Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeş" Timișoara

Disciplina de Fiziopatologie

FIZIOPATOLOGIE

BFKT anul I

LP_04

Explorarea DEZECHILIBRULUI LIPIDIC

2020

OBIECTIVE EDUCAŢIONALE

La sfârşitul acestei lucrări practice, studenţii trebuie să:

- Solicite și să interpreteze parametrii ***profilului lipidic seric (lipidogramei).***
- Determine și să interpreteze ***riscul cardiovascular prin scorul Framingham.***
- Eumere criteriile de ***suspiciune*** ale unei ***hiperlipidemii primare.***
- Enumere cele mai ***frecvente cauze*** de ***liperlipidemie secundară.***
- Enumere criteriile de ***diagnostic*** ale ***sindromului metabolic.***

2

CUPRINS

I. LIPOPROTEINELE
- Definiție, Structură
- Clasificare
- Roluri

II. Profilul LIPIDIC SERIC (Lipidograma)
- Definiție
- Parametri

III. Estimarea riscului CARDIOVASCULAR prin Scorul FRAMINGHAM

IV. Hiperlipidemia/Dislipidemia
- Definiție
- Clasificare ETIOPATOGENICĂ
- Criterii de SUSPICIUNE ale unei HIPERLIPIDEMII PRIMARE
- Criterii de DIAGNOSTIC ale SINDROMULUI METABOLIC

V. Teste și CAZURI CLINICE

VI. Take HOME MESSAGES !

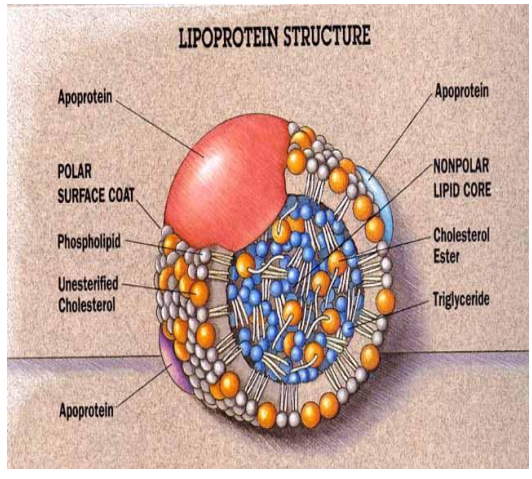
I. LIPOPROTEINELE

❑ **Definiție:** forma de transport în **PLASMĂ** a **COLESTEROLULUI și TRIGLICERIDELOR**

❑ **Structură:**

a. Nucleu central HIDROFOB
care cuprinde:
- Trigliceride
- Colesterol esterificat

b. Înveliș extern HIDROFIL
care cuprinde:
- Fosfolipide
- Colesterol neesterificat
- Apoproteine (Apo)

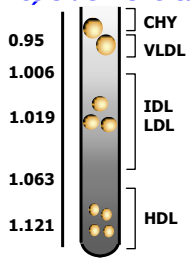


I. LIPOPROTEINELE

❑Clasificare

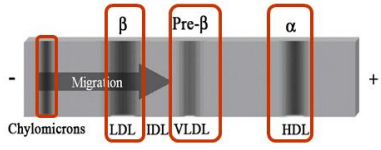
a. Metoda ultracentrifugării

☞ În funcție de Densitate (g/L)



b. Metoda ELFO în gel de agaroză

☞ În funcție de Mobilitate



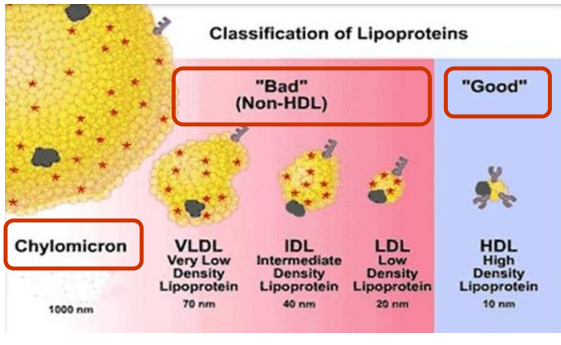
- CHY ⇒ **Nu migrează**
- VLDL **= Fracțiunea pre–β**
- LDL **= Fracțiunea β**
- HDL **= Fracțiunea α**

