

## العوامل المسرعة وليس عوامل الخطورة

أحمد التكريتي\*

### الملخص

التصلب العصيدي هو المرض القاتل الأول في الدول المتقدمة، وفي السنوات الأخيرة ازدادت معرفتنا لهذا المرض، وتوجه الاهتمام نحو دراسته، ودراسة العوامل المؤهبة له، والمصطلحات المتعلقة به بالشكل الدقيق العلمي. إنَّ تبديل تسمية العوامل المؤهبة من عوامل الخطورة إلى العوامل المسرعة يُعدُّ الهدف من هذا المقال، إذ إنَّه بالاعتماد على الدراسات والنتائج الموجودة في الأدب الطبي، ونتيجة التعمق في آلية حدوث هذا المرض من الناحية التشريحية المرضية، وسير هذا المرض عند الإنسان يبيِّن أن هذا المرض هو مرض حتمي تسرعه مجموعة عوامل؛ لذلك ارتأينا أنه من الأدق علمياً أن نطلق عليها اسم العوامل المسرعة بدلاً من عوامل الخطورة. الكلمات المفتاحية: التصلب العصيدي، المرض الحتمي، العوامل المسرعة.

\* أستاذ جراحة القلب - رئيس شعبة جراحة القلب في كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

## Accelerating Factors Not Risk Factors

Ahmad Takriti\*

---

### Abstract

Atherosclerosis is the first killer disease in the developed countries. In the last years, our knowledge of this disease has increased dramatically and our focus headed to studying the disease, its predisposing factor and the terms that are linked to it, specifically and scientifically.

Changing the appellation of the predisposing factors, from risk factors to accelerating factors, is the aim of this article.

Based on the studies and results found in the medical literature and in the results of deeply studying the pathology of this disease and its pathway, the human body shows that this disease is an inevitable disease accelerated by a group of factors. Thus, we think it is scientifically more accurate to call these factors accelerating factors instead of risk factors.

**Key words:** atherosclerosis, inevitable disease, accelerating factors.

---

---

\* Professor of heart surgery- head of heart surgery ward in the faculty of medicine – Damascus University

**المقدمة:**

الشريانية فضلاً عن قوى الجريان الصفائحي المضطرب (التي نجدها خاصة في أماكن التفرعات).

حالما تستقر الكريات البيضاء ضمن البطانة تتحول إلى خلايا بالعة رغوية نتيجة قبطها لجزيئات البروتينات الشحمية بالالتقام الخلوي، وبعدها قد يحدث تموت لبعض الخلايا الرغوية نتيجة الموت الخلوي المبرمج، وهذا التمثوت يسبب تشكل مركز غني بالشحوم يسمى المركز النخري، وهذا ما نراه في الآفات التصليبية العصيدية الأكثر تطوراً.

**الدراسات السابقة و نتائجها:**

أظهرت دراسة أجريت على الأبهري والأوعية الإكليلية لأطفال من جنسية أمريكية قتلوا في حوادث سيارات أعمارهم تراوح بين 10-14 عاماً دليلاً على بداية تصلب عصيدى<sup>1</sup>.

وأثبتت في دراسة أخرى على مستوى اليابان تضمنت الأفراد الذين أعمارهم بين شهر حتى 39 عاماً وجود شرائط شحمية (هلال عصيدى) في 29% في الأبهري لمن أعمارهم أقل من سنة، و 3.1% في الأوعية الإكليلية للأطفال الذين أعمارهم من 1-9 سنوات<sup>2</sup>.

في دراسة لـ PDAY استهدفت الأوعية الإكليلية اليمنى والشريان الأبهري من خلال خزعات لـ 2876 فرداً أعمارهم بين 15-34 عاماً شرائط شحمية متطورة ظهرت في الأبهري البطني عند نحو 20% لمن أعمارهم بين 15-19 عاماً وتقريباً بنسبة 40% للأفراد بين 30-34 عاماً، في حين ظهرت في الأوعية الإكليلية اليمنى بنسبة 10% لمن هم بعمر 15-19 عاماً وبنسبة 30% لمن هم بعمر 30-34 عاماً<sup>3</sup>.

إن كلاً من سترونغ Strong وميغيل McGill شرحا الشرايين الأكليلية في أثناء تشريح 458 جثة مريض متوفى أعمارهم بين 1-69 عاماً ووجدوا أن الآفات الشحمية كانت نادرة خلال العقد الأول من الحياة، ولكنها ازدادت تزايداً

