney Foundation :

1-باعتماد الإرشادات الصادرة عن National Cholesterol Education Program (NECP) الموضوعة لإنقاص الخطر الوعائي القلبي عند مرضى اضطراب أو فرط لبيدات الدم من أجل تصنيف أنماط اضطرابات اللبيدات عند المرضى الكلويين وتحديد عتبة البدء بالمعالجة والمستويات المرجوة منها.

2-وباعتبار المرضى الكلويين من مجموعات الخطر العالي.

3-وأخيراً بإجراء مسح لبروفيل اللبيدات عند كل مريض كلوي لتحديد المرشحين للمعالجة.

إن تطبيق Panel 2 ل NECP يستوجب اعتبار مستوى LDL كولسترول هو المحدد الأساسي لعتبة البدء بالمعالجة والمستويات المرجوة منها عند المريض ذوي عوامل الخطر الوعائي القلبي مختلفة الدرجة وهو مايواجه عند المرضى الكلويين بشيوع حصول اضطراب اللبيدات بوجود مستوى LDL طبيعي.

يتمثل اضطراب اللبيدات اليوريميائي على مستوى اللبيدات بارتفاع TGو انخفاض HDL والذي يمثل كل منهما عامل خطر وعائي قلبي مستقل حالياً مع وجود مستوى كولسترول كلي و LDL ضمن الحدود الطبيعية عادة مع تحول LDL نحو النمط Small dense المعصد, ويتظاهر على مستوى الليبوبروتينات بتراكم الليبوبروتينات الغنية ب TG متمثلة بثمالات VLDLو IDL وثمالات الشيلوميكرون وجميعها ذات تأثير معصد بحد ذاتها وبقابليتها للأكسدة التعديلية, كما أن استجابة الطور الحاد تزيد من مستويات LP(a) الذي يمثل أيضاً عامل خطر وعائي قلبي حالياً وتحول HDL إلى بروتين طور حاد ممايزيل تأثيراته الواقية.

يكون كل من LP(a)و IDL محتوى ضمن LDL كولسترول المقاس بالطرق القياسية إضافة للجزء Small dense منه وهذا يجعل قياس مستويات الكولسترول التقليدية تنقص من تقدير underestimate الاضطراب الكمي والنوعي في جزيئات الليبوبروتينات والخطر الوعائي القلبي المرتبط بها عند المرضى اليوريميائيين (النظرة الإجمالية لمستوى LDL كولسترول يمكن اعتبارها نظرة عمياء عن جزيئاته).

كل هذا يقتضي إجراء دراسات موسعة لتحديد الليبوبروتين المعياري لتحديد الخطر الوعائي القلبي وبالتالي وضع الخطوط العريضة لتوصيات معالجة اضطراب اللبيدات اليوريميائي وريثما يتم ذلك يستمر الأخذ بتوصيات NKF حول اعتماد إرشادات NECP وآخرها Panel 3 الصادر عام 2001 والذي تم بناؤه على أساس Panel 2 مع توافق واسع في الملامح الأساسية وقليل من الاختلافات.

بتطبيق إرشادات Panel 3 واعتبار المرضى الكلويين من مجموعات الخطر العالي التي تجعلها ضمن تصنيف الوقاية الثانوية يصبح:

1-مستوى LDL كولسترول المرجو عند مرضى ESRD هو أقل من 100ملغ/دل مع استطباب البدء بالحمية الغذائية والنشاط الفيزيائي عند مستوى LDL أكبر من 100 والبدء بالعلاج الدوائي عند مستوى LDL أكبر من 130 مع كونه اختيارياً عند مستوى بين 100-130. (تخفيض LDL كولسترول الإجمالي يمكن أن يساهم في إنقاص مستوى الليبوبروتينات المضطربة تركيبياً وبالتالي إنقاص خطر CVD المرتبط بها).

2-مستوى Non-HDL كولسترول المرجو عند مرضى ESRD المحققين لمعايير المتلازمة الاستقلابية المؤلفة من مجموعة عوامل خطر لبيدية وغير لبيدية هو أقل من 130 ملغ/دل. يمثل Non-HDL كولسترول الفرق بين الكولسترول الكلي و HDL كولسترول, وهو يعبر عن بروفيل اللبيدات المعصدة (VLDL+IDL+LP(a)+LDL) ويتم حسابه عند مرضى فرط TG الدم الذي يعتبر مؤشر قوي لهذا البروفيل المعصد. إن مستواه المرجو يجب أن لايجاوز 30 ملغ/دل أعلى من مستوى LDL الموافق بحسب عوامل الخطر (على افتراض أن مستوى VLDL كولستورل أقل من 30ملغ/دل يعتبر ضمن الحدود الطبيعية).

3-مستوى TG المرجو عند مرضى ESRD هو أقل من 150ملغ/دل مع استطباب البدء بالحمية الغذائية والنشاط الفيزيائي عند المستوى الحدي ل TG بين 150-200 ملغ/دل, واستطباب البدء بالمعالجة الدوائية عند المستوى العالي بين 200-500 ملغ/دل حيث يصبح Non-HDL كولسترول الهدف الثاني للمعالجة بعد LDL كولسترول. يتم ذلك أولاً بتكثيف المعالجة بدواء خافض ل LDL ومن ثم بدواء خافض ل TG وبالتالي خافض ل VLDL أما بالنسبة للمستويات العالية جداً من TG (أكثر من 500ملغ/دل) وهي نادرة فيجب معالجتها بدواء خافض ل TG مباشرة.

4-مستوى HDL المرجو عند مرضى ESRD لم يتم تحديده وإنما تم اعتبار قيمة أقل من 40ملغ/دل تتوافق مع وجود نقص في مستواه. يقتضي وجود نقص في مستوى HDL تحقيق مستوى LDL كولسترول المرجو ومن ثم مستوى Non-HDL كولسترول المرجو مع اللجوء في بعض حالات نقص HDL إلى الأدوية الرافعة لمستواه.

أما بالنسبة ل LP(a) فقد تم التعرف عليه في Panel 3 كعامل خطر وعائي قلبي جديد دون وضع إرشادات لمستوياته المرجوة أو عتبة البدء بالعلاج , وعموماً يجب إجراء مسح لمستوى LP(a) عند مرضى فرط كولسترول الدم المعند على المعالجة بالستاتينات ورابطات الحموض اللصفراوية كونه يشكل جزءاً من LDL لايتأثر مستواه بالمعالجات الخافضة ل LDL مع وضع هدف علاجي بإنقاص مستوياته إلى أقل من 30 ملغ/دل.

كخلاصة يمكن الوضع القيم الهدفية المرجوة للبيدات عند مرضى ESRD دون وجود داء قلبي إكليلي أو مكافىء خناقي أو عامل خطر قلبي آخر حسب توصيات

(Adult Treatment Panel III, or ATP III)2010

الكولسترول الكلي	< 200 ملغ/دل
الغليسيريدات الثلاثية	< 150 ملغ/دل
LDL كولسترول	< 100 ملغ/دل
HDL كولسترول	> 40 ملغ/دل
Non-HDL كولسترول	< 130 ملغ/دل
LP(a)	< 30 ملغ/دل

الدراسة العملية

خلفية البحث وأهميته:

يتزايد عالمياً معدل حدوث ووقوع القصور الكلوي المزمن.[2][3] يعد الداء القلبي الوعائي مسؤولاً عن 50% تقريباً من الوفيات لدى مرضى القصور الكلوي المزمن.[50] كما أن معدل الوفيات الناجمة عن الداء القلبي الوعائي لدى مرضى التحال أعلى بحوالي 30 مرة منه لدى أقرانهم.[11] يشكل فرط كولسترول الدم مع الاضطرابات الأخرى في شحوم المصل عامل خطورة مهم للداء القلبي الوعائي, إضافة لما ينتج عنه من تصلب عصيدي متسارع. حيث تتزايد الخطورة بتزايد مستوى البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL), وتتناقص بتزايد مستوى البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL).[14]

يظهر مرضى التحال عادة ارتفاعاً في مستوى الشحوم الثلاثية (TG) وانخفاض في مستوى HDL. أما LDL والكولسترول الكلي فعادة ما تبقى ضمن الحدود الطبيعية.[51] قد تنخفض مستويات الكولسترول لدى مرضى التحال, مما يوحي بوجود علاقة عكسية بين الوفيات ومستويات الكولسترول.[8] هذه العلاقة العكسية المترافقة مع زيادة وفيات الداء القلبي الوعائي المشاهد لدى مرضى التحال قد تكون مرتبطة بمعقد سوء التغذية- الالتهاب- التصلب العصيدي.[9][10]

مماسبق يتبين لنا أهمية اضطرابات شحوم المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال الدموي.

