

Relaciones entre la parathormona y los lípidos séricos en los pacientes urémicos

N. Esparza *, J. Díez **, R. Díaz-Tejeiro *, F. Maduell *, P. Errasti * y A. Purroy *

* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

** Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Zaragoza y Centro de Investigaciones Biomédicas. Facultad de Medicina. Pamplona.

RESUMEN

Se ha estudiado la relación existente entre los niveles de PTH circulante y los niveles de lípidos séricos en 21 pacientes en hemodiálisis crónica. Los niveles de PTH eran significativamente superiores en los pacientes con hipertrigliceridemia con respecto a los pacientes con triglicéridos normales ($p < 0,01$). Los niveles de PTH se correlacionaban positivamente con los niveles de triglicéridos ($p < 0,01$) y con los de colesterol total ($p < 0,01$).

Estas observaciones sugieren que la PTH podría ser uno de los factores implicados en el desarrollo de la hiperlipidemia de los pacientes urémicos en hemodiálisis.

Palabras clave: **Parathormona, hiperlipidemia, hemodiálisis.**

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN PARATHYROID HORMONE AND SERUM LIPIDS IN UREMIC PATIENTS

We have studied the relationship between PTH levels and serum lipids in 21 uremic patients on hemodialysis. Eight patients had hypertriglyceridemia (218 ± 16 mg/dl, upper normal limit = 175 mg/dl) and showed higher PTH levels than patients with normal triglycerides (1160 ± 216 vs 455 ± 140 pg/ml, $p < 0.01$). The levels of PTH were positively correlated with levels of triglycerides ($r = 0.58$, $p < 0.01$, $y = 110.96 + 0.06x$) and with total-cholesterol ($r = 0.61$, $p < 0.01$, $y = 157.13 + 0.04x$).

These results suggest that PTH could be involved in the lipid abnormalities of uremic patients in hemodialysis. Therefore, hyperparathyroidism could be one of the factors responsible for uremic hypertriglyceridemia.

Key words: **Parathyroid hormone. Hyperlipidemia. Hemodialysis.**

Introducción

Los pacientes urémicos presentan con frecuencia una elevada concentración de lípidos séricos¹⁻³,

principalmente hipertrigliceridemia⁴. Aunque es bien conocido que dichas anomalías pueden ser uno de los factores responsables de la aterosclerosis acelerada observada en la uremia⁵, todavía no se conocen los mecanismos exactos responsables de las mismas.

Se ha propuesto que los niveles elevados de parathormona (PTH) pueden participar en la producción de la hiperlipidemia de los pacientes urémicos⁶. De hecho, la paratiroidectomía impide el aumento de los lípidos séricos observado tras nefrectomía bilate-

Recibido: 16-XI-88.

En versión definitiva: 5-IV-89.

Aceptado: 5-V-89.

Correspondencia: Dra. N. Esparza.

Servicio de Nefrología.

Clínica Universitaria.

31080 Pamplona (Navarra).

ral⁷, mientras que la administración de PTH exógena cursa con hiperlipidemia⁷.

Por todo ello, en este trabajo se ha analizado si existe alguna relación entre los niveles de PTH circulante y los niveles de lípidos sanguíneos en un grupo de pacientes urémicos incluidos en un programa de hemodiálisis (HD).

Pacientes y métodos

Pacientes

El estudio fue realizado en 21 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis; 11 eran varones y 10 mujeres. Sus edades oscilaban entre 18 y 72 años (45 ± 3 años) ($M \pm EEM$). Ninguno era diabético. El tiempo medio en HD era de $69,44 \pm 8,9$ meses ($M \pm EEM$) (4-161 meses). La pauta de HD fue de tres sesiones semanales de 244 ± 4 min/sesión ($M \pm EEM$). Se utilizaron membranas de Cuprofan de $1-1,4$ m². Todos los pacientes se dializaban con un líquido de diálisis que contenía: calcio, 3,5 mEq/l; magnesio, 1,5 mEq/l, y glucosa, 2 g/l. Ninguno de los pacientes estudiados había sido tratado con andrógenos, estrógenos, glucocorticoesteroides, carbón activado, clofibrato, L-carnitina o ácido nicotínico. Nueve de los pacientes estudiados recibían suplementos de carbonato de calcio (las dosis oscilaban entre 1 y 4 g/día) y uno de los pacientes recibía 0,25 µg/día de 1-alfa, 25-dihidroxicolecalciferol. En el momento del estudio, dos pacientes estaban siendo tratados con labetalol 100 mg/día y otros dos con propranolol 50 mg/día. Todos los pacientes seguían dieta baja en proteínas y en potasio. En todos los casos las muestras se obtuvieron al inicio de la sesión de hemodiálisis. En 11 pacientes las muestras se obtuvieron tras doce horas de ayuno (pacientes de la sesión matutina de diálisis), y en los 10 restantes tras dos horas de ayuno (pacientes de la sesión vespertina de diálisis).

