

- ted disease. Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; Fredrickson, D. S.; Goldstein, J. L.; Brown, M. S., Eds. McGraw-Hill Book Company, Inc. New York, págs. 672-730, 1983.
7. Goldstein, J. L.; Brown, M. S.: Binding and degradation of low density lipoprotein by cultured human fibroblast. *J. Biol. Chem.*, 249: 5.153-5.162, 1974.
 8. Mahley, R. W.; Bersot, T. L.; Innerarity, A., et al.: Alterations in human high-density lipoprotein, with or without increased plasma cholesterol, induced by diets high in cholesterol. *Lancet* i: 807-809, 1978.
 9. Breslow, J. L.: Genetics of the plasma apolipoproteins. En: *Biochemistry and biology of plasma lipoproteins*. Scanu, A. M.; Spector, A. A., Eds. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, págs. 85-144, 1986.
 10. Knott, T. J.; Pease, R. J.; Powell, L. M., et al.: Complete protein sequence and identification of structural domains of human apolipoprotein B. *Nature*, 323: 734-738, 1986.

Alteraciones del metabolismo lipoproteico en la insuficiencia renal crónica

J. Joven¹, R. Albertí², C. Villabona³, E. Espinel⁴, J. L. Paternain⁵, T. Bargalló⁶

1. Laboratorio del Hospital Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.
2. Laboratorio del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.
3. Servicio de Medicina Interna, Hospital Príncipes de España, Bellvitge.
4. Servicio de Nefrología del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona.
5. Bioquímica. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.
6. Universidad de Barcelona. Unitat Recerca de Lípids.

Ya desde principios del siglo XIX se conoce la existencia de alteraciones lipídicas en la insuficiencia renal crónica en ausencia de síndrome nefrótico. Aunque desapercibidos en aquellos tiempos, estos hallazgos han ido generando un interés creciente, ya que se perpetúan a lo largo de la historia "natural" de la enfermedad, y la relación entre dislipemia y aterosclerosis.

La anomalía lipídica más frecuente en pacientes dializados y no dializados, que se da en el 20-70 % de los casos, es la hipertrigliceridemia (1). En general, de acuerdo con la clasificación de la OMS, presentan una dislipemia tipo IV, es decir un aumento de los triglicéridos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL o very low density lipoproteins); en la insuficiencia renal crónica hay, además, una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL o high density lipoproteins).

Alteraciones lipoproteicas en la insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador. Fueron Bagdade et al. (2) los primeros que estudiaron de forma seriada las alteraciones lipoproteicas en es-

tos pacientes, encontrando como dato más llamativo hipertrigliceridemia. Posteriormente (3), compararon su fenotipo lipoproteico con el encontrado en un grupo de pacientes tratados con hemodiálisis. La hipertrigliceridemia se encontraba en ambos grupos de pacientes, pero ésta era mayor en el grupo de los tratados con hemodiálisis. También se pudo comprobar que la alteración mejoraba al optimizar la eficacia de la diálisis. Los datos aportados por Brons et al. (4) indicaban la falta de correlación entre el grado de insuficiencia renal crónica y las concentraciones de triglicéridos y colesterol. Por otra parte, encontraron dislipemia tipo IV en el 53 % de los pacientes.

No faltan datos en la literatura (5) a favor de un aumento del colesterol en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador. Otros autores, estudiando enfermos en diversos grados evolutivos de la enfermedad (6), observaron que los triglicéridos comenzaban a elevarse con creatininas superiores a 2 mg/dl, y que los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal tenían concentraciones plasmáticas de triglicéridos inferiores a los de enfermedad incipiente.

Otros autores (7), comparando los pacientes en tratamiento conservador y con hemodiálisis, encontraron en ambos grupos una proporción similar de hipertrigliceridemia (69 y 70 %), con una hipercolesterolemia moderada en el 30 % de los casos en tratamiento conservador. En ninguno de los dos grupos pudo comprobarse una correlación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y las de creatinina, ni entre los primeros y el peso corporal. En ambos grupos, la concentración de colesterol-HDL estaba disminuida. En 1976, Wochos et al. (8), en una serie más amplia, confirmaron estos resultados y comprobaron que las

concentraciones de colesterol plasmático iban descendiendo a medida que la creatinina iba aumentando, con una correlación inversa estadísticamente significativa. En estos pacientes, la hipertrigliceridemia podría explicarse en parte por déficits enzimáticos, en especial de la triglicérido lipasa hepática.