3. هدف البحث:

1) دراسة نمط اضطراب شحوم المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال الدموي.
2) مقارنة القيم السابقة بقيم شحوم المصل لدى الأشخاص الطبيعيين.

4. المواد وطرائق الدراسة:

1) تصميم الدراسة: دراسة مستقبلية مقطعية مقارنة

(cross-sectional comparative prospective study).

2) مكان الدراسة: العيادة الداخلية في مشفى المواساة الجامعي وشعبة أمراض الكلية في مشفى المواساة ومشفى الأسد الجامعي.

3) زمان الدراسة: 2011 -2012.

4) طرائق الدراسة: ضمت الدراسة مجموعتين:

- المجموعة الأولى: تضم مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال الدموي.
- المجموعة الثانية: تضم الأشخاص الطبيعيين غير المصابين بمرض كلوي.

وسنقوم بإجراء التحاليل الدموية التالية:

Total cholesterol- Low density lipoprotein (LDL)-high density lipoprotein (HDL)- Triglycerides (TG) - Urea- Creatinine- Albumin- C reactive protein (CRP).

بعد صيام 12 ساعة للمجموعتين وقبل إجراء جلسة التحال لمرضى المجموعة الأولى.

5) مواد الدراسة: المرضى الموجودون في مشفيي المواساة والأسد الجامعيين, والتحاليل المخبرية التالية:

الكولسترول الكلي- الكولسترول منحفض الكثافة (LDL)- الكولسترول عالي الكثافة(HDL)-الشحوم الثلاثية (TG)- بولة- كرياتينين- ألبومين- البروتين الارتكاسي C- الكالسيوم- الفوسفور- هرمون جارات الدرق(PTH).

وهي تحاليل متوفرة في المخبر المركزي بمشفى المواساة ومشفى الأسد.

6) حجم العينة: لايقل عن 50 مريضاً للمجموعة الأولى و 25 للمجموعة الثانية.

7) معايير الإشتمال:

1 -العمر بين 15- 75 سنة.
2 -مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال منذ سنة على الأقل.

8) معايير الإستبعاد:

استخدام أدوية تؤثر على شحوم المصل (المدرات, خافضات الشحوم,خالبات الفوسفور مثل sevelamer).

5. السؤال البحثي:

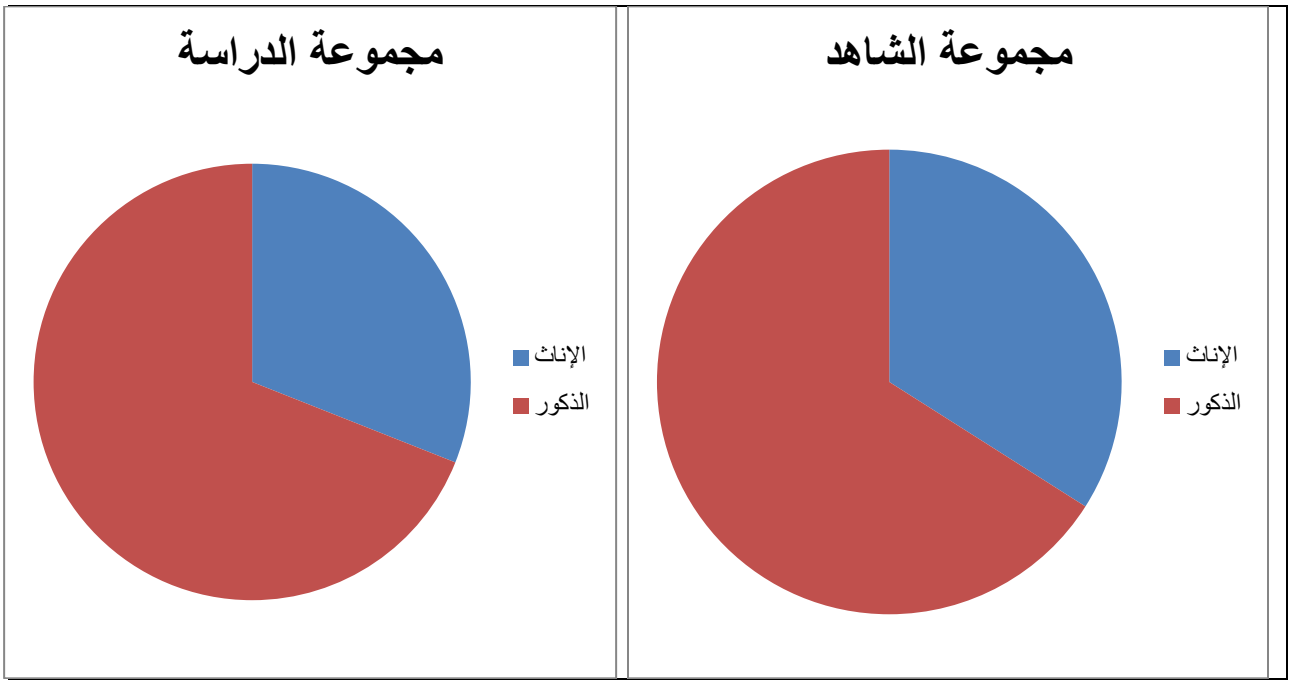
ماهي أنماط اضطرابات شحوم المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال الدموي مقارنة بالأسوياء؟

6. الفرضية البحثية:

تظهر شحوم المصل لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالج بالتحال الدموي اضطراباً مميزاً يتبدى بإرتفاع الشحوم الثلاثية وإنخفاض HDL دون أن تظهر تغيراص مهماً في الكولسترول الكلي و LDL.