CHY = Chylomicron
VLDL = Very Low Density Lipoprotein
IDL = Intermediate Density Lipoprotein
LDL = Low Density Lipoprotein
HDL = High Density Lipoprotein

I. LIPOPROTEINELE

❑Clasificare

Conținut	CHY	VLDL	IDL	LDL	HDL
Tipul Apo	Apo-B48	Apo-B100	Apo-B100	Apo-B100	Apo-AI
Fracțiune lipidică principală	• **Trigliceride exogene,** absorbite la nivelul INTESTINULUI	• **Trigliceride endogene,** sintetizate la nivelul FICAT ULUI	• **Colesterol** (resturi de VLDL)	• **Colesterol** (75% din colesterolul total plasmatic)	• **Colesterol** (25% din colesterolul total plasmatic)



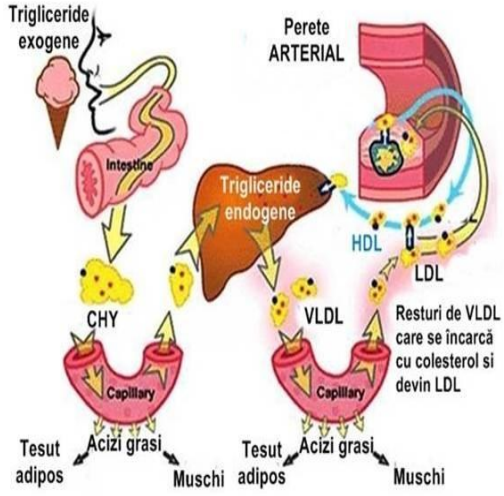
I. LIPOPROTEINELE

❑**Roluri:**

a)Transportul TRIGLICERIDELOR

CHY
Transportă **TG exogene** de la **INTESTIN** către **ȚESUTUL ADIPOS și MUȘCHIUL SCHELETIC**

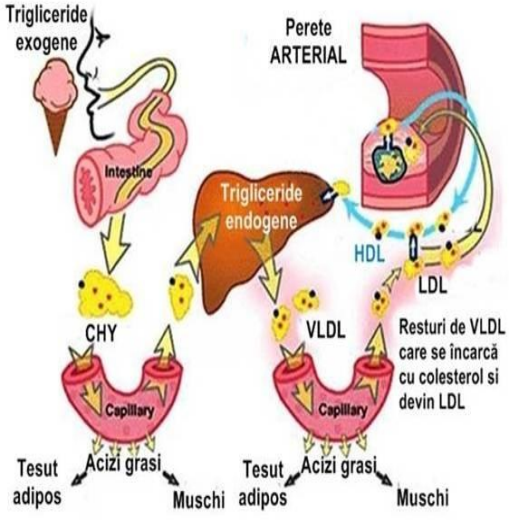
VLDL
Transportă **TG endogene** de la **FICAT** către **ȚESUTUL ADIPOS și MUȘCHIUL SCHELETIC**



I. LIPOPROTEINELE

❑**Roluri:**

b) Transportul COLESTEROLULUI



LDLc
• Rezultă din încărcarea cu **colesterol** a resturilor de VLDL (IDL) din plasmă • Transportă **colesterol** din **PLASMĂ** către **ȚESUTURI** ☞ **Fracțiune PRO-ATEROGENĂ**

HDLc
• Transportă **colesterol** din **PLASMĂ** (preluat de la fracțiunea LDLc) și de la **ȚESUTURI** către **FICAT** ☞ **Fracțiune ANTI-ATEROGENĂ**

II. Profilul LIPIDIC SERIC (LIPIDOGRAMA)

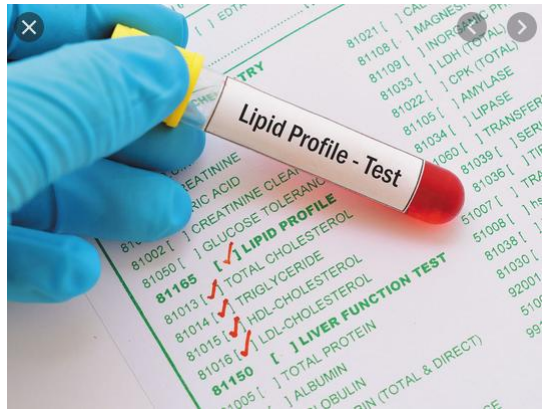
❑**Definiție:** determinarea **NIVELULUI** fracțiunilor lipidice plasmatice în vederea aprecierii **RISCULUI CARDIOVASCULAR = RISCUL de dezvoltare a BOLII ATEROSCLEROTICE în umătorii 10 ani.**