ازدادت في السنوات الأخيرة معرفتنا بمرض التصلب الشرياني. التصلب الشرياني هو المرض القاتل الأول المؤدي إلى العجز في البلدان المتقدمة، وذلك باختلاطاته القلبية (نقص التروية القلبية، واحتشاء العضلة القلبية)، العصبية (الحوادث الوعائية الدماغية، والسكتة الدماغية)، الكلوية والحشوية (القصور الكلوي، والاحتشاء المساريقي)، نقص التروية في الطرفين السفليين (الرجل المتقطع). يحتاج مرض التصلب العصيدى إلى مدة مطولة إلى سنين أو حتى عقود حتى يتطور ويتظاهر بعد مدة الصمت الطويلة؛ إمّا بشكل حاد ودراماتيكي، كما هو الحال في الاحتشاء الحاد للعضلة القلبية، والاحتشاء الدماغى أو الموت المفاجئ "الذي قد يكون التظاهرة الأولى للمرض"، أو يمكن أن يتظاهر المرض بشكل مزمن، كما هو الحال في خناق الصدر المستقر، والاعتلال الإقفارى. إن مرض التصلب العصيدى هو مرض يبدأ منذ مراحل الطفولة الأولى؛ إذ إن التشريح المرضى لأوعية أطفال توفوا لأسباب غير قلبية وعائية أثبت وجود مايسمى بالهلال العصيدى التي يعتقد أنها تمثل المرحلة الأولى لتشكيل اللويحة العصيدية، وهي ناتجة عن الزيادة الموضعية للبروتينات الشحمية ضمن البطانة. إلا أن هذا التجمع في هذه المرحلة لا ينتج عن زيادة نسبة هذه البروتينات، أو أذية البطانة المغطية، ولكن تكون نتيجة ارتباط البروتينات الشحمية بمكونات المطرق خارج الخلوي، وغالباً ما ترتبط بالبروتيوغليكان الذي يُبَطِّئ من خروجها من البطانة. تخضع هذه البروتينات الشحمية في أثناء ارتباطها مع المطرق خارج الخلوي الشرياني إلى نوعين من التبدلات الكيميائية، ألا وهي: الأكسدة، والغلكزة الأنزيمية (التي تحدث خصوصاً عند مرضى السكري). ثم إن المرحلة الثانية لتشكيل الهلال العصيدى تتجلى في تجمع الكريات البيض من نوع الوحيدات والخلايا للمفاوية مسهمة بذلك جزيئات الالتصاق على سطح الخلايا البطانية

إن الصفائح ترتبط إلى البطانة المتأذية ويجري تفعيل خلايا العضلات الملساء بعامل النمو المشكل من الصفائح مؤدياً إلى التكاثر الخلوي. هذا وإن البطانة تنتج العديد من الجزيئات الفعالة وعائياً فضلاً عن أكسيد النترت كالأنجيوتنسين 2 والإندوتيلين. تجري موازنة هذه المقبضات من قبل أكسيد النترت، والبروستاسيكلين، والبراديكنين ومركبات أخرى، إمّا منتجة بشكل مباشر، أو تعمل بشكل غير مباشر لتحدث تغييراً في تقبض جدر الأوعية.

إذاً التأثير المؤذي إلى عوامل خطورة مرض CAD الكلاسيكية يعود بشكل جزئي لتأثيرها في وظيفة البطانة<sup>8,9</sup>.  
**دور الالتهاب في التصلب العصيدي:**

التسليم بأن الالتهاب المزمن يمكن أن يؤدي دوراً في الأمراض الإكليلية أصبح شائعاً منذ مدة قصيرة مع أن المفهوم غير حديث فإن Leukocytosis أصبح مرتبطاً بخطورة التصلب العصيدي في الدراسات الوبائية والتجريبية<sup>11</sup>.

أظهرت الدراسات النسيجية الانسدادية للآفات الشريانية الإكليلية الانسدادية زيادة في تسرب الخلايا الالتهابية مثل الخلايا للمفاوية T ووحيدات النوى إلى اللويحة في المناطق التي يحدث فيها تمزق اللويحة<sup>12</sup>. تؤدي السيتوكينات دوراً في درجة الالتهاب، وتنظم هجرة الخلايا وحيدة النوى إلى المسافة تحت البطانة، يتبعها الارتباط بالبطانة من خلال تركيب البروتين الكيميائي الجاذب لوحيدات النوى<sup>1</sup> " Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)" المرحلة قبل السريرية للتصلب العصيدي تتمثل بارتباط الخلايا الالتهابية نتيجة إنتاج جزيئات الالتصاق الوعائية المتوضعة على البطانة التي تربط العناصر الخلوية الجواله قبل الهجرة إلى المسافة تحت البطانة، حيث يطرأ التبديل على البالعات<sup>13</sup>. هذه البالعات تظهر مستقبلات كائنة قادرة على التعرف، وربط عدد من تحت جزيئات البروتينات

سريعاً في العقود اللاحقة لتصبح منتشرة بشكل كلي تقريباً عند الأفراد فوق عمر ال40<sup>4</sup>.

وضعت العديد من النظريات لتفسير آلية تشكل التصلب العصيدي، وكانت نظرية الأذية التي طرحت من قبل فيرنشو Virchow وفون روكيتانسكي Von Rokitansky وطوّرت من قبل روث Ross قد وسعت دور الالتهاب في الأذية كمرحلة ابتدائية للتصلب العصيدي<sup>5</sup>.

إن نظرية الاستجابة للأذية تفرض أن الحديثة البدئية والتطور للويحة العصيدية الإكليلية والمرض الوعائي المحيطي تتضمن استجابة غير محددة، وغير مميزة معرضة بأذية البطانة أو خلل في عملها.

إن نظرية الاستجابة للأذية تؤكد مفهوم المرض الإكليلي الشرياني (Coronary artery disease (CAD) كمتلازمة ذات آليات محتملة متعددة التي يمكن أن تغير من عمل البطانة. هذه الآليات والمسببات تتضمن شذوذات استقلابية مثل (الضغط الشرياني، والسمنة، وخلل الشحمانية أو السكري التي تحدث نتيجة خلل في توازن نفوذية الدسم، والتخثر، وانحلال الفيبرين، والتقبض الوعائي)، الأذية الفيزيائية للبطانة (التي قد تحدث بسبب قوى متبدلة ممزقة متعلقة بارتفاع ضغط الدم)، والأذية المتوسطة المناعية، أو الأذية السمية التي نراها في استنشاق التبغ. ونتيجة هذه الأذيات تعاني البطانة الوعائية من شذوذات وظيفية تلحق بتغيرات شكلية في جدران الأوعية تتضمن توضع الشحوم، والكالسيوم والنسيج الضام.