Respecto al colesterol-HDL, todos los trabajos revisados coinciden en encontrar bajos niveles de colesterol-HDL en la insuficiencia renal crónica, sea cual sea el tratamiento; parece que la hemodiálisis no interviene directamente en la alteración de este parámetro (9, 10). Por otra parte, al igual que en cualquier caso de hipertrigliceridemia, se duda de si la alteración ocurre primariamente en las HDL o bien es reflejo de una alteración en el metabolismo de los triglicéridos.

La mayoría de los estudios son clínicos, limitados al típico patrón de comparar casos con controles; las únicas tentativas de dilucidar cuando empieza el trastorno son las de autores dedicados a estudiar la insuficiencia renal aguda (11), y Papadopoulos et al. (12), que en niños estudian la relación entre triglicéridos y colesterol-HDL plasmáticos por una parte, y el filtrado glomerular por otra. En nuestro medio, nosotros hemos comprobado el típico patrón dislipémico de los enfermos

en insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador (13).

Aunque permanece por dilucidar cuál sea el mecanismo último de estas alteraciones, podrían explicarse por la disminución comprobada (14) de la actividad lecitín-colesterol aciltransferasa y de la lipoproteinlipasa, enzimas que juegan un papel fundamental en la maduración de las HDL, como se ha descrito anteriormente. En todo caso, y a efectos prácticos, parece recomendable el instituir en estos pacientes una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados y pobre en hidratos de carbono.

Alteraciones lipoproteicas en la insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis. Como hemos mencionado anteriormente, estos pacientes tienen trastornos lipídicos similares a los observados en los pacientes en tratamiento conservador. Bagdade et al. (2, 3) ya encontraron datos que sugerían que el tratamiento con hemodiálisis empeoraba la hipertrigliceridemia, lo que se atribuyó a una mejoría del estado nutritivo y a un incremento en el peso de estos pacientes. Los mismos resultados obtuvieron otros autores (7), hallando una correlación positiva entre la concentración de triglicéridos séricos y el peso corporal, y por otra parte una ausencia de correlación entre

TABLA I

Mecanismos patogénicos involucrados en la fisiopatología de la dislipemia del paciente afecto de insuficiencia renal crónica

A. Disminución del aclaramiento de triglicéridos

1. Disminución de la actividad lipoproteinlipasa.
 - a. Disminución de la síntesis de lipoproteinlipasa debido a la resistencia a la acción de la insulina.
 - b. Disminución del pool liberable de lipoproteinlipasa, por la heparinización repetida.
 - c. Disminución de las concentraciones de los activadores (disminución de la proporción apo CII/apo CIII).
 - d. Presencia de toxinas urémicas inespecíficas que actúen como inhibidores de la lipoproteinlipasa.
2. Disminución de la actividad de la lipasa hepática.
3. Disminución de la actividad de la lecitín-colesterol aciltransferasa.
 - a. Disminución de la concentración de LCAT.
 - b. Disminución de su substrato preferido, las HDL.
 - c. Disminución de su activador, la apoproteína A I.
 - d. Presencia de toxinas urémicas inespecíficas que actúen como inhibidoras de la LCAT.
4. Disminución de la beta-oxidación de los ácidos grasos libres por déficit de carnitina.
5. Factores hormonales (como por ejemplo, el hipotiroidismo).

B. Aumento de la síntesis de triglicéridos

1. Ingesta elevada de hidratos de carbono.
2. Glucosa y acetato del líquido de diálisis.
3. Hiperinsulinemia.
4. Disminución de la oxidación beta de los ácidos grasos.
5. Fármacos, como los andrógenos y los estrógenos.
6. Incremento de la lipólisis, secundaria a:
 - a. Aumento en las concentraciones plasmáticas de glucagón, hormona del crecimiento, o por resistencia a la insulina.
 - b. aumento de la extracción hepática de ácidos grasos libres, secundaria a una disminución de la capacidad transportadora de la albúmina.