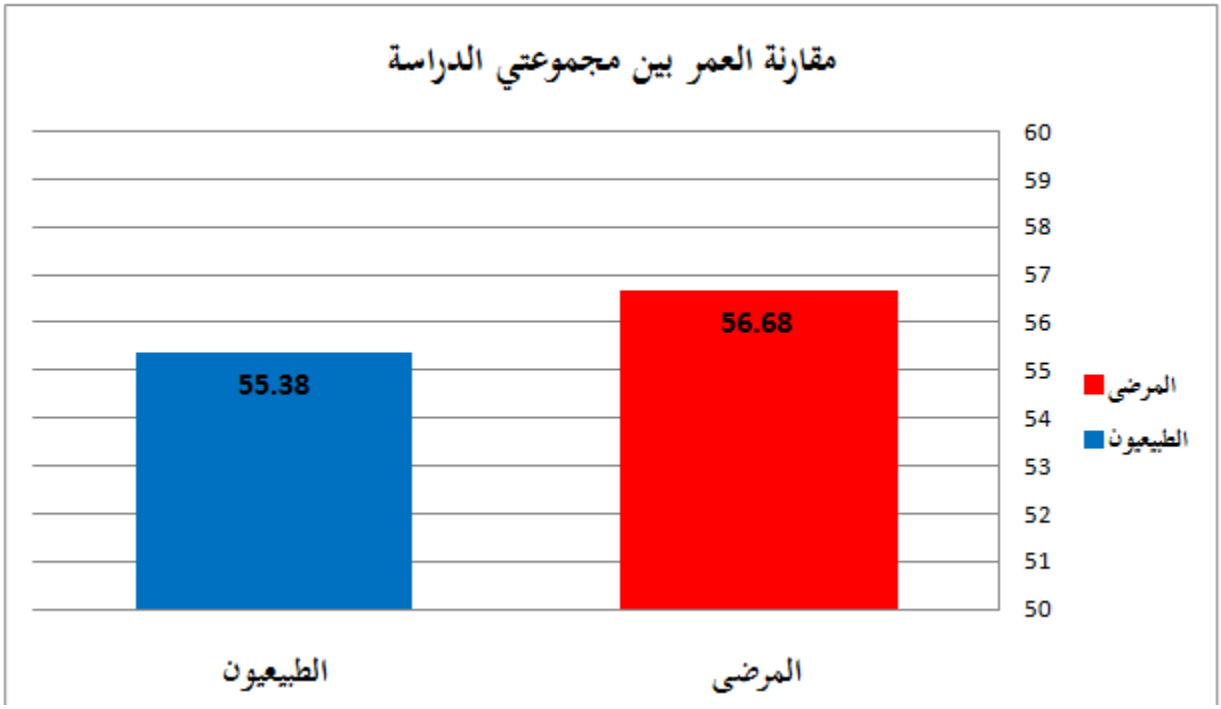
7. النتائج:

تم إجراء الدراسة على 150 شخص (50 في مجوعة الشاهد و100 في مجموعة الدراسة).
تضمنت مجموعة الشاهد 17 أنثى (34%) و33 ذكر (66%), كما تضمنت مجموعة الدراسة 31 أنثى (31%) و69 ذكر (69%).



العمر في مجموعتي الشاهد والدراسة 55,18±7,93 , 56,68±13,69 سنة على التوالي.

الشكل التالي يظهر مقارنة العمر بين مجموعتي الدراسة:



مدة التحال في مجموعة المرضى كانت 3,04±7,42 سنوات , أكثر المرضى يجرون التحال مرتين أسبوعياً 90% والبعض موضوعون على ثلاث جلسات أسبوعياً 10%.

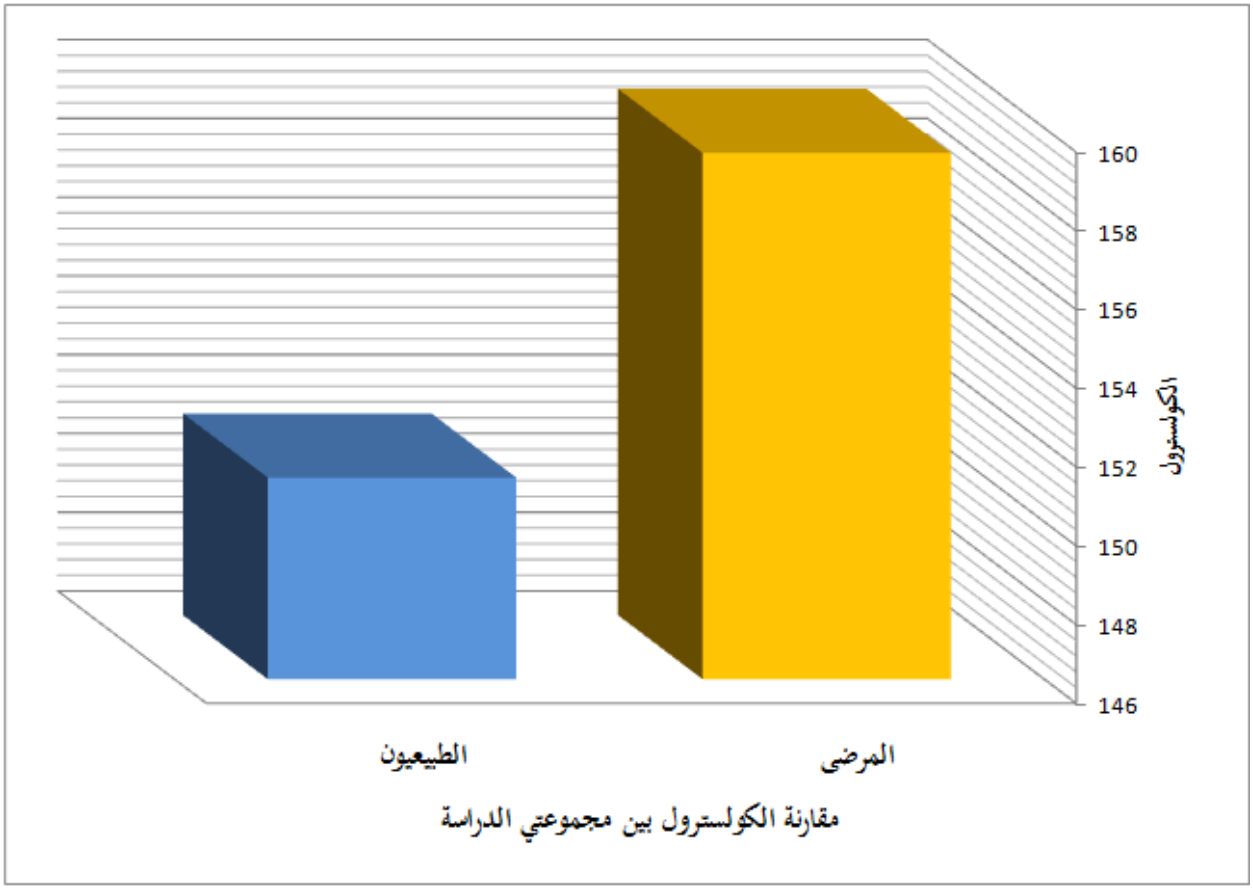
الفلتر المستخدم في غشاء التحال هو HF (high flux) وقد تم استخدام محلول دارئ من البيكربونات عند جميع المرضى بالإضافة إلى أن مضاد التخثر المستخدم هو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لدى جميع المرضى.

بحساب متوسط الطول لدى المجموعتين كانت النتائج كالتالي : لمجوعة الشاهد 5,94±173 سم,ولمجوعة الدراسة 4,40±164,26 سم, أما مقارنة الوزن فأظهرت أن الوزن لدى مجموعة الشاهد 3,64±74,8 كغ, ولمجموعة الدراسة 12,32±62,61كغ. بالنسبة لل BMI فهو 4,3±23,72 كغ/م2 لمجموعة الشاهد و3,44±22,18 كغ/م2 لمجموعة المرضى.

يمكن تصنيف أسباب القصور الكلوي المزمن لدى المرضىعلى النحو التالي:

