الاكاديمية الالمانية العالمية للطب والابحاث

IGAMR

https://www.the-world-academy-of-medicine-and-/science.com

بسم الله الرحمن الرحيم

ارتفاع البروتين الدهنى (أ) والازمة القلبية لدى الشباب

Lipoprotein(A) بروتوكولات التشخيص والعلاج

في تجمع كبير ضم اهم واكبر منظمات و مراكز ابحاث القلب في ألمانيا وتحت شعار الازمات القلبية لدى الشباب وتحت سن الخمسين تم توجيه الاتهام الى هذه البروتين الدهني والذي يسمى البروتين الدهني (أ) أو Lipoprotein (A) بأنه يشكل عامل خطر فعلي في حدوث الازمات القلبية والسكتات الدماغية لدى من هم في سن الشباب . هذا الاتهام جاء نتيجة لعدد من الأبحاث والدراسات التي شملت عدد كبير جدا من المرضى لتفسير هذه الظاهرة .

إضافة إلى الكوليسترول الضار LDL والدهون الثلاثية Triglycerides في الدم ، فإن البروتين الدهني (أ) هو أيضًا عامل خطر للنوبات القلبية والسكتات الدماغية لدى الجميع ولكن عند الشباب بالذات كانت النتائج مفاجئة. فقد ظهر عند الشباب المصابون بنوبة قلبية في سن أقل من 40 سنة في سياق اختبارات الدم الروتينية أن قيمة البروتين الدهني (أ) كانت عالية بوضوح.

ماهي البروتينات الدهنية بشكل عام (Lipoprotein) ؟

الدهون لا تنتقل بالدم هكذا وبشكل حر بل تحتاج إلى نواقل لتنقلها في مجرى الدم . هذه النواقل تسمى البروتينات الدهنية ويوجد منها بروتينات دهنية عالية الكثافة أو ما يسمى بالكولسترول الحميد HDL وبروتينات دهنية ذات كثافة منخفضة أو مايسمى بالكولسترول الضار LDL.

البروتينات الدهنية تقوم بنقل المواد القايلة للانحلال مثل الكولسترول والشحوم الثلاثية و الاحماض الدهنية والفيتامينات المنحلة بالدهون عبر مجرى الدم .

ماهو البروتين الدهنى أ Lp(a) ؟

ينتمي إلى البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة يشبه في تركيبة الكولسترول ويقوم بنفس وظيفة البروتينات الدهنية الاخرى .

يتكون هذا البروتين الدهني من دهون و بروتينات تسمى

Apolepoprotein A-

Apolepoprotein B 100-

مستوى البروتين الدهنى أ فى الدم Lp (a)

يتم تحديد كمية Lp (a) في الدم من خلال الجينات . الخلفية العرقية تحدث فرقًا في مستواه بالدم (تم العثور على مستويات أقل في بعض السكان بما في ذلك الصينيين واليابانيين ، وأعلى في البعض الآخر بما في ذلك السكان الأفارقة). لا تتأثر مستويات Lp (a) بالعمر أو الجنس . هناك أيضًا "أسباب ثانوية" يمكن أن تؤثر على مستويات Lp (a). وتشمل هذه الحالات مرض الكلى مثل مرض الكلى المزمن (CKD) وقصور الغدة الدرقية.

يتم عادة قياسه بحالات وجود ارتفاع مستواه عند العائلة أو أمراض القلب والأوعية أو ارتفاع الكولسترول حتى جاءت التوصيات الجديدة بقياس قيمته عند الجميع مرة واحدة بالعمر على الأقل

القيمة الطبيعية هي أقل من 30 ملغ/ ديسيلتر وأكثر من ذلك يعتبر مؤشر خطر لحدوث امراض الشرايين واحتشاء القلب والسكتة الدماغية .

ما خطورة هذا البروتين الدهنى

هو عامل خطر مهم للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية و حدوث الاحتشاء و التصلب العصيدي Atherosclerosis في الأوعية الدموية وانسدادها .