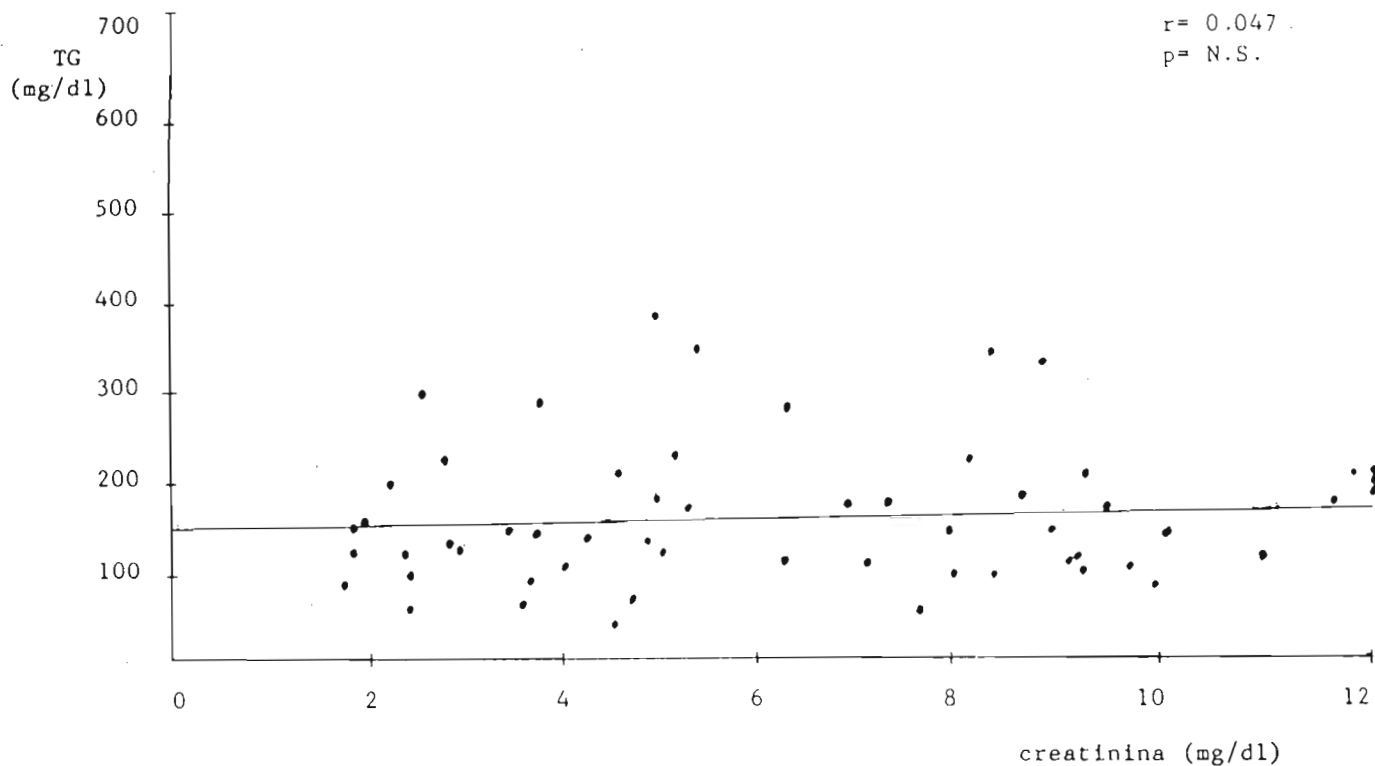


Fig. 1. Correlación entre las concentraciones séricas de creatinina y de triglicéridos en los hombres afectados de IRC en tratamiento conservador.

