

Evolución del perfil apoproteico y de la relación entre lípidos y apoproteínas tras el trasplante renal. Estudio prospectivo

A. Segarra¹, P. Chacón², M. Martín³, J. Vila¹, P. Ruiz¹, A. Olmos¹ y Ll. Piera

¹ Servicio de Nefrología. ² Unidad de Lípidos del Servicio de Bioquímica. ³ Servicio de Medicina Preventiva. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

RESUMEN

Con el objetivo de analizar los efectos del trasplante renal sobre la concentración sérica de lipoproteínas y sobre las relaciones entre lípidos y apoproteínas, hemos determinado prospectivamente las concentraciones de lípidos y de apoproteínas AI, B, CII, CIII y E en una muestra de 50 enfermos no diabéticos con insuficiencia renal crónica tratados con hemodialis antes y 12 meses después de recibir un trasplante renal. Durante el primer año de evolución postrasplante, todos los enfermos presentaban creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl), proteinuria < 500 mg/día y, como único tratamiento, recibían ciclosporina y prednisona. Los valores lipídicos de estos enfermos se comparan con los de una muestra de individuos sanos de sexo, edad e índice de masa corporal similares.

Antes del trasplante, los enfermos presentaban un patrón lipoproteico caracterizado por un incremento en la concentración de triglicéridos en las VLDL, LDL y HDL, una reducción en la concentración de colesterol HDL y un incremento en el colesterol VLDL. Asimismo, el 90 % de los enfermos presentaba un incremento de apo CIII, CII y cociente CIII/CII y un déficit de Apo AI. Se apreció una correlación significativa entre la concentración de triglicéridos y la de colesterol e inversa entre las de apo CIII y apo AI, apo CIII y HDL C y triglicéridos y HDL C.

Después del trasplante renal, las concentraciones de colesterol total, HDL C, LDL C, apo B y apo AI aumentaron significativamente. Tras estos cambios se apreció una pérdida de correlación entre las concentraciones de triglicéridos y HDL y entre apo CIII respectivamente. Tras estos cambios se apreció una pérdida de correlación entre las concentraciones de triglicéridos y HDL y entre apo CIII y apo AI. Tras el trasplante, el patrón apoproteico, que previamente era común a la mayor parte de los enfermos, se disgrega en cuatro patrones diferentes, lo que indica el carácter multifactorial de la dislipemia del trasplante.

Palabras clave: **Apolipoproteínas. Insuficiencia renal crónica. Lipoproteínas. Trasplante renal.**

Recibido: 18-X-94.
En versión definitiva: 20-XII-94.
Aceptado: 21-XII-94.

Correspondencia: Dr. A. Segarra.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Valle Hebrón. Anexo planta 7.^a
Paseo Valle Hebrón, s/n.
08035 Barcelona.

APOPROTEIC AND LIPID PROFILES AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

In order to examine the effects of renal transplantation on serum lipoprotein concentrations in patients with chronic renal failure (CRF) treated with hemodialysis, we prospectively measured the serum concentrations of lipids and apoproteins AI, B, CII, CIII and E in a sample of 50 non-diabetic patients (36 male, 14 female, age 44 ± 11) with end-stage renal failure before and after successful renal transplantations. All patients were given cyclosporin-A and prednisone as the only treatment, and during the first year following transplant they had normal renal function (serum creatinine $< 1,5$ mg/dL/ 140 μ mol/L) and proteinuria < 500 mg/day. They did not suffer from hepatic disease, hypothyroidism or cholestasis. Reference values were obtained from a control group of 60 healthy volunteers whose age, sex and body mass index matched those of the study group. Before renal transplant the study group showed an increase in serum triglycerides, VLDL triglycerides and VLDL cholesterol and a decrease in HDL cholesterol. In 90 % of the study group we observed an increase in apo CIII, CII, CIII/CII ratio and a decrease in apo AI. After renal transplantation serum concentrations of total, LDL, HDL-cholesterol, apo B and apo AI increased significantly. Before renal transplantation, characteristic apolipoprotein disturbances were observed which were common to most patients. These alterations seem to be interrelated and determined by renal failure. After the recovery of renal function, serum concentrations of lipids and apolipoproteins changed remarkably as did the relationship between lipids and apoproteins. In this phase, the apoprotein pattern suggests that hyperlipidemia may be due to a combination of an increase in hepatic synthesis of apo B/VLDL and one or more defects in the catabolism of apo B100-rich lipoproteins. We wish to point out that, in contrast pre-transplant hyperlipidemia, it is unlikely that a single factor can account for the different apoprotein patterns observed in these patients after renal transplant.