سبب الارتفاع لهذا البروتين الدهني هو وراثي ولا تتحكم في مستواه في الدم الأغذية او الأدوية أو التمارين الرياضية . وعادة ما يتضح أيضًا أن أفراد عائلة المصاب قد أصيبوا بنوبات قلبية في سن أصغر . أفراد العائلة قد تشترك بحدوث هذه النوبات في سن مبكرة .حتى عندما يكون الشباب لايحملون عوامل الخطر التقليدية الاخرى مثل الكولسترول الضار LDL

انتبه إلى دهون الدم ، وحدد قيمة Lp (a) هذه هي التوصية بالضبط

توصي المنظمات والمعاهد القلبية في المانيا الاطباء باعتبار Lp (a) كعامل خطر جديد نسبيًا. ولكن يجب أيضًا أن يكون عامة الناس على دراية جيدة بهذا البروتين الدهني إضافة إلى الكوليسترول والشحوم الثلاثية من أجل منع المخاطر التي يتعرض لها القلب والأوعية الدموية في الوقت المناسب "

مالذي يجعل هذا البروتين خطر ؟

كما ذكرنا سابقا فآن البروتين الدهني أ يحوي على Apo (a) Apoprotein A والذي يسبب التهابًا مزمنًا في الأوعية الدموية و تسريع عملية التكلس وحدوث تصلب الشرايين. أيضًا يساهم في حدوث جلطات دموية بسبب لزوجته والتي تكون اكثر من LDL. تزيد هذه الخصائص الخبيثة الثلاثة من خطر حدوث مضاعفات القلب والأوعية الدموية مثل النوبة القلبية والسكتة الدماغية وضيق صمامات القلب و تضيق الأبهر.

دراسة مرجعية شملت اكثر من 40 دراسة مختصة و30 الف مريض وجدت ارتباط واضح بين ارتفاع البروتين الدهني أ و النزف داخل القحف(Intracerebral hemorrhage (ICH و حدوث التصلب في الشرايين الكبيرةatherosclerosis large artery وأمراض القلب والاوعية التصلبية atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) .

دراسة أخرى جديدة شملت اكثر من نصف مليون شخص أظهرت ارتباطه بحدوث السكتة الدماغية الاقفارية والصمات الخثرية الوريدية ischemic stroke and venous thromboembolism (VTE). .

البروتين الدهني (أ) هو اكثر تسببا لتصلبً الشرايين من البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) لأن المكون الإضافي للبروتين الشحمي (أ) والذي ذكرناه سابقا باسم Apolepoprotein (a) قد يؤدي إلى تفاقم تجلط الشرايين عن طريق تعزيز التهاب الأوعية الدموية ويرتبط نشاطه المحتمل المضاد لحل الفبرين بتثبيط البلازمينوجين.

يكون تركيز Lp (a) في الدم في الغالب وراثيًا وبالتالي يظل إلى حد كبير كما هو طوال الحياة. لذلك ليس من الممكن (حتى الآن) خفض مستوى Lp (a) من خلال نمط حياة صحي (الرياضة والتغذية) اوحتى الأدوية. الدراسات السريرية للعلاج الدوائي لـ Lp (a) جارية حاليًا.

من المهم جدًا للأشخاص الذين يعانون من ارتفاع قيمة Lp (a) تقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل عام. حيث ان وجود ارتفاع في قيمة البروتين الدهني أ مع وجود عوامل خطر أخرى مثل التدخين وارتفاع ضغط الدم وزيادة كوليسترول ومرض السكري يزيد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل كبير .

يجب على الأطباء إذا كان تركيز Lp (a) في الدم مرتفعًا ، تشجيع المصابين على تقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل عام عن طريق الإقلاع عن التدخين وممارسة الرياضة بانتظام وتناول الطعام الصحي وتجنب زيادة الوزن.

