

## Niveles de colesterol-HDL en la insuficiencia renal crónica

F. Berisa,\* P. Fernández Cano,\*\* J. Fernández Fer nández,\* M. Salvá,\* D. Sanz Guajardo,\*  
R. Enríquez,\* J. L. Gallego,\* C. Sanz Moreno,\* J. Hernández Jara,\* J. Botella \*

### Resumen

Se estudian los niveles de colesterol-HDL (C-HDL) en 96 pacientes con insuficiencia renal crónica. De ellos, 25 presentan aclaramientos de creatinina iguales o menores a 10 cc/min. El resto se encuentran en un programa de hemodiálisis periódica.

Los enfermos no dializados presentan un C-HDL de  $41,75 \pm 11,38$  mg %, teniendo niveles infranormales el 58,3 %. En los dializados es de  $36,08 \pm 8,97$  mg %, significativamente menor que los anteriores ( $p < 0,014$ ), y teniendo valores por debajo de la normalidad el 76 %. Comparados con la población sana, según sexos y edades, los niveles de nuestros enfermos son siempre menores, sobre todo en mujeres.

En los enfermos dializados hay correlación entre C-HDL y triglicéridos, con la urea y con la existencia de hipertriglicéridemia. Los fumadores presentan cantidades mayores; al revés ocurre si tienen antecedentes de tratamiento con andrógenos, con esteroides o con l-alfa-vitamina D.

No encontramos relación con los siguientes parámetros: hematocrito, glucemia, ácido úrico, calcio, fósforo, albúmina, proteínas totales, cifras tensionales, ni con la existencia de calcificaciones vasculares.

Se estudia también la incidencia de alteraciones en los niveles de C-HDL según el tiempo transcurrido en hemodiálisis.

### Cholesterol-HDL (C-HDL) levels in the chronic renal failure

A study is made of the Cholesterol-HDL (C-HDL) in 96 patients with chronic renal failure. Of these, 25 show clearance of creatinine equal to or lower than 10 cc/min. The rest are on a periodical hemodialysis programme.

The non-dialysed patients show a C-HDL of  $41.75 \pm 11.38$  mg %, 58.3 % having infranormal levels. In the dialysed patients it is  $36.08 \pm 8.97$  mg %, significantly lower than the former ( $p < 0.014$ ) and 76 % having below-normal values. Compared with the healthy population, according to sex and

age, the levels of our patients are always lower above all in women.

In the dialysed patients there is correlation between C-HDL and triglycerids, with the urea and with the existence of hypertriglyceridemia. Smokers show higher quantities, the opposite occurs if they have antecedents of treatment with androgens, with steroids or with l-alpha-vitamin D.

No relation was found with the following parameters: hematocrite, glucemia, uric acid, phosphorous, calcium, albumin, total proteins, tensional figures, nor with the existence of vascular calcifications.

A study is also made of the incidence of alterations in the C-HDL levels according to the time passed in hemodialysis.

### Introducción

En el paciente urémico, tanto dializado como no, es frecuente encontrar cifras elevadas de triglicéridos (TG) en plasma (2, 7). Las de colesterol (CT), por el contrario, son semejantes e incluso inferiores a las que presentan los sujetos sanos (3, 12).

Al estudiar las diferentes lipoproteínas en el enfermo con fracaso renal se han encontrado alteraciones en su composición (3, 16). Dentro de ellas, el mayor interés se centra en las lipoproteínas de alta densidad o HDL por el papel que a las mismas se les atribuye como protectoras frente a la aterogénesis (4, 25).

Por medio de la lecitín-colesterol-acetiltransferasa, las HDL esterifican el CT de los tejidos, de las lipoproteínas de baja densidad, o LDL, y de los quilomicrones residuales, pudiendo así ser eliminados por la bilis (10, 15). Pueden también disminuir la captación de CT por las células arteriales compitiendo con las LDL en los receptores. Otra acción la tienen durante la lipólisis intravascular de quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad, o VLDL, controlando la cantidad y el tipo de residuos que se depositan

\* Servicio de Nefrología.