Métodos

— La cuantificación de la PTH C-terminal se realizó mediante radioinmunoensayo (anticuerpos obtenidos por inmunización de carneros con el fragmento sintético de la PTH 53-84) (Behring). El coeficiente de variación intraensayo era de 0,5-1 %.

— La cuantificación del colesterol sérico se llevó a cabo mediante determinación espectrofotométrica enzimática de 4-(p-benzoquinona-monoimino)-fenozona producida a partir de colesterol, y ésteres de colesterol por la cadena enzimática colesterol esterasa, colesterol oxidasa y peroxidasa, utilizando un equipo automatizado Hitachi modelo System 704 con reactivos Boehringer Mannheim.

— Para la determinación del colesterol-HDL y LDL previamente se trató la muestra de sangre con

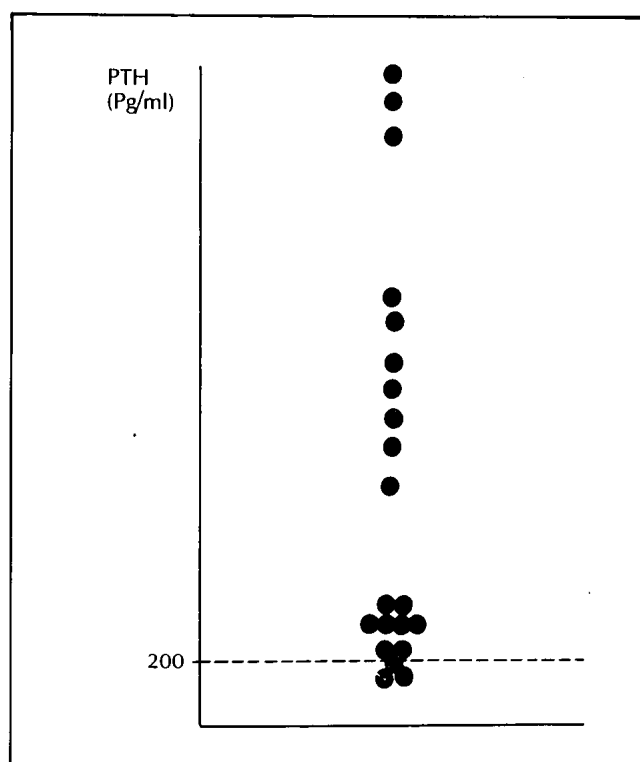


Fig. 1.—Niveles de PTH en los pacientes estudiados. La línea horizontal discontinua representa el límite superior normal. Dieciocho pacientes presentaban niveles elevados de PTH.

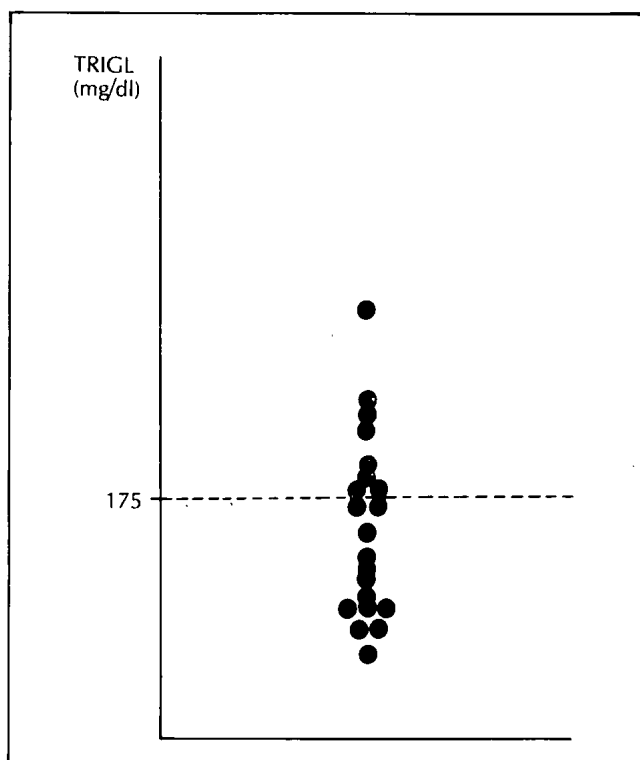


Fig. 2.—Niveles de triglicéridos en los pacientes estudiados. La línea horizontal discontinua representa el límite superior normal. Ocho pacientes presentaban hipertrigliceridemia.