يجب فحص ضغط الدم وسكر الدم ودهون الدم مثل LDL-C والدهون الثلاثية بانتظام و ينطبق هذا الإجراء أيضًا بشكل خاص على الأشخاص الذين يعانون من زيادة Lp (a) واضطرابات الدورة الدموية نتيجة لتصلب الشرايين و مرض القلب التاجي و انسداد الشرايين المحيطية

وفقًا لتوصيات جمعية تصلب الشرايين الأوروبية (EAS) هناك خطر متزايد عند ما تكون قيم البروتين الدهني أ تتراوح بين 30-50 مجم / ديسيلتر. وفقًا للجمعية فإن ما يصل إلى 20 ٪ من عامة السكان لديهم مستويات مرتفعة .

يجب أن يتم تحديد قيمة Lp (a) لكل شخص بالغ مرة واحدة على الأقل في حياته من خلال فحص الدم حتى يتم معرفة الأشخاص الذين لديهم مستويات عالية والتي ترتبط مع مخاطر عالية نسبيًا للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية .

يجب على جميع البالغين وأفراد الأسرة من متوسطي العمر والشباب المصابين بتكلسات الأوعية الدموية ، والذين يعانون من أمراض القلب التاجية أو يعانون من نوبة قلبية تحديد قيمة هذا البروتين الدهني في دمائهم وخصوصا :

- مرضى تصلب الشرايين قبل سن الستين (رجال)

- في المرضى الذين يعانون من فرط كوليسترول الدم العائلي

- في المرضى الذين يتطور لديهم تصلب الشرايين أو أمراض الشرايين التاجية ، على الرغم من الوصول إلى القيمة المستهدفة لـ LDL-C مع الأدوية

العلاج :

لايوجد حتى الآن على الاقل عقارات فعالة مرخصة (رغم انه يتم استخدام بعض الأدوية غير المرخصة) في تخفيض ارتفاع هذا البروتين الدهني في الدم كما أن الحمية الغذائية والتمارين الرياضية والنمط الحياتي الصحي لا يؤثر في مستواه في الدم .

لذلك يجب على من لديهم قيمة مرتفعة من هذا البروتين الدهني في الوقت الحالي مايلي :

اولا. تجنب عوامل الخطرالأخرى

حيث تتمثل أهم طريقة للتحكم في ارتفاع نسبة البروتين الدهني (أ) في علاج جميع عوامل الخطر الأخرى لأمراض القلب وخاصة LDL (المعروف باسم الكوليسترول الضار).

ثانيا .تشخيص وعلاج الأمراض الأخرى

نظرًا لأن الحالات المرضية الأخرى يمكن أن تؤثر على مستوى Lp (a) مثل مرض الكلى المزمن (CKD) و وقصور الغدة الدرقية ، يجب أن يهدف الطبيب إلى معرفة ما إذا كانت هذه الأمراض موجودة وهو المسبب لارتفاعه.

ثالثا. مراقبة الصحة العامة

نظرًا لأن مستويات Lp (a) تحددها الجينات، فإنها لا تتغير طوال الحياة. عادة لا يتأثر مستواه في الدم بنظامنا الغذائي أو نمط حياتنا.

ومع ذلك ، من المهم أن نكون على دراية بالأشياء الأخرى التي يمكن أن تزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب - مثل زيادة الوزن ، وارتفاع ضغط الدم ، وعدم ممارسة النشاط البدني ، واتباع نظام غذائي غني بالدهون المشبعة ، والتدخين ، والإفراط في شرب الكحول

رابعا. اتباع نظام غذائي صحي

في الوقت الحالي ، لا توجد أدلة كافية لمعرفة ما إذا كان إجراء تغييرات على نظامنا الغذائي يمكن أن يحدث فرقًا ذا مغزى في مستويات Lp (a) لدينا ، ولكن اتباع نظام غذائي صحي يمكن أن يخفض LDL (الكوليسترول الضار) بالإضافة إلى أنواع أخرى من الكوليسترول وعوامل الخطر بالنسبة أمراض القلب ، مثل ضغط الدم. اتبع نظامًا غذائيًا صحيًا لتقليل خطر الإصابة بأمراض القلب بشكل عام.