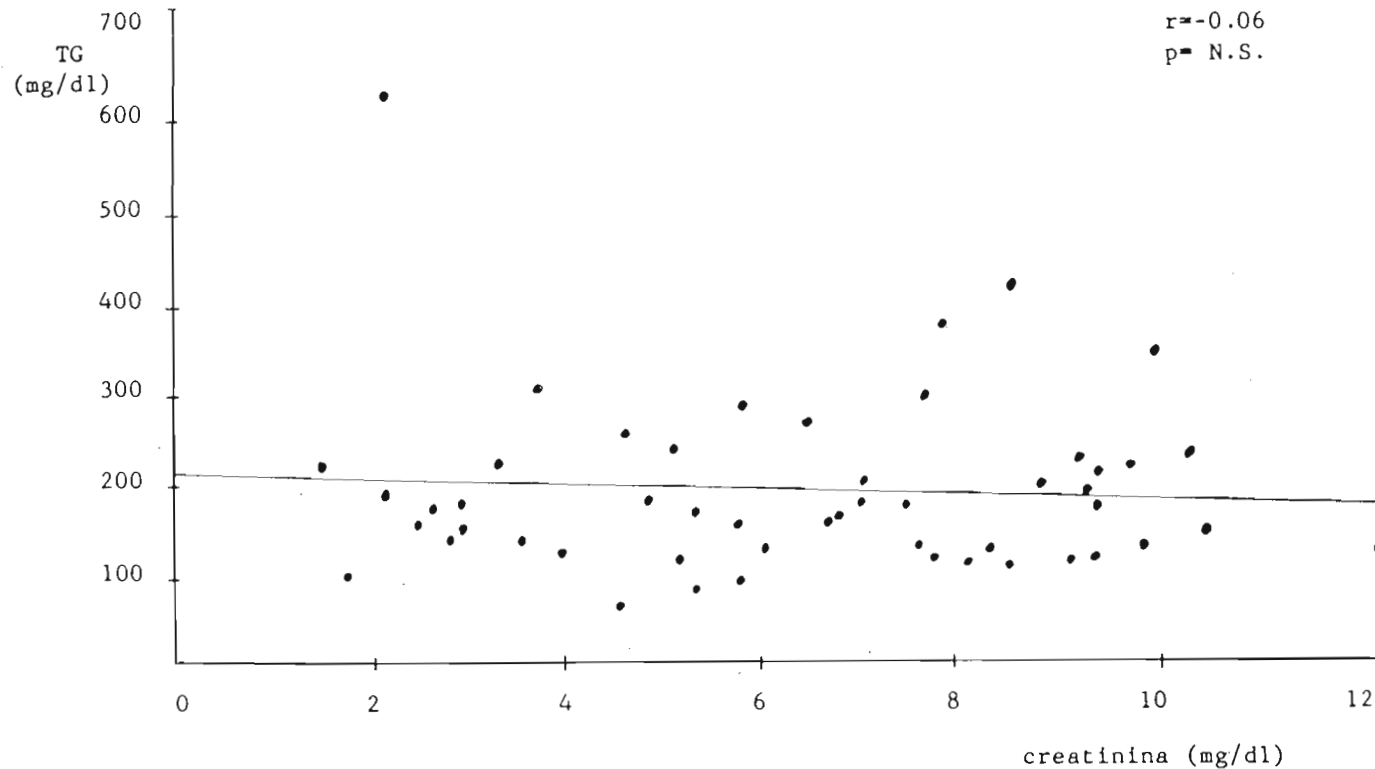


Fig. 2. Correlación entre las concentraciones séricas de creatinina y de triglicéridos en las mujeres afectas de IRC en tratamiento conservador.