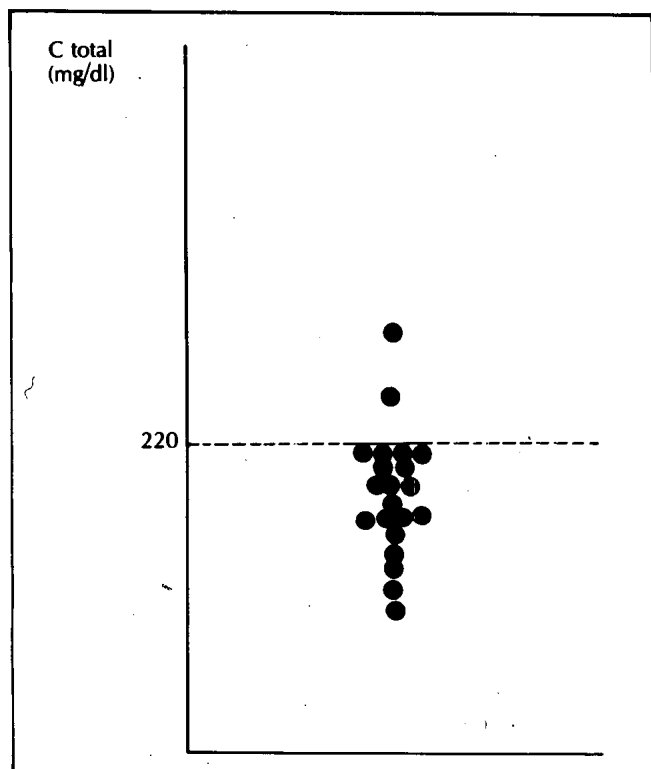


Fig. 3.—Niveles de colesterol total en los pacientes estudiados. La línea horizontal discontinua representa el límite superior normal. Dos pacientes presentaban aumento de colesterol total.

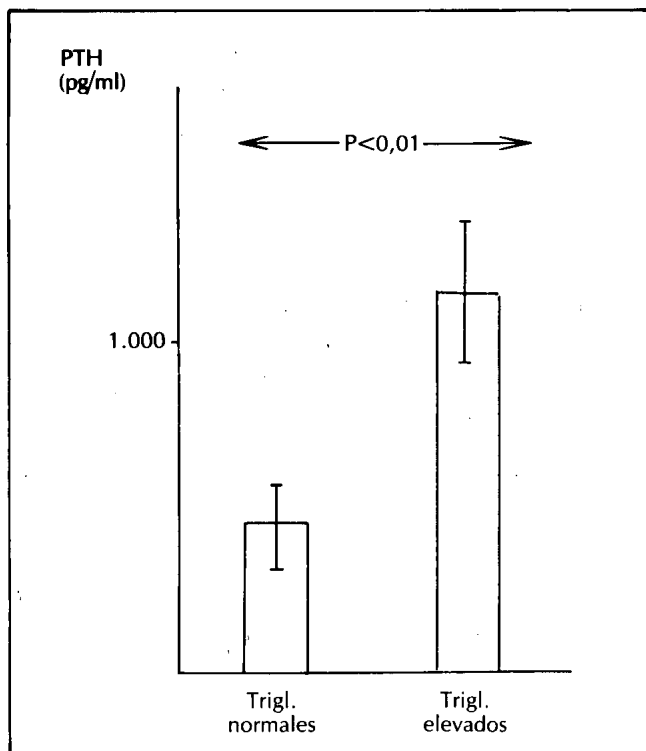


Fig. 4.—El grupo de pacientes con hipertrigliceridemia (columna TRIG. ELEVADOS) presentaban niveles de PTH superiores a los del grupo de pacientes sin hipertrigliceridemia (columna TRIG. NORMALES).

una mezcla de cloruro magnésico y ácido fosfotúngstico, produciéndose la precipitación de todas las proteínas de baja densidad de la muestra. El colesterol-HDL se cuantificó en la suspensión de la manera descrita anteriormente. El colesterol-LDL se determinó mediante la siguiente fórmula⁸:

$$\text{Colesterol-LDL} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol-HDL} - \frac{\text{Triglicéridos}}{5}$$

— La determinación de los triglicéridos séricos se realizó por determinación espectrofotométrica enzimática de 4-(p-benzoquinona-monoimino) producido por la acción sucesiva de varias enzimas: lipasa, glicerolquinasa, glicerolfosfato oxidasa y peroxidasa sobre los triglicéridos de la muestra. La determinación se realizó automáticamente con reactivos Boehringer Mannheim en un equipo Hitachi, modelo System 704.