❑**Parametri UZUALI**

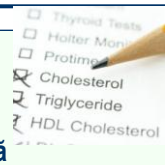
1. Lipidemia
2. Colesterolul total (CT)
3. Trigliceridele (TG)
4. HDL-colesterolul (HDLc)
5. LDL-colesterolul (LDLc)

❑**Parametri COMPLEMENTARI**

6. Raportul CT / HDLc
7. Lipoproteina (a)
8. Non-HDLc



II. Profilul LIPIDIC SERIC (LIPIDOGRAMA)



❑***De reținut!***

- **Înaintea DETERMINĂRII:**

– Pacientul urmează timp de **2 săptămâni** o **dietă normală**

– Pacientul NU consumă cel puțin **12 ore înainte de recoltare:**

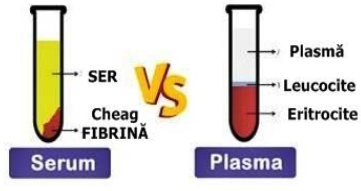
  – alimente

  – alcool

  – medicamente care influențează nivelul lipidelor serice

- **Plasma** = lichidul separat de eritrocite din *sângele recoltat pe anticoagulant*
- **Ser** = lichidul separat de cheagul de fibrină din *sângele recoltat fără anticoagulant*

SER = Plasmă – Fibrinogen



1. Lipidemia (Lipemia)

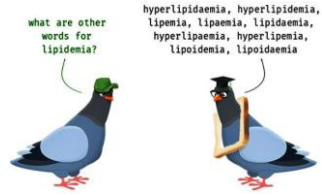
❑**Definiție:** nivelul total de **LIPIDE** din structura lipoproteinelor plasmatice

❑**Valoare NORMALĂ**

– **Lipidemie = 500 - 800 mg/dL**

❑**Variații PATOLOGICE:**

- Creștere → **Hiperlipidemia**
- Scădere → **Hipolipidemia**

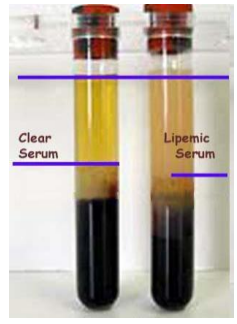


Cauzele HIPERLIPIDEMIEI

a. Primare (familiale)

b. Secundare:

- Hipotiroidism
- Ciroză hepatică
- Diabet zaharat decompensat metabolic
- Alcoolism cronic
- Tratamentul cu estrogeni (anticoncepționale)
- Obezitate / Sindrom metabolic
- Sindrom nefrotic
- Boală cronică de rinichi



2. Colesterolul TOTAL (CT)

❑**Definiție:** nivelul total de **COLESTEROL** din structura lipoproteinelor plasmatice

❑**Valori NORMALE:**

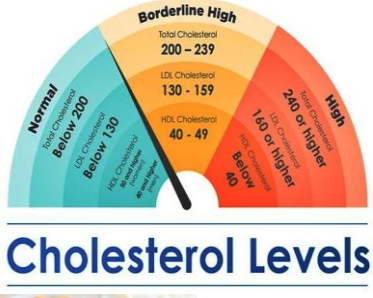
– **CT = 150-199 mg/dL**

❑**Riscul CV și nivelul CT seric:**

– **CT < 200 mg/dL** ⇒ risc SCĂZUT

– **CT = 200 – 239 mg/dL** ⇒ risc MODERAT

– **CT ≥ 240 mg/dL** ⇒ risc CRESCUT



Cauzele creșterii CT

- Dietă bogată în **colesterol** și **grăsimi saturate !**
- Hiperlipidemii primare
- Hiperlipidemii secundare