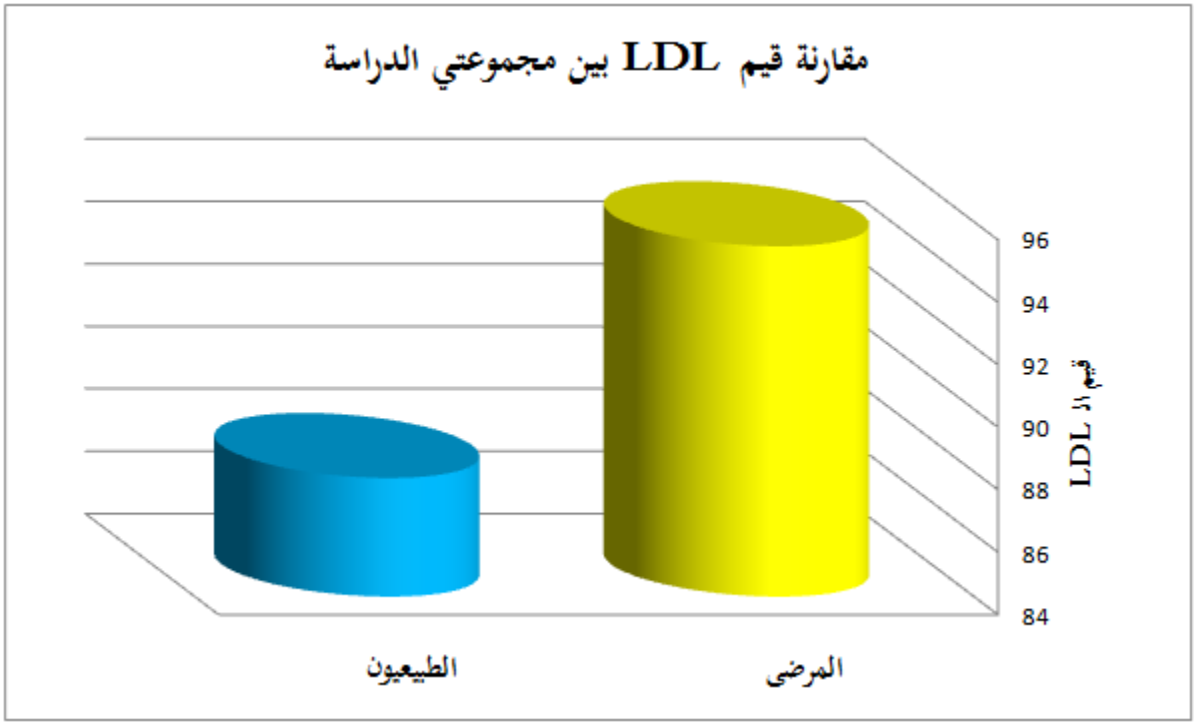
السبب	عدد المرضى	النسبة المئوية
الداء السكري	28	%28
ارتفاع التوتر الشرياني	25	%25
الضغط الشرياني+السكري	10	%10
مجهول السبب	13	%13
جذر مثاني حالبي	3	%3
كلية عديدة الكيسات	6	%6
التهاب كبب وكلية	6	%6
انسدادي	4	%4
دوائي	3	%3
التهاب كلية خلالي	2	%2

مقارنة أرقام الكولسترول بين المجموعتين: لدى الطبيعيين 151,12±19,06 ملغ/دل, ولدى المرضى 159,37±37,13 ملغ/دل. ولكن هذا الفارق ليس بذي دلالة احصائية إذ بحساب الP value=0,0742 أي أقل من 0,05 وبالتالي لا يوجد فارق هام احصائياً بين مجموعتي الشاهد والدراسة.

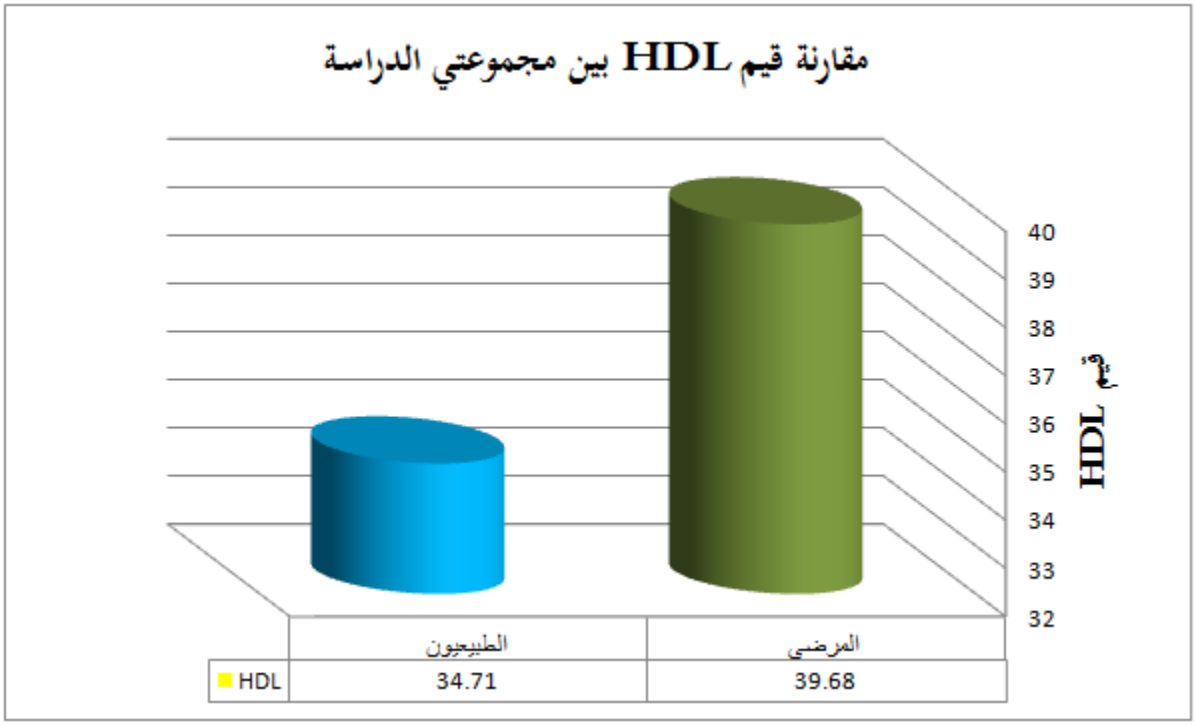


مقارنة الكولسترول بين مجموعتي الدراسة

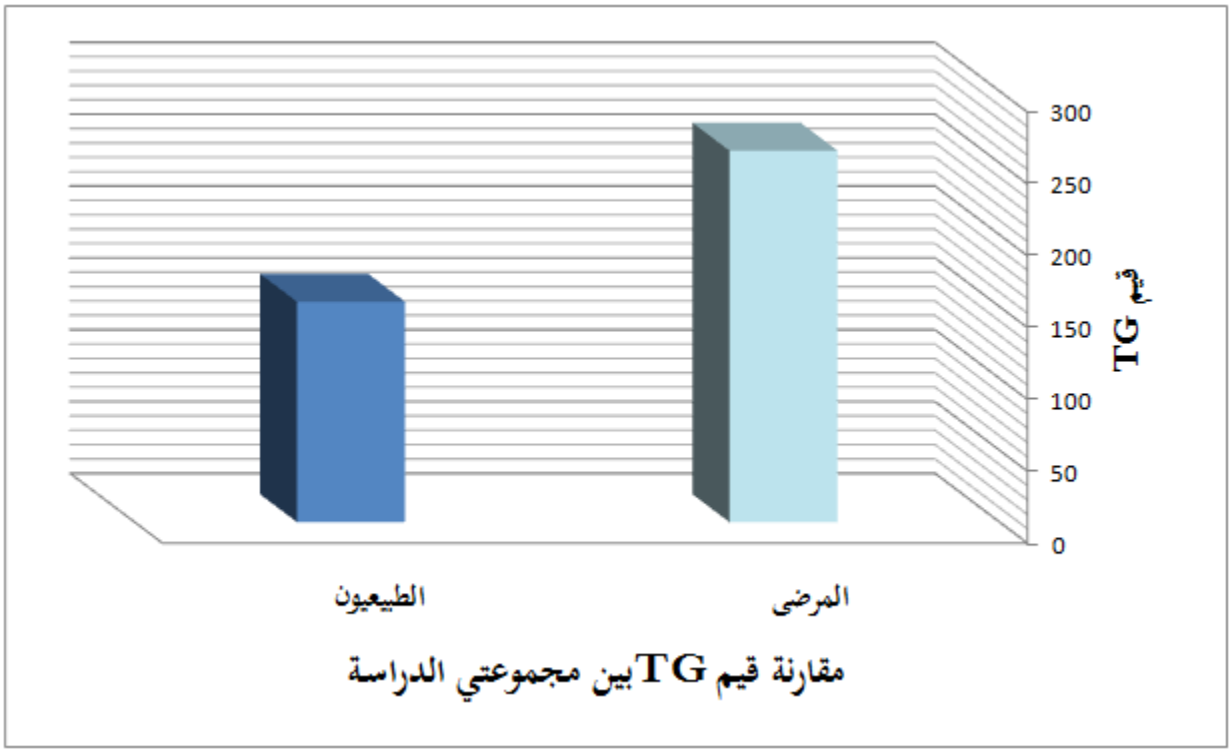
مقارنة الLDL كذلك لدى الطبيعيين 16,91±87,8 ملغ/دل ولدى المرضى 95,22± 32,12 ملغ/دل مع قيمة P=0,0659 أقل أيضاً من 0.05 وليست ذات أهمية احصائية