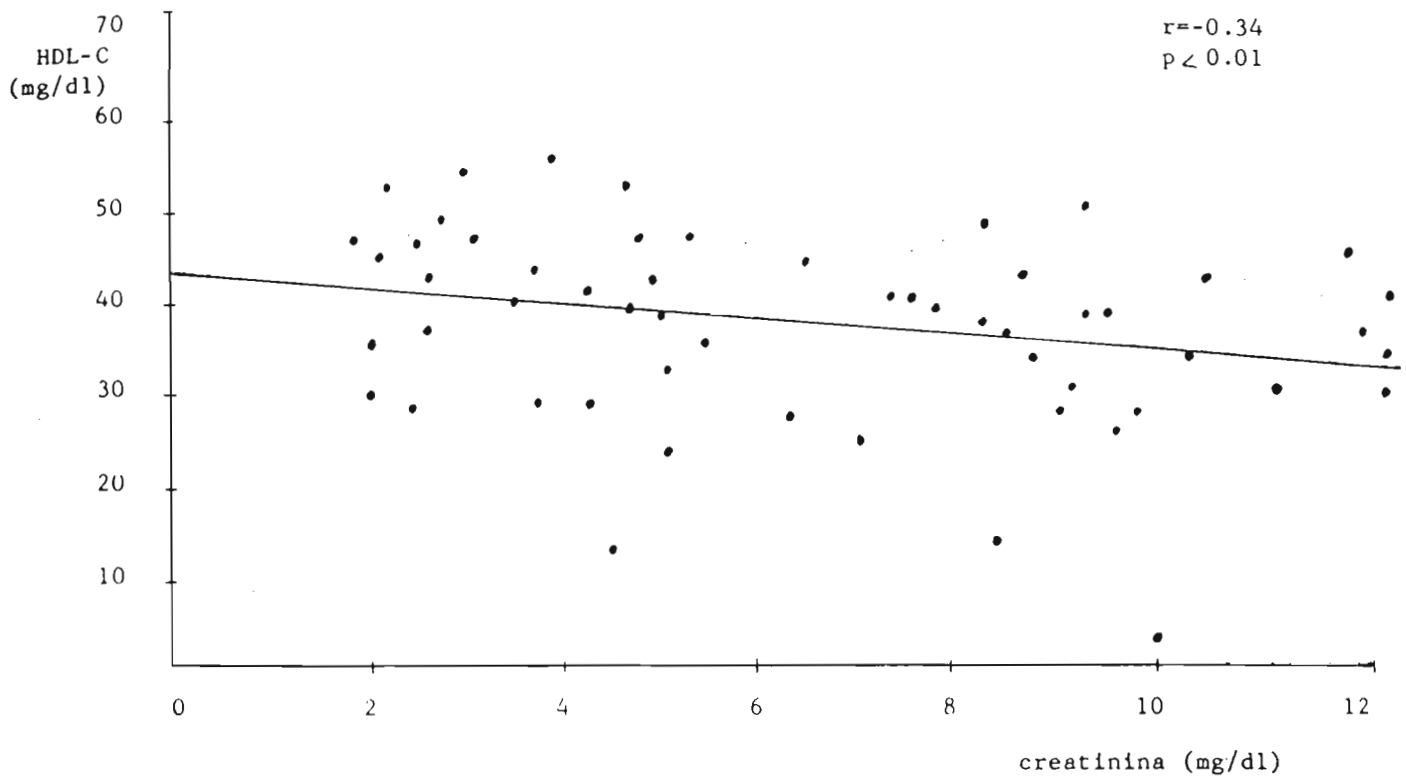


Fig. 3. Correlación entre las concentraciones séricas de colesterol-HDL y de creatinina en los hombres afectados de IRC en tratamiento conservador.

