

HOSPITAL MILITAR CENTRAL "DR. LUIS DIAZ SOTO"

Estudio del comportamiento de los lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica

Por:

Dr. MANUEL CAND HUERTA,* Dr. DIEGO SANCHEZ BRITO** y Téc. GLADYS CASTAÑO***

Cand Huerta, M. y otros. *Estudio del comportamiento de los lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica*. Rev Cub Med 20: 1, 1980.

Se estudian 21 pacientes que presentan Insuficiencia renal crónica, que siguen programa de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Al estudiar los siguientes parámetros lipídicos se obtiene tendencia a la elevación de los triglicéridos en los pacientes hemodializados, considerable elevación del nivel sérico de colesterol en todos los casos e incremento significativo de los ácidos grasos no esterificados o libres en los enfermos bajo plan hemodialítico, no así en aquéllos en diálisis peritoneal que presentan neta reducción de los mismos. Se comparan los resultados obtenidos con los existentes en la literatura y se exponen los posibles mecanismos patogénicos de las alteraciones encontradas.

INTRODUCCION

En los últimos años y a pesar de que la existencia de alteraciones lipídicas en la insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada, es un hecho conocido desde 1930,¹ se ha observado que los pacientes urémicos sin síndrome nefrótico presentan una serie de anomalías lipídicas no corregidas por hemodiálisis periódica,^{2,3} entre las que se destacan el aumento de los niveles séricos de triglicéridos y la disminución del colesterol total

y de los ácidos grasos no esterificados. Con respecto a las lipoproteínas, la literatura mundial señala con mayor frecuencia el incremento de las prebetalipoproteínas siendo el tipo IV de la clasificación de Fredrickson la hiperlipoproteinemia más constante.⁴

Así pues, producto del conocimiento relativamente reciente de estos trastornos, aún incompletamente definidos y a la carencia de publicaciones en nuestro país, decidimos llevar a cabo este trabajo investigativo sobre el comportamiento del colesterol, triglicéridos (TG) y ácidos grasos no esterificados (AGNE) en los pacientes con IRC avanzada con tratamiento dialítico regular.

MATERIAL Y METODO

Hemos estudiado un total de 21 enfermos con uremia en fase avanzada,

* Residente del III año de medicina Interna. Hospital militar central "Dr. Luis Díaz Soto", Avenida Monumental y Carretera del Asilo, Habana del Este.

** Especialista de I grado en nefrología del HMC "Dr. Luis Díaz Soto".

*** Bioquímica. Responsable del laboratorio de bioquímica del departamento de investigación Científica médico-militar HMC "Dr. Luis Díaz Soto".

de los cuales 11 siguen programa de hemodiálisis periódica y 10 de diálisis peritoneal, todos en régimen ambulatorio durante los meses comprendidos entre junio y octubre de 1978. El plan de diálisis está constituido por dos sesiones semanales de 6 horas de duración para la hemodiálisis y de 20 horas de duración cada cinco días para la diálisis peritoneal. Ninguno de los casos tenía antecedentes personales ni familiares de enfermedades metabólicas, ni estaban sometidos a fármacos de acción conocida sobre el metabolismo de los lípidos ni se hallaban en sobrepeso. Sus edades oscilaban entre los 16 y 48 años, y eran 13 hombres y 8 mujeres en total (para hemodiálisis, 6 hombres y 5 mujeres; y para diálisis peritoneal, 7 hombres y 3 mujeres). Como testigos elegimos un subgrupo a partir de un amplio grupo de individuos sanos de Ciudad de La Habana, tras descartar todo tipo de enfermedades metabólicas y nefropatías; sus edades eran equiparables a las del grupo de pacientes estudiados. La dieta contenía entre 1 y 1,5 g de proteína y aproximadamente 2 200 calorías.

La muestra se obtuvo por punción venosa en horas de la mañana, antes del inicio de la diálisis, previa dieta baja en grasa y ayuno de 12 horas desde la última ingestión de alimento hasta el momento de la extracción. La sangre fue conservada y trasladada rápidamente bajo congelación hacia el laboratorio de bioquímica del departamento de investigación científica médico-militar, y el suero separado por centrifugación.

A los casos estudiados se les realizaron determinaciones de: colesterol total por el método original de Pearson, Stern y Me Gavak con p-toluen sulfónico y basada en la reacción de Lieberman y Buchard; los triglicéridos por el método de Van Handel y Zilversmith y los ácidos grasos no esterificados por el método de Duncombe.