\*\* Servicio de Bioquímica Clínica.  
Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

en las células reticuloendoteliales, incluidos los macrófagos de las paredes arteriales (15). Las HDL no contienen apoproteína B, que confiere la posibilidad de unirse a los aminoglicanos de los tejidos vasculares. Los sujetos con hiperalfalipoproteinemia familiar que tienen niveles elevados de HDL presentan unas expectativas de vida entre 5 y 7 años más que el resto de la población (11).

Diversos factores se asocian con disminución de estas lipoproteínas: sexo masculino, progesterona, obesidad, ingesta elevada de carbohidratos, diabetes, hipertrigliceridemia y consumo de tabaco. Se encuentran niveles aumentados en mujeres y asociados a estrógenos, ejercicio físico, moderada ingesta de alcohol y cifras de ácido nicotínico. No se sabe con certeza cómo actúan estos factores, pero se sugiere que lo hacen a través de cambios en la actividad de la lipoproteína lipasa (19), enzima capaz de producir hidrólisis de los quilomicrones y VLDL.

La mayoría de las muertes en el sujeto dializado están en relación con accidentes achacables a aterosclerosis vascular (9, 18). Por tanto, puede comprenderse la importancia de las alteraciones lipídicas, por la influencia que las mismas pueden tener en la citada patología.

## Material y métodos

Se han estudiado 96 pacientes, 61 hombres y 35 mujeres. De ellos, 25 presentan insuficiencia renal crónica (IRC) con aclaramiento de creatinina igual o menor a 10 cc/min., sin que hayan sido dializados. El resto son enfermos que se encuentran en programa de hemodiálisis periódica (HDP), llevando en esta terapéutica entre 2 y 130 meses ( $39,61 \pm 29,60$  meses), es el grupo total en HDP. Este último, fue dividido en otros tres grupos. El grupo II incluye los pacientes que llevan hasta 2 años en HDP. El III, los que llevan entre 2 y 5 años, y los que lo han hecho por más de 5 forman el grupo IV.

Las determinaciones de lípidos plasmáticos se realizaron tras 12 horas de ayuno y 48 horas después de la última sesión de diálisis. El CT, por el método de Huang, basado en la reacción de Lieberman. Los TG, por el método de Eggstein después de saponificación con hidróxido potásico. El colesterol unido a las HDL (C-HDL), por el de Huang una vez aisladas según el método de Finley.

Se consideró disminuido el nivel de C-HDL cuando sus valores están por debajo de la media menos la desviación estándar para la edad y sexo.

Las constantes bioquímicas se determinaron por medio de autoanalizadores SMA 6/60 y 12/

60. Las calcificaciones vasculares se objetivaron por radiología completa. Se consideró que existía hipertensión sistólica a partir de 160 mmHg y diastólica por encima de 100 mmHg. Determinados por el método del manguito. La hormona paratiroidea por radioinmunoanálisis secuencial, determinando la PTH C-terminal. El nivel de aluminio sérico se determinó en 30 enfermos en HDP por espectrofotometría de absorción atómica.

## Resultados

Los enfermos no dializados tienen una media de C-HDL de  $41,75 \pm 11,38$  mg %. Está disminuido en el 58,3 % de los pacientes. En los hemodializados es de  $36,08 \pm 8,97$  mg %, significativamente menor que en el grupo anterior ( $p < 0,014$ ). Teniendo el 76,00 % valores por debajo de la normalidad. En el grupo II, la media es de  $38,17 \pm 9,64$  mg %; en el III, de  $34,84 \pm 6,61$  y en el IV de  $34,62 \pm 9,64$  mg %. No hay diferencias estadísticamente significativas entre estos tres últimos grupos. En la tabla I, vemos los porcentajes según el tiempo que han permanecido en diálisis y según el sexo.

Comparados con el grupo control según sexos y edades, los valores de C-HDL de nuestros enfermos son siempre menores que los de los sujetos sanos (fig. 1).