— La determinación de lípidos sanguíneos presentaba un coeficiente de variación intraensayo en torno al 5 %.

Estudios estadísticos

Todos los resultados se expresan como $M \pm EEM$. Para el análisis de la significación estadística se ha empleado el test de la «t» de Student para datos no pareados. Para los estudios de correlación se ha empleado el análisis de regresión lineal. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Niveles circulantes de PTH y de calcio

Dieciocho de los 21 pacientes estudiados presentaban niveles elevados de PTH (820 ± 150 pg/ml, límite superior en la población sana control: 200 pg/ml) (fig. 1). La calcemia fue de $9,3 \pm 0,16$ mg/dl (rango: 8,2-11,7 mg/dl). Existía una correlación positiva entre los niveles de PTH y la calcemia ($r = 0,40$; $p < 0,05$; $y = 9 + 0,0005x$).

Niveles de lípidos séricos

Ocho de los 21 pacientes estudiados (38 %) presentaban hipertrigliceridemia (218 ± 16 mg/dl; límite superior en la población sana control: 175 mg/dl) (fig. 2). Dos de dichos pacientes presentaban, además, aumento de los niveles de colesterol-total (límite superior en la población sana control: 220 mg/dl) (fig. 3) y de colesterol-LDL (límite superior en la población sana control: 160 mg/dl), con disminución del colesterol-HDL (límite inferior control: 40 mg/dl). Tres eran varones y cinco mujeres. Sus edades oscilaban entre 31 y 57 años (47 ± 4 años). El tiempo me-

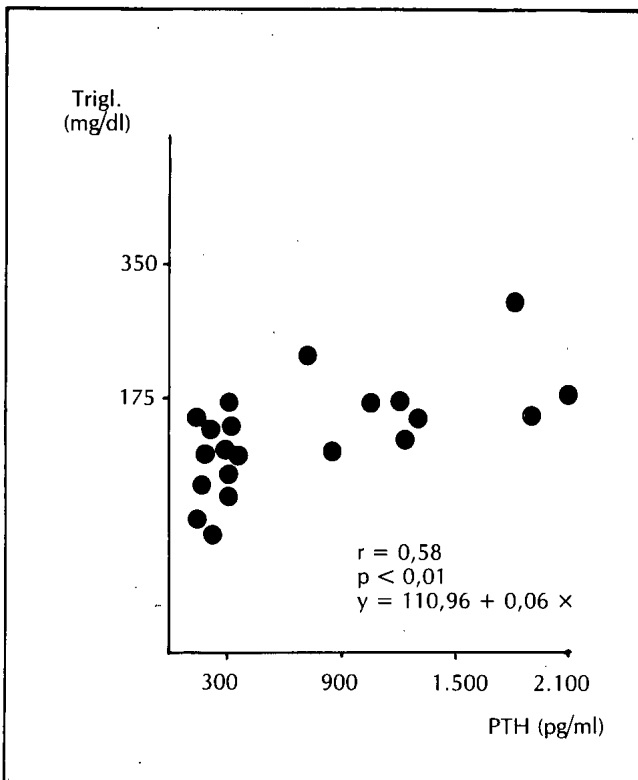


Fig. 5.—Correlación existente entre los niveles de triglicéridos y los niveles de PTH.