بمقارنة قيم HDL لدى الطبيعيين 9,62±39,68 ملغ/دل ولدى المرضى 9,42±34,71 ملغ/د وبحساب P value=0,0034 أقل من 0,05 وبالتالي ذات دلالة احصائية أي يوجد فارق هام احصائياً بقيم HDL بين المجموعتين:



بالنسبة لارقام الشحوم الثلاثية لدى مجوعة الطبيعيين 153,42±27,88 ملغ/دل ولدى مجموعة المرضى 258,62±57,14 ملغ/دل وكانت القيمة P<0,0001 وهي ذات دلالة هامة احصائياً أي يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين بقيم الTG:



المناقشة:

تظهر دراستنا أن نمط اضطراب الشحوم لدى مرضى القصور الكلوي المزمن المعالجين بالتحال الدموي يبين ارتفاعاً في الشحوم الثلاثية وتناقصاً في قيم HDL. . بينما لم تظهر اختلافاً في قيم الكولسترول وLDL

عن الطبيعيين. هذا النمط من الاضطراب يمكن أن يشارك في التصلب العصيدي وبأمراض القلب الوعائية ويمكن ان يزيد المراضة والمواتة في هذه المجموعة بسبب مجموعة من الاضطرابات البنيوية تساهم في زيادة الحدثية التأكسدية ونقص الاليات المضادة للأكسدة مما يساهم في:

1-قبط LDL المؤكسد وبقاياه من قبل الخلايا البالعة والخلايا المقيمة في جدار الأوعية التي مع فشل تحويل الكولسترول المقلوب المتواسط ب HDL يسبب تشكل خلايا بدينة وتصلب عصيدي.

2-انتاج وسائط التهابية واعادة تفعيل Leukocytes و Macrophages استجابة للتفعيل من قبل LDL المؤكسد والفوسفولبيدات المؤدية إلى الالتهاب و الحدثية الالتهابية.

3-انتشار الحدثية التاكسدية من قبل الليبوبروتينات واللبيدات المؤكسدة عن طريق تفعيل سلسلة أكسدة اللبيد.

4-رفع التأثيرات الضارة للحدثية التاكسدية والالتهاب بسبب نقص نشاط HDL المضاد للأكسدة, المضاد للالتهاب والمضاد للتصلب.

5-فشل قدرة VLDL والشيلوميكرونات لتسليم اللبيدات إلى العضلات والنسيج الشحمي مما يسبب ضعف العضلات والدنف التي بشكل شائع تحدث عند مرضى ESRD.

الدراسات العالمية:

1-الدراسة العالمية الأولى 2011[12]:

The open cardiovascular medicine journal

Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Vasilis Tsimihodimos, Zoi Mitrogianni, and Moses Elisaf

Dyslipididemia Associated With Chronic Kidney Disease

تظهر هذه الدراسة تناقص قيم HDL لدى مرضى القصور الكلوي المزمن بكل المراحل وأيضاً ارتفاع Lp(a) أما LDL فقد يكون طبيعي وأحياناً مرتفع أو حتى منخفض. الشيلوميكرونات و VLDL فهي تبدأ بالإرتفاع في المراحل الباكرة من القصور الكلوي وتبلغ أعلى قيمها لدى مرضى القصور الكلوي النهائي وخاصة الخاضعين للتحال الدموي.

الدراسة العالمية الثانية 2011:

Division of Nephrology and Hypertension, Irvine Medical Center, University of California-Irvine, Orange, CA 92868, USA. ndvaziri@uci.edu

Nosratola D.Vaziri, keith Norris

Lipid Disorders and Their Relevance to Outcomes in Chronic Kidney Disease

تظهر هذه الدراسة اضطراب الشحوم عند مرضى القصور الكلوي المزمن كنقص HDL وفشل تصفية VLDL والشيلوميكرونات من قبل العضلات والنسيج الشحمي و مستقلباتهما من قبل الكبد وهذا يؤدي إلى ارتفاع الشحوم الثلاثية. تناقش هذه الدراسة أيضاً علاقة ارتفاع TG, تراكم بقايا IDL والشيلوميكرونات و LDL وبقايا الليبوبروتين بالحدثية التأكسدية وما يضاف إليهم من نقص نشاط HDL المضاد للأكسدة وما ينتج عن كل ذلك من اضطرابات بنيوية تؤسس لاختلاطات القصور الكلوي المزمن الهامة.

الدراسة العالمية الثالثة 2006:

Division of nephrology and hypertension, University of California, Irvine, California

Division of Nephrology and Hypertension, University of California, Irvine, California

Dyslipidemia of Chronic Renal Failuure: The Nature Mechanismms, and Potential Consequences

كانت نتائج هذه الدراسة انخفاض الHDL كولسترول وارتفاع الشحوم الثلاثية, ارتفاع VLDL, IDL, والشيلومييكرونات لدى مرضى القصور الكلوي.

الدراسة العالمية الرابعة 2010:

Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation

Narinder Maheshwari, Muhammad Rafique Ansari, et al

Patern of Lipid Profile in Patients on Maintenance Hemodialysis

وهي الدراسة المشابهة لدراستنا حيث تضمنت مجموعة المرضى 50 مريض ومجموعة الشاهد 25 مريض وكانت نتائجها ارتفاع TG وانخفاض HDL دون أن تظهر فرقا في قيم CHOL و LDL بين المجموعتين.

مقترحات على ضوء الدراسة:

1-أهمية كشف اضطراب اللبيدات عند مرضى التحال الدموي كونه مظهر مميز عندهم يحمل في طياته خطر زائد للتصلب العصيدي

2-وجوب إجراء معايرة مستويات اللبيدات الكمية (TG,TC,LDL,HDL) عندكل مريض تحال دموي لتحديد وجود نمط اضطراب لبيدي محدث للتصلب العصيدي.

3- والبدء بالعلاج المبكر على أساس مجموعة الخطر العالي مع تحقيق المستويات الهدفية المرجوة.