Análisis estadístico

Para realizar las comparaciones y establecer los recorridos normales, se uti-

lizaron pruebas estadísticas no paramétricas y comparación de frecuencias absolutas y relativas. Los recorridos se establecieron mediante el método percentílico de Herrera. En todos los casos se procedió a hallar la "media" y la desviación estándar, realizando el *test* "t" de Student a los contrastes entre los sanos y los enfermos y dentro de éstos, a los de diálisis peritoneal y hemodiálisis de las variables estudiadas que siguen una distribución logarítmica normal. Se estableció un nivel de significación de un alfa igual a 0,05.

RESULTADOS

En el cuadro I ofrecemos la distribución por edad de los 21 pacientes de acuerdo con la clasificación internacional al respecto y se observa que es el grupo de adultos jóvenes (de 25 a 44 años) donde aparece el mayor porcentaje de casos (52%). Con relación al sexo, al igual que otros autores, no obtuvimos diferencias, si bien es verdad que aparecen 8 hombres en el grupo de adultos jóvenes contra 3 mujeres.

En el cuadro II se brinda el tiempo de estancia en el plan (TEP) por meses, hallando que el 86% global de los pacientes se encuentra bajo plan dialítico desde hace un año o menos. No encontramos relación objetiva entre el TEP y los valores lipídicos obtenidos.

En el cuadro III se recogen los criterios de un grupo de autores en relación con los valores normales de los diferentes componentes lipídicos estudiados, incluidos los referidos por los autores de las técnicas analíticas empleadas en nuestro laboratorio y las señaladas en Material y Método.

Obsérvese que a primera vista se destaca la heterogeneidad de los resultados, reflejando la variedad técnica-estadística y la variabilidad poblacional del muestreo, lo que subraya el valor de nuestro grupo testigo (cuadro IV).

En el cuadro V observamos que no existen diferencias llamativas en el nivel de triglicéridos entre los urémicos y los sanos, aunque en relación con el

CUADRO I

PACIENTES SEGUN EDAD (AÑOS) Y SEXO

Edad (años)	Total	%	Mase.	Fem.
16-24	8	38	3	5
25-44	11	52	8	3
45-48	2	10	2	
Total	21	100	13	8

CUADRO II

PACIENTES SEGUN TEP (MESES) Y DIALISIS

TEP (meses)	Total	%	HD	DP
2-6	9	43	4	5
7-12	7	33	3	4
13-31	5	24	4	1
Total	21	100	11	10
Rango	2-31	—	2-31	2-20

CUADRO III

VALORES NORMALES SEGUN DATOS DE LA LITERATURA

Triglicéridos mg/dl	Colesterol total mg/dl	Acidos arasos no esterificados mEq/l	Referencias
37-134	150-270	0,35-1,20	<i>Ackerman</i>
29-134	110-250 (20) 120-290 (30) 135-315 (40)	0,40-0,90	<i>Henry</i>
25-220 (20-40)	110-250 (20) 120-290 (30) 135-315 (40)	0,24-0,57 (20-30)	<i>Merck</i>
70-140	180-260	0,30-0,70	<i>Tremolieres</i>
—	110-250(1-30) 150-280 (30-39)	0,30-0,70	<i>Lynch</i>
10-140 (20-29)	120-240 (20-29)	* --	<i>Lamarino</i>
10-150 (30-39)	140-270 (30-39)		
—	99-248 (20) 101-289 (30) 127-312 (40)	—	<i>Kaser</i>
—	150-250	—	<i>Duncan</i>
—	150-250		<i>Davidson</i>
—	150-250		<i>Mas</i>
37-134	150-250	0,09-0,06	<i>Dicmm</i>
41-137	120-200	0,09-0,33	Material y método

CUADRO IV

RECORRIDOS NORMALES DE LAS VARIABLES
LIPIDICAS ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES
SANOS (METODO PERCENTILICO NO
PARAMETRICO DE HERRERA)
(n-21)

Lípidos	Recorrido
Triglicéridos	41-137
Colesterol total	120-200
AGNE	0,09-0,33

CUADRO V

VALORES CENTRALES Y DE DISPERSION DE LAS VARIABLES LIPIDICAS ESTUDIADAS
EN LOS PACIENTES CON IRC Y SANOS

Pacientes	Triglicéridos		Colesterol Total		AGNE	
	Xg	DS log	Xg	DS log	Xg	DS log
IRC	71,54	0,21	232,99	0,06	0,64	0,91
HD	75,05	0,18	288,47	0,07	0,40	0,87
DP	67,81	0,25	236,39	0,04	0,01	0,95
Sanos	71,28	0,22	163,57	0,09	0,36	0,52