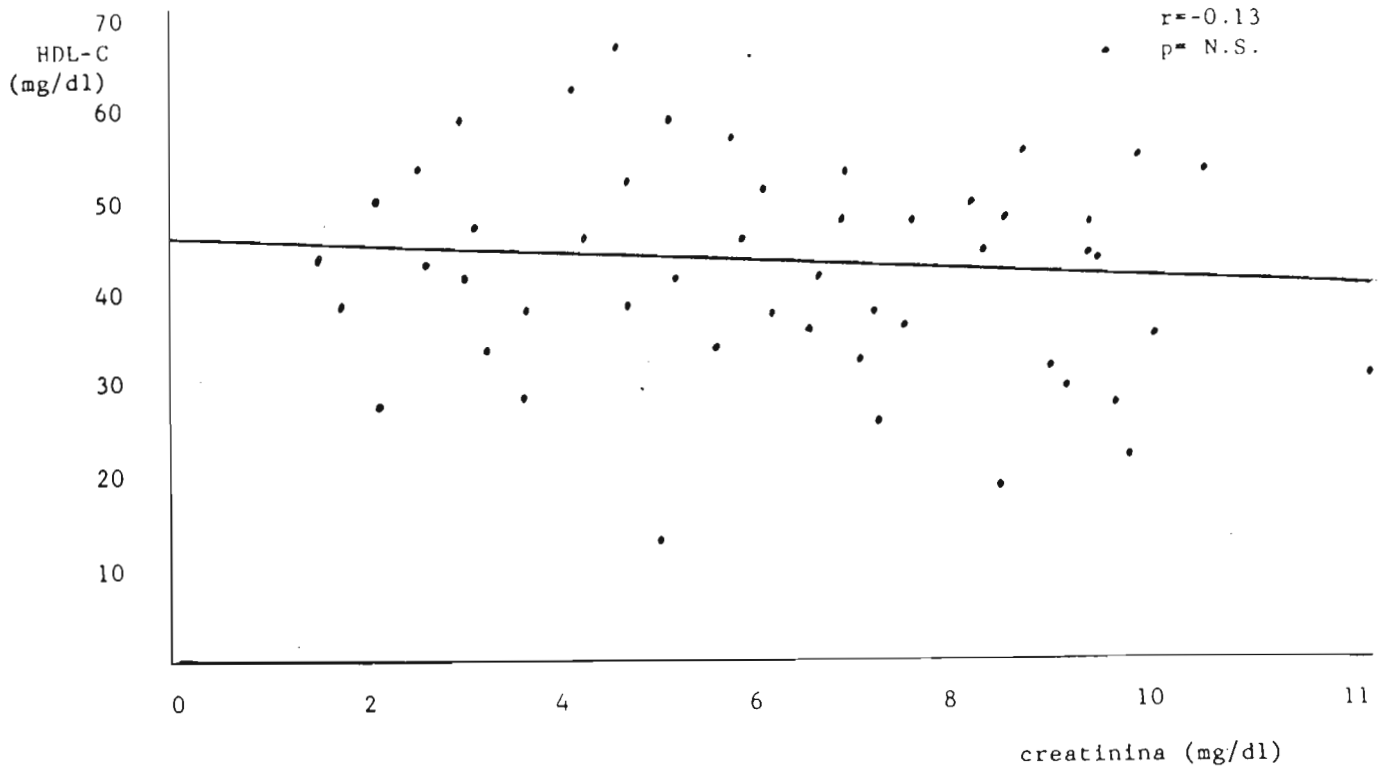


Fig. 4. Correlación entre las concentraciones séricas de colesterol-HDL y de creatinina en las mujeres afectas de IRC en tratamiento conservador.

triglicéridos y creatinina. Cattran et al. (15), en un grupo de 64 pacientes en hemodiálisis hallaron una dislipemia en el 66 % de los mismos (el 90 % de la cual era hipertrigliceridemia), sin que pudieran objetivar diferencias entre ambos sexos. Este patrón dislipémico consistente en hipertrigliceridemia con aumento de la concentración de triglicéridos de las VLDL y LDL, colesterol total muy discretamente elevado a expensas de las LDL con disminución en las HDL, fue confirmado posteriormente por otros autores (9, 16). El patrón dislipémico en estos pacientes se ha ido enriqueciendo en detalles progresivamente, en especial con la determinación de las apoproteínas plasmáticas. No existe acuerdo respecto a la alteración de las apoproteínas A, y unos autores la encuentran elevada, mientras otros la describen descendida; la apo CII parece estar disminuida en todos los casos, y la apo CIII aumentada. Todavía son muy escasos los intentos de medir las demás apoproteínas en el plasma de estos pacientes.

De entre los numerosos trabajos que hacen referencia al tema, nos gustaría destacar el de Bonomini et al. (17), que en 1980 demostraron que cuanto mayor es la duración del período de uremia antes de la hemodiálisis, mayor es la posibilidad de sufrir un proceso aterosclerótico a causa de la continuada acción de la dislipemia, hipertensión arterial, hiperparatiroidismo y calcificaciones vasculares. Hallaron dislipemia en el 20 % de los pacientes que habían iniciado la hemodiálisis tempranamente, contra el 34 % de los que la habían iniciado de forma tardía, siendo las concentraciones de triglicéridos superiores en este grupo. En estos grupos, no hubo diferencias con respecto al colesterol de las HDL.

Por otra parte, Nestel et al. (18), en un estudio en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, encontraron un enriquecimiento en triglicéridos de las IDL y LDL, y varias alteraciones de las apoproteínas. Destaca la presencia de apo B-48 en las VLDL, un aumento de la apo A-IV (proteína relacionada con el transporte de quilomicrones), y la presencia de una composición anormal en apoproteínas de todas las lipoproteínas. Todo ello sugeriría la acumulación de remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en estos pacientes, lipoproteínas de una probada capacidad aterogénica.

En 1985, nosotros (19) estudiamos las subfracciones de las HDL y la apoproteína A-I en los pacientes en hemodiálisis; las concentraciones de HDL2 se hallaron disminuidas en los varones, estando las HDL3 disminuidas tanto en hombres como en mujeres. Las concentraciones de apo A-I estuvieron dentro de los límites normales en ambos sexos. El aumento del cociente apo A-I/HDL en estos pacientes, sugiere la existencia de cambios cualitativos en las subfracciones de las HDL.