No hay diferencias estadísticamente valorables por la edad ni por el sexo. Es más frecuente en las mujeres el tener valores por debajo de lo normal (tabla I). Tampoco hay diferencias significativas entre los enfermos que llegaron a la insuficiencia renal por una glomerulonefritis crónica, frente a los que llegaron a esa situación por otras patologías. No hay tampoco diferencias por los niveles de hematocrito, glucemia, ácido úrico, calcio, fósforo, albúmina, proteínas totales, acidosis, función renal residual, PTH ni aluminio sérico.

TABLA I  
C-HDL disminuido

	Incidencia %		Total
	Hombres	Mujeres	
Grupo I	42,8	72,7	58,3
Grupo II	60,0	75,0	64,2
Grupo III	83,3	98,0	89,4
Grupo IV	73,3	88,8	79,1
Total HDP	72,3	87,5	76,0

Sí encontramos diferencias significativas en el grupo de enfermos no dializados, la correlación entre niveles de C-HDL y de CT ( $p < 0,030$ ,

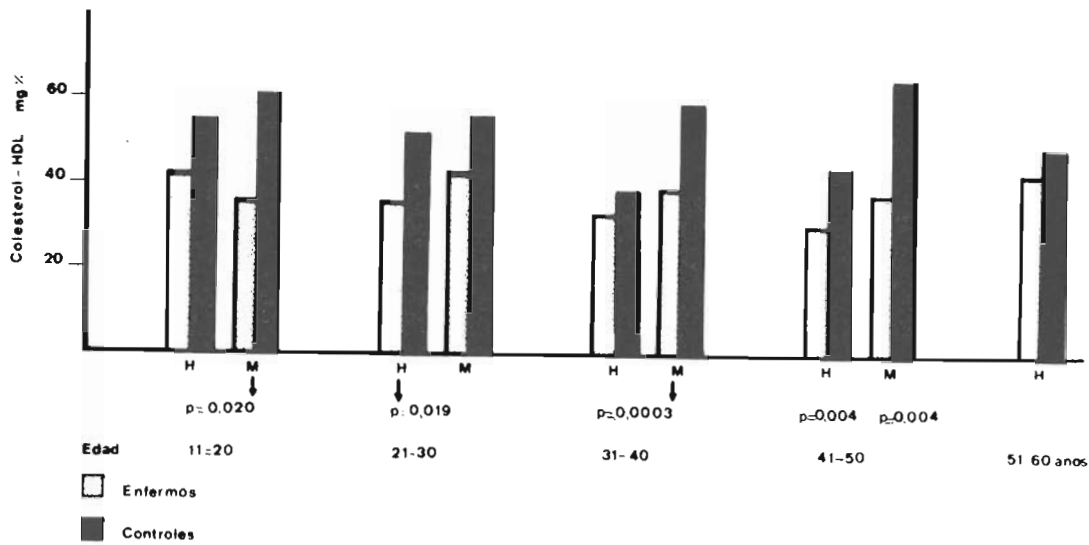


Fig. 1.

$r = 0,44$ ) y con el tiempo que han permanecido con aclaramientos de creatinina menores de 50 cc/min. En los enfermos en HDP, sólo hay correlación con el tiempo que han permanecido en esta terapéutica en el grupo III ( $p < 0,032$ ,  $r = 0,49$ ). En el total de enfermos en HDP, hay correlación negativa entre C-HDL y niveles de TG ( $p < 0,0000$ ,  $r = 0,49$ ) y de igual manera respecto a la urea ( $p < 0,0008$ ,  $r = 0,40$ ).

En el grupo total en HDP, los enfermos que fuman tienen mayores niveles de C-HDL ( $p < 0,005$ ). Los antecedentes de tratamiento con andrógenos o con esteroides reducen significativamente las cantidades plasmáticas de C-HDL

( $p < 0,011$  y  $p < 0,05$ , respectivamente). Lo mismo ocurre cuando son tratados con l-alfa-vitamina D ( $p < 0,007$ ). Estudiados los enfermos de HDP por el diferente tiempo que han seguido esta terapéutica, sólo encontramos la diferencia en los pacientes que llevan más de 5 años en la misma ( $p < 0,05$  para todos ellos).

No hay diferencias significativas por los antecedentes de tabaco, proteinuria, toma de antihipertensivos, calcificaciones tisulares y existencia o antecedentes de padecer hipertensión arterial.