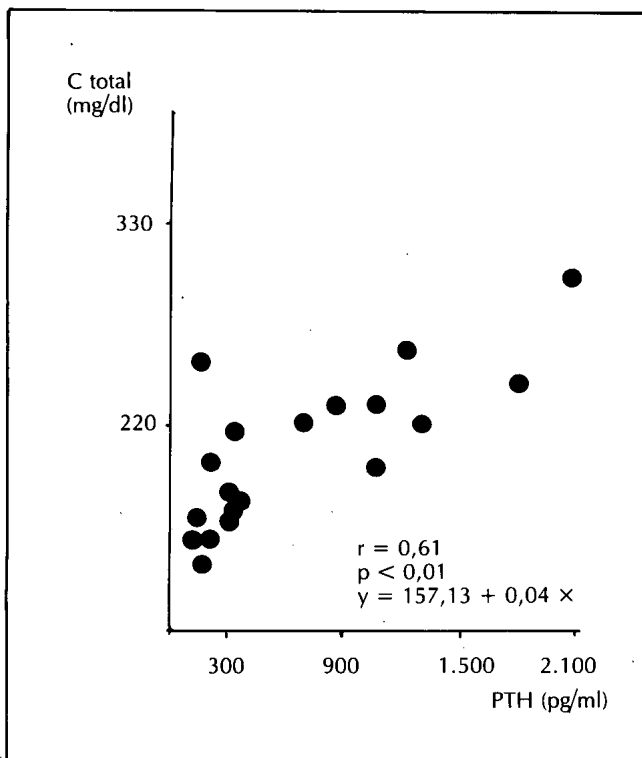


Fig. 6.—Correlación existente entre los niveles de colesterol total y los niveles de PTH.

dio de HD era de $53,5 \pm 15,3$ meses (6-144 meses). Tres de estos pacientes recibían suplementos de carbonato cálcico (la dosis oscilaba entre 1 y 4 g/día) y uno de los pacientes recibía $0,25 \mu\text{g/día}$ de 1-alfa, 5-dihidroxicolecalciferol. En el momento del estudio un paciente estaba siendo tratado con labetalol 100 mg/día y otro con propanolol 50 mg/día . En cinco pacientes con hipertrigliceridemia las muestras se obtuvieron tras doce horas de ayuno y en tres pacientes hipertrigliceridémicos dos horas después de la última comida. A pesar del período de ayuno diferente, no existían diferencias significativas en la trigliceridemia entre ambos subgrupos de pacientes (221 ± 25 vs $213 \pm 12 \text{ mg/dl}$).

Relación entre los niveles circulantes de PTH y los niveles de lípidos séricos

En la figura 4 se observa que los pacientes con hipertrigliceridemia mostraban niveles de PTH significativamente superiores a los pacientes con triglicéridos normales (1.160 ± 216 vs $455 \pm 140 \text{ pg/ml}$, $p < 0,01$).

Los niveles de PTH se correlacionaban positivamente con los niveles de triglicéridos ($r = 0,58$, $p < 0,01$, $y = 110,96 + 0,06x$) (fig. 5) y con los de colesterol total ($r = 0,61$, $p < 0,01$, $y = 157,13 + 0,04x$) (fig. 6).

Aspectos clínicos

El análisis retrospectivo de la historia clínica de los pacientes estudiados no parecía revelar mayor frecuencia de manifestaciones óseas y/o cardíacas en los pacientes con hiperparatiroidismo y/o hipertrigliceridemia que en los pacientes en quienes ambas alteraciones no estaban presentes.

Discusión

La observación principal de este trabajo es que existe una interrelación entre los niveles de PTH circulante y la concentración de lípidos séricos en los pacientes urémicos sometidos a HD. Dicha relación es especialmente evidente en los pacientes con hipertrigliceridemia.

Se admite actualmente que la hiperlipidemia urémica no es la consecuencia de la pérdida de alguna función metabólica renal, sino el resultado de anomalías bioquímicas extrarrenales que aparecen en el contexto de la insuficiencia renal crónica⁹. Entre esas anomalías se ha descrito una consistente en una exagerada lipólisis del tejido adiposo¹⁰. Efectivamente la liberación de ácidos grasos se ha hallado incrementada en adipocitos de pacientes urémicos¹¹. Distintas hormonas estimulan la lipólisis a través de la vía de la adenilato ciclasa o a través del calcio (Ca^{2+}) intracelular. Una de estas hormonas es

la PTH, que estimula la lipólisis incrementando tanto los niveles intracelulares de 3'-5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPC)¹², como los de Ca²⁺¹³. Por todo ello se ha postulado que la excesiva producción de PTH podría ser uno de los factores causantes de hiperlipidemia en la insuficiencia renal crónica a través de la estimulación de la lipólisis del tejido adiposo⁹.

Nuestros resultados apoyan los de algunos trabajos experimentales que demuestran que el hiperparatiroidismo podría ser uno de los factores responsables de la hiperlipidemia de la uremia⁷. No obstante, es preciso señalar que no se ha descrito la existencia de hiperlipidemia en los pacientes con hiperparatiroidismo primario¹⁴. Por lo que, con los datos disponibles, la relación entre excesiva producción de PTH y alteración del metabolismo lipídico habría de restringirse al ambiente bioquímico metabólico de la uremia.