CUADRO VI

COMPARACION DE MEDIAS DE LAS VARIABLES
LIPIDICAS ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES
SANOS Y CON IRC (PRUEBA T-STUDENT)

Contraste	Triglicéridos	Colesterol total	AGNE
IRC y sanos			
IRC -HDYDP			*

* Diferencia significativa alfa = 0,05 gl = 40

grupo hemodializado existe una tendencia a la elevación del parámetro analítico en cuestión, lo que en cierto modo coincide con la bibliografía y que puede estar explicado por el número de casos estudiados. Obsérvese que existe un aumento global del nivel de colesterol total en los casos con IRC y el incremento es más importante para el grupo de diálisis peritoneal; y por otro lado, ocurre elevación de los AGNE en el grupo enfermo, en especial bajo plan hemodialítico y es significativo el descenso de los ácidos grasos libres para el grupo en diálisis peritoneal (cuadro V).

Por último, en el cuadro VI expresamos la significación estadística del colesterol total y los AGNE en nuestro estudio.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La hipertrigliceridemia es un hecho común en los estudios realizados en enfermos hemodializados^{5,8} y su origen de tipo endógeno.⁹ Patogénicamente se destacan como mecanismos responsables de la hipertrigliceridemia, con toda seguridad, las síntesis hepática^{10,11} acelerada de TG dada la alta producción de lipoproteínas de muy baja densidad.⁹ Esta incrementada producción se ha explicado por el hiperinsulinismo que se presenta en relación con una resistencia periférica a la acción de la insulina^{12,15}

o a deficiente degradación de la misma por el riñón enfermo.¹⁶ Otras explicaciones se han basado en el defecto de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL),^{17,18} enzima localizada en o cerca de los capilares del tejido adiposo y cuya actividad parece ser crítica para la asimilación de los TG de las lipoproteínas circulantes y, por ende, de su retirada de la sangre. El trastorno de la LPL se ha demostrado indirectamente por la actividad lipolítica posheparina subnormal encontrada en los urémicos i-^{18,19} y se ha demostrado además que requiere insulina para función normal²⁰ y que existen activadores e inhibidores plasmáticos de la misma.^{21,23} Quizá el plasma urémico contenga un inhibidor proteico de LPL no dializable dado su peso molecu-

lar.¹⁸ Por último, se ha tratado de explicar la hipertrigliceridemia también a través de la dieta rica en carbohidratos,⁴ la hiperuricemia²⁴ y por parte de Tsaltas (que señala existen muchos pacientes urémicos sin hipertrigliceridemia), puede existir relación con el acetato en el dializado que es convertido en gran proporción a glicéridos.² Nosotros debemos señalar que en nuestro trabajo se utilizó tanto bicarbonato como acetato en los dializados y no se obtuvo hipertrigliceridemia de significación estadística (cuadro VI). Debemos hacer la salvedad que no se utilizó la heparina previa a la toma de la muestra descartándose el estímulo heparínico sobre la LPL.

Con relación al colesterol, encontramos que la literatura en general señala que existe tanto normalidad de su nivel sérico⁸ como caída del colesterol libre y del unido a la betalipoproteína.⁹ Algunos autores han encontrado hipercolesterolemia ocasional en los pacientes dializados^{4,25}

Nosotros hallamos hipercolesterolemia de significación estadística, cuya interpretación puede estar en relación con la proporcionalidad inversa que ocurre entre el colesterol y la hipoproteinemia que, además, encontramos en todos los pacientes estudiados. De esta forma, podría existir un incremento de la síntesis hepática de colesterol. No consideramos la acción del colesterol betaacil-transferasa, ya que la sangre fue transportada en menos de una hora y en medio congelado. No tenemos explicación plausible que brindar para responder por qué el colesterol se eleva algo más en los casos bajo diálisis peritoneal.