Los pacientes que presentan hipertrigliceridemia tienen menores niveles de C-HDL ( $p < 0,003$ ) (fig. 2).

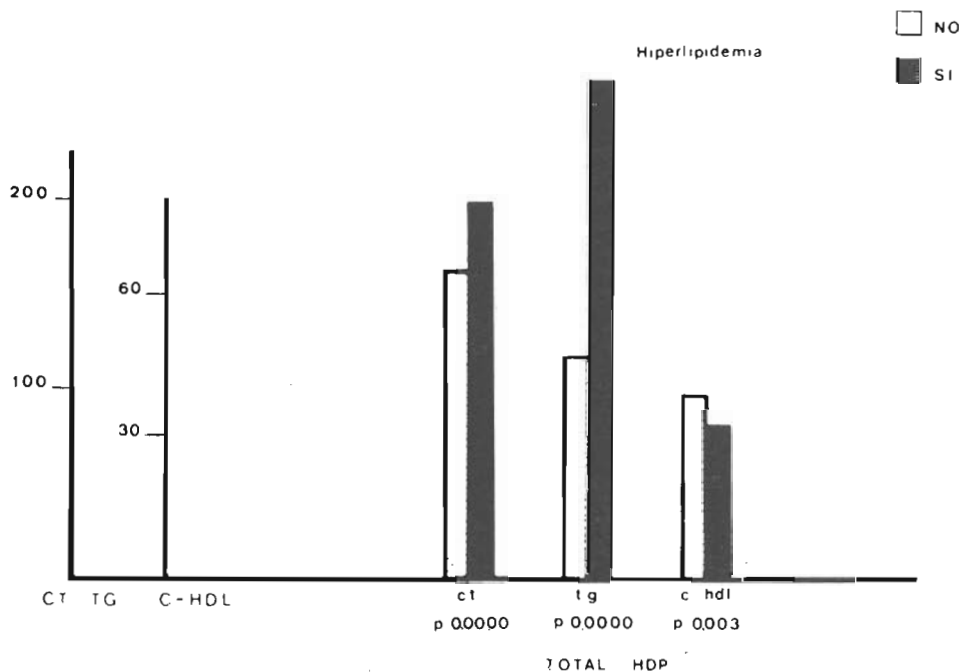


Fig. 2.

## Discusión

Los niveles de C-HDL en nuestros enfermos, comparados por sexos y edades con los de la población normal, están francamente disminuidos. Las diferencias son más significativas en las mujeres (fig. 1). Encontramos, además, un elevado número de pacientes cuyos valores son infranormales, habiendo diferencias evidentes entre los que han sido dializados y los que no han necesitado este tratamiento (tabla 1).

En el grupo de sujetos dializados, hay correlación negativa entre niveles de TG y de C-HDL y, además, los enfermos con hipertrigliceridemia tienen significativamente menores cantidades de C-HDL en plasma. La hipertrigliceridemia tan frecuentemente referida en la insuficiencia renal crónica, se ha achacado tanto a un aumento de su producción como, y con argumentos más favorables, a un defecto en su metabolismo. Las lipoproteínas de muy baja densidad, o VLDL, cuyo principal lípido son los TG, se forman en el hígado y necesitan para metabolizarse apoproteína C-II capaz de activar la lipoproteinlipasa; la obtienen de las HDL. A su vez, a medida que las VLDL se van hidrolizando liberan componentes que pasan a las HDL (15). La lipoproteinlipasa, enzima necesario para el metabolismo lipídico, puede valorarse indirectamente cuantificando la actividad lipolítica después de administrar heparina intravenosa; está disminuida en la insuficiencia renal (2). La gran relación existente entre el metabolismo de las VLDL y las HDL puede explicar la relación entre hipertrigliceridemia y descenso del C-HDL. En sujetos en HDP, la electroforesis de VLDL y HDL muestra una reducción en apoproteínas transferidas a las primeras desde las segundas y que actuarían como activadores de la lipoproteinlipasa (LPL). En personas no urémicas, hay correlación negativa entre TG y C-HDL y de estas últimas con la LPL (20).