Estas anomalías en la composición relativa de las HDL pueden jugar un papel importante como factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes. Sin embargo, su contribución debe evaluarse cuidadosamente al coincidir con la presencia de otros factores de riesgo.

Posibles mecanismos de hipertrigliceridemia y de disminución de las concentraciones de colesterol-HDL en los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador y en hemodiálisis. Consideramos a estos pacientes dentro de un todo, ya que aunque presentan diferentes etiologías de la enfermedad fundamental, la enfermedad causante no parece tener una influencia significativa en las alteraciones lipídicas que se observan (8, 16, 17, 20, 21).

Sobrepasa la finalidad de este trabajo el detallar los diferentes mecanismos patogénicos implicados en la patogenia de la dislipemia urémica; en la tabla I se resumen los principales hallazgos y teorías. Sólo cabe destacar aquí, por su innegable importancia práctica, la influencia de la dieta y de la técnica de diálisis.

La dieta del paciente urémico en fase avanzada o en hemodiálisis suele ser tradicionalmente rica en grasas e hidratos de carbono y pobre en proteínas. Es un hecho demostrado que una ingesta rica en hidratos de carbono puede tener una influencia directa en el aumento de la concentración plasmática de triglicéridos, y por otra parte una dieta rica en grasas puede representar una carga más para un mecanismo de aclaramiento de triglicéridos defectuoso.

Las dietas ricas en hidratos de carbono exacerbaban la dislipemia en estos pacientes (22). Han habido diversos intentos de manipular la dieta en estos pacientes, principalmente con dietas bajas en hidratos de carbono (23-25), o bien aumentando la proporción de ácidos grasos poliinsaturados (26), y sobre todo los derivados del ácido eicosapentaico, muy abundante en el pescado (27).

Como ya se comenta anteriormente, la hemodiálisis no puede ser la principal causa de la dislipemia en el paciente así tratado; sin embargo, puede contribuir a exacerbar una dislipemia preexistente, por 1) las sustancias que se utilizan en el líquido de intercambio que se pierden en el proceso de diálisis (carnitina) o que se utilizan para llevar a cabo el proceso (heparina), y 2) por el aumento de supervivencia del individuo en situación de insuficiencia renal crónica.

En nuestros pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador, hallamos hipertrigliceridemia en un 45 % de los hombres y un 58 % de las mujeres, y no pudimos encontrar correlación entre las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y las de creatinina (figuras 1 y 2). Encontramos hipercolesterolemia en el 5,2 % de

los hombres y en el 27,4 % de las mujeres, aunque nunca con creatininas superiores a 8 mg/dl, posiblemente por factores nutricionales. El 63,1 % de los varones estudiados presentaba una disminución en el colesterol-HDL, de los cuales el 30 % no presentaban hipertrigliceridemia concomitante. En las mujeres, por el contrario, había una proporción menor (47 %) con el colesterol-HDL bajo, y siempre se acompañaba de hipertrigliceridemia. En los hombres se constató una correlación inversa entre colesterol-HDL y creatinina estadísticamente significativa (fig. 3), mientras que ello no ocurría en las mujeres (fig. 4).

En pacientes en hemodiálisis, hemos hallado, al igual que en los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador, que el patrón lipídico más frecuente es el tipo IV, con una incidencia global del 37,5 % (31,2 % en los hombres y 43,7 % en las mujeres). Las mujeres, por razones no explicadas, tienen una mayor proporción de hipertrigliceridemias, y los hombres una mayor incidencia de hipercolesterolemia. El colesterol-HDL está disminuido en ambos sexos, pero no significativamente con respecto al grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento conservador.