- قلل من الأطعمة الغنية بالدهون المشبعة واستبدالها بأطعمة غنية بالدهون الصحية غير المشبعة
- تناول الكثير من الفاكهة والخضروات - 5 مرات على الأقل في اليوم
- اختر الأطعمة النشوية المصنوعة من الحبوب الكاملة مثل الأرز البني أو الخبز المصنوع من الحبوب الكاملة أو المعكرونة المصنوعة من الحبوب الكاملة
- تناول حصتين من الأسماك في الأسبوع ، إحداهما دهنية (مثل الماكريل والسردين والسلمون)
- تناول مصادر البروتين النباتية ، مثل البقول والفول والعدس والصويا والمكسرات
- تجنب الأطعمة السكرية مع السكريات المضافة والمشروبات المحلاة
- تشمل الأطعمة المعروفة بخفض الكوليسترول مثل الشوفان والأطعمة المدعمة بالستانولات النباتية والستيرولات
- تعتبر خافضات الدهزن الاخرى ذات تأثير معتدل فقط على مستوى البروتين الدهني أ
- الستاتينات : يوصى أيضًا بتناول دواء مثل الستاتين. لا تقلل الستاتينات من كمية البروتين الدهني (أ) لكنها تقلص حجم البروتينات الدهنية. كما أنها ستخفض مستويات الكوليسترول الضار.

منظمات القلب الالمانية و البريطانية توصي الاطباء بإدارة المستويات المرتفعة عن طريق مايلي

- تقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والسكتة الدماغية بشكل عام
- الحصول على مستوى كوليسترول ضار أقل من 2.5 مليمول / لتر لأولئك الذين يُنظر إليهم على أنهم عاليو الخطورة.

علاجات أخرى

تشمل العلاجات الأخرى المساعدة في خفض مستويات Lp (a) ما يلي:

- مثبطات PCSK9 : تقلل هذه مستوى البروتين الدهني أ من 20-30٪ ، لكنها غير مرخصة حتى الآن ولكن
- عقار جديد وهو antibody proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors
- فصادة البروتين الدهني (غسيل الدم)

يمكن التفكير في غسيل الدم في شكل فصادة البروتين الدهني لمجموعة معينة من المرضى الذين يعانون من أمراض تصلب الشرايين سريعة التطور وتركيزات عالية من Lp (a). الفصادة هي إجراء خارج الجسم يشبه غسيل الكلى. يتم تصفية Lp (a) و LDL-C من الدم خلال 1.5 إلى 3 ساعات. اعتمادًا على تركيز Lp (a) ، يجب إجراء الفصادة أسبوعيًا أو كل أسبوعين لأن قيم

Lp (a) تزداد بسرعة مرة أخرى. بالنسبة للمرضى المصابين الذين عانوا من نوبة قلبية واحدة أو أكثر بسبب الزيادة الكبيرة في مستويات Lp (a) ، تعد الفصادة حاليًا خيارًا لخفض مستويات Lp (a) في الدم بشكل متكرر وبالتالي تجنب نوبة قلبية أخرى.

تتم هذه العمليه عند المرضى الذين لديهم ثلاث معايير

- لديهم قيمة البروتين الدهني أكثر من 60مجم / ديسيلتر
- لديهم دليل على تطور مرض الأوعية الدموية الشريانية من خلال الدورة السريرية والتصوير
- لديهم الكوليسترول الضار في المعدل الطبيعي.

علاجات جديدة قيد البحث:

يوجد حاليًا علاجات جديدة يتم البحث عنها في التجارب السريرية والتي تمنع إنتاج Lp (a) على المستوى الجيني:

- يُعرف أحدها باسم antisense "oligonucleotide" therapy
- يُعرف الآخر باسم small interfering or siRNA (gene silencing) treatment.).