جدول يوضح نتائج الدراسة على مجموعة الشاهد الطبيعيين

CRP	Alb	Creatinine	Urea	Tg	Hdl	Ldl	الكولسترول	Weight	Tall	Gender	Age	
4.00	3.6	0.8	15	180	49	112	170	71	170	m	42	1
2.00	3.6	0.5	13	220	45	110	165	75	175	m	55	2
3.10	2.9	0.6	12	180	49	80	156	76	172	f	65	3
4.50	4.1	0.7	12	151	45	75	110	72	181	m	21	4
3.10	4.3	0.6	13	124	34	72	130	76	182	m	63	5
2.30	4.1	0.8	14	123	42	92	140	74	172	m	54	6
2.40	4	0.4	12	221	56	110	175	76	172	f	61	7
2.60	3.2	0.9	13	154	54	95	165	72	169	f	52	8
2.40	4.6	1.2	10	134	32	68	120	75	175	m	52	9
2.10	4.8	1.2	11	123	44	65	110	74	185	f	56	10

4.10	4.6	0.9	12	156	34	80	135	78	182	m	51	11
2.10	3.9	0.6	23	145	45	102	162	77	177	m	61	12
3.10	4.5	0.4	12	162	50	101	160	74	174	f	43	13
2.60	4.2	0.4	23	175	52	106	168	72	178	m	62	14
1.60	4.6	0.3	15	182	46	67	134	71	165	m	57	15
1.50	3.9	0.8	16	142	45	64	127	74	169	m	52	16
1.30	3.5	0.7	14	135	23	69	123	79	182	m	62	17
1.20	4.1	0.6	11	122	22	116	154	76	182	m	53	18
2.30	5.1	0.5	16	165	56	96	172	72	162	f	52	19
3.10	4.9	1.2	13	155	32	66	135	85	182	m	46	20
2.30	4.6	1.1	11	178	35	60	123	81	167	f	51	21
1.20	4.2	1	16	135	51	97	161	81	172	f	52	22
2.10	4.1	0.9	12	124	35	110	163	73	181	m	57	23
2.30	4.5	0.8	12	165	46	88	145	71	176	f	62	24
2.20	4	0.5	12	125	46	81	166	71	172	m	52	25
4.10	3.5	0.7	14	170	36	106	175	68	171	m	43	26
2.10	3.7	0.5	12	221	58	112	181	74	174	f	54	27
3.00	2.8	0.7	12	170	34	116	164	74	170	f	64	28
4.60	3.8	0.6	11	140	24	84	122	71	181	m	62	29
3.00	4.2	0.7	16	123	34	76	136	75	168	m	64	30
2.40	4.2	0.8	12	112	34	82	141	73	172	m	54	31
2.30	3.9	0.5	13	215	26	112	167	75	171	m	62	32
2.70	3.5	0.8	14	152	27	98	178	73	169	f	51	33
2.50	4.2	1.1	12	124	29	72	139	74	174	m	53	34
2.20	4.7	0.9	12	126	31	69	133	74	182	m	59	35
4.00	4.5	0.8	13	154	35	85	146	78	169	m	52	36
2.30	3.8	0.7	26	145	28	106	168	76	174	m	71	37
3.20	4.2	0.5	13	161	32	90	154	72	176	f	66	38
2.80	4.1	0.6	23	173	40	106	174	71	172	m	61	39
1.80	4.5	0.5	16	181	23	75	138	72	164	m	58	40
1.60	3.8	0.8	14	156	33	68	139	74	168	m	53	41
1.60	3.4	0.7	13	126	36	67	152	79	181	m	61	42
1.30	4.2	0.7	12	124	44	105	162	78	178	m	54	43
2.10	4.6	0.6	15	156	41	85	178	71	161	f	53	44
2.80	4.8	1.2	12	145	36	67	156	85	178	m	49	45
2.10	4.5	1.1	12	174	41	84	145	82	164	f	52	46
1.30	4.1	1.1	14	136	53	78	165	76	167	f	53	47
2.20	4.2	0.8	15	125	49	105	168	76	178	m	56	48
2.10	4.4	0.9	13	162	46	78	140	72	175	f	64	49
2.30	4.2	0.6	12	124	46	82	166	71	171	m	56	50
2.478	4.114	0.746	13.88	153.42	39.68	87.8	151.12	74.8	173.64		55.18	المتوسط
0.835999	0.49115	0.234921	3.317486	27.88028	9.620217	16.90912	19.06021	3.642157	5.941071		7.930026	الانحراف المعياري

القيمة العليا	71		185	85	181	116	58	221	26	1.2	5.1	4.6
القيمة الدنيا	21		161	68	110	60	22	112	10	0.3	2.8	1.2

جدول يوضح نتائج الدراسة على مجموعة الدراسة مرضى القصور الكلوي المزمن الموضوعون على التحال الدموي:

	Age	Gender	Tall	Weight	Duration	السبب	الكولسترول	Ldl	Hdl	Tg	Urea	Creatinine	Alb	crp	ca	p	pth
1	74	m	171	50.50	7	HTN	128	53	37	355	178	10.67	4.10	32	9.7	6.1	556
2	51	m	165	78.00	6	HTN	118	70	28	361	133	13.99	4.10	30	10.2	6.6	425
3	65	f	160	70.00	9	DM	235	165	36	322	98	8.17	4.30	16	9.3	5.8	794
4	25	m	150	45.00	4	B	132	75	30	241	176	14.80	4.00	40	8.6	6.8	1400
5	63	m	160	73.50	5	I	157	80	46	251	153	8.41	4.30	13	8.5	7	360
6	75	m	164	48.00	12	DM	159	90	25	265	88	7.30	3.60	18	8.1	7.2	554
7	32	m	167	44.00	15	D+H	130	75	34	312	165	12.50	3.70	6	9.3	6.9	583
8	60	f	160	90.00	10	DM	202	121	38	322	172	11.20	3.90	5	10.4	7.3	668
9	34	m	163	50.00	15	B	108	66	28	255	173	9.90	4.00	30	9.5	6.7	987
10	41	m	167	68.00	1.5	HTN	162	95	42	261	159	13.90	4.50	25	8.6	6.1	499
11	74	f	156	67.40	6	HTN	173	99	42	291	107	7.04	3.60	43	9.7	6.9	310
12	66	m	169	80.00	6	DM	187	141	37	364	140	10.20	3.80	26	9.6	7.3	555
13	55	m	170	33.00	5	I	167	111	37	389	191	13.11	3.70	34	8.3	6.8	186
14	72	m	172	51.00	6	HTN	116	65	31	367	149	8.71	3.80	26	9.4	5.7	254
15	49	m	164	77.00	5	D+H	115	62	13	264	268	15.84	4.60	12	8.1	6.7	655
16	49	m	161	68.00	5	HTN	115	62	13	223	268	15.84	4.60	34	10	7.1	327
17	42	m	154	48.00	8	DM	204	130	30	223	136	10.15	4.10	10	9.9	6.8	508
18	56	m	162	72.00	6	I	151	62	28	293	210	14.54	4.30	11	8.5	5.9	365
19	74	m	163	54.00	11	DM	202	97	44	367	160	10.06	4.00	26	8.5	6.9	547
20	60	f	165	46.00	12	HTN	207	120	42	364	144	10.58	4.50	34	8.4	7.2	1800
21	74	f	162	82.00	11	DM	225	154	32	323	173	11.15	4.20	23	9.3	6.7	632
22	54	f	164	56.00	14	G	150	71	40	375	163	11.52	4.30	11	9.6	7	458
23	21	m	169	67.00	1.5	D+H	120	59	31	345	165	10.19	4.20	21	8.5	6.1	246
24	53	f	159	65.00	5	I	180	106	44	223	107	8.64	3.10	23	9.6	5.5	459
25	75	m	170	78.00	7	DM	164	107	31	260	117	8.11	4.10	20	9.3	6.7	587