Key words: *Apolipoproteins. Chronic renal failure. Lipoproteins. Renal transplantation.*

Introducción

En la actualidad hay un gran número de evidencias de que las alteraciones lipídicas que sufren los enfermos con insuficiencia renal crónica se deben fundamentalmente a una disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos causada por un déficit de actividad de la lipoproteína lipasa¹⁻⁴. Estas alteraciones lipídicas están relacionadas con alteraciones en la concentración sérica de apoproteínas que consisten en una disminución de apo AI y un incremento de apo CII, CIII y cociente CIII/CII^{5, 6}. La mayor parte de autores coinciden en señalar que tras el trasplante renal las alteraciones del metabolismo lipoproteico persisten a pesar de la recuperación de la función renal. Los factores que determinan estas alteraciones no han sido claramente definidos^{7, 8}. En los estudios publicados hasta la fecha se aporta una gran cantidad de datos sobre los cambios en las concentraciones de lípidos; sin embargo, apenas hay da-

tos publicados acerca de la evolución de las alteraciones apoproteicas y de las relaciones entre lípidos y apoproteínas en este colectivo de enfermos^{9, 10}.

En el presente estudio se analizan prospectivamente los cambios que se producen tras el trasplante renal en la concentración sérica de apoproteínas y en las relaciones entre lípidos y apoproteínas. Para ello se estudia el metabolismo lipoproteico en una muestra de 50 enfermos no diabéticos durante la etapa de tratamiento con hemodiálisis y 12 meses después de recibir un trasplante renal.

Enfermos y método

Enfermos

En el período de tiempo comprendido entre octubre de 1988 y abril de 1992, en la Unidad de Trasplante renal de nuestro hospital se implantaron

115 injertos renales procedentes de donante cadáver. Tras el trasplante, todos los enfermos fueron tratados con ciclosporina y prednisona y fueron controlados de forma ambulatoria. En cada control se determinaron los siguientes parámetros: índice de masa corporal, urea, creatinina, aclaramiento endógeno de creatinina, transaminasas, F. alcalinas, GGT, T. de protrombina y proteinuria en orina de 24 horas. Para realizar el presente estudio, del total de enfermos se seleccionó a aquellos que durante el primer año de evolución postrasplante presentaron una cifra de creatinina sérica $< 1,5$ mg/dL, proteinuria < 500 mg/día, no recibían tratamiento con betabloqueantes, diuréticos, estrógenos, progestágenos o anticoagulantes y no sufrían enfermedad tiroidea o hepática. La presencia de enfermedad tiroidea se descartó mediante la determinación de T3, T4 y TSH. Se consideró que un enfermo debía ser excluido por enfermedad hepática si había sido diagnosticado por biopsia hepática o durante el primer año de evolución del trasplante presentaba un incremento de transaminasas de duración superior a tres meses. La muestra final la integraron 50 enfermos (36 V y 14 M con edad media de 44 ± 11 años e índice de masa corporal de $24,6 \pm 0,1$; 18 enfermos eran fumadores). La etiología de la insuficiencia renal crónica fue: enfermedad glomerular crónica (n = 20), intersticial (n = 12), poliquistosis renal (n = 8) e indeterminada en 10 casos. El diagnóstico de enfermedad glomerular se realizó por biopsia renal; el diagnóstico de nefropatía intersticial se realizó en cinco casos por biopsia renal y en siete casos mediante los criterios de Murray y Goldberg¹¹.