Bibliografía

- Chan, M. K.; Varghese, Z.; Morhead, J. F.: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int.*, 190: 625-637, 1981.
- Bagdade, J. D.; Porte, D.; Bierman, E. L.: Hipertrigliceridemia. A metabolic consequence of chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 279: 181-185, 1968.
- Bagdade, J. D.: Uremic lipemia. An unrecognized abnormality in triglyceride production and removal. *Arch. Int. Med.*, 126: 875-881, 1970.
- Brons, M.; Christesen, N. C.; Horder, M.: Hyperlipoproteinemia in patients with chronic renal failure. *Acta Med. Scand.*, 192: 119-123, 1972.
- Kaye, J. P.; Moorhead, J. F.; Wills, M. R.: Plasma lipids in patients with chronic renal failure. *Clin. Chim. Acta*, 44: 301-305, 1973.
- Schäfer, B.; Kluthe, R.: Fettstoffwechselstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz unter konservativer Behandlung. *Med. Klin.*, 69: 577-581, 1974.
- Ibels, L. S.; Simons, L. A.; King, J. O., et al.: Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uremia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Quart. J. Med.*, 44: 601-614, 1975.
- Wochos, D. N.; Anderson, C. F.; Mitchell, J. C.: Serum lipids in chronic renal failure. *Mayo Clin. Proc.*, 51: 660-664, 1976.
- Bagdade, J. D. y Albers, J. J.: Plasma high density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. *N. Engl. J. Med.*, 296: 1.436-1.439, 1977.
- Delavelle, F.; Trombert, J. C.; Canarelli, G.: HDL cholesterol et risques vasculaires chez l'insuffisant renal chronique. *J. Urol. Nephrol. (Paris)*, 85: 587-588, 1979.
- Kishore, B. K.; Sricastava, P. K.; Shankar, R.: High density lipoproteins, premature atherosclerosis and renal failure. *Lancet*, 1: 1.252, 1980.
- Papadopoulou, Z. L.; Sandler, P.; Tina, L. U.: Hyperlipidemia in children with chronic renal insufficiency. *Pediatr. Res.*, 15: 887-891, 1981.
- Masdeu, S.; Rubiés-Prat, J.; Nubiola, A. R., et al.: Colesterol-HDL, insuficiencia renal crónica y trasplante renal. *Med. Clin. (Bar.)*, 77: 280-283, 1981.
- McLeod, R.; Reeve, C. E.; Frohlich, J.: Plasma lipoproteins and lecithin: cholesterol acyl transferase distribution in patients on dialysis. *Kidney Int.*, 25: 683-688, 1984.
- Catran, D. C.; Fenton, S. S. A.; Wilson, D. R., et al.: Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ann. Intern. Med.*, 85: 29-33, 1976.
- Felts, J. M.; Zacherle, B.; Childress, G.: Lipoprotein spectrum analysis of uremic patients maintained on chronic hemodialysis. *Clin. Chim. Acta*, 93: 127-134, 1979.
- Bonomini, V.; Ferletti, C.; Scolari, M. P., et al.: Atherosclerosis in uremia: A longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 33: 1.493-1.500, 1980.
- Nestel, P. J.; Hidge, N. H.; Tan, M. H.: Increased lipoprotein remanant formation in chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.*, 307: 329-333, 1982.
- Joven, J.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E.: Apoprotein A I and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron* 40: 451-454, 1985.
- Mordasini, R.; Frey, F.; Flury, W., et al.: Selective efficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N. Engl. J. Med.*, 297: 1.362-1.366, 1977.
- Staprans, I.; Felts, J. M.; Zacherle, B.: Apoprotein of plasma lipoproteins in uremic patients on hemodialysis. *Clin. Chim. Acta*, 93: 135-143, 1979.
- Fritz, I. B.: Action of carnitine on long chain fatty acid oxidation by liver. *Am. J. Physiol.*, 197: 297-304, 1959.
- Sanfelippo, M. L.; Swenson, R. S.; Reaven, G. M.: Reduction of plasma triglyceride by diet in subjects with chronic renal failure. *Kidney Int.*, 11: 54-61, 1977.
- Catran, D. C.; Steiner, G.; Fenton, S. S. A., et al.: Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations. *Clin. Nephrol.*, 13: 177-182, 1980.
- Okubo, M.; Tsukamoto, Y.; Yoneda, et al.: Deranged fat metabolism and the lowering effect of carbohydrate poor diet on serum triglycerides in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 31: 236-241, 1982.
- Tsukamoto, Y.; Okubo, M.; Yoneda, T., et al.: Effects of polyunsaturated fatty acid-rich diet on serum lipids in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 31: 236-241, 1982.
- Phillipson, B. E.; Rothrock, D. W.; Connor, W. E., et al.: Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1.210-1.216, 1985.