**دور الأذية البطانة في التصلب العصيدي:**

إن الخلل في وظيفة البطانة المحددة للجهاز الوعائي هي مرحلة قبل سريرية للتصلب العصيدي. إذ إن البطانة تؤدي دوراً كبيراً في تقبض الأوعية<sup>6</sup>. إذ إن أكسيد النترت والذي يتم تصنيعه في البطانة هو عامل مضاد للالتهاب، وموسع للأوعية، ومضاد لتجمع الصفائح<sup>7</sup>.

**التخثر:**

أُثبت الدور الذي يؤديه التخثر داخل الإكليلي الانسدادي في آلية حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة في العديد من التجارب التصويرية الوعائية.

الخلل في عمل الصفائح والشذوذ في عوامل النمو الكلاسيكية والضعف في التوازن الفيبريني رُبطَ جميعاً بالمرض الإكليلي.

**عمل الصفائح:**

تجمع الصفائح هو الخطوة الأولى في آلية حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة التي تتبع تشقق اللويحة الهشة. إن الخلل في وظيفة الصفائح يتشارك مع العديد من عوامل الخطورة الأخرى، مثل: خلل الشحمانية والسكري. كما أن ارتفاع LDL يزيد من خطر تفعيل الصفائح ويؤدي دوراً تفاعلياً في زيادة قابلية مرضى خلل الشحمانية لتشكيل خثرات<sup>18</sup>. الداء السكري قد يزيد من تفعيل الصفائح، ولكنه أيضاً يؤمن قابلية للعلاج الموجه.

**دور التوازن الفيبريني:**

تقوم البطانة بمعادلة التوازن بين تشكيل الخثرة وتحطيمها وخلال إنتاج كل من مفعلات البلازمينوجين، والمثبط الطبيعي لها. قد يؤدي التوازن الطبيعي بين طليعة التخثر والعوامل الحالة للفيبرين دوراً مهماً في تشكيل خثرة إكليلية سادة.

**العوامل المسرعة:**

بيّنت الدراسات التي أجريت على العوامل المسرعة باسم عوامل الخطورة للتصلب العصيدي تأثير كل عامل في تطور المرض وتقدمه، كما صنفت هذه العوامل إلى عوامل غير قابلة للتعديل، وأخرى قابلة للتعديل.

**• العوامل غير القابلة للتعديل****♣ العمر**

مع التقدم بالعمر نعلم أنه يقل معدل البناء، ويكثر الهدم في الشيوخة، وبذلك تقل مرونة الألياف العضلية في الطبقة

الشحمية واستيعابها ولاسيماً البروتين منخفض الكثافة المؤكسد "Oxidized low-density lipoprotein (LDL)" لذلك فإن البالعات تؤدي دور كائنات شحمية موضوعة وتتفاعل مع عوامل نمو وجاذبات كيميائية، مثل: عامل النمو المحدث بالصفائح، وMCP.

**نظرية الانتان ودوره في التصلب العصيدي:**

الدور الذي يُحتمل أن الإنتان يؤديه في التصلب العصيدي دُعِمَ من خلال دراسات وبائية وتجارب استقبالية صغيرة نسبياً.

الملوية البوابية، والفيروس المضخم للخلايا والكلاميديا أُفترضَ بأن جميعها يمكن أن تشارك في زيادة خطر التصلب العصيدي الإكليلي، وذلك في تحليل بعد خاص للدراسة القلبية لهيلسينكي Helsinki التي تضمنت 4081 ذكراً لديه خلل في الشحمانية إذ كانت الإصابة بالكلاميديا عامل خطورة مستقلاً لتطور CAD<sup>14</sup>.

**دور تكاثر العضلات الملساء:**

يعزّز عامل النمو المحدث بالصفائح تكاثر الخلايا العضلية الملساء ومصورات الليف وتفعيلها.

تُنْتِجُ عوامل النمو مثل عامل النمو التحولي B وأيضاً تتفاعل بطرائق معقدة مع العديد من سلالات خلوية لتغير التركيب الفيزيوكيميائي للويحة العصيدية. إنَّ الخلايا العضلية الملساء التي تتوضع في الأصل بالطبقة المتوسطة للوعاء تهاجر إلى المسافة تحت البطانية، وتحول النمط الظاهري القابل للنقل الطبيعي إلى نمط تركيب يمكن أن يصنع عوامل نمو تعدل توضع العناصر الخلوية ومطرس النسيج الضام. للخلايا العضلية الملساء القدرة على الإفراز التي تسمح بالإنتاج والفعل الموضعي للعديد من المتواسطات، مثل: عامل النمو المحدث بالصفائح الذي يحرض التوضع الموسع لمطرس النسيج الضام خارج الخلية، ويؤثر في فعالية التعبير عن المستقبلات الكانسة التي تتعرف LDL المعدل.

والبروجسترون، وكما نعلم للبروجسترون دور كبير كعامل خافض للـLDL.