Determinaciones previas al trasplante renal

El estudio del metabolismo lipídico antes del trasplante renal se realizó durante el período de tiempo en que el enfermo seguía tratamiento con hemodiálisis periódicas. Todos los enfermos eran dializados con membrana de cuprophan entre 9 y 12 h/semana. La duración media del tratamiento en el momento del estudio fue de 62 ± 18 meses. Las muestras de sangre fueron extraídas por la mañana, tras un ayuno mínimo de 12 horas y, como mínimo, 24 h. después de haber finalizado la última sesión de diálisis.

En todos los casos, la anticoagulación en diálisis se realizó con heparina convencional. Ningún enfermo recibía tratamiento hipolipemiente.

Determinaciones después del trasplante

Para el análisis del metabolismo lipídico, las extracciones se practicaron 12 meses después del trasplante, por la mañana y tras un ayuno mínimo de 12 horas.

Las dosis medias de glucocorticoides y de ciclosporina que recibían los enfermos en el momento del estudio eran de $0,11 \pm 0,1$ mg/kg y $4,8 \pm 0,8$ mg/kg, respectivamente. Ningún enfermo era o había sido previamente tratado con hipolipemiantes.

Características de las extracciones

Las extracciones se practicaron mediante punción venosa con sistema Vacutainer®. La sangre fue recogida en tubos de vidrio sin aditivos; tras ser centrifugada a $3.000 \times g$ durante 30 min, se separó el suero y se procesó para los estudios lipídicos.

Metodología y parámetros determinados

Tras separar las VLDL, LDL y HDL mediante ultracentrifugación secuencial¹², en cada una de las fracciones se determinó la concentración de colesterol y triglicéridos con métodos enzimáticos en autoanalizador HITACHI 717. Las concentraciones de apo AI y de apo B se determinaron mediante inmunonefelometría (Beckmann Aray System) con unos coeficientes de variación del 7 % para la apo AI y del 4,5 % para la apo B. Las concentraciones de apo CII, CIII y E se determinaron mediante inmunodifusión radial simple (Daiichi Pure Chemicals Ltd Co, Japan) con coeficientes de variación del 7, 3,3 y 5,6 % para las apos CII, CIII y E, respectivamente.

Grupo control

Los valores de referencia para las concentraciones de lípidos y apoproteínas y para el cálculo de los límites de normalidad se obtuvieron en una muestra de 60 individuos sanos de edad, sexo e índice de masa corporal comparables, que fue reclutada en un medio urbano extrahospitalario (40 V y 20 M, edad media $43,1 \pm 12$ e índice de masa corporal $23,5 \pm 0,2$; 20 individuos eran fumadores).

Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se expresan como la media \pm una desviación tipo y las cualitativas como proporciones. La comprobación de la normalidad de las distribuciones se realiza mediante la prueba de Kolmogorov. Para la comparación de dos medias se utiliza la t de Student para variables de distribución normal y las pruebas de Wilcoxon y Mann-Whitney para variables de distribución no normal. La comparación de más de dos medias se realiza mediante

análisis de la varianza seguido de la prueba de Scheffé para variables de distribución normal y mediante la prueba de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas. El análisis de relación entre variables cuantitativas se realiza mediante el coeficiente de correlación de Pearson para variables de distribución normal y mediante la prueba de correlación de Spearman para variables de distribución no normal.

Se considera estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$. En los casos en los que se realizan comparaciones múltiples se aplica la corrección de Bonferroni.

Definiciones

Tras comprobar que en el grupo control las concentraciones de lípidos y las de apoproteínas siguen una distribución normal, se toma como valor máximo y mínimo de referencia la concentración media ± 2 desviaciones estándar tanto para los valores de lípidos como para los de apoproteínas.