165	7.2	9.1	16	4.30	6.61	126	278	57	152	239	DM	4	53.00	169	f	70	26
613	6.7	8.4	13	3.90	7.75	117	245	31	76	114	O	6	74.00	165	f	65	27
215	7	8.5	14	3.8	6.75	154	244	25	140	205	HTN	7	72.00	164	m	72	28
638	5.6	9.3	12	4.5	10.45	107	265	14	59	115	P	5	53.00	162	m	53	29
567	6.9	8.6	12	4.2	13.6	211	322	29	70	151	HTN	9	71.00	162	f	62	30
480	7.1	9.4	6	4.20	10.64	176	220	48	55	127	B	4	52.00	169	m	26	31
376	6.6	9.8	11	4.23	13.45	136	226	27	71	123	HTN	10	49.00	156	m	61	32
543	7.1	8.7	13	4.35	8.70	96	285	38	171	225	DM	15	81.00	167	m	71	33
267	6.8	9.5	14	3.90	14.20	174	274	35	87	136	I	7	50.00	172	m	34	34
345	5.8	8.8	6	4.25	8.45	154	268	45	75	154	HTN	10	66.00	168	f	56	35
2021	7.3	8.5	7	3.80	7.60	98	223	36	105	151	HTN	3	62.00	164	m	36	36
564	7	8.6	6	3.80	11.50	162	224	32	74	135	I	7	70.00	163	m	42	37
579	6.6	8.5	8	3.90	11.60	175	322	35	134	189	DM	5	56.00	158	f	71	38
426	6.9	9.4	10	4.10	9.80	178	266	29	67	112	G	4	74.00	162	m	65	39
453	7.2	8.8	13	4.20	13.45	155	274	44	106	158	HTN	8	71.00	161	m	59	40
231	7.1	9.1	13	3.80	7.21	108	295	57	96	168	HTN	6	56.00	163	m	68	41
674	5.9	9.2	40	3.70	10.21	142	245	37	154	181	D+H	4	72.00	162	m	49	42
437	6.6	9	14	4.20	12.60	154	311	41	106	161	P	7	49.00	164	m	48	43
175	6.9	9.4	12	3.70	7.12	102	256	54	94	165	DM	8	46.00	167	m	46	44
445	7.3	8.6	16	3.71	10.21	134	322	34	135	181	P	12	85.00	155	m	53	45
235	7	9.6	15	3.65	12.30	185	277	35	105	164	HTN	11	54.00	171	m	68	46
730	6.2	8.4	13	3.45	8.60	148	297	32	64	108	I	13	64.00	163	f	62	47
198	6.6	9.1	14	4.68	15.81	264	224	14	64	121	D+M	9	65.00	166	f	73	48
243	7.1	8.9	11	4.30	14.95	249	301	14	63	114	G	5	75.00	161	f	56	49
176	6	9.1	12	4.20	10.12	139	264	31	122	201	DM	4	54.00	162	m	23	50
573	6.9	9.5	31	4.20	14.20	203	223	29	63	153	DM	6	74.00	168	f	56	51
529	7.1	10.4	32	4.10	10.21	165	103	46	96	195	DM	8	68.00	159	m	71	52
459	6.9	8.5	16	4.60	10.59	145	225	45	123	201	D+H	6	46.00	167	f	68	53
276	7.2	8.8	35	4.10	10.56	178	127	44	142	221	HTN	7	72.00	171	f	64	54
644	6.9	9.6	16	4.32	11.25	165	230	42	74	156	I	5	49.00	171	m	72	55
422	6.6	9.2	19	4.23	10.24	166	295	41	58	122	HTN	5	46.00	165	m	54	56
165	6.8	8.5	8	4.32	14.56	212	169	29	62	152	DM	7	85.00	162	f	63	57
206	7.3	9.4	6	3.90	10.45	162	213	44	98	196	O	13	52.00	159	m	29	58
324	6.1	8.8	26	4.56	10.54	146	256	41	118	205	D+H	12	63.00	163	m	64	59
374	6.6	9.2	24	4.30	11.16	174	118	32	153	221	DM	8	69.00	164	m	68	60
1004	7.2	9.7	43	4.40	11.56	165	264	30	62	154	HTN	14	76.00	164	m	33	61
506	6.9	8.5	27	4.10	10.12	164	264	44	61	126	I	4	53.00	163	f	62	62
238	6.1	8.3	26	3.00	8.61	105	224	42	95	178	DM	7	76.00	162	m	35	63
764	7.3	8.6	29	4.00	8.09	115	301	30	105	162	G	5	72.00	167	m	42	64
265	6.8	8.9	18	4.20	6.45	127	264	41	142	235	D	7	53.00	154	f	71	65
488	5.3	8.5	27	3.90	7.75	118	197	32	65	118	O	7	72.00	171	m	62	66
199	7.2	9.6	23	4.20	10.79	177	224	48	52	127	HTN	6	49.00	165	m	56	67
356	6.7	9.3	16	4.20	13.85	135	223	29	70	119	DM	4	43.00	164	m	66	68
640	7.2	9.1	16	4.20	8.12	94	260	37	174	230	DM	7	76.00	163	m	53	69
274	7.1	8.9	27	4.10	14.50	174	310	32	85	126	P	5	52.00	167	m	52	70
164	6.9	8.6	23	4.30	8.43	152	267	31	81	155	G	9	66.00	165	m	45	71
523	6	8.9	16	3.70	7.20	87	167	36	90	155	I	10	65.00	161	m	59	72
216	7.1	8.6	24	3.60	12.40	166	225	35	79	132	HTN	9	75.00	162	m	71	73
325	7.3	9.4	21	3.80	11.10	172	226	38	122	205	DM	12	53.00	167	f	62	74
347	6.3	8.7	19	3.90	10.10	174	216	28	65	104	D	5	72.00	159	f	68	75
570	6.8	9.8	18	4.40	13.20	154	295	43	92	156	HTN	6	71.00	168	f	56	76
346	7.3	8.5	16	3.70	7.03	104	260	36	96	171	S	8	46.00	171	m	30	77
245	7	9.1	17	3.90	10.21	141	213	38	132	184	DM	5	72.00	168	f	56	78
1306	6.2	8.5	16	3.70	13.12	192	256	37	102	165	D+H	8	49.00	164	m	68	79
210	6.6	8.3	18	3.85	8.75	145	234	32	65	116	HTN	6	43.00	163	f	72	80
367	6.8	9.6	6	4.70	15.80	256	223	14	62	116	DM	5	78.00	156	f	66	81
356	7	9.1	14	4.50	15.74	264	236	13	63	114	I	8	52.00	163	m	69	82
198	6.3	9.3	13	4.10	10.14	137	225	31	131	189	S	6	66.00	165	m	56	83

409	6.9	8.8	19	4.20	14.51	212	245	27	61	133	G	10	65.00	167	f	59	84
280	7.4	9.8	14	4.10	10.64	161	230	32	97	175	HTN	10	78.00	161	m	32	85
860	7.3	8.9	9	4.30	10.45	142	295	32	121	180	DM	9	53.00	163	m	62	86
298	6.7	8.4	8	4.10	10.56	172	230	42	152	221	D+H	12	74.00	168	m	66	87
334	7.1	10.1	11	4.20	11.53	164	321	41	72	123	O	6	72.00	158	m	36	88
558	6.8	9.2	13	4.30	10.21	164	256	41	61	110	I	4	46.00	168	f	58	89
378	6.4	8.5	12	3.80	7.05	106	236	41	99	178	DM	7	73.00	170	m	45	90
289	7	9.4	16	3.85	10.42	145	223	39	146	194	P	3	49.00	166	m	41	91
390	6.8	10.1	32	3.70	13.12	192	316	37	112	179	D	7	46.00	168	f	67	92
530	6.2	9.8	16	3.94	8.86	144	225	31	66	114	HTN	4	72.00	163	m	62	93
620	7.1	8.7	15	4.50	15.40	245	127	16	63	115	DM	6	55.00	165	m	63	94
702	6.8	8.8	12	4.40	15.74	264	230	14	62	116	P	7	61.00	167	m	54	95
1056	7	9.5	14	4.10	10.12	136	295	32	135	220	D+H	5	62.00	164	m	62	96
856	6.5	9.1	12	3.60	7.02	109	169	56	96	172	HTN	8	76.00	170	m	61	97
460	6.6	8.9	12	3.70	10.20	142	213	37	142	174	DM	8	71.00	169	f	68	98
323	6.9	8.8	18	3.60	12.60	186	256	35	110	161	DM	8	63.00	168	m	67	99
256	6.5	9.8	16	3.90	8.75	144	118	35	68	108	I	12	56.00	167	m	63	100
489.89	6.741	9.075	18.25	4.0559	10.842	158.99	258.62	34.71	95.22	159.37		7.42	62.61	164.26	#DIV/0!	56.68	المتوسط
311.1138	0.46299 3	0.54241 8	8.90961 9	0.32156 2	2.56833	41.64848	57.14376	9.42412	32.11739	37.13167		3.04	12.32	4.396096	#DIV/0!	13.68615	الانحراف المعياري
2021	7.4	10.4	43	4.7	15.84	268	389	57	174	239		15.00	90.00	172	0	75	القيمة العليا
164	5.3	8.1	5	3	6.45	87	103	13	52	104		1.50	33.00	150	0	21	القيمة الدنيا

DM السكري,HTN الضغط الشرياني ,D+M السكري والضغط الشرياني,I مجهول السبب,B جذر مثاني حالبي,P كلية عديدة الكيسات,G التهاب كبب وكلية,O انسدادي,D دوائي,S التهاب كلية خلالي.