El incremento de los AGNE concuerda con varios informes^{9,26} y se ha adjudicado la causa más que a síntesis hepática excesiva, a lipólisis acelerada, interviniendo en su mecanismo notablemente la disminución de la tolerancia a la glucosa,²⁷ hiperglucagonemia urémica,^{28,30} las catecolaminas, el AMP cíclico y el bloqueo del efecto antilipolítico de la insulina en el tejido adiposo por la re-

sistencia periférica,²⁰ para citar los más importantes. A su vez, la elevación del nivel de AGNE produce el estímulo hepático para la mayor síntesis de TG y de prebetalipoproteínas. Por último, no pudimos explicarnos por qué ocurre la caí-

da tan vertiginosa del nivel de ácidos grasos libres en los pacientes bajo diálisis peritoneal. ¿Acaso no existe o es mínima la intolerancia a la glucosa, no ocurre hiperglucagonemia o es menor la resistencia periférica a la insulina?

SUMMARY

Cand Huerta, M. et al. *Study of Plasmatic Lipid Behaviour in Chronic Renal Failure*. Rev Cub Med 20: 1, 1980.

21 patients with chronic renal failure following a program of hemodialysis and peritoneal dialysis are studied. In studying the following lipidie parameters, it results in a tendency to increased triglycerides in hemodialyzed patients, a significantly increased level of serum cholesterol in all cases and a significant increase in fatty acids — both non-sterified and free fatty acids — in patients under a hemodialysis program. But this did not occur in patients under peritoneal dialysis showing a net reduction in fatty acids. The results observed are compared to those found in the literature and the possible pathogenic mechanisms of the changes observed are disclosed.

RÉSUMÉ

Cand Huerta, M. et al. *Etude du comportement des lipides plasmatiques dans l'insuffisance rénale chronique*. Rev Cub Med 20: 1, 1981.

Vingt et un patients présentant insuffisance rénale chronique qui suivent un programme d'hémodialyse et dialyse péritonéale sont étudiés. L'étude des paramètres lipidiques a montré une tendance à l'élévation des triglycérides chez les patients hémodialysés; considérable élévation du taux sérique de cholestérol dans tous les cas; et accroissement significatif des acides gras non estérifiés ou libres chez les malades traités par hémodialyse, tandis que les patients traités par dialyse péritonéale ont présenté une réduction nette de ces paramètres. Les résultats obtenus sont comparés à ceux qui ont été rapportés dans la littérature médicale. Les possibles mécanismes pathogéniques des altérations trouvées sont signalés.

P&3KML

Kaaa YapTa, M. H. ñp. /iccJiezioBaHMe iioBeneHiifi rjia3MaT^eckÜ>. *wpoB apa xp0HHecK0a no-
qe^Hon HeuocTaTOMHOcTH. ^ Cj:
¿':1,1.

Lbuii. njOBeneHO nccjieaoBaHue *¿i* uamieHTa, Koropue crpauanu xpo- HjiMe-
cKOH noneHHOn HexiocTaToqHocTbio, KOTopue cjiejiyioT npxpaviMe
reMOHMann3a nepHTOHea/ibHoro imann3a. ripn npoBeneKMM nccjieüo- BamiH
nocjienyromHx xmpoBbcx napaweTpoB Otuia 3aivieqeHa TemieHixKfl k :ocTy
TpinviMue panos reMojiy ajim3npoBaHHHx nauneHTOB, 3HauTeJib- Noe
noBHueHne ynoBHH cep/mecnoo xojiecTepojm y Bce.x . aiiMeHTOB, a Tcúcy.e
3HamiTeJibHoe yBejiweHne xüpoBbtx kmcjioT HecTepHq^mipo - BaHHux mjih
cboóóúhhx y naimeHTOB c reiwo.anajiOTPiqecKMf/. iuiaHOM,0¿, h^ko Jie.no ooc-
To.qjio MHaqe v jiauvieHTOB c nepHTOHea/ibHHM nnajuisoM KOTcpue He Hwejw
HHKanoro njMeHeHiiii y»e yka3aHHUX napamepob. «ipouóúrch cpaBHeHHe
no.'iyqeHHX p33yjiib?atoB c pe3yjiibTajvm, mh epo^pyeMUMM b MeümwHCKOz
JiHTepaiype. B HacToauea paooie npe¿ craBJJBiCTCH BOGMO.-shKe v.exaioi3MH
naTore.-ü'iqecKKe oOHa, yjKeHKux no- pa..LeaHn.-