Resultados

1. Concentración de lípidos y de apoproteínas antes y después del trasplante renal

En las **tablas I y II** se especifica la concentración de lípidos y de apoproteínas de los enfermos estudiados y se compara con la del grupo control. Antes del trasplante, los enfermos presentan concentraciones de triglicéridos, VLDL triglicéridos, VLDL colesterol, apo CII, CIII y cociente CIII/CII significativamente superiores y concentraciones de HDL colesterol y apo AI significativamente inferiores que los controles sanos. Las alteraciones lipoproteicas más frecuentes son, en orden de frecuencia: disminución del colesterol HDL y de apo AI (90 %), incremento en apo CIII y en el cociente CIII/CII (87 %), hipertrigliceridemia (50 %), hipercolesterolemia (10 %).

Tras el trasplante renal, las concentraciones de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, apo AI y apo B aumentan significativamente en todos los enfermos, las concentraciones de CIII y CII se reducen significativamente y las de apo E no sufren cambios.

Tabla I. Concentración de lípidos séricos en los enfermos estudiados y en los controles sanos

	Enfermos			Significación Estadística		
	Controles	Pre-TR	Post-TR	1	2	3
TC.....	181 \pm 11	158 \pm 25	231 \pm 49	0,001	0,001	0,001
HDL C.....	54 \pm 9	33 \pm 9	57 \pm 10	0,001	NS	0,001
LDL C.....	104 \pm 31	94 \pm 21	144 \pm 28	NS	0,001	0,001
VLDL C.....	15 \pm 13	22 \pm 10	27 \pm 12	0,004	0,001	NS
TG.....	121 \pm 39	193 \pm 74	168 \pm 70	0,006	0,005	NS
VLDL TG.....	47 \pm 29	106 \pm 44	95 \pm 49	0,001	0,001	NS

La concentración de lípidos se expresa en mg/dL.

Abreviaciones: Tc: colesterol total. HDL C, LDL C y VLDL C: colesterol unido a lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, respectivamente. TG: triglicéridos totales. VLDL TG: triglicéridos en lipoproteínas de muy baja densidad.

1: Comparación entre controles sanos y enfermos antes del trasplante.

2: Comparación entre controles sanos y enfermos después del trasplante.

3: Comparación entre enfermos antes y después del trasplante.

Tabla II. Concentración de apoproteínas en los controles sanos y en los enfermos estudiados

	Enfermos			Significación Estadística		
	Controles	Pre-TR	Post-TR	1	2	3
APO AI.....	177 \pm 28	97 \pm 13	179 \pm 19	0,001	NS	0,001
APO B.....	80 \pm 8	77 \pm 15	104 \pm 33	NS	0,002	0,001
APO CII.....	3,5 \pm 1	7 \pm 2	4 \pm 1	0,001	NS	0,001
APO CIII.....	5,5 \pm 2	21 \pm 3	6,2 \pm 1	0,001	NS	0,0001
APO E.....	4,5 \pm 2	5,3 \pm 1	5,2 \pm 2	NS	NS	NS
CIII / CII.....	1,4 \pm 1	3 \pm 1	1,5 \pm 1	0,002	NS	0,001

La concentración de apoproteínas se expresa en mg/dL.

1: Comparación entre controles sanos y enfermos antes del trasplante.

2: Comparación entre controles y enfermos después del trasplante.

3: Comparación entre enfermos antes y después del trasplante.

El nivel de triglicéridos se reduce en algunos enfermos (25 %), pero aumenta en otros (15 %); como resultado, la proporción de enfermos con hipertriglicéridemia se reduce (50 % frente a 30 %, $p < 0,01$), pero la concentración media de triglicéridos no sufre cambios significativos. Los enfermos trasplantados presentan concentraciones de colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y apo B significativamente superiores que los controles sanos. Con los criterios que hemos utilizado para definir la dislipemia, el 34 % de enfermos trasplantados son normolipémicos y el 66 % sufre alguna forma de dislipemia. Las formas predominantes son, por este orden, los tipos IIB, IIA y IV de Friedrikson¹⁴.