#### • القصة العائلية

الإصابة بالتصلب العصيدي الإكليلي يميل للتجمع في العائلات. إذ إنه في دراسات ضبطت بقية عوامل الخطورة الأخرى ظهرت السوابق العائلية كعامل مستقل قوي للإصابة بالـCAD. مع أن المرحلة السريرية من CAD لا تظهر بشكل واضح ونموذجي حتى أواسط العمر إلا أن السوابق العائلية للإصابة بـCAD قد تؤثر في بدء التصلب العصيدي في مرحلة الطفولة. إذ إنه في دراسة بالخزعة على 136 طفلاً أعمارهم أقل من سنة، كان التضيق الأساسي في الشريان الإكليلي الأيسر 1.4 مرة أكثر عند الأطفال بسوابق عائلية للـCAD منه عند الأطفال دون سوابق. وهذا كان يُعدُّ فارقاً مهماً إحصائياً إلا أنه لم يوجد أي فارق مهم إحصائياً فيما يتعلق بتضيق لمعة الشريان الإكليلي الأيمن<sup>26</sup>. فضلاً عن أن ارتفاع التوتر الشرياني والسكري اللذين يعدان عاملين مسرعين مهمين في نشوء اللويحة العصيدية قد يكونان مرضين وراثيين. ناهيك عن وجود عائلات ذات شرايين ضيقة بالأصل.

#### • العوامل القابلة للتعديل

##### • التدخين

تُحسب كمية التدخين لدى المرضى وفق قانون باكيت/ سنة (ناتج جداء عدد السجائر "الباكيت" المدخنة يومياً بعدد سنوات التدخين). إن التدخين يضاعف تأثير بقية عوامل الخطورة، ويقدر بأنه السبب تقريباً لـ20% من أسباب الوفيات بالأمراض القلبية في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1990<sup>27</sup>. أشارت دراسة فرامنغهام القلبية إلى أن الوفيات بالأمراض القلبية ارتفعت 18% عند الرجال و31% عند النساء لكل 10 سجائر مدخنة يومياً<sup>28</sup>. فضلاً عن أن استخدام منتجات التبغ عند الأفراد الذين لديهم عوامل خطورة أخرى له تأثير تآزري في معدل الوفاة في الأمراض

المتوسطة (تقل الألياف المرنة، ويزداد النسيج الليفي، ممّا يؤدي إلى ضعف عمل الطبقة المتوسطة) هذا وإن قلة مرونة الشرايين مع وجود جريان دموي قوي ومضطرب يؤدي إلى أذية الخلايا البطانية التي تسمح بدورها بمرور البالعات والمواد الشحمية إلى الطبقة البطانية لتبدأ تشكيل اللويحة العصيدية. تقريباً 4/5 من الاحتشاءات القلبية تحدث عند المرضى الذين أعمارهم 65 عاماً أو أكبر<sup>20</sup>. وذلك بسبب زيادة الخطورة قصيرة الأمد لحدوث CAD عند المرضى الكهول والمتوسطين في العمر. إن إنقاص عوامل الخطورة القابلة للتعديل عند هذه الفئة له احتمالية أعلى في إنقاص حدوث الـCAD في مدة أقصر منها عند المرضى الأصغر سناً ويملكون عوامل خطورة مشابهة. فعلى سبيل المثال الزيادة في الوفاة بسبب الـCAD التي تعزى إلى ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم تزيد أكثر خمس مرات مع التقدم في العمر، كما ظهر في دراسة كايزر Kaiser للأمراض القلبية الإكليلية عند البالغين التي أجرت الدراسة على 2746 ذكراً أعمارهم بين 60-79 سنة<sup>21</sup>.

##### • الجنس

أظهرت دراسة فرامينغهام للقلب Framingham heart study التي جرت فيها المتابعة مدة 26 سنة لرجال ونساء أعمارهم بين 35-84 سنة أن المراضة في CAD أكثر مرتين عند الرجال منه عند النساء، و60% من الحوادث الإكليلية وقعت عند الرجال<sup>22</sup>. كما أن المرحلة العرضية للـCAD تحدث بشكلها النموذجي قبل عشر سنوات عند الرجال مقارنة بالنساء، إلا أن حادثة CAD تتسارع بشكل أكبر في النساء بعد سن اليأس، علماً أن للنساء العوامل القابلة للتعديل نفسها كالتي عند الرجال<sup>23</sup>. إلا أنه وجد أن الداء السكري له تأثير أكبر كعامل خطورة عند النساء منه عند الرجال<sup>24</sup>. وكذلك الحال بالنسبة إلى معدلات الـHDL المنخفضة، ومعدلات الشحوم الثلاثية المرتفعة<sup>25</sup>. يعود ما سبق إلى أن في سن النشاط الجنسي يكون هناك توازن بين الأستروجين

القلبي<sup>32</sup>. يحدث التصلب العصيدي بشكل أبكر وأكثر عند المرضى السكريين. كما أن النساء السكريات لا يشاركن نظرائهن في الحماية المتواسطة بالجنس والهرمونات الأنثوية من الأمراض الوعائية الإكليلية قبل سن الطمث. علماً أن السكري يحدث كثيراً بوجود عوامل خطورة أخرى غالباً قابلة للتعديل.

#### ● التمارين الرياضية

أظهرت ممارسة التمارين الفيزيائية اليومية انخفاضاً في معدل CAD في عدد من الدراسات الوعائية<sup>33</sup>. في تحليل تلوي لدراسات قارنت حاد CAD في مهن ذات مستوى نشاط فيزيائي مختلف أثبتت أن الخطر النسبي للموت ب CAD كان 1.9 لذوي المهن الثابتة مقارنة بالمهن التي تتطلب نشاطاً فيزيائياً<sup>34</sup>.