La deficiencia en ácido nicotínico se ha encontrado en estos enfermos, habiéndose relacionado los niveles del mismo con los de C-HDL. Ocurre igual con respecto a realizar ejercicio físico, cuya práctica, bastante limitada en estos enfermos, eleva los niveles de C-HDL y reduce los de TG (19). La carnitina necesaria para la oxidación de los ácidos grasos libres permanece normal o aumentada en los urémicos no dializados y disminuye en los sometidos a este tratamiento por pérdidas durante el mismo. Su aporte mejora la hipertrigliceridemia y aumenta los niveles de C-HDL (1).

Para algunos autores, la hipertrigliceridemia sola no es un importante factor aterógeno, pero sí lo consideran así cuando va acompañado de otros como son la diálisis y los valores bajos de

C-HDL (6, 15). Éste se considera protector de la misma, como se expuso en la introducción.

Respecto al sexo, el C-HDL en individuos normales es más alto en varones hasta los 12 años de edad, teniendo luego las mujeres valores mucho más altos. Éstas, sobre todo antes de la menopausia, difieren favorablemente respecto a los hombres en este factor, considerado como la causa de su mayor protección frente a problemas vasculares. En este estudio, aunque las mujeres también tienen mayores niveles plasmáticos, la diferencia no es significativa, posiblemente por la alteración hormonal que les produce la uremia. Son también las mujeres las que con mayor frecuencia presentan valores por debajo de la normalidad (tabla 1). No hay diferencias por la edad entre los enfermos de nuestro estudio, factor que asimismo influye en la población sana. Respecto al tiempo permanecido en HDP, sólo en el grupo III hay una significativa correlación entre meses en tratamiento y C-HDL de manera negativa. En la figura 3, vemos la evolución de los niveles de C-HDL según el tiempo transcurrido en HDP.

No hay diferencias por la etiología del fracaso renal. Se ha referido un descenso del C-HDL en sujetos con anemia crónica (24). A pesar de la gran anemia de estos enfermos, no hemos encontrado influencia de este parámetro. Así, también se ha publicado su relación negativa respecto a niveles de glucosa y ácido úrico (21), no encontrándolo tampoco en este estudio.

En los enfermos en programa de hemodiálisis, vemos una relación negativa entre C-HDL y urea sanguínea. Se ha comprobado una mejoría, intensificando el tratamiento, respecto al lípido. A la hormona paratiroidea se le achaca una acción lipolítica y se ha referido su influencia en las cifras de diferentes lípidos en ratas nefrectomizadas. Metales como el zinc y el cobre tienen relación con los TG y CT plasmáticos. En este trabajo, no vemos ninguna influencia de la PTH ni de los niveles de aluminio sérico. Ni tampoco por la función renal residual, ni por el resto de constantes bioquímicas.

El tabaco produce reducción del C-HDL y está en relación con el número de cigarrillos (8, 13). Pero los pacientes dializados de nuestro examen que fuman tienen mejores niveles respecto de los que no lo hacen. No hay diferencias por antecedentes de tener este hábito.

Se ha referido que personas no urémicas tratadas con andrógenos tienen menores cantidades de C-HDL, retornando a la normalidad al retirar el fármaco (5). Los enfermos tratados con estas drogas al hacer el estudio no muestran diferencias respecto a los no tratados, pero sí las hay, dentro del grupo en HDP, si lo fueron con anterioridad. Encontramos lo mismo respecto al uso