En la **tabla III** se describen los cambios apoproteicos que se producen en los enfermos en función de si sufren o no dislipemia después del trasplante y del tipo de alteración predominante.

En relación al grupo control, los enfermos trasplantados con un fenotipo IIA presentan mayores concentraciones de apo B ($p < 0,01$), CIII ($p < 0,05$) y E ($p < 0,05$); los enfermos con fenotipo IIB presentan mayores concentraciones de apo B ($p < 0,01$) y apo CIII ($p < 0,01$), y los enfermos con fenotipo IV, mayores concentraciones de apo CIII ($p < 0,01$). En todos los grupos, la concentración de apo AI es similar a la del grupo control. Los enfermos con fenotipos IIA y IIB presentan mayores concentraciones de apo B que los enfermos con fenotipo IV ($p = 0,02$). Los mayores niveles de apo CIII se observan en enfermos con fenoti-

po IV ($p = 0,003$). El patrón apoproteico de los enfermos normolipidémicos no difiere significativamente del de los controles sanos.

2. Relaciones entre las concentraciones de lípidos y apoproteínas

En la **tabla IV** se describen los coeficientes de correlación entre los diferentes parámetros estudiados antes y después del trasplante renal. Durante el período de tratamiento con hemodiálisis se aprecia una correlación estadísticamente significativa entre la concentración de colesterol y la de apoproteínas CIII y E y, sobre todo, una correlación negativa entre las concentraciones de apo CIII y apo AI y las de triglicéridos y HDL colesterol. Tras el trasplante renal, estas correlaciones sufren cambios significativos. El cambio más destacable es la pérdida de la correlación negativa entre apo AI y apo CIII y entre triglicéridos y HDL colesterol.

3. Relación entre concentración de lipoproteínas y variables clínicas

Tras el trasplante, la concentración de colesterol total y LDL colesterol de los varones es significativamente superior a la de las mujeres (248 ± 36 frente a 225 ± 31 , $p < 0,05$, y 154 ± 16 frente a 121 ± 39 , $p < 0,05$, respectivamente). No hemos apreciado correlación estadística entre ninguno de los parámetros lipoproteicos estudiados y la edad, el índice de masa corporal, la dosis de glucocorticoides o la dosis de ciclosporina.

Tabla III. Concentración sérica de apoproteínas antes y después del trasplante en los enfermos estudiados clasificados en función de la presencia o no de dislipemia post-trasplante

		Concentración de lípidos tras el trasplante				Controles
		Normal (N = 17) 34 %	IIA (N = 10) 20 %	IIB (N = 16) 32 %	IV (N = 7) 14 %	
APO AI	Pre	94 ± 18	100 ± 12	101 ± 25	96 ± 19	177 ± 28
	Post	165 ± 30 *	170 ± 26 *	168 ± 21 *	165 ± 19 *	
APO B	Pre	74 ± 13	78 ± 17	80 ± 14	68 ± 17	80 ± 8
	Post	86 ± 25	120 ± 31 *	116 ± 12 *	101 ± 7 *	
APO CII	Pre	6,8 ± 1,2	7,1 ± 2	7,4 ± 2,1	6,9 ± 2	3,5 ± 1
	Post	3 ± 1 *	5,2 ± 3 **	4,8 ± 1**	5 ± 1**	
APO CIII	Pre	14 ± 4	22 ± 5	24 ± 3	25 ± 7	5,5 ± 2
	Post	3,5 ± 1,2 *	5,8 ± 3 *	7 ± 4 *	13 ± 1 **	
APO E	Pre	4,5 ± 1	6,1 ± 1,3	5,9 ± 1	5 ± 1	4,5 ± 2
	Post	3,9 ± 0,8	7,2 ± 2 **	6,2 ± 1,6	5,4 ± 1	

Comparación entre la concentración sérica de apoproteínas de los cuatro grupos de enfermos. Concentración de apolipoproteínas expresada en mg/dL. Pre y post indican concentración de apoproteínas antes y después del trasplante, respectivamente.