#### ● البدانة

إن خطر السمنة على الصحة لا يزيد فقط بشدتها وإنما أيضاً يتأثر بتوزع دهون الجسم<sup>35</sup>. البدانة الحشوية المتمثلة بتوضع كثيف للدهون في البطن تحمل خطراً أكبر للأمراض القلبية الوعائية<sup>36</sup>. أظهرت دراسة فرامنغ القلبية أن البدانة عامل خطورة مستقل، وأن الحوادث الوعائية القلبية تحدث بمعدل مرتين عند الذكور إلى 2.5 مرة عند النساء ممن يعانون من السمنة<sup>37</sup>.

#### ● نوع الشخصية والشدة

إن الدور الذي يؤديه نوع الشخصية<sup>38</sup>، والشدة العاطفية<sup>39</sup>. كعامل خطورة لل CAD يبقى محل جدل، فالأشخاص ذوو الشخصية من النمط A (من النوع التنافسي بشدة والطموح الذي يعيش في صراع دائم مع مجتمعهم) كانت لديهم خطورة مستقلة للإصابة بمرض قلبي إكليلي بدراسة استمرت 8.5 سنة على 3154 ذكراً أعمارهم بين 39-59 ودون أي إشارة إلى الإصابة ب CAD، وتعادل ضعف الخطورة مقارنة بالأشخاص من النمط B (ذوي شخصية سلبية وأقل تفاعلاً مع المحيط)<sup>40</sup>. الشدة العاطفية والنفسية من الصعب تقديرها

القلبية. إن التدخين يقلل من مستوى ال HDL في الدم، ففي دراسة وبائية رقابية لمستويات ال HDL كانت بنسبة 12% أقل عند الرجال المدخنين، وأقل ب 7% عند النساء المدخنات مقارنة بغير المدخنين من الرجال والنساء<sup>29</sup>، والتدخين يزيد من الالتهاب، والتخثر والتشنج الوعائي كما يعد رافعاً للضغط وكوليسترول الدم.

#### ● ارتفاع التوتر الشرياني

أثبتت العديد من الدراسات الوعائية الرقابية علاقة بين ارتفاع الضغط والحوادث القلبية الوعائية. وفي تحليل تلوي لتسع دراسات استقبلية شملت تقريباً 420,000 فرد دون أي علامة سابقة على مرض قلبي وعائي، أو سكتة وجرت متابعتهم على مدى 10 سنوات أُثبت ارتباط مستوى الضغط الرئيسي مع حوادث قلبية واحتشاءات قلبية غير مميتة<sup>30</sup>. إذ إن الخطر النسبي لتطوير مرض قلبي عند الأشخاص الذين لديهم الحد الأعلى لمعدل الضغط الانبساطي (105 mmhg) كانت أكبر ب 5 إلى 6 مرات من الأشخاص الذين لديهم الحد الأدنى (75 mmhg)، وبذلك إن كل 7.5 mmhg فرقا في الضغط الانبساطي يترافق مع خطورة تطوير مرض قلبي بما يعادل 29% بشكل متوقع<sup>31</sup>. كما أن ارتفاع التوتر الشرياني يسرع من التصلب والتصلب يؤدي إلى ارتفاع الضغط الشرياني.

#### ● السكري

تعد أمراض الأوعية الإكليلية أحد أهم الاختلاطات للسكري من النمط الأول والثاني. إذ إنّه في دراسة رانشو- برنارد Rancho-Bernard التي اعتمدت على متابعة 334 رجلاً وإمراة يعانون من السكري، النمط الثاني غير المعتمد على الأنسولين NIDDM مدة 14 سنة مقارنة إياهم مع 2137 رجلاً وإمراة لا يعانون من مرض السكري، كانت الخطورة النسبية للوفاة بمرض وعائي إكليلي تقدر 1.9 عند الرجال، و 2.3 عند النساء السكريات مقارنة بالرجال والنساء غير السكريين بعد التعديل لباقي عوامل خطورة المرض

كمياً إلا أنه ظهر أنها تزيد فعالية الودي مسببة بذلك تسرعاً قلبياً غير ملائم، وارتفاع توتر شرياني، وخطراً متزايداً بطريقة غير مباشرة<sup>41</sup>.

#### ▲ ارتفاع مستوى الكوليسترول

خلل الشحمانية ذو العلاقة الأكثر وضوحاً لرفع معدل خطورة الإصابة ب CAD هو ارتفاع مستوى الكوليسترول، وبشكل خاص ارتفاع مستويات الكوليسترول المحمولة في LDL إذ إنَّ LDL يحوي تقريباً 70% من كوليسترول الدم، وهو الهدف الأول في التدخل العلاجي في the guidelines of the second adult treatment of the NCEP<sup>44,45</sup>

العلاقة بين مستوى الكوليسترول الكلي والأمراض القلبية ليست محدودة بالجنس أو العرق، كما أظهرته دراسة أُجريت على سبعة بلدان والتي حددت أن المناطق مثل اليابان والبلدان حول المتوسط حيث الحمية الغذائية قليلة الدهون المشبعة، ومعدل مستوى الكوليسترول البلازما نسبياً منخفض ومن ثمَّ نسبة الوفيات بالأمراض القلبية منخفضة مقارنة بالبلدان مثل فنلندا والولايات المتحدة الأمريكية إذ كل من مستوى الكوليسترول في البلازما والوفيات بالأمراض القلبية مرتفع<sup>46</sup>.

وفي دراسة مشابهة ني هون - سان على رجال يابانيين انتقلوا للعيش في أمريكا، وكان استهلاكهم للكوليسترول والدهون أعلى من الرجال اليابانيين القاطنين في اليابان<sup>47</sup>. كانت مستويات الكوليسترول الكلي لديهم أعلى<sup>48</sup>. ومعدل وقوع أعلى للاحتشاء والوفيات ب CAD<sup>49</sup>.