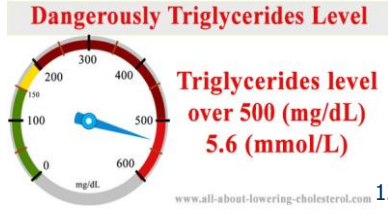
3. TRIGLICERIDELE (TG)

- **Definiție:** nivelul total de **TRIGLICERIDE** din structura lipoproteinelor plasmatice
- **Valori NORMALE:**
  - **TG = 50-150 mg/dL**
- **Riscul CV și nivelul de TG serice:**
  - **TG < 150 mg/dL** ⇒ risc SCĂZUT
  - **TG = 150 – 199 mg/dL** ⇒ risc MODERAT
  - **TG ≥ 200 mg/dL** ⇒ risc CRESCUT

Cauzele creșterii TG
▪ Dietă bogată în **carbohidrați** și **alcool !**
▪ Hiperlipidemii primare
▪ Hiperlipidemii secundare

De reținut!

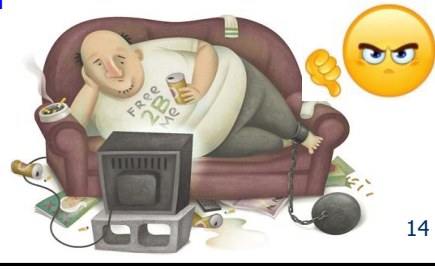
- Valori ale **TG > 500 mg/dL** prezintă risc crescut de **PANCREATITĂ ACUTĂ !**



4. HDL-colesterolul (HDLc)

- **Definiție:** nivelul de **COLESTEROL** transportat de fracțiunea **HDL** din plasmă
  - ☞ **Singura fracțiune lipoproteică ANTI-ATEROGENĂ**
- **Valori NORMALE :**
  - **Sex M: HDLc > 40 mg/dL**
  - **Sex F: HDLc > 50 mg/dL**
- **Riscul CV și nivelul de HDLc seric:**
  - **HDLc > 60 mg/dL** ⇒ risc SCĂZUT
  - **HDLc = 60-40 mg/dL** ⇒ risc MODERAT
  - **HDLc < 40 mg/dL** ⇒ risc CRESCUT

Cauzele scăderii HDLc
▪ **Sedentarismul !**
▪ Fumatul
▪ Obezitatea / Sindromul metabolic



5. LDL-colesterolul (LDLc)

❑ **Definiție:** nivelul de **COLESTEROL** transportat de fracțiunea **LDL** din plasmă

☞ **Principala fracțiune lipopoproteică PRO– ATEROGENĂ**

Se calculează cu ajutorul formulei FRIEDEWALD:
LDLc (mg/dL) = CT – HDLc – TG/5

Cholesterol Levels

❑ **Valori NORMALE:**

– **LDLc < 130 mg/dL**

❑ **Riscul CV și nivelul de LDLc seric:**

– **LDLc < 130 mg/dL** ⇒ risc SCĂZUT

– **LDLc = 130 – 159 mg/dL** ⇒ risc MODERAT

– **LDLc ≥ 160 mg/dL** ⇒ risc CRESCUT

Cauzele creșterii LDLc
▪ Dietă bogată în **colesterol** și **grăsimi saturate !**
▪ Hiperlipidemii primare
▪ Hiperlipidemii secundare

15

6. Raportul CT/HDLc

❑ **Definiție:** parametru de **EVALUARE ADIȚIONALĂ** (suplimentară) a **RISCULUI CARDIOVASCULAR** la subiecții care prezintă valori ale **CT = 200-250 mg/dL**

Se calculează cu ajutorul formulei:
Colesterol total (mg/dL) / HDLc (mg/dL)