المراجع:

1-Patrick C.Alguire, Amanda Neiley, Sean McKinney, et al. MKSAP 15 Nephrology. American College of Physicians 2009:81-84.

2- Whaley-connell AT, Stevens JR, Stevens LA, et al.CKD in the United states: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. Am J Kidney Dis 2008; 51(suppl 2); S13-20.

3- United States Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD, 2010.

4- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med. 2004;351:1296-1305.

5-Klausen KP, Scharling H, Jensen JS. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. J Intern Med. 2006;260:231–7.

6- Magnus P, Beaglehole R. The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth. Arch Intern Med. 2001;161:2657–60.

7- Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. Kidney Int. 2002;62:1524–38.

8- Iseki K,Yamazato M,et al.Hypocholesterolemia is asignificant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients.Kidney Int2002;61:1887-93.

9- Liu Y, Coresh J, Eustace JA,et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: Role of inflammation and malnutrition.JAMA 2004; 291:451-9.

10- kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. Kidney 2003; 63(3):793-808.

11- Narinder Maheshwari, Muhammad Rafique Ansari, et al. Pattern of lipid profile in patients on maintenance hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(3):565-570.

12- Vasilis Tsimihodimos, Zoi Mitrogianni, and Moses Elisaf. Dyslipididemia Associated With Chronic Kidney Disease. The open cardiovascular medicine journal 2011;5:41-48.

13- Nosratola D.Vaziri, keith Norris. Lipid Disorders and Their Relevance to Outcomes in Chronic Kidney Disease. Advances in chronic kidney disease 2011;31:189-196.

14- Ballantyne, CM, Grundy, SM, Oberman, A, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:208.

15- Tsimihodimos V, Dounousi E, Siamopoulos KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease an approach to pathogenesis and treatment. Am J Nephrol. 2008;28:958–73.

16- Kaysen GA. Lipid and lipoprotein metabolism in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2009;19:73–7.

17- *Attman PO**, Samuelsson O, and Alaupovic P.** Lipoprotein metabolism and renal failure. Am J Kidney Dis 21: 573–592, 1993.*

18- *Heuck CC**, Liersch M, Ritz E, Stegmeier K, Wirth A, and Mehls O.** Hyperlipoproteinemia in experimental chronic renal insufficiency in the rat. Kidney Int 14: 142–150, 1978*

*19- Majumdar A **and Wheeler DC.** Lipid abnormalities in renal disease. J R Soc Med 93: 178–182, 2000.*

*20- Shoji T**, Nishizawa Y, Nishitani H, Billheimer JT, and Sturley SL.** Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. Kidney Int 41: 1653–1661, 1992.*

21- Attman PO, Samuelsson O. Dyslipidemia of kidney disease. Curr Opin Lipidol. 2009;20:293–9.

22- Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007;18:1246–61.

23- Rader DJ: Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest 2006;116:3090–3100.

24- Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al: Inflammatory/anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-denisty lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. Circulation 2003;108:2751–2756.

25- Fielding CJ, Fielding PE: Cellular cholesterol efflux. Biochim Biophys Acta 2001;1533:175–189.

26- *Klin M**, Smogorzewski M, Ni Z, Zhang G, and Massry SG.** Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. J Clin Invest 97: 2167–2173, 1996.*

*27- Goldberg A**, Sherrard DJ, and Brunzell JD.** Adipose tissue lipoprotein lipase in chronic hemodialysis: role in plasma triglyceride metabolism. J Clin Endocrinol Metab 47: 1173–1182, 1978.*

*28- Guarnieri GF**, Moracchiello M, Campanacci L, Ursini F, Ferri L, Valente M, and Gregolin C.** Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in chronic uremia. Kidney Int Suppl 13: S26–S30, 1978.*

*29- McLeod R**, Reeve CE, and Frohlich J.** Plasma lipoproteins and lecithin: cholesterol acyltransferase distribution in patients on dialysis. Kidney Int 25: 683–688, 1984.*

*30- Kimura H**, Miyazaki R, Imura T, Masunaga S, Suzuki S, Gejyo F, and Yoshida H.** Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels. Kidney Int 64: 1829–1837, 2003.*

31- . Milionis HJ, Elisaf MS, Tselepis A, Bairaktari E, Karabina SA, Siamopoulos KC. Apolipoprotein(a) phenotypes and lipoprotein(a) concentrations in patients with renal failure. Am J Kidney Dis. 1999;33:1100–6.

32- Vaziri ND, Liang K. Down-regulation of tissue lipoprotein lipase expression in experimental chronic renal failure. Kidney Int. 1996;50:1928–35.

33- Cheung AK, Parker CJ, Ren K, Iverius PH. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. Kidney Int. 1996;49:1360–71.

34- Fliser D, Pacini G, Engelleiter R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are already present in patients with incipient renal disease. Kidney Int. 1998;53:1343–7.

35- Charlesworth JA, Kriketos AD, Jones JE, Erlich JH, Campbell LV, Peake PW. Insulin resistance and postprandial triglyceride levels in primary renal disease. Metabolism. 2005;54:821–8.

36- Mordasini R, Frey F, Flury W, Klose G, Greten H. Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. N Engl J Med. 1977;297:1362–66.

37- Huttunen JK, Pasternack A, Vanttinen T, Ehnholm C, Nikkila EA. Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. Effect of hemodialysis on serum lipoproteins and postheparin plasma triglyceride lipases. Acta Med Scand. 1978;204:211–8.

38- Vaziri ND, Deng G, Liang K. Hepatic HDL receptor, SR-B1 and Apo A-I expression in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1999;14:1462–6.

39- Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Down-regulation of hepatic lecithin:cholesterol acyltransferase gene expression in chronic renal failure. Kidney Int. 2001;59:2192–6.

40- Guarnieri GF, Moracchiello M, Campanacci L, et al. Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in chronic uremia. Kidney Int Suppl. 1978;00:S26–S30.

41- Kimura H, Miyazaki R, Imura T, et al. Hepatic lipase mutation may reduce vascular disease prevalence in hemodialysis patients with high CETP levels. Kidney Int. 2003;64:1829–37.

42- Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Wheeler DC. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1998;13:2281–7.

43- Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. Am J Kidney Dis. 2000;35:852–62.

44- Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? Pharmacotherapy. 2007;27:412–24.

45- Brown WV. Expert commentary: the safety of fibrates in lipid-lowering therapy. Am J Cardiol. 2007;99:19C–21C.

46- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007;99:3C–18C.

47- Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. Kidney Int. 2002;61:297–304.

48- Mason NA, Bailie GR, Satayathum S, et al. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005;45:119–26.

49- Goldfarb-Rumyantzev AS, Habib AN, Baird BC, Barenbaum LL, Cheung AK. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis. 2007;50:791–802.

50- Foley RN, Parfirey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32:S112-9.

51- - Deighan CJ,Caslake MJ,McConnell M,Boulton Jones JM,Packard CJ.Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure:origin and extent of small dense low density lipoprotein formation.Am J Kidney Dis 2000;35:852-62.