أظهرت النتائج الأخيرة التي تم الإبلاغ عنها في أوائل عام 2022 انخفاضًا في مستويات Lp (a) بين 46٪ و 98٪. ومع ذلك مطلوب المزيد من البحث والدراسة

د.عروة محمد هاني الملي

الاكاديمية الالمانية العالمية للطب والابحاث

المصادر

D.Saleheen, P.C. Haycock, W. Zhao, et al., Apolipoprotein(a) isoform size, analysis, concentration, and coronary artery disease: a mendelian randomisation .Lancet Diabetes Endocrinol. 5 (7) (2017) 524–533

S. Burgess, B.A. Ference, J.R. Staley, et al., Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies a mendelian randomization analysis, JAMA Cardiology 3 (7) (2018) 619–627

D. Wilson, T. Jacobson, P. Jones, et al., Use of lipoprotein(a) in clinical practice: a biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid .Association, J. Clin. Lipidol. 13 (3) (2019) 374–392, https://doi.org/10.1016/j.jacl .Epub 2019 May 17 .

C. Stefanutti, U. Julius, G.F. Watts, et al., Toward an international consensus Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs, J. Clin. Lipidol.2017

National Vascular Disease Prevention Alliance, Guidelines for the Management of .Absolute Cardiovascular Disease Risk, Australian Government Document, 2012

F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano, et al., 2019 ESC/EAS guidelines for the .management of dyslipidaemias, Eur. Heart J. ehz455 (2019) 1–78

T.J. Anderson, J. Gregoire, G.J. Pearson, et al., Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular American .disease in the adult, Can. J. Cardiol. 32 (11) (2016) 1263–1282 2016 College of Cardiology, American heart association task force on clinical practice guidelines. Guideline on the management of blood cholesterol, J. Am. Coll .Cardiol. 73 (24) (2019) e285–e350

S. Tsimikas, S. Fazio, K.C. Ferdinand, et al., NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic

stenosis, J. Am. Coll. Cardiol. 71 (2) (2018) 177–192

R. Clarke, J.F. Peden, J.C. Hopewell, et al., Genetic variants associated with lp(a)

.lipoprotein level and coronary disease, N. Engl. J. Med. 361 (26) (2009)

P.R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen, B.G. Nordestgaard, Genetically

.elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction, JAMA, J. Am

:Med. Assoc. 301 (22) (2009) 2331–2339

Kronenberg F. et al., Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement, European Heart Journal, ehac361, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361

DGFF (Lipid-Liga) (Hg.), Lipoprotein(a) – ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-

.Erkrankungen, Frankfurt a. M. 2022

Buchmann N. et al., Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 270-6; DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0153

Wienbergen H. et al, Dtsch Arztebl 2021; 118(15): [16]; DOI: 10.3238/PersKardio.2021.04.16.05

Video-Clip „Hohes Lipoprotein(a) – Was tun?“ mit Prof. Dr. Ulrich Laufs

(Leipzig): www.youtube.com/watch?v=5NNo64NMjbY&t=

Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association

https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATV.0000000000000147
Lipoprotein(a): a risk factor for atherosclerosis and an emerging therapeutic target

https://heart.bmj.com/content/early/2022/03/13/heartjnl-2021-32070

Clinical Utility of Lipoprotein(a) and *LPA* Genetic Risk Score in Risk Prediction of Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease

https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2771455

Is lipoprotein(a) a risk factor for ischemic stroke and venous thromboembolism?

https://link.springer.com/article/10.1007/s11789-019-00101-8

Lipoprotein(a) a Risk Factor for Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients Younger Than 50 Years of Age

https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/5055/265700/Lipoprotein-a-a-Risk-Factor-for-Venous-Thrombosis

Patientenratgeber Fettstoffwechselstörungen - Lipoprotein(a): ein unabhängiger Risikomarker für Herz-Kreislauferkrankungen. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung der Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., München, Mai 2011.

Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. JAMA. 2009; 302: 412-23.

Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, Roeseler E, Parhofer K, Ramlow W, Koch M, Utermann G, Labarrere CA, Seidel D; Group of Clinical Investigators. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2009; 6: 229-39.

Lipoprotein(a): medical treatment options for an elusive molecule. Parhofer KG. Curr Pharm Des. 2011; 17: 871-6.

Deutsche Herzstiftung

Aktionsbündnis der Deutschen Gesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)

Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-,Kreislauferkrankungen (DGPR)

Deutsche Gesellschaft für Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren ,Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) der LipidHilfe-Lpa

.