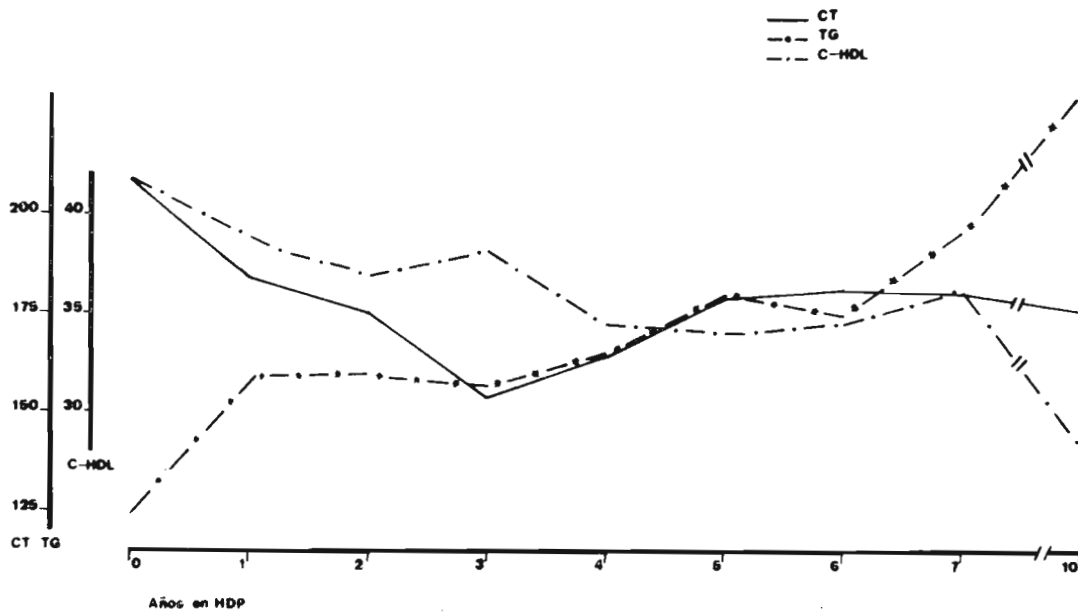


Fig. 3.

de esteroides y de vitamina D. Visto por grupos, esto sólo es significativo en los pacientes que llevan más de 5 años en HDP (grupo IV), sin que ello quiera decir que hacía más o menos tiempo que habían sido tratados con los citados fármacos. Incluso respecto a la vitamina D, el tiempo en que habían sido tratados era el mismo.

Aunque se ha descrito que los diuréticos aumentan el C-HDL (14) y que el propranolol lo disminuye (17) no encontramos incidencia por este aspecto.

Las calcificaciones tisulares son muy frecuentemente descritas en la uremia. La hiperfosfate-mia, bien por aumento del producto calcio-fósforo o por sí misma, la hipercalcemia, el acúmulo local de calcio por las células conectivas o por los mucopolisacáridos, el hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento con vitamina D, la acidosis u otro defecto producido por la uremia que facilita la formación de una matriz calcificable, la hipoproteinemia y la alteración local tisular, se han implicado en su génesis (22, 23). No encontramos que tenga, en nuestro estudio, relación con los niveles de C-HDL. Tampoco lo vemos respecto a la hipertensión arterial, aunque se ha referido su asociación en sujetos sanos con la tensión arterial diastólica.

### Conclusiones

1. Los pacientes de nuestro estudio presentan niveles de C-HDL menores que los de la población normal. La diferencia es más significativa en las mujeres.

2. Los pacientes dializados tienen valores significativamente menores que los encontrados en los que todavía no están sometidos a dicha terapéutica.
3. En los sujetos en HDP, hay relación negativa entre C-HDL y triglicéridos, al igual que ocurre con la urea. Mientras que los que presentan hipertrigliceridemia tienen significativamente menores niveles de C-HDL.
4. El tiempo transcurrido en tratamiento dialítico incide en las cifras plasmáticas del lípido.
5. Los pacientes fumadores en HDP tienen mayores valores de C-HDL, siendo menores en los tratados con esteroides, anabolizantes o vitamina D.
6. No encontramos correlación con la edad, etiología de la insuficiencia renal, resto de parámetros bioquímicos, antecedentes de proteinuria, toma de antihipertensivos, cifras tensionales, ni con la existencia de calcificaciones tisulares.

### Bibliografía

1. Albertazzi, A.; Capelli, P.; Di Paolo, B. y cols.: Endocrine-metabolic effects of carnitine in patients on regular dialysis treatment. Proc. Eur. Transpl. Assoc., 19: 302, 1982.
2. Bagdade, J. D.: Uremic lipemia. An unrecognized abnormality in triglyceride production and removal. Arch. Intern. Med., 126: 875, 1970.
3. Bagdade, J. D.; Casaretto, A.; Albers, J.: Effect of chronic uremia, hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. J. Lab. Clin. Med., 87: 37, 1976.