BIBLIOGRAFIA

1. *Ashe, B. J.; M. Brugner.* The cholesterol of the plasma in chronic nephritis and retention uremia. *Am J Med Sci* 186: 670, 1933.
2. *Bagdade, J. D.* Uremia lipemia. *Arch Intern Med* 126: 875, 1970.
3. *Bagdade, J. D. et al.* Hypertriglyceridemia. A metabolic consequence of chronic renal failure. *New Engl J Med* 279: 181, 1968.
4. *Br<Pns, M. et al.* Hyperlipoproteinemia in patients with chronic renal failure. *Acta Med Scand* 192: 119, 1972.
5. *Lowrie, E. G. et al.* Renal failure hypertriglyceridemia and coronary disease. *New Engl J Med* 290: 737, 1974.
6. *Roodvoets, A. P.; A. Struyvenberg.* Blood lipids in renal disease. *Lancet* 1: 1091, 1975.
7. *Trichopoulou, A.; S. Marketos.* Blood lipids in renal disease. *Lancet* 1: 1251, 1975.
8. *Gutiérrez Millet, V. y colaboradores.* Estudio sobre las alteraciones del metabolismo lipídico en 32 pacientes en hemodiálisis periódica. *Rev Clin Esp* 146: 239, 1977.
9. *Aljama, P. y colaboradores.* Alteraciones de los lípidos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp* 147: 577, 1977.
10. *Eaton, R. P. et al.* Decreased glucagon activity. A mechanism for genetic and acquired endogenous hyperlipemia. *Lancet* 2: 1545, 1974.
11. *Bierman, E. L.* Abnormalities of carbohydrate and lipid metabolism in uremia. *Arch Intern Med* 126: 790, 1970.
12. *Cerletty, J. M.; N. H. Enqbrinq.* Azotemia and glucose intolerance. *Ann Intern Med* 66: 1097, 1967.
13. *Westervel F B* Insulin effect in uremia. *J Lab Clin Med* 74: 79, 1969.
14. *Cohén, B. D.* Abnormal carbohydrate metabolism in renal disease. Blood glucose unresponsiveness to hypoglycemia, epinephrine and glucagon. *Ann Intern Med* 57: 204, 1962.
15. *Hamoers, C. L. et al.* Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J Clin Invest* 45: 1719, 1966.
16. *Rabkin, R. et al.* Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *New Engl J Med* 282: 182, 1970.
17. *Boyer, J. L.; R. L. Scheig.* Inhibition of post-heparin lipolysis activity in uremia and its relationship to hypertriglyceridemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 134: 603, 1970.
18. *Murase, T. et al.* Inhibition of lipoprotein lipase by uremic plasma. A possible cause of hypertriglyceridemia. *Metabolism* 24: 1279, 1975.
19. *Bagdade, J. D.* Lipemia, a sequela of chronic renal failure and hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 21: 426, 1968.
20. *Bagdade, J. D. et al.* Diabetic lipemia: a form of acquired fat-induced lipemia. *New Engl J Med* 276: 427, 1967.
21. *Havel, R. J. et al.* Role of specific glycoprotein of human serum lipoproteins in the activation of lipoprotein lipase. *Circ Res* 27: 595, 1970.
22. *Daba, D. V.* The mechanism of low post-heparin plasma lipolytic activity (PHLA) in patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* 67: 461, 1966.
23. *Kessler, J. I. et al.* Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis. *New Engl J Med* 269: 943, 1969.
24. *Pérez Cano, R. et al.* Contribución al estudio de la hiperuricemia asociada a hiperlipemias esenciales. *Rev Clin Esp* 133: 499, 1974.
25. *Yamada, N.; I Matsuda.* Lipase activity in nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 30: 787, 1970.
26. *Aljama, P. et al.* Ácidos grasos plasmáticos en la insuficiencia renal crónica (separación mediante cromatografía gaseosa). *Rev Clin Esp* 147: 583, 1977.
27. *Rotellar, S.* Insuficiencia renal crónica. Pág. 281, Ed. Científico-Médica, Barcelona. 1976.
28. *Bilbrey, G. L. et al.* Hyperglucagonemia of renal failure. *J Clin Invest* 53: 841, 1974.
29. *Eaton, R. P.; W. H. Nye.* The relationship between insulin secretion and triglyceride concentration in endogenous lipemia. *J Lab Clin Med* 81: 682, 1973.
30. *Kissebah, A.Z.H. et al.* Plasma lipids and glucose insulin relationship in non insulin requiring diabetic with and without retinopathy. *Lancet* 1: 1104, 1975.

Recibido: octubre 8, 1979.

Aprobado: noviembre 1, 1979.

Dr. Manuel Cand Huerta
Calle 28 No. 259 e/21 y 23
Apto. 14, Vedado.