❑ **Riscul CV și nivelul raportului CT/HDLc seric:**

▪ **Sexul MASCULIN:**

– **CT/HDLc < 3,5** ⇒ risc SCĂZUT

– **CT/HDLc = 3,5-5** ⇒ risc MODERAT

– **CT/HDLc > 5** ⇒ risc CRESCUT

▪ **Sexul FEMININ:**

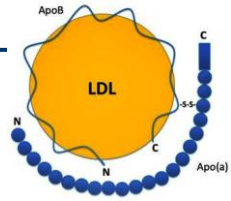
– **CT/HDLc < 3** ⇒ risc SCĂZUT

– **CT/HDLc = 3-4,4** ⇒ risc MODERAT

– **CT/HDLc > 4,4** ⇒ risc CRESCUT

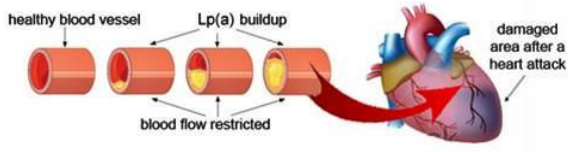
16

7. Lipoproteina (a)



❑**Definiție:** lipoproteină din **clasa LDL** care se **depozitează în pereţii arteriali** și determină:

- *scăderea fibrinolizei* ⇒ efect PROTROMBOTIC
- *creşterea acumulării de colesterol* ⇒ aterogeneză ACCELERATĂ



❑**Valori NORMALE**

- **Lp(a) < 30 mg/dL**

❑**Riscul CV și nivelul Lp(a) serice:**

☞**Lp(a) este factor de risc CV <u>independent</u>** (nu depinde de nivelul de LDLc)

- **Lp(a) > 30 mg/dL** ⇒ creșterea de **3 x** a riscului CV
- **Lp(a) > 30 mg/dL + LDLC > 130 mg/dL** ⇒ creșterea de **6 x** a riscului CV

17

8. Non-HDL- colesterolul (non-HDLc)

❑**Definiție:** nivelul de **COLESTEROL** transportat de **toate fracțiunile lipoproteice PRO-ATEROGENE din plasmă** ⇒ **VLDL, IDL, LDLc, Lp(a)**

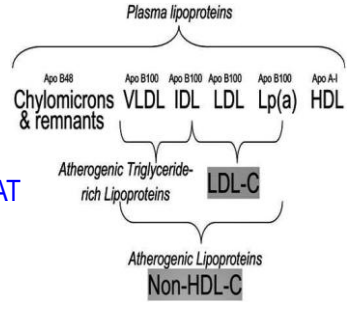
Se calculează cu ajutorul formulei:
Non-HDLc (mg/dL) = CT – HDLc

❑**Valori NORMALE:**

- **Non-HDLc < 130 mg/dL**

❑**Riscul CV și nivelul de non-HDLc seric:**

- **Non-HDLc < 130 mg/dL** ⇒ risc SCĂZUT
- **Non-HDLc = 130 – 159 mg/dL** ⇒ risc MODERAT
- **Non-HDLc ≥ 160 mg/dL** ⇒ risc CRESCUT



<u>De reținut!</u>

Determinarea Non-HDLc este utilă pentru aprecierea riscului CV atunci când nivelul de TG > 400 mg/dL, iar nivelul LDLc nu se poate determina cu ajutorul formulei Friedewald !

18

III. Estimarea riscului CV – Scorul FRAMINGHAM

❑ **Definiție:** metodă de **ESTIMARE** a **riscului de eveniment coronarian acut** (infarct miocardic, moarte subită) la subiecți cu **vârsta > 20 de ani, fără afecțiuni cardiovasculare, hipercolesterolemie primară sau diabet zaharat !**

- *Vârstă*
- *Sexul subiectului*
- *Nivelul colesterolului total*
- *Nivelul HDLc*
- *Statutul de fumător*
- *Valoarea tensiunii arteriale sistolice (TAS)*
- *Medicație curentă pentru tratamentul HTA*

Risk Assessment Tool for Estimating 10-year Risk of Developing Hard CHD

The Framingham Heart Study asks for the following data to estimate 10-year risk for "hard" coronary heart disease outcomes (myocardial infarction and coronary death) in adults aged 20 and older who do not have heart disease or diabetes.

Age:	☐ years
Gender:	☐ Female ☐ Male
Total Cholesterol:	☐ mg/dL
HDL Cholesterol:	☐ mg/dL
Smoker:	☐ No ☐ Yes
Systolic Blood Pressure:	☐ mm Hg
Currently on any medication to treat high blood pressure	☐ No ☐ Yes

Calculate 10-Year Risk

Medscape

III. Estimarea riscului CV – Scorul FRAMINGHAM

Exercițiu: Calculați și interpretați scorul Framingham pentru un subiect de sex F în vârstă de 46 de ani, fumătoare, care prezintă: TAS = 135 mmHg, CT = 224 mg/dL, HDLc = 35 mg/dL. Pacienta nu este sub tratament hipolipemiant sau hipotensor.