En distintos estudios epidemiológicos se ha demostrado una estrecha correlación entre la existencia de hiperlipidemia y el desarrollo de coronariopatía^{15, 16}, por lo que podría sugerirse que la miocardiopatía isquémica sería una de las consecuencias fisiopatológicas del hiperparatiroidismo de la uremia. Sin embargo, en la historia clínica de nuestros pacientes no se recogían más manifestaciones sugestivas de miocardiopatía isquémica en los que presentaban hiperlipidemia e hiperparatiroidismo que en los restantes. Análogamente es bien conocida la relación que existe entre hiperparatiroidismo y aparición de hipertensión arterial¹⁷. Incluso se ha postulado que diversas anomalías del metabolismo celular del Ca²⁺ mediadas por la PTH podrían desempeñar un papel patogénico en la hipertensión arterial esencial¹⁸. De nuevo no hemos encontrado diferencias en la frecuencia de hipertensión arterial entre el grupo de pacientes con exceso de PTH circulante y el grupo con PTH normal. Obviamente se requieren estudios adicionales (prueba de esfuerzo, etc.), y con casuística más amplia, para precisar si las relaciones hiperlipidemia-coronariopatía e hipertensión arterial-alteraciones del metabolismo del Ca²⁺ son también de aplicación en una población de pacientes urémicos con hiperparatiroidismo.

Agradecimiento:

Los autores desean expresar su agradecimiento a A. Larraga por su colaboración en la mecanografía del manuscrito.

Bibliografía

1. Bagdade JD, Porte D Jr y Bierman EL: Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med* 279:181-185, 1968.
2. Ibelis LD, Simons LA, King JO, Williams PF, Neale FC y Steward JH: Studies on the nature and causes of hyperlipidemia in uraemia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Q J Med* 1976:601-614, 1975.
3. Cattran DC, Fenton SSA, Wilson DR y Steiner G: Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and hemodialysis. *Ann Intern Med* 85:29-33, 1976.
4. Cattran DC, Steiner G, Fenton SSA y Ampil M: Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations. *Clin Nephrol* 13:177-182, 1980.
5. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ y Scribner BM: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 290:697-701, 1974.
6. Coburn JW y Slatopolsky E: Vitamin D, Parathyroid hormone, and Renal Osteodystrophy. En *The Kidney* 3rd ed. Brenner BM, Rector FC (eds). WB Saunders Company, pp. 1657-1729, Philadelphia, 1986.
7. Cantin M: Kidney, parathyroid and lipemia. *Lab Invest* 14:1691-1698, 1965.
8. Friedewald WT, Levy RI y Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18:499-502, 1972.
9. Heuck CH y Ritz E: Hyperlipoproteinemia in Renal Insufficiency. *Nephron* 25:1-7, 1980.
10. Kaye JP, Moorhead JF y Wills MR: Plasma lipids in patients with chronic renal failure. *Clinica Chim Acta* 44:301-305, 1973.
11. Norbeck HE y Walldius G: Adipose tissue lipolysis in chronic renal failure. *Abstr Xth Int Congr Atherosclerosis*, Milán, p. 183, 1978.
12. Sinha TK, Thajchayapong P, Queener S, Allen DO y Bell NH: On the lipolytic action of parathyroid hormone in man. *Metabolism* 25:251-260, 1976.
13. Fassina G: Mechanism of lipomobilization. *Adv Exp Med Biol* 109:209-223, 1978.
14. Auerbach GD, Stephen J y Spiegel MA: Hormona paratiroides, calcitonina y los calciferoles. En *Tratado de Endocrinología*, 5.ª ed. Ed. por Williams RH. Interamericana, pp. 1006-1128. Madrid, 1984.
15. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T y McNamara PM: Serum Cholesterol, Lipoproteins, and the Risk of Coronary Heart Disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 74:1-12, 1971.
16. Carlson LA y Bottiger LE: Ischemic Heart-Disease in Relation to Fasting Values of Plasma Triglycerides and Cholesterol. Stockholm Prospective Study. *Lancet* 1:865-868, 1972.
17. Christensson T, Hellstrom K y Wengle B: Blood pressure in subjects with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism detected in a health screening programme. *Eur J Clin Invest* 7(2):109-113, 1977.
18. Resnick LM, Nicholson JP y Laragh JH: Calcium metabolism in essential hypertension: relation to altered renin system activity. *Fed Proc* 45:2739-2745, 1986.