#### ▲ استقلاب البروتين الشحمي منخفض الكثافة

LDL هو الحامل الأكبر للكوليسترول إلى المحيط، ويؤمن الكوليسترول الأساسي من أجل سلامة النسيج العصبي، وتصنيع الستيروئيدات والغشاء الخلوي. إن Apo B100 على سطح LDL يسمح بالتعرف، والربط، وإزالة البروتين الشحمي بواسطة مستقبلات B/E. فضلاً عن دور مستوى الكوليسترول كعامل خطورة، فإن تركيب الكوليسترول أيضاً يؤدي دوراً، فالشحوم الثلاثية يمكن أن تتحول من

#### ▲ الفيبرونوجين

مع أن معدلات الفيبرونوجين المرتفعة تحدث بشكل مرافق لعوامل الخطورة الأخرى "التدخين، وارتفاع الضغط والسمنة إلا أن الفيبرونوجين يعدُّ عامل خطورة مستقلاً ل CAD<sup>42</sup>.

#### ▲ الهيموسيتئين

هو مرض جيني نادر يتشارك مع أذية وعائية منتشرة وتحتر شرياني شامل. دور الأذية الوعائية في الهيموسيتئين قاد إلى المفهوم أن مستويات الهيموسيتئين المرتفعة قد تؤدي دوراً بتشكيل التصلب العصيدي. رُبطت المستويات الدورانية للهيموسيتئين مع خطر حدوث التصلب العصيدي عند ضبط عوامل الخطورة الأخرى، ويمكن عدُّها عامل خطورة جديداً<sup>43</sup>.

#### ▲ خلل الشحمانية

تنقل الشحوم عبر البلازما بواسطة جزيئات بروتينات دسمة (معقد قابل للانحلال في الدم لجزيئات نواتها مؤلفة من الكوليسترول المؤستر، والشحوم الثلاثية مغطاة بسطح أحادي الطبقة من الفوسفوليبيد، والكوليسترول الحر، apolipoprotein.

البروتينات الشحمية الأكثر أهمية هي الكيلوميكرونات، HDL, IDL, LDL, VLDL تُصنَّفُ حسب المحتوى الدم، والكثافة، وحجم الطرد المركزي الفائق، والحركية في الرحلان الكهربائي والبروتين السطحي. يختلف تأثير البروتينات الشحمية وإسهامها في تطور التصلب العصيدي، إذ إنَّ البروتينات الشحمية الغنية بالشحوم الثلاثية والكيلوميكرونات VLDL لا تُعدُّ عامل خطورة إلا أن بقايا التحلل الشحمي وIDL يعتقد أنها تُعدُّ عامل خطورة، ولكن LDL والنواتج الانتهاجية لاستقلاب VLDL والليبوبروتين a



فوق 30 ملغ / دل يُعدُّ بشكل عام مرتفعاً وأكثر من 90% من التغيرات في مستويات LP a أثبتت أنها وراثية وتعود إلى تغيرات في جينة Apo a<sup>57</sup>. في حين 10% تعود إلى تغيرات في جينات أخرى مثل جينة مستقبلات B/E. إن الآلية التي من خلالها LP a يزيد خطورة CAD معقدة، قد يتداخل في تكوين البلازمين بسبب البنية المتماثلة بين apo a والبلازمينوجين<sup>58</sup>. إن علاج LP a المرتفع يُعدُّ مشكلة إذ إن أغلب العوامل المنظمة للشحوم لا يبدو أنها تخفض الـ LP a ماعدا حمض النيكوتين، والأستروجين، ونيومايسين والبيزافايبرات<sup>59</sup>. مع أن خفض مستويات LP a نظرياً ملفت إلا أن التأثير السريري لم يُحدّد لأن الاختبارات السريرية المحددة لقياس الـ LP a غير متاحة بشكل كبير، والأهمية السريرية في التغيرات بمستوى الـ LP a غير معروفة الـ NCEP، لذلك لا ننصح بقياسات دورية لهذا البروتين الشحمي في وقتنا هذا.

#### المناقشة:

مما تقدم وغيره من المعلومات الواسعة والبحوث العديدة المتخصصة بالتصلب العصيدي وجدنا أنه من الأفضل أن نسمي العوامل بالعوامل المسرعة بدلاً من عوامل الخطورة وذلك للأسباب الآتية:

- إن مرض التصلب العصيدي سيصيب شرايين الناس كلّهم بغض النظر عن وجود عوامل مؤهبة أو مسرعة له؛ وذلك لمجرد تقدم الإنسان بالعمر.
- تصلب الشرايين هو مرض حتمي أي إنّه "هرم الشرايين"
- إذا لم يصب الإنسان بأي مرض في حياته أو حادث سيموت بمرض التصلب واختلاطاته (القلبية، الدماغية) مهما طال عمره.