4. Barboriak, J. J.; Anderson, A. J.; Rimm, A. A.; King, J. F.: High density lipoprotein cholesterol and coronary artery occlusion. *Metabolism*, 28: 735, 1979.
5. Barr, D. P.: Influence of sex and sex hormones upon the development of atherosclerosis and upon the lipoproteins of plasma. *J. Chron. Dis.*, 1: 63, 1955.
6. Bierman, E. L.: Atherosclerosis and other form of arterioesclerosis, p. 1.156. In: Harrison, T. R., ed.: *Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw-Hill Book Comp., 1980.
7. Brunzell, J. D.; Albers, J. J.; Haas, L. B. y cols.: Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism*, 26, 903, 1977.
8. Criqui, M. H.; Wallace, R. B.; Heis, G. y cols.: Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*, 62 (suppl. IV): 70, 1980.
9. Drukker, W.; Haagsma-Schouten, W.; Albers, C. H. y cols.: Report on regular dialysis treatment in Europe. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.*, 7: 3, 1970.
10. Glomset, J. A.: The plasma lecithin: cholesterol achyltransferase reaction. *J. Lipid. Res.*, 9: 155, 1968.
11. Glueck, C. J.: Alphasipoprotein cholesterol, betalipoprotein cholesterol and longevity. *Artery*, 2: 196, 1976.
12. Gokal, R.; Mann, J. I.; Oliver, D. O. y cols.: Dietary treatment of hyperlipidemia in chronic hemodialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.*, 31: 1915, 1978.
13. Goldbourt, U.; Medalie, J. H.: Characteristics of smokers and ex-smokers among 10.000 adult males in Israel. Physiologic, biochemical and genetic characteristic. *Am. J. Epidemiol.*, 105: 75, 1977.
14. Grimm, R. H.; Leon, A. S.; Hunninghake, D. B. y cols.: Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. A double-blind controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 94: 7, 1981.
15. Havel, R. J.: Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med. Clin. North Am.*, 66: 319, 1982.
16. Ibels, L. S.; Simons, L. A.; King, J. O.; Williams, P. I.; Neale, F. C. y cols.: Studies on the nature of hyperlipidaemia in uraemia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Quart. J. Med.*, 176: 601, 1975.
17. Jackson, J. M.; Lee, H. A.: The role of propranolol therapy and proteinuria in the etiology of post renal transplantation hyperlipidemia. *Clin. Nephrol.*, 18: 95, 1982.
18. Lazarus, J.; Lowaire, E.; Hampers, C. y cols.: Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney Int.*, 75: 167, 1975.
19. Levy, R. I.; Rihkind, B. M.: The esturcture, function and metabolism of high-density lipoproteins: A status repor<sup>t</sup>. *Circulation*, 62 (supp. IV): 4, 1980.
20. Nikkila, E. A.: Metabolic regulation of plasma high density lipoprotein concentrations. *Eur. J. Clin. Invest.*, 8: 111, 1978.
21. Patten, R. L.; Hewitt, D.; Waldman, G. T. y cols.: Associations of plasma high-density lipoprotein cholesterol with clinical chemistry data. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*, 2 (supp. IV): 31, 1980.
22. Parfitt, A. M.: Soft-tissue calcification in uremia. *Arch. Intern. Med.*, 124: 544, 1969.
23. Rose, H.; Friedman, S. A.; Raizner, A. E. y cols.: Azotemic arteriopathy. *Am. Heart J.*, 84: 250, 1972.
24. Skrede, S.; Seip, M.: Serum lipoprotein in children with anaemia. *Scand. J. Haematol.*, 23: 232, 1979.
25. Traynes, I. M.; Mannarino, E.; Clyne, C. A. C. y cols.: Serum lipids and high density lipoprotein cholesterol in peripheral vascular disease. *Br. J. Surg.*, 67: 497, 1980.