Sexul FEMININ

Vârsta (ani)	Puncte
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

Colesterol Total (mg/dL)	Puncte / categorie de vârstă (ani)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2

III. Estimarea riscului CV – Scorul FRAMINGHAM

Exercițiu: Calculați și interpretați scorul Framingham pentru un subiect de sex F în vârstă de 46 de ani, fumătoare, care prezintă: TAS = 135 mmHg, CT = 224 mg/dL, HDLc = 35 mg/dL. Pacienta nu este sub tratament hipolipemiant sau hipotensor.

FUMĂTOARE	Puncte / categorie de vârstă (ani)				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
NU	0	0	0	0	0
DA	9	7	4	2	1

HDLc (mg/dL)	Puncte
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

TAS (mmHg)	Puncte	
	Netratată	Tratată
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥ 160	4	6

21

III. Estimarea riscului CV – Scorul FRAMINGHAM

Exercițiu: Calculați și interpretați scorul Framingham pentru un subiect de sex F în vârstă de 46 de ani, fumătoare, care prezintă: TAS = 135 mmHg, CT = 224 mg/dL, HDLc = 35 mg/dL. Pacienta nu este sub tratament hipolipemiant sau hipotensor.

Punctaj TOTAL	Risc la 10 ani (%)	Interpretare
< 9	< 1	SCĂZUT
9-12	1	
13-14	2	
15	3	
16	4	
17	5	
18	6	
19	8	
20	10	MODERAT
21	12	
22	16	
23	20	
24	25	CRESCUT
≥ 25	≥ 30	

Interpretare:

22

IV. HIPERLIPIDEMIA – Definiții

❑**HiperLIPIDEMIA (HL) =** creșterea CT **și/sau** a TG serice

- **CT ≥ 200 mg/dL** ⇒ Hipercolesterolemie (HCT)
- **TG ≥ 150 mg/dL** ⇒ Hipertrigliceridemie (HTG)
- **CT ≥ 200 mg/dL + TG ≥ 150 mg/dL** ⇒ Hiperlipidemie MIXTĂ (HLM)

❑**HiperLIPOPROTEINEMIA (HLP)** = creșterea lipoprotenelor serice determinate prin ELFO:

- **HLP primare** → determinate GENETIC
- **HLP secundare** → manifestări ale unei AFECȚIUNI DE BAZĂ

❑**Dislipidemia ATEROGENĂ** = modificarea COMBINATĂ a fracțiunilor lipidice serice **cu risc CV crescut** → **TRIADA:**

1. **CT = 200-239 mg/dL**
2. **TG ≥ 150 mg/dL**
3. **HDLc < 35 mg/dL la ambele sexe**

23

IV. HIPERLIPIDEMIA – Clasificare ETIOPATOGENICĂ

HLP primare	HLP secundare
A. HiperCOLESTEROLEMIA (HCT)	
HiperCT familială	Hipotiroidism Ciroză hepatică
B. HiperTRIGLICERIDEMIA (HTG)	
HiperTG familială	Diabet zaharat decompensat metabolic Alcoolism cronic Tratament cu estrogeni (anticoncepționale)
C. HiperLIPIDEMII MIXTĂ (HLM) = HCT + HTG	
Hiperlipidemia familială combinată	Hipotiroidism Diabet zaharat decompensat metabolic Obezitate / Sindrom metabolic Sindrom nefrotic Boală cronică de rinichi

24

IV. HIPERLIPIDEMIA – Criterii de SUSPICIUNE ale HLP primare

a) Criterii CLINICE:

1. Absența unei **cauze** evidente de **hiperlipidemie SEVERĂ**
   - CT > 260 mg/dL și LDLc > 190 mg/dL
   - TG > 300 mg/dL
2. Subiect cu **ATS precoce** (risc CV crescut !) → consecința **hiperCT** sau **hiperTG primare**
   - Sex M < 45 de ani
   - Sex F < 55 de ani
3. Subiect cu **pancreatită acută** → consecința unei **hiperTG primare** (TG > 500 mg/dL)

b) Profil LIPIDIC SERIC:

Tip de HLP PRIMARĂ	CT (mg/dL)	LDLc (mg/dL)	TG (mg/dL)
HiperCT primară	**> 260**	**> 190**	< 200
HiperTG primară	< 240	< 160	**> 300**
HiperLIPIDEMIE MIXTĂ primară	**> 260**	**> 190**	**> 300**

25

IV. HIPERLIPIDEMIA – Criterii de DIAGNOSTIC ale Sdr. METABOLIC

❑ **Definiție:** sindrom CLINIC, cu risc aterogen crescut, definit prin asocierea **obezității abdominale** cu cel puțin **DOUĂ criterii** ce definesc **hiperlipidemia, hiperglicemia** sau **hipertensiunea arterială**

a. Criteriu OBLIGATORIU → Obezitatea abdominală definită prin creșterea circumferinței abdominale (CA)

- **CA ≥ 102 cm la sexul M**
- **CA ≥ 88 cm la sexul F**

b. Criterii ASOCIATE → Minim **DOUĂ** dintre următoarele:

- TG ≥ 150 mg/dL ***sau*** tratament pentru hiperTG
- HDLc < 40 mg/dL la sexul M **sau** HDLc < 50 mg/dL la sexul F
- TAS ≥ 130 mmHg ***și/sau*** TAD ≥ 85 mmHg ***sau*** HTA diagnosticată
- Glicemia „*a jeun*" ≥ 110 mg/dL ***sau*** STG ***sau*** DZ tip 2 diagnosticat

26

V. Teste și CAZURI CLINICE

TESTE

***1. Care dintre următoarele fracțiuni lipoproteice plasmatice transportă colesterol din plasmă și țesuturi la ficat?**

A. Chylomicronii
B. VLDL
C. IDL
D. LDLc
E. HDLc

TESTE

***2. Care dintre următoarele este o cauză frecventă a scăderii HDLc?**

A. Dieta bogată în colesterol și grăsimi saturate
B. Consumul excesiv de alcool
C. Dieta bogată în carbohidrați
D. Hiperlipidemiile primare
E. Sedentarismul

29

TESTE

***3. Care dintre următoarele valori ale parametrilor profilului lipidic seric corespunde unui risc cardiovascular scăzut?**

A. Colesterol total = 290 mg/dL
B. LDLc = 115 mg/dL
C. HDLc = 50 mg/dL
D. Trigliceride = 165 mg/dL
E. Non-HDLc = 175 mg/dL

30

TESTE

*4. Care dintre următoarele valori ale parametrilor profilului lipidic seric corespunde unui risc cardiovascular crescut?

A. Colesterol total = 220 mg/dL
B. LDLc = 135 mg/dL
C. HDLc = 65 mg/dL
D. Trigliceride = 259 mg/dL
E. Non-HDLc = 150 mg/dL

TESTE

*5. Care dintre următorii parametri ai lipidogramei serice este considerat un factor de risc cardiovascular independent ?

A. LDLc
B. Trigliceridele
C. Non-HDLc
D. Lp(a)
E. Raportul CT/HDLc

TESTE

6. Care dintre următoarele pot fi cauze ale unei hipercolesterolemii (HCT) secundare ?

A. Hipotiroidismul
B. Diabetul zaharat decompensat metabolic
C. Obezitatea abdominală
D. Alcoolismul cronic
E. Ciroza hepatică

33

TESTE

7. Care dintre următoarele pot fi cauze ale unei hipertrigliceridemii secundare?

A. Diabetul zaharat decompensat metabolic
B. Hipotiroidismul
C. Alcoolismul cronic
D. Obezitatea abdominală
E. Terapia cu estrogeni (anticoncepționale)