إن وجود أي عامل من العوامل المسرعة سيسرع من مرض التصلب العصيدي، وكلما زادت العوامل المسرعة عند الإنسان حدث المرض بشكل أسرع وفي سن أبكر، وتكون

الكيلوميكرونات VLDL إلى LDL من خلال تفاعل التحول الإستيري البروتيني CETD، وبشكل مستمر هدرلة الشحوم من قبل الكبد بإنتاج جزيئات LDL التي تكون أصغر وأكثر كثافة من الطبيعي. LDL الكبير والأقل كثافة تسيطر في ارتفاع LDL من تحت النمط A أما جزيئات الـ LDL الصغيرة والكثيفة فتسيطر في تحت النمط B<sup>50</sup>. كما أن تحت النمط B يتشارك مع زيادة خطر الاحتشاء القلبي<sup>51</sup>. يظهر التأثير الجيني والوراثي في 33-50% من التغيرات في تحت نمط LDL<sup>52</sup>. مشيراً إلى وجود عوامل بيئية، ومنه احتمالية وجود عوامل قابلة للتعديل. يظهر LDL قليل الكثافة بشكل متكرر بالتشارك مع ارتفاع مستويات الشحوم الثلاثية، ومستويات HDL المنخفضة، والسمنة الجذعية وارتفاع الضغط، كما أن الأشخاص الذين لديهم LDL من تحت النمط B كانوا أكثر مقاومة للأنسولين من الأشخاص ضمن زمرة تحت النمط A<sup>53</sup>.

#### ■ مستويات البروتين الشحمي عالي الكثافة المنخفضة

لا علاقة بين مستويات HDL، وخطورة الـ CAD هي علاقة عكسية، كما تم إثباته في العديد من الدراسات الوبائية. على سبيل المثال في دراسة فرامنغام للقلب كان الذكور والإناث مع مستوى HDL 35 ملغ/دل أو أقل ذوي خطورة أكثر بثمانية مرات لحدوث CAD مقارنة بالرجال والنساء الذين لديهم مستوى HDL بمقدار 65 ملغ /دل أو أكثر<sup>54</sup>. يقدر أن كل زيادة قدرها 1 ملغ /دل بمستوى HDL يقلل خطر الـ CAD 2% عند الذكور و3% عند الإناث<sup>55</sup>. مستويات HDL يمكن أن تنخفض بالتدخين واستخدام الأدوية والحمية عالية الشحوم غير المشبعة المتعددة.

ظهر ارتفاع البروتين الشحمي ألفا. ومستويات البروتين الشحمي ألفا LP a بالعديد من التجارب السريرية retrospective كعامل خطورة مستقل للـ CAD<sup>56</sup>. إذ إن LP a مطابق بنيوياً للـ LDL مع إضافة جزيء apo a مرتبط برابطة ثنائية الفوسفات إلى APO B-100، وإن أي مستوى

الآفات الناتجة في الشرايين الإكليلية أكثر شدة وتعدداً، كما أيضاً بناء على ما تقدم يمكننا القول: إنَّ العمر الحقيقي تكون الإصابات منتشرة وطويلة. للإنسان هو عمر شرايينه، وليس العمر المسجل في شهادة الولادة.

#### References

1. Stany HC. Evolutionel progression of atherosclerosis lesions in coronary arteries in children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (suppl 1): 119-32.
2. Tanaka k, Masudaj. Imamara T, etal. A nation-wide study of atherosclerosis in infoents children and young adults in japan. *Atherosclerosis* 1988; 72: 143-56.
3. Mc Gill HC Jr, Mc Mahan CA, zieske AW, etal. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in yoeth. The pathobiological Determinants of atherosclerosis in yoeth (PDAY) research group. *Arterioscler thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1998-2004.
4. Holman RL, Mc Gill HC, strong JP Geer JC. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesion as seen in New Orleans in the middle of the 20<sup>th</sup> century. *Am J Pathol* 1958; 34: 209-29.
5. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
6. Furchgott RF. Endothelium – derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999; 19: 235-251.
7. Uorens S, Nava E. cardio vascular disease and the nitric oxide pathway. *Curv vasc pharmacol* 2003; 1: 335-346.
8. Traupe T. Ortmann J, Munter k, Barton M. Endothelial therapy of atherosclerosis and its risk factors. *Curv vasc pharmacol* 2003; 1: 111-121.
9. Gonzalez MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardio vascular disease *AM J Med* 2003; 115: 995-1065.
10. Madjid M, Awan I, willerson JT, casscells SW. leukocyte count and coronary heart disease implications for risk assessment. *J Am coll cardiol* 2004; 44: 1945-1956.
11. Ikeda U. inflammation and coronary artery disease. *Curv vasc pharmacol* 2003; 1: 65-70.
12. Ballantyne CM, Entman ML. soluble adnesion no lecules and the search for bio markers for atherosclerosis. *Circulation* 2002; 106: 766-767.
13. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-178
14. Pokrovskaiia Eu. Final confirmation of inefficiency of anti biotics in secondary prevention of coronary heart disease. Results of prove IT (gatifloxacin trial) and ACES. *Kardiologila* 2004; 44: 82-83.
15. Col well JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardio vascwlar disease in diabetes mellitus. *Am J. cardiovasc. Drugs* 2004; 4: 87-106.
16. American heart association. Heart and stroke facts: 1995 statistical supplement. Dallas, American heart association 1994.
17. Rubin, S.M, Sidney, S, Black, D.M, etal: High blood cholesterol in elderly men and excess risk for coronary heart disease. *Ann. Intern Med.* 113: 916, 1990.
18. Lemer, D. J, and Kannel, W.B: patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in sexes: A 26 year follow – up of the Framingham population. *AM, heart J.* 111: 383, 1986.
19. Brezinka, v, and padmos, I: coronary heart disease risk factors in women. *Eur. Heart J.* 15: 1871, 1994.
20. Kannel, w. B, and Mc Gee D.L: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardio vascular disease: the Framingham study. *Diabetes care* 2: 120, 1979.
21. Castell: W. P: Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am. J. cardiol.* 70: 3H, 1992.
22. Kaprio, J., norio, R., pesonen, E., and sarna, S.: Intimal thichening of the coronary arteries in infants in relation to family history of coronary arters disease. *Circulation* 87: 1960, 1993.
23. Smoking related deaths and financial costs: estimates for 1990. *Reved.* Washington. D. C. , office of technology assessment, 1993.
24. Kannel, W. B. , and Higgins, M.: smoking and Hypertension as predictors of cardio vascular risk in population studies . I. *Hypertension, suppl.* 8: S3, 1990.
25. Sigurdsson, G. , Jr. , gudnason, V., Sigurdsson, G., and humphris, S. E. , :interaction between apolymorphism of apo A1 promoter region and smoking determines plasma levels of HDL and apo A1 arterioscler. *Thromb* 12: 1017, 1992.