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

Tabla IV. Coeficientes de correlación entre lípidos y apoproteínas en los enfermos estudiados antes y después del trasplante

		TC	HDL	LDL C	VLDL C	TG	VLDL TG
TC	A	—	0,1	0,7 **	0,6 **	0,5 **	0,5 **
	D	—	0,2	0,88 **	0,66 **	0,5 **	0,48 *
TG	A	—	-0,5 **	0,17	0,7 **	—	0,99 **
	D	—	0,18	0,48 *	0,5 *	—	0,65 **
AI	A	0,15	0,5 **	0,16	-0,4*	-0,40 *	-0,45 *
	D	0,10	0,82 **	0,21	0,02	0,01	0,012
B	A	0,6 **	-0,10	0,5 *	0,44 *	0,45 *	0,38*
	D	0,88 **	-0,20	0,76 **	0,68 **	0,65 **	0,56 **
CII	A	0,55 **	0,01	0,48 **	0,50 **	0,6 **	0,56 **
	D	0,45 *	0,11	0,38 *	0,30 *	0,3 *	0,28
CIII	A	0,48 **	-0,35 **	0,25	0,63 **	0,8 **	0,7 **
	D	0,4 *	0,11	0,36 *	0,28	0,6 **	0,45 **
E	A	0,18	0,11	0,15	0,10	0,16	0,12
	D	0,12	0,15	0,10	0,16	0,02	0,01

Los valores numéricos corresponden a los coeficientes de correlación de Pearson. * p < 0,05. ** p < 0,01.

A y D indican las correlaciones existentes antes y después del trasplante, respectivamente. Abreviaciones de lípidos y apoproteínas como en tablas anteriores.

Discusión

En el presente estudio, dada la ausencia de valores de referencia sobre la concentración sérica de apoproteínas en individuos sanos, tras comprobar que la concentración sérica de apoproteínas en el grupo control seguía una distribución normal, hemos utilizado como valores máximos y mínimos de clasificación la media del grupo control \pm dos desviaciones tipo. Asimismo, para mantener la homogeneidad al definir los criterios de clasificación, hemos considerado hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia cualquier concentración de colesterol o de triglicéridos superior a la media \pm dos desviaciones tipo del grupo control. Los valores de colesterol y de triglicéridos que hemos utilizado siguiendo estos criterios coinciden con los recomendados por la Sociedad Española de Arteriosclerosis¹⁴.

La concentración de lípidos y apoproteínas que hemos observado en los enfermos estudiados antes del trasplante renal es similar a la descrita en otros estudios^{5, 6, 15, 16}. Al igual que otros autores^{5, 6}, hemos apreciado que las alteraciones apoproteicas aparecen con mayor frecuencia que las lipídicas, y por este motivo pueden ser indicadores más sensibles de las alteraciones del metabolismo lipoproteico que sufren estos enfermos. A pesar de que las alteraciones lipídicas que hemos apreciado tras el trasplante renal

coinciden con las descritas en la mayor parte de los estudios^{7-10, 17-19}, el análisis de la evolución del patrón apoproteico y de la relación entre las diferentes variables estudiadas nos permite aportar algunos datos complementarios que creemos pueden ser de interés. En primer lugar, nos referiremos a la relación entre lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de muy baja densidad. Aunque el déficit de apo AI es una de las características más constantes y representativas de la dislipemia urémica, su causa no ha sido identificada con certeza. Algunos autores han demostrado que la reducción del colesterol HDL se produce como consecuencia directa de la disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos²⁰, mientras que otros²¹ consideran que se debe directamente a la ausencia de un riñón metabólicamente activo y, a su vez, es la causa de la mayor parte de las alteraciones que se aprecian en otras fracciones lipoproteicas, en especial la hipertrigliceridemia, al reducirse el número de partículas HDL capaces de captar los lípidos y apoproteínas que se liberan durante el catabolismo de las VLDL por la lipoproteínlipasa. En relación a esta última teoría, en algunos estudios se ha descrito que el riñón es capaz de captar y procesar partículas HDL y, de esta manera, intervenir en su catabolismo; sin embargo, en la actualidad no se conoce el significado fisiológico de estos datos^{22, 23}. En nuestros enfermos hemos aprecia-