34

TESTE

8. Care dintre următoarele pot fi cauze ale unei hiperlipidemii mixte secundare?

A. Alcoolismul cronic
B. Hipotiroidismul
C. Sindromul metabolic
D. Ciroza hepatică
E. Boala cronică de rinichi

35

TESTE

9. Pacientul prezintă o hipertrigliceridemie (HTG) primară dacă:

A. CT = 256 mg/dL, LDLc = 169 mg/dL și TG = 130 mg/dL
B. CT = 213 mg/dL, LDLc = 116 mg/dL și TG = 330 mg/dL
C. CT = 266 mg/dL, LDLc = 130 mg/dL și TG = 230 mg/dL
D. CT = 190 mg/dL, LDLc = 123 mg/dL și TG = 220 mg/dL
E. CT = 210 mg/dL, LDLc = 150 mg/dL și TG = 400 mg/dL

36

TESTE

10. Care dintre următoarele sunt criterii de diagnostic ale sindromului metabolic pentru un subiect de sex feminin?

A. Circumferința abdominală = 100 cm
B. TAS = 135 mmHg
C. HDLc = 55 mg/dL
D. TG = 120 mg/dL
E. Glicemia „*a jeu*n" = 104 mg/dL

Caz CLINIC 1

Un bărbat, în vârstă de 37 de ani, cunoscut cu DZ tip 1 și tratat cu insulină (HbA1c = 6,1%), se prezintă la medic cu dureri abdominale intense, greață și vărsături. Afirmativ pacientul consumă ocazional alcool în doze mari. Se cunosc:

- Nr. Leucocite: 16 x $10^3/\mu l$
- PCR = 120 mg/L
- Lipaza serică = 200 U/L (V.N. = 60)
- Profil lipidic seric:
  - Colesterol total = 180 mg/dL
  - LDLc = 129 mg/dL
  - Trigliceride = 728 mg/dL

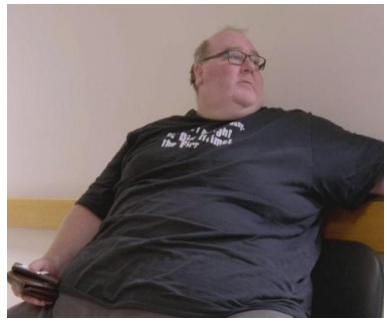
Pacientul prezintă:

(a) Hipercolesterolemie primară
(b) Hipertrigliceridemie primară
(c) Hipertrigliceridemie secundară unui DZ decompensat metabolic
(d) Suspiciune de pancreatită acută
(e) Hipertrigliceridemie favorizată de consumul de alcool

Caz CLINIC 2

Un bărbat de 55 de ani, fumător, consumator cronic de alcool, se prezintă la medic pentru cefalee. Fratele său de 58 de ani a decedat recent printr-un infarct miocardic acut. Se cunosc: CA = 142 cm, TAS = 180 mmHg, TAD = 100 mmHg și profilul lipidic seric:

- Colesterol total = 415 mg/dL
- LDLc = 251 mg/dL
- HDLc = 30 mg/dL
- Trigliceride = 166 mg/dL



Pacientul prezintă:

(a) Hipercolesterolemie primară

(b) Hipertrigliceridemie primară

(c) Hipercolesterolemie secundară consumului cronic de alcool

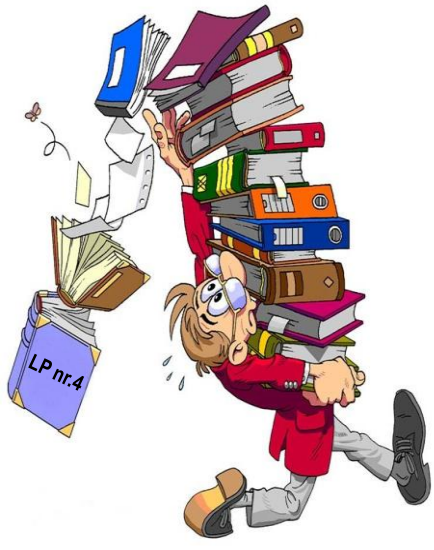
(d) Sindrom metabolic

(e) Risc cardiovascular crescut

39

VI. Take HOME MESSAGES !

1. Cum sunt transportate în plasmă *trigliceridele* și *colesterolul*?
2. Care sunt parametrii *uzuali* și *complementari* ai profilului lipidic seric?
3. Ce estimează *scorul Framingham?*
4. Care sunt criteriile de *suspiciune* ale unei *hiperlipidemii primare*?
5. Care sunt *criteriile de diagnostic* ale *sindromului metabolic*?



40