26. Mac Mahan, S., Peto, R., Cutler, J., et al. : Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 1. Prolonged differences in Blood pressure : prospective observational studies correlated for the regression dilution bias *Lancet* 335: 765,1990.
27. Black, H.R.: Metabolic consideration in the choice of the therapy for the patient with hypertension, *AM. Heart J.* 121:707,1991.
28. Barrett-Conner, F.L., Cohn, B.A., Wingard, D.L., and Edelstein, S.L.: why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in woman than in men ? the Rancho Bernardo study. *JAMA* 265:627, 1991.
29. Powell, K.E., Thompson, P.D., Caspersen, C.J., et al.: physical activity and incidence of coronary heart disease. *Annu. Rev. public health* 8:253, 1987.
30. Berlin, J.A., and Colditz, G.A.: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *AM. J. Epidemiol.* 132:612, 1990.
31. Bjorntorp. P.: Obesity and adipose tissue distribution as risk factors for the development of disease \_ a review *Infusion therapie* 17:24, 1990.
32. Larrson. B., Bengtsson, C., Bjorntorp. P., et al.: Is abdominal body fat distribution a major explanation for the sex difference in the incidence of myocardial infraction? The study of men born in 1913 and the study of women. *AM. J. Epidemiol.* 135:266,1992.
33. Hobert. H.B., Feinleib, M., Mc Namara, P.M., and Castelli, W.P.: obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26 year follow -up of participants in the Framingham Heart study. *Circulation* 67:968, 1983.
34. Lacher, B.L.: coronary-prone behavior: type A behavior revisited. *Tex. Heart Inst. J.* 20:143,1993.
35. Littman, A.B.: Review of psychosomatic aspect of cardiovascular disease. *Psychother, psychosom* 60:148, 1993.
36. Rosenman, R.H., Brand, R.J., Jenkins, C.D., et al: coronary heart disease in the western collaborative group study: Final follow up experience of 8 ½ years *J.A.M.A.* 233:872, 1975.
37. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-1085.
38. Ernst, E.: Plasma fibrinogen--- an independent cardiovascular risk factor. *J. Intern, Med.* 227:365, 1990.
39. Laberrere CA, Zaloga GP. C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med* 2004; 117:499-507.
40. Expert panel on detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: summars of the second report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel 2) *J.A.M.A.* 269:3015,1993.
41. National cholesterol education program: second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel 2). *Circulation* 89:1329,1994.
42. Keys, A.(ed.): coronary heart disease in seven countries. American heart association monograph 29. *Circulation* 41(suppl. 1):1,1970.
43. Kagan A., Harris, B. R., Weinklstein, w., Jr., et al.: Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : Demographic, physical, dietary, and biochemical charactoristics, *J, chronic Dis.* 27:345, 1974.
44. Marmot. M.G., Syme, S.L., Kagan, A., et al. : Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California : prevalence of coronary and hypertensive heart disease and associated risk factors. *Am. G. Epidemiol.* 102:514, 1975.
45. Robertson, T.L., Kato, H., Rhoads. G.G., et al. : Epidemiological studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan. Hawaii, and California. : incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *AM.J. Cardiol.* 39:239,1977.

46. Krauss, R. M. : the tangled web of coronary risk factors. *AM. J. Med.* 90(supple. 2A):2A-36S,1991.
47. Austin, M.A., Breslow, J.L., Hennekens, C.H., et al : Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction, *J.A.M.A.* 260: 1917, 1988.
48. Austin, M.A., Genetic epidemiology of low-density lipoprotein subclass phenotype, *Ann, Med.* 24:477. 1992.
49. Reaven, G.M., Chen, Y-D. I., Jeppesen, J., et al.: Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense low density lipoprotein particles, *J., Clin. Invest.* 92:141, 1993.
50. Gordon. T., Castelli. W.P., Hjortland. M.C. et al.: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : the Framingham Study . *AM. J. Med.* 62:707, 1977.
51. Gordon, D.J., Probstfield, J.L., Garrison, R.J., et al.: High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease : Four prospective American studies. *Circulation* 79:8, 1989.
52. Loscalzo, J.: lipoprotein(a): A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis* 10:672, 1990.
53. Boerwinkle, E., Leffert, C.C., Lin, J., et al.: Apolipoprotein(a) accounts for greater than 90% of the variation in plasma lipoprotein(a) concentration, *J., Clin .Invest* 90:52,1992.
54. Loscalze, J., Weinfield, M., Fless, G.M., and scanu , A.M.: Lipoprotein(a), fibrin binding, and plasminogen activation. *Arteriosclerosis* 10:240, 1990.
55. Guraker, A., Hoeg, J.M., Kostner, G., et al.: Levels of lipoprotein LP(a) decline with neomycin and niacin treatment. *Atherosclerosis* 57:293, 1985.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2015/11/11.

تاريخ قبوله للنشر 2016/2/1.