do de una forma constante una relación inversa entre la concentración de HDL colesterol y la de triglicéridos totales y entre la concentración de apo AI y la de apo CIII, lo que sugiere que la reducción en el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos tiene un papel predominante en la reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad. En contraposición, tras el trasplante se aprecia una pérdida de relación entre ambas fracciones lipoproteicas debido a que la concentración de colesterol HDL permanece normal a pesar de la hipertrigliceridemia. Ello indica que en el período postrasplante la hipertrigliceridemia no puede ser atribuida a una reducción en el número de partículas de alta densidad. En segundo lugar, el patrón apoproteico asociado a cada forma de dislipemia puede ser útil para definir adecuadamente cuál es la alteración metabólica predominante en cada caso. El perfil apoproteico previo al trasplante permite sugerir que la gran mayoría de los enfermos sufre una reducción en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, aunque ésta no dé lugar a hipertrigliceridemia más que en la mitad de los casos. Asimismo, la homogeneidad del perfil apoproteico indica que las alteraciones metabólicas causantes de la dislipemia son muy similares en todos los enfermos y probablemente están condicionadas por un factor común. Por el contrario, tras el trasplante renal, en el mismo colectivo de enfermos se aprecia una diversificación del perfil apoproteico que es indicativa de alteraciones metabólicas también diversas. El análisis del patrón apoproteico nos permite concluir que la dislipemia del trasplante se produce como resultado de la combinación de un incremento en la síntesis hepática de apo B/VLDL con uno o varios defectos en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en apo B. Teniendo en cuenta esta gran variabilidad y que la combinación de estas alteraciones está determinada por la interacción entre factores genéticos y ambientales, es comprensible que hasta la fecha no haya podido identificarse un factor o conjunto de factores que expliquen satisfactoriamente las alteraciones lipídicas en el conjunto de enfermos trasplantados. En nuestros enfermos hemos apreciado alteraciones del metabolismo lipídico aun en ausencia de los principales factores de riesgo a los que se ha atribuido este tipo de dislipemia (persistencia de insuficiencia renal, proteinuria, tratamiento con betabloqueantes o diuréticos).

Estos datos no excluyen la posibilidad de que dichos factores, si están presentes, puedan agravar la dislipemia, pero indican la intervención de otras variables hasta ahora poco definidas. Es posible que las alteraciones en el metabolismo lipídico que sufren los enfermos trasplantados se deban, al menos en parte, al tratamiento inmunosupresor que reciben; sin

embargo, nosotros, al igual que en dos estudios previos^{17, 24}, no hemos podido apreciar una relación dosis dependiente entre ninguna de las variables lipídicas estudiadas y la dosis de glucocorticoides o la de ciclosporina.

En nuestra opinión, la clasificación de los enfermos en función de su patrón apoproteico tiene un interés tanto académico como práctico, ya que permite separar grupos con alteraciones metabólicas similares y analizar la influencia de diferentes factores de riesgo en cada grupo por separado. Es posible que un análisis de estas características permita definir con mayor exactitud cuáles son los factores determinantes de cada forma de dislipemia y orientar el tratamiento adecuado a cada caso.

Agradecimientos

El presente estudio ha sido parcialmente financiado mediante una beca FIS92/1312.

Bibliografía

1. Norbeck HE y Rossner S: Intravenous fat tolerance tests with intralipid in chronic renal failure. *Acta Med Scand* 211:69-74, 1982.
2. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, Baillod RA y Moorhead JF: Hyperlipidemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: the relative pathogenic roles of triglyceride production and triglyceride removal. *Clin Nephrol* 17:183-190, 1982.
3. Savdie E, Gibson JC, Crawford GA, Simons LA y Mahony JF: Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int* 18:774-782, 1980.
4. Chan MK, Persaud J, Varghese Z y Moorhead JF: Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 25:812-818, 1984.
5. Sentí M, Romero R, Pedro-Botet J, Pelegrí A, Nogués X y Rubies-Prat J: Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 38:353-357, 1992.
6. Attman PO, Alaupovic P y Gustafson A: Serum apolipoprotein profile of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 32:368-375, 1987.
7. Kasiske BL y Umen AJ: Persistent Hyperlipidemia in Renal Transplant Patients. *Medicine* 66:309-316, 1987.
8. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, Grevel J, Dunn J, Goldstein RA, Van Buren CT, Lewis RM y Kahan BD: Lipid abnormalities in cyclosporine-prednisone-treated renal transplanted recipients. *Transplantation* 48:37-43, 1989.
9. Cassader M, Ruiu G, Gambino R, Alemanno N, Triolo G y Pagano G: Lipoprotein-Apolipoprotein changes in renal transplant recipients: A 2-year follow-up. *Metabolism* 40:922-925, 1991.
10. Averna MR, Barbagallo CM, Sparacino V, Caputo F, Mancino C, Calabrese S y Notarbartolo A: Follow-up of lipid and apoprotein levels in renal transplant recipients. *Nephron* 58:255-256, 1991.
11. Murray T y Goldberg M: Chronic Interstitial Nephritis: Etiologic Factors. *Ann Int Med* 82:453-459, 1975.
12. Havel RJ, Eder HA y Bragdon JH: The distribution and chemical composition of ultracentrifugally separated lipoproteins in human sera. *J Clin Invest* 34:1345-1353, 1955.

A. SEGARRA y cols.

13. Fredrickson DS, Levy RI y Lees RS: Fat transport in lipoproteins. An integrated approach to mechanism and disorders. *New Engl J Med* 276:94-103, 1967.
14. Sociedad Española de Arteriosclerosis: Recomendaciones para la prevención de la arteriosclerosis en España. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1:1-9, 1989.
15. Attman PO y Alaupovic P: Lipid and Apolipoprotein Profiles of Uremic Dyslipoproteinemia. Relation to Renal Function and Dialysis. *Nephron* 57:401-410, 1991.
16. Norbeck HE y Carlsson LA: The Uremic dyslipoproteinemias: Its characteristics and relations to clinical factors. *Acta Med Scand* 209:489-503, 1991.
17. Segarra A, Chacón P, Martín y cols.: Serum lipoprotein(a) levels in patients with chronic renal failure. Evolution after renal transplantation and relationship with other parameters of the lipid metabolism. A prospective study. *Nephron* 1994 (en prensa).
18. Rubiés-Prat J, Romero R, Chacón P, Masdeu S, Griño Jy Caralps A: Apoprotein A and apoprotein B in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis and in renal graft recipients. *Nephron* 35:171-174, 1983.
19. Masdeu S, Rubiés-Prat J, Nubiola AR, Ras MR y Masana L: Colesterol-HDL, insuficiencia renal crónica y trasplante renal. *Med Clin (Barc)* 77:280-283, 1981.
20. Shoji T, Nishizawa Y, Nishitani H, Yamakawa M y Morii H: Impaired metabolism of high density lipoprotein in uremic patients. *Kidney Int* 41:1653-1661, 1992.
21. Jven J, Vilella E y Brunzell JD: Mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. La hiperlipemia como factor coadyuvante. *Med Clin (Barc)* 96:110-113, 1991.
22. Saku K, Reddy GS, Hynd BA y Kashyap ML: Renal handling of High-Density Lipoproteins by isolated perfused kidneys. *Metabolism* 33:432-438, 1984.
23. Peterson DR, Hjelle JT, Carone FA y Moore PA: Renal handling of plasma high density lipoprotein. *Kidney Int* 26:411-421, 1984.
24. Segarra A, Chacón P, Vilardell M y Plera LI: Cyclosporin and serum lipids in renal transplant recipients. *Lancet* 